

## Immunologie Teil 1:

1. „Kämpfst du noch, oder lebst du schon“ – Pathogene
2. „Eine feste Burg ist . . . unsere Haut“ – äußere Barrieren
3. „Schema F – von TOLLen PAMP’s“ – Rezeptoren angeborener Immunität
4. „Klonkriege mit Trilliarden – großer Varianz“ – Rezeptoren adaptiver Immunität
5. „Multikulti – oder auch ein bunter Haufen“ – Zellen des Immunsystems

- Schutz des Organismus
- Aufrechterhaltung der Homöostase

# Pathogene

## Pathogene/Antigene

### Bakterien

- Prokaryoten, teils aktive Bewegung
- Vielfältige Gestalt und Größen (0,1-700 Mikrometer)
- Können auf Körperoberflächen (auch Epithelien im Organismus), im Extrazellulärraum, im Cytosol und in Vesikeln einer Zelle leben
- Sporenbildner überleben unter Extrembedingungen
- Bestandteil der physiologischen Haut- und Darmepithelien (Kommensalen), wichtige Homöostasefunktion ( $10^{14}$  Bakterien bei  $10^{13}$  Körperzellen), wohl auch in der Lunge

### Viren

- Besteht meist nur aus Nukleinsäure innerhalb einer Proteinhülle (Capsid)
- Haben keinen eigenen Stoffwechsel, sind daher auf Vermehrung in Wirtszelle angewiesen, und nutzen deren Replikations- und Translationsapparat
- Müssen daher Cytosol erreichen

### Parasiten

- Meist größere Metazoen, aber auch Einzeller (Protozoen wie Plasmodium oder Toxoplasma)
- Uneindeutige Einteilung Makro- (größere Metazoen) und Mikroparasiten (neben Protozoen auch Bakterien, Viren ?)
- Ekto- und Endoparasiten (leben außerhalb (Mücke) und innerhalb des Wirts (Bandwurm))
- Inter- (Fuchsbandwurm) und intrazelluläre (Malaria) Endoparasiten
- Parasitoide häufig bei Insekten

## Pathogenitätsmechanismen

- Pathogen durch Vermehrung / Ernährung von Wirt, Immunreaktion oder toxische Substanzen
- Exotoxine (Toxin wirkt von außen auf Zelle) oder Endotoxine (Toxine sind Bestandteil der Pathogenoberfläche/Bakterienmembran)
- Obligate oder fakultative Pathogenität
- Antibiotika sind wirksam
  
- Pathogen durch lysogenen (in DNA des Wirts eingebaut, aber Zelle wird nicht lysiert) oder lytischen Zyklus (Wirtszelle produziert neue Viren und wird lysiert)
- Sind zusammen mit Viroiden, Virusoiden und Retroelementen die Gruppe subzellulärer Erreger
- Motor der Evolution ?
- Antibiotika unwirksam
  
- Pathogen durch Ausbeutung des Wirts
- häufig lange Vermeidung des Absterbens des Wirts
- Pathogenität eines Erregers für einzelne Spezies sehr unterschiedlich, abhängig vom Lebenszyklus des Parasiten

# Pathogene

## Pathogene/Antigene

### Pilze

- Eukaryoten, neben Tieren und Pflanzen eigenes Reich
- Vermehrung durch Sprossung und Sporenbildung
- Riesige Vielfalt in der Ökologie und Nutzung durch den Menschen (Penicilin, Molkereiprodukte etc)

### Toxine

Grobe Einteilung:

- Toxine, gebildet durch Pflanzen, Tiere, Bakterien, meist Proteine
- Toxine aus der Umwelt, chemische Verbindungen aller Arten

### Tumore

- Mutierte körpereigene Zellen, die die pathophysiologische Eigenschaft sich zu teilen und zu bewegen wiedergewonnen haben
- Bestehen meist aus wenigen Zellen, die den Tumor aufrechterhalten können, und vielen Progenitoren, die die Mikroumgebung bilden, aber leicht zu zerstören sind

## Pathogenitätsmechanismen

- Pathogen durch unterschiedliche Mykosen
- Einteilung pathogener Pilze in Dermatophyten, Hefe- (Spross)pilze und Schimmelpilze
- Oberflächliche (Candida, Dermatophyten) und systemische Mykosen (selten, nur bei Immunschwäche)

- Pathogen durch unterschiedlichste Mechanismen
- Toxinwirkung ist immer dosisabhängig
- „Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht's, daß ein Ding kein Gift sei.“ Paracelsus 1538

- Pathogen durch Verdrängung der Körpergewebe, dadurch Beeinflussung der physiologischen Funktionen der Organe bis zum Tod

## Äußere Barrieren

- Äußere und innere Körperoberflächen, die einen natürlichen Schutz bilden (Stichwort „Burgmauern“)
- Erste mechanische oder chemische Barrieren mit humoraler Abwehr außerhalb der Epithelzellen
- Physiologische mikrobiologische Flora bietet natürlichen Schutz

	Skin	Gut	Lungs	Eyes/nose/oral cavity
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions			
	Longitudinal flow of air or fluid		Movement of mucus by cilia	Tears Nasal cilia
Chemical	Fatty acids	Low pH	Pulmonary surfactant	Enzymes in tears and saliva (lysozyme)
		Enzymes (pepsin)		
	$\beta$ -defensins Lamellar bodies Cathelicidin	$\alpha$ -defensins (cryptdins) RegIII (lecticidins) Cathelicidin	$\alpha$ -defensins Cathelicidin	Histatins $\beta$ -defensins
Microbiological	Normal microbiota			

## PAMP's und PRR's

*(Rezeptoren eines Immunsystems)*

**PRR's**

**binden**

**PAMP's**

(regelhafte Muster von pathogenen Strukturen)

## Komplementsystem

- Begriff eingeführt von Paul Ehrlich 1890 lat: „complementum“ („Unterstützung“) für das Immunsystem
- Besteht aus über 60 verschiedenen Proteinkomponenten, die alle in der Leber gebildet werden (Akute Phase Proteine)
- Proteolytische Kaskade, bei der ein Spaltprodukt jeweils das nächste Vorläuferprotein (Zymogen) spaltet, meistens sind Serin-Proteasen beteiligt, wichtigstes gemeinsames Ziel ist die Bindung von möglichst viel C3b an Pathogene als zentrales Erkennungsmolekül.
- Nomenklatur:
  - größere Spaltprodukte haben immer das Suffix „b“, bleiben vor Ort und sind an weiterer Kaskade beteiligt
  - kleinere Spaltprodukte haben immer das Suffix „a“ (Achtung Ausnahme C2), diffundieren und wirken als Zytokine auf verschiedenste Weisen, unter anderem chemotaktisch und proinflammatorisch (C5a potentestes Anaphylatoxin)
- Aktivierung:
  - über PAMPs/PRR's
    - direkt an Pathogen (lectin pathway) oder
    - indirekt über IgM und IgG an Pathogen (classical pathway) oder
  - spontan (alternative pathway)
- Kann Pathogene durch Lyse mittels MAC Komplex direkt zerstören, weitaus wichtiger ist aber die Opsonierung durch C3b (Markierung und „schmackhaft machen“) der Pathogene, um deren Erkennung und Phagozytose zu unterstützen
- Durch C3b und C4b können markierte Immunkomplexe durch Erythrozyten in Milz entsorgt werden
- Antikörperbindung zusammen mit Komplementbindung ist stärkstes Signal für Phagozytose
- Vielfältige Regulation notwendig, da durch amplifikatorische Kaskade gefährlich für den Organismus, alle Körperzellen exprimieren inhibitorische Regulationsproteine für das Komplementsystem an ihrer Zelloberfläche
- Komplementsystem dient als genereller Gefahrensensor, auch für veränderte körpereigene Zellen, die durch veränderte Expression von regulatorischen Proteinen an der Zelloberfläche erkannt werden („missing self“-Prinzip / vergleiche Mechanismus der natürlichen Killerzellen über MHC I)

# PAMP's und PRR's

## Toll-like-Rezeptoren

- Nobelpreis Medizin 1995, Christiane Nüsslein-Volhard
- Extrazelluläre und endosomale TLR's bestehen aus N-terminaler extrazellulärer Leucin reicher Domain (LRR-repeats) zur Bindung von PAMP's / DAMP's und C-terminaler zytoplasmatischer TIR-Domain zur Wechselwirkung mit Adaptorproteinen, die über eine DEATH-Domain die weitere Signalkaskade einleiten
- Zytoplasmatische NLR's haben ebenfalls N-terminale LRR-repeats zur Bindung von PAMP's / DAMP's jedoch anstelle der TIR-Domain eine C-terminale CARD-Domain (NOD) oder Pyrin-Domain (NALP3) zur Wechselwirkung mit anderen Adaptorproteinen
- Können durch PAMP's aber auch DAMP's aktiviert werden, Aktivierung meist durch Dimerisierung
- TLR's Signalkaskade über Adaptorproteine Myd88 oder TRIF, Wirkung über Transkriptionsfaktoren NFκB oder IRF
- Einteilung:
  - TLR an der Zelloberfläche (TLR-1, 2, 4, 5, 6) / erkennen eher oberflächliche bakterielle Komponenten / Wirkung eher über Transkriptionsfaktoren NFκB für Komponenten der bakteriellen Abwehr und Zytokine
  - TLR in Endosomen (TLR-3, 7, 8, 9) / erkennen eher Abbauprodukte von Bakterien und Viren wie z.B. Nukleinsäuren / Wirkung eher über Transkriptionsfaktoren IRF für Komponenten der viralen Abwehr, vor allem Interferone
  - NLR (NOD like receptors) in Zytosol (NOD2, NOD2, NALP3), neben zytosolischen PAMP's (z.B. intrazelluläre Bakterien oder virale Nukleinsäuren) erkennen sie auch Asbest oder andere Silikate, können über Inflammation Caspase aktivieren, die Zytokinvorläuferproteine spaltet und aktiviert (IL-1β)
  - RLR (RIG-I like receptors) in Zytosol (RIG-I, Mda5, LGP2), erkennen zusätzlich virale Nukleinsäuren
- Existieren in Vertebraten und Invertebraten, scheinen eines der ältesten immunologischen Systeme zu sein
- TLR's wurden bei Säugern auch im Nervensystem gefunden, auf Neuronen und Gliazellen

# Antikörper / BCR

## Antikörper / BCR

- Nobelpreis Medizin 1972, Gerald M. Edelman, Rodney R. Porter
- Antikörper sind die Antigen-Rezeptoren der B-Zellen (B-cell receptor „BCR“), welche sowohl membrangebunden auf B-Zellen als auch löslich, sezerniert durch Plasmazellen, existieren
- Es gibt 5 verschiedene Isotypen von Antikörpern, welche auch als Immunglobuline bezeichnet werden: IgA, IgD, IgE, IgG und IgM, von denen alle in monomerer Form vorliegen, IgA jedoch meist als Dimer und IgM meist als Pentamer sezerniert werden.
- Antikörper bestehen aus 2 schweren (H-“heavy“) und 2 leichten (L-“light“) Proteinketten, die durch Disulfidbrücken kovalent miteinander verbunden sind. Jede H-Kette besteht immer aus 1 variablen ( $V_H$ ) Domäne und entweder 4 konstanten Domänen ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ ,  $C_{H4}$ ) bei IgE und IgM, oder 3 konstanten Domänen ( $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ ) bei IgA, IgD und IgG. Der Typ der H-Kette ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\mu$ ) definiert den Isotyp (A, D, E, G, M). Jede L-Kette besteht aus 2 Domänen ( $C_L$  und  $V_L$ ), von der es beim Menschen 2 Typen gibt,  $\kappa$  und  $\lambda$ . Jede Domäne hat eine charakteristische Tertiärstruktur, die Immunglobulinstruktur aus  $\beta$ -Faltblättern mit ca. 110 Aminosäuren. Die Quartärstruktur eines Antikörpers ähnelt einem Y. Die Verzweigung des Y bildet bei IgA, IgD und IgG eine Gelenkregion, die eine Flexibilität der Ketten ermöglicht. Zusätzlich sind bei den 5 Isotypen unterschiedliche Kohlenhydratreste gebunden.
- Die jeweils variablen Domänen einer H- und L-Kette ( $V_L$  und  $V_H$ ) bilden die Antigenbindungsstelle, von der jeder Antikörper folglich 2 besitzt. Jede variable Domäne besitzt 3 hypervariable Bereiche (auch „CDR“ complimentary determining region), in denen die Aminosäuren-Zusammensetzung stark variiert, die räumlich zusammenliegen und die vorwiegend über van der Waals und hydrophobe Kräfte das Epitop des Antigens in unterschiedlichsten räumlichen Strukturen binden. Der Rest der variablen Domäne wird als „framework-region“ bezeichnet und ist stark konserviert.
- Die hohe Variabilität der Antikörper wird durch somatische Rekombination von einzelnen Gen-Segmenten (V, D, J) erzeugt.
- Die Kraft der Bindung eines Antikörpers an ein einzelnes Epitop eines Antigens wird als Antikörperaffinität bezeichnet, die Kraft mit der ein Antikörper insgesamt einzelne (monovalent) oder mehrere (bivalent oder multivalent) Antigene binden kann, als Antikörperavidität (daher bei IgM als Pentamer am größten). Affinität wird im Laufe einer Immunantwort durch somatische Hypermutation (Affinitätsreifung) in B-Zell Follikeln optimiert.
- Das Fc Fragment (die C-terminalen Bereiche der beiden H-Ketten vor der „hinge“-Region) bildet die Bindungsstelle für verschiedenste Fc-Rezeptoren von Immunzellen mit unterschiedlichsten Effektormechanismen (Phagozytose, Komplementaktivierung, Degranulation, etc)
- Aktivierung und Signalkaskade erfordert Assoziation von  $Ig\alpha$  und  $Ig\beta$  Dimer mit ITAM-Sequenz um intrazelluläre Tyrosinkinase zu aktivieren. Letztlich endet die Signalkaskade durch Aktivierung der Transkriptionsfaktoren NF $\kappa$ B, NFAT und AP-1
- Auch B-Zell Rezeptor hat Co-Rezeptoren, z.B. Komplementrezeptor CR2 (aber auch Cd19, TAPA1) oder TLR, zusammen stärkstes Signal für Phagozytose.
- **Grundsätzliche Funktionen von Antikörpern: Neutralisierung / Opsonierung für Phagozytose und direkt zytotoxische Wirkung / Komplementaktivierung**
- Vorkommen und Funktionen der Isotypen:
- IgA: fast immer sezerniert, selten Monomer, vorherrschendes Immunglobulin in Körpersekreten (Tränen, Muttermilch) und den Schleimhäuten, dimere Form notwendig für Transport durch Schleimhautepithel, wichtiges Zusammenwirken mit physiologischer mikrobieller Flora.
- IgD: fast immer membranständig auf B-Zellen, immer Monomer, Expression vor allem bei initialer B-Zell Aktivierung
- IgE: fast immer sezerniert, immer Monomer, vorwiegend beteiligt an Parasitenabwehr, wichtige Komponente bei allergischen Reaktionen, Rezeptoren für Fc-Teil von IgE vor allem auf Basophilen und Mastzellen (führt zu Degranulierung)
- IgG: fast immer sezerniert, immer Monomer, vorherrschend bei späterer Immunantwort und Sekundärantwort, häufigstes Immunglobulin im Serum, als einzigstes Ig plazentagängig, Affinität von IgG ist meist größer (somatische Hypermutation = Affinitätsreifung) als IgM der frühen Immunantwort (hier höhere Avidität)
- IgM: sezerniert als Pentamer bei der frühen Immunantwort, fehlende Affinität wird durch Multivalenz und damit hohe Avidität kompensiert, membranständig als Monomer auf B-Zellen, verstärkte Expression bei B-Zell Aktivierung



## MHC

- Nobelpreis Medizin 1980, Baruj Benacerraf, Jean Dausset, George Davis Snell
- MHC-Proteine („major histocompatibility complex“), die auch als HLA (human leukocyte antigen) bezeichnet werden, sind Antigen-präsentierende Moleküle, welche beim Menschen in einem Genabschnitt (MHC-Komplex) auf Chromosom 6 codiert sind. Sie zeigen einerseits Polygenie (im humanen MHC gibt es für MHC-II 3 verschiedene Gene, HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR), zum anderen unterschiedlich ausgeprägten Polymorphismus (verschiedene Allele pro Gen, mehr als 800 bei HLA-DR). Die MHC Gene sind die Grundlage der Gewebeverträglichkeit und kennzeichnen jedes einzelne Individuum eindeutig.
- **Klassische MHC-Klasse I Moleküle** (aus den Genen HLA-A, HLA-B und HLA-C) bestehen aus einer extrazellulären  $\alpha$ -Kette mit einer Immunglobulindomäne ( $\alpha 3$ ), zwei nicht-Immunglobulin-Domänen ( $\alpha 2$  und  $\alpha 3$ ) und einer verankernden Transmembrandomäne sowie einem nicht kovalent gebundenen  $\beta 2$ -Mikroglobulin, hierbei bilden die  $\alpha 1$ - und  $\alpha 2$ -Domänen aus einer Kette den Peptid-bindenden Spalt mit  $\beta$ -Faltblättern als „Boden“ und  $\alpha$ -Helices als Wänden. Das gebundene Peptid wird vorwiegend durch sogenannte Ankerreste in speziell vorgeformten räumlichen Taschen fixiert, und darf eine gewisse Länge (8-10 Aminosäuren) und die Spaltenden nicht überschreiten.
- **Klassische MHC-Klasse II Moleküle** (aus den Genen HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR) bestehen aus zwei extrazellulären Ketten mit je einer Immunglobulindomäne ( $\alpha 2$  und  $\beta 2$ ), je einer nicht-Immunglobulin-Domäne ( $\alpha 1$  und  $\beta 1$ ), und je einer verankernden Transmembrandomäne, hierbei bilden die  $\alpha 1$ - und  $\beta 1$ -Domäne aus zwei Ketten den Peptid-bindenden Spalt mit  $\beta$ -Faltblättern als „Boden“ und  $\alpha$ -Helices als Wänden. Das gebundene Peptid wird vorwiegend durch sogenannte Ankerreste in speziell vorgeformten räumlichen Taschen fixiert, und kann ganz unterschiedliche Längen haben, und über die Spaltenden hinausragen.
- Darüber hinaus gibt es vielfältige andere MHC-Klasse I ähnliche Moleküle, die entweder ebenfalls im MHC-Komplex codiert sind (z.B. aus den Genen HLA-E, HLA-F, HLA-G und MIC), oder auch vollständig andere Lokalisationen haben (CD1a-e) die jedoch zumeist gänzliche andere Funktionen wahrnehmen (z.B. MIC aktiviert NK-Zellen unter Stress, CD1 Moleküle präsentieren Lipid-Antigen).
- MHC Klasse I und II Moleküle präsentieren gebundene Antigene für den T-Zell Rezeptor (TCR) auf T-Zellen, hierbei präsentiert MHC I Antigene für CD-8 Korezeptor positive cytotoxische T-Zellen und dient darüber hinaus als wichtiges negativ regulierendes Signal für NK Zellen, wohingegen MHC II Antigene für CD-4 Korezeptor positive „Helfer“-T-Zellen präsentiert. MHC-Klasse I und II Moleküle sind nur mit gebundenem Antigen dauerhaft stabil
- MHC Klasse I Komplexe finden sich auf der Zelloberfläche fast aller Körperzellen, sie präsentieren dort cytosolische und nukleäre Antigene (z.B. zelleigene oder durch Virus eingeführte Antigene), die über cytosolische Proteasomprozessierung gewonnen, über den TAP-Transporter ins Endoplasmatische Retikulum gebracht und dort mithilfe eines Chaperon-Komplexes auf die MHC-Moleküle geladen werden
- MHC Klasse II Komplexe finden sich vorwiegend auf der Zelloberfläche Antigen präsentierender Zellen, sie präsentieren dort endozytierte oder intraendosomale Antigene, die lysosomal gespalten wurden, und anschließend kontrolliert durch „Ii“ und „CLIP“ sowie den HLA-DM Komplex auf die MHC-II-Moleküle geladen werden
- Eine Kreuzpräsentation ist grundsätzlich möglich, so können cytosolische Antigene auch auf MHC-II Komplexe gelangen und extrazelluläre oder endosomale Antigene auch den MHC-I Komplex erreichen.
- Wie bei der variablen Antigenbindungsstelle bei Antikörpern gibt es auch beim Peptid-bindenden Spalt der MHC hypervariable Regionen mit einer großen Varianz in der Aminosäuren-Zusammensetzung
- Zu den MHC-Klasse III Molekülen gehören unter anderem einige Komplementfaktoren und Zytokine

## TCR

- Nobelpreis Medizin 1996, Peter Doherty, Rolf Zinkernagel
- Der T-Zellrezeptor TCR besteht aus 2 Proteinketten, entweder einem  $\alpha$ : $\beta$ -Dimer oder einem  $\gamma$ : $\delta$ -Dimer
- Der  $\alpha$ : $\beta$ -TCR ist der häufigste TCR in der adaptiven Immunantwort (ca. 95% der T-Zellen), wohingegen der  $\gamma$ : $\delta$ -TCR auf speziellen T-Zellen (ca. 5%) exprimiert wird.
- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -Kette enthalten jeweils eine variable und eine konstante Domäne, wobei beim  $\alpha$ : $\beta$ -TCR alle ( $V\alpha$ ,  $V\beta$ ,  $C\beta$ ) bis auf  $C\alpha$  Immunglobulinomänen sind, und beide Ketten mit einer Transmembrandomäne verankert sind. Stabilisiert wird der  $\alpha$ : $\beta$ -TCR durch eine kovalent verknüpfte Disulfidbrücke sowie einige Kohlenhydratseitenketten. Der TCR existiert nur in membranständiger Form (vergleiche BCR).
- Die beiden variablen Domänen  $V\alpha$  und  $V\beta$  bilden zusammen die antigenbindende Stelle, wovon jeder  $\alpha$ : $\beta$ -TCR folglich nur 1 besitzt. Jede der beiden variablen Domänen besitzt 3 CDR's ( $1\alpha$ ,  $2\alpha$ ,  $3\alpha$ , und  $1\beta$ ,  $2\beta$ ,  $3\beta$ ) sowie eine zusätzliche hypervariable Schleife HV4 in der  $V\beta$ -Domäne. Den direkten Kontakt zum durch MHC-Moleküle präsentierten Antigen haben vor allem  $3\alpha$  und  $3\beta$ , wohingegen die anderen CDR's vor allem an der MHC-Erkennung (MHC-Restriktion) beteiligt sind.
- Die hohe Variabilität der  $\alpha$ : $\beta$ -TCR wird wie beim BCR durch somatische Rekombination von einzelnen Gen-Segmenten (V, D, J) erzeugt.
- Die Bindung eines  $\alpha$ : $\beta$ -TCR an einen Antigen:MHC Komplex hat geringe Affinität und ist weit weniger spezifisch als beim BCR (mehrere  $\alpha$ : $\beta$ -TCR binden dasselbe Antigen, und ein  $\alpha$ : $\beta$ -TCR kann mehrere Antigene erkennen).
- Ein  $\alpha$ : $\beta$ -TCR muss zur Aktivierung zusätzlich zum Antigen auch noch das passende MHC-Molekül erkennen, und benötigt eine Bindung des entsprechenden CD4- oder CD8-Korezeptors an das MHC-Molekül
- CD4 besteht aus einer Proteinkette von 4 Immunglobulin-ähnlichen Domänen D1 bis D4, wobei D1 und D2 an die  $\beta$ 1- und  $\beta$ 2-Domäne des MHC-II binden, CD8 besteht aus 2 ähnlichen Proteinketten mit je einer Immunglobulin-ähnlichen Domäne CD8 $\alpha$  und CD8 $\beta$ , die als Disulfid-verknüpfter Dimer an die  $\alpha$ 2- und  $\alpha$ 3-Domäne von MHC-I binden, all dies wird als MHC-Restriktion bezeichnet.
- Neben den Korezeptoren CD4 und CD8 müssen zur T-Zellaktivierung auch noch andere Korezeptoren binden, einer der wichtigsten ist CD28, der an B7.1 (CD80) oder B7.2 (CD86) Moleküle bindet, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden. Hier greift über die kompetitive Bindung des CTLA-4 Rezeptors von regulatorischen T-Zellen ein wichtiger Kontrollmechanismus
- Zur Initialisierung des intrazellulären  $\alpha$ : $\beta$ -TCR-Signals ist eine Oktamer-Bildung notwendig über polare Wechselwirkungen von CD3 $\delta$ / $\epsilon$ , CD3 $\gamma$ / $\epsilon$ , CD247 $\zeta$ / $\eta$  oder CD247 $\zeta$ / $\eta$  sowie TCR- $\alpha$ : $\beta$ , der dann über verschiedene Tyrosinkinasen und Second-Messenger-Systeme letztendlich zusammen mit dem CD28 Signal die Transkriptionsfaktoren NF $\kappa$ B, NFAT, Oct1 und AP-1 aktiviert.
- $\gamma$ : $\delta$ -TCR's können Antigene auch ohne MHC binden und erkennen und sind an der Erkennung von MHC ähnlichen Molekülen beteiligt

# Leukozyten

## Nicht Leukozytäre Blutbestandteile

- Hierzu gehören neben vielen Blutplasmabestandteilen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und die für die Gerinnung notwendigen Blutplättchen (Thrombozyten).
- Blut enthält über 90% Wasser, und ca. 7% lösliche Proteine, hier bildet Albumin mit mehr als 50% den Hauptanteil. Andere wichtige Bestandteile sind Proteine des Immunsystems (Antikörper, Komplementfaktoren, lösliche PRR's etc) oder des Gerinnungssystems wie Fibrinogen, sowie Elektrolyte, Nährstoffe und anderes.
- Nach Zentrifugation kann man die zellulären von den löslichen Bestandteilen (Plasma) des Blutes trennen, hierbei bilden die Erythrozyten mehr als 99% des zellulären Bestandteils, der auch als Hämatokrit bezeichnet wird, und zwischen 40-50% ausmacht.
- Die Anzahl sowie auch die Lebensdauer der Erythrozyten ist bei Säugetieren sehr unterschiedlich und variiert teils um mehr als 100%, wohingegen deren Größe und der Hämatokrit recht einheitlich erscheint.
- Erythrozyten sind kernlose Zellen, die über das eisenhaltige Protein Hämoglobin den Sauerstoff im Blut transportieren. Hierbei sind die Sauerstofftransportproteine im Tierreich sehr unterschiedlich, wie die Hämyerthrin- und Hämocyanin-Familien zeigen.
- Thrombozyten werden von Megakaryozyten als ebenfalls kernlose Zellen noch im Knochenmark „abgeschnürt“, welche im Rahmen der Blutgerinnung eine entscheidende Funktion innehaben. Sie enthalten in ihren Zellgranula wichtige Botenstoffe wie z.B. PDGF, mit denen sie die Gerinnungskaskade in Gang setzen, eine proteolytische Kaskade ähnlich der Komplementaktivierung, die über Thrombinbildung letztlich die Entstehung von Fibrin aus plasmatischem Fibrinogen katalysiert, welches eines der zentralen Elemente der Hämostase (Blutgerinnung) darstellt.

## Leukozytäre Blutbestandteile

- Die Leukozytären Blutbestandteile machen weniger als 1% am gesamten Zellvolumen des Blutes aus. Sie sind sämtlich Zellen des Immunsystems mit den großen Hauptgruppen Lymphozyten (25-40%) und Granulozyten (60-75%). Von den Granulozyten sind mehr als 90% neutrophil. Monozyten sind im Blut eher selten mit 1-2%, da sie meistens schnell in Körpergewebe einwandern und dort zu Makrophagen ausdifferenzieren.
- Die normale Zirkulation der Leukozyten erfolgt durch den Blutkreislauf, den sie einerseits im Knochenmark verlassen und auch wieder erreichen können, den sie andererseits aber auch in den Geweben verlassen können, um dort entweder lange Zeit zu verharren (Makrophagen) oder aber über das Lymphsystem und z.B. den in das venöse System mündenden Ductus Thoracicus wieder in die Blutzirkulation einzutreten.

# Leukozyten

## Granulozyten

Zirkulierend in Blutgefäßen eher runde Zellform, nach Einwanderung in Gewebe amöboide Form und Fortbewegung unter Pseudopodienbildung • einfach bis mehrfach segmentierter Kern • Granula zur externen Sekretion oder Phagolysosombildung • vorwiegend chemotaktische Migration • alle Granulozyten haben Fähigkeit zur Phagozytose, deren Rolle aber unterschiedlich gewichtet ist • inflammatorische Beteiligung durch Phagozytose oder Sekretion von granulären mikrobiziden Proteinen sowie vielfältige Signalmoleküle in Form von Lipidmediatoren (Leukotriene und Prostaglandine) oder Zytokinen (Interleukine, Chemokine, Wachstumsfaktoren)

## Neutrophile

Enthalten segmentierten Kern mit 3-5 Segmenten • enthalten primäre Granula (Defensine, Lysozym) und sekundäre Granula (Kollagenasen) • speichern Glykogen, um auch in sauerstoffarmen Gebieten wie Nekrosen aktiv sein zu können • meist erste Immunzellen am Ort des inflammatorischen Geschehens • können eine große Bandbreite an Pathogenen durch Phagozytose und in den Granula enthaltene Substanzen wirksam vernichten („Fressen und töten !“) • neben dem im Blut zirkulierenden Pool an Neutrophilen gibt es auch noch einen Pool an Zellen die temporär an Endothelien haften, sowie einen etwa 10mal größeren Reservepool im Knochenmark, so daß im Fall einer inflammatorischen Reaktion schnell ausreichend Zellen zur Verfügung stehen • neuere Ergebnisse zeigen Mechanismus der „neutrophil extracellular traps“ – NET, bei dem durch Freisetzung der DNA und anderer Substanzen die Pathogene in einem „Netz“ gefangen werden • Neutrophile mit internalisiertem Pathogen werden häufig selbst wieder durch Makrophagen phagozytiert, da sie nach Granulasekretion und/oder Phagozytose schnell apoptotisch werden (Eiterbildung)

## Eosinophile

Wichtig in der Abwehr von Helminthen und anderen extrazellulären Parasiten • bekämpfen Pathogen vorwiegend durch Sekretion aus Granula mit mikrobiziden Proteinen (z.B. MBP „major basic protein“, Peroxidasen) • starke Stimulation durch Bindung des Fc-Rezeptors an mit IgE markierte Pathogene • werden unter anderem durch Mastzellen ins Gewebe rekrutiert und üben auch einen direkten Einfluß auf Mastzellen aus, zur Kooperation in der Pathogenbekämpfung (Negativfolge: beteiligt an allergischen Reaktionen) • Funktion als Antigenpräsentierende Zelle möglich mit anschließender Stimulation einer B-Zell unterstützenden T-Zellantwort

## Basophile

Rolle nicht endgültig geklärt, ähnelt wohl der von eosinophilen Granulozyten bei der Helminthenabwehr sowie anderer Parasiten • **werden auch durch Mastzellen ins Gewebe rekrutiert und reagieren wie diese stark durch Bindung des Fc-Rezeptors an IgE** • **enthalten wie die Mastzellen Granula mit Histamin, Serotonin und Heparin** • **sind mit Mastzellen wichtige Mediatoren der allergischen Sofortreaktion**

## Mastzellen

Doktorarbeit von Paul Ehrlich • befinden sich vorwiegend im Gewebe an äußeren Barrieren (Haut, Schleimhaut), dort vor allem rund um Blutgefäße und Nerven • **enthalten wie Basophile Granula mit Histamin, Serotonin und Heparin** • **reagieren stark bei Bindung von Antigenen an IgE, welches bereits an Fc-Rezeptor (FcεRI) gebunden ist, vor allem durch Degranulation und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine** • **wichtigste Mediatoren der allergischen Sofortreaktion** • entstanden wahrscheinlich als sofortige Reaktion auf Helminthen und andere Parasiten •

# Leukozyten

## Monozyten

- ❖ **Antigenpräsentierende Zelle** • Monozyten fast ausschließlich in Blutzirkulation zu finden • größte Leukozyten im Blut mit nierenförmigem Kern • reifen im Gewebe zu Makrophagen, können aber auch schon vor Differenzierung phagozytieren
- ❖ wandern bei Inflammation kurz nach den neutrophilen Granulozyten in das inflammatorische Gewebe durch chemotaktische Migration ein (z.B. durch C3a und C5a) • unter Umständen Differenzierung auch in Dendritische Zellen möglich • Milz ist wichtiger Reservepool um bei inflammatorischer Reaktion schnell genug Zellen rekrutieren zu können (vergleiche Neutrophile) • besondere Bedeutung bei der Abwehr intrazellulärer Erreger, hier ist eine Unterstützung durch T-Zellen ( $T_H1$ -Zellen) wichtig

## Makrophagen

- ❖ **Antigenpräsentierende Zelle** • reifen im Gewebe aus eingewanderten Monozyten aus • chemotaktische Migration im Gewebe (unter anderem C3a und C5a)
- ❖ Mit den Neutrophilen Granulozyten zusammen bilden Makrophagen die wichtigste phagozytotische Zellfraktion des Immunsystems • innerhalb von Stunden kann ein Makrophage durch internes Membranrecycling Strukturen aufnehmen, die mehr als das Doppelte seiner Zelloberfläche ausmachen, in einem einzigen Phagozytosevorgang können bis zu 50% seiner Plasmamembran endozytiert werden • wandern wie Dendritische Zellen nach Phagozytose eines Pathogens und Prozessierung des Antigens zum nächstgelegenen lymphatischen Gewebe und präsentieren dort das Antigen auf MHC II Molekülen zusammen mit anderen costimulierenden Faktoren wie CD80/86 oder CD40 • Makrophagen befinden sich aber auch permanent in lymphatischen Geweben um dort durch Phagozytose Pathogene oder Zellreste direkt zu entfernen • besondere Bedeutung bei der Abwehr intrazellulärer Erreger, hier ist eine Unterstützung durch T-Zellen ( $T_H1$ -Zellen) wichtig • Bedeutung aber auch bei Gewebsumbau (Wundheilung, Osteoklasten) sowie Entwicklung (Mikroglia bei der Neurogenese) • können das Überleben naiver B-Zellen aber auch die B-Zell Aktivierung unterstützen • beteiligt an T-Zell Selektion im Thymus • Durch ihre Rolle in der Milz bei der Beseitigung der Erythrozyten spielen Makrophagen eine wichtige Rolle beim Eisenstoffwechsel
- ❖ Unterscheidung zu Dendritischen Zellen schwierig, wahrscheinlich ist die Funktion der Makrophagen neben der Beseitigung apoptotischer Körperzellen eher die Phagozytose und anschließende phagolysosomale Zerstörung der Pathogene als die Präsentation prozessierter Antigene des Pathogens auf MHC II Komplexen in lymphatischen Organen, was eher Dendritischen Zellen als Hauptfunktion zugeordnet wird
- ❖ vielfältige Namen in unterschiedlichen Geweben (z.B. Kupffer-Zellen in der Leber, Alveolarmakrophagen in der Lunge, oder Osteoklasten im Knochen (bei letzteren ist durch Fusion der Makrophagen sogar ein Synzytium als mehrkernige Riesenzelle möglich), oder an unterschiedlichen Positionen in einem Organ (subsinoidale Makrophagen und medulläre Sinusmakrophagen im Lymphknoten) • Gewebe-residente Makrophagen (Histiozyten) können Monate oder Jahre lang an Ort und Stelle verbleiben • Makrophagen finden sich sogar in der Muttermilch wo sie Lysozym sezernieren • Mikroglia im ZNS ähneln in ihrer Funktion stark den Makrophagen und haben wie diese mesodermalen Ursprung
- ❖ Makrophagen-artige amöboide Phagozyten sind sowohl in Invertebraten wie auch Pflanzen entdeckt worden, was eine sehr alte konservierte Funktion dieser Zellen vermuten lässt • Makrophagen scheinen auch an der Regeneration von Körperteilen bei Echsen beteiligt zu sein

# Leukozyten

## Dendritische Zellen

- ❖ Antigenpräsentierende Zelle • Nobelpreis Ralph M. Steinman 2011
- ❖ haben Phagozytosefähigkeit, jedoch nehmen sie viele gerade lösliche Antigene durch den Vorgang der Makropinozytose auf • sehr wichtige Vermittler zwischen angeborenem und adaptiven Teil des Immunsystems • produzieren große Mengen an Zytokinen unter anderem zur Information des Immunsystems über Ort, Art und Stärke der Infektion
- ❖ unreife Dendritische Zellen wandern in nahezu alle Körpergewebe ein, und werden teils zu langfristigen residenten Zellen (z.B. Langerhans-Zellen in der Epidermis), die ständig cytoplasmatische Ausläufer in Bewegung halten und diese teils auch durch die Zell-Zell-Verbindungen (z.B. tight junctions) der Epithelgewebe strecken, um Antigene zu entdecken • können über exogenen oder endogenen Weg Antigene nahezu aller Pathogene präsentieren, und haben die Fähigkeit zur Kreuzpräsentation • erst nach Aufnahme und mit Prozessierung eines Antigens reifen die Dendritischen Zellen auf dem Weg zu Lymphatischen Geweben aus, hierbei verlieren sie an Phagozytosefähigkeit und verstärken die Expression von Antigen-MHC Komplexen sowie costimulatorischen Molekülen wie z.B. CD80 und CD86 • Verbleib in den Körpergeweben durch Chemokinrezeptoren CCR1, CCR2 und CCR5, Auswandern in Lymphgefäße durch CCR7, der auf dortigem Endothel die Chemokine CCL19 und CCL21 bindet • in den sekundären lymphatischen Geweben präsentieren Sie dann Antigene an alle Arten von T-Zellen, die sie durch CCL18 anlocken • Auch unter physiologischen Bedingungen findet eine ständige Migration von Dendritischen Zellen zwischen Körpergeweben und lymphatischen Organen statt, hier fehlt bei der Präsentation körpereigener Antigene jedoch die Expression costimulatorischer Moleküle, eine wichtige Grundlage der Vermeidung von Autoimmunität • während der Migration verändern sie ihre Morphologie (dendritische Form in Körpergeweben, Faltenform in Lymphzirkulation)
- ❖ sind beteiligt an Selektion von T-Zellen im Thymus, sowie an der Aktivierung von B- und NK-Zellen • sind wichtig für die Toleranz gegenüber fetalem Gewebe in der Schwangerschaft • Abgrenzung zu Makrophagen schwierig, unreife Dendritische Zellen können scheinbar auch zu Makrophagen ausdifferenzieren • sehr heterogene Gruppe mit vielen immer noch nicht eindeutig geklärten Subpopulationen, grundsätzliche Unterscheidung in:
  - Konventionelle Dendritische Zelle: Herkunft wahrscheinlich aus der myeloiden Reihe, Hauptfunktion ist Antigenpräsentation an T-Zellen
  - Plasmacytoide Dendritische Zelle: kleinere Subpopulation mit Herkunft wahrscheinlich aus der lymphoiden Reihe, bildet im Rahmen von Virusinfektionen große Mengen an Interferonen

## Follikuläre Dendritische Zellen

keine Antigenpräsentierende Zelle • Herkunft nicht aus hämatopoetischer Stammzelle, jedoch mesenchymaler Ursprung • befinden sich ausschließlich in B-Zell-Follikeln • versorgen dauerhaft B-Zellen in den Keimzentren sekundärer lymphatischer Organe mit Antigenen, indem sie diese durch Fc- und Komplement-Rezeptoren als Antigen-Antikörperkomplexe dauerhaft binden • Antigen-Antikörper-Komplexe (Immunkomplexe) werden an dendritischen Ausläufern als Iccosomen gebildet und langfristig „archiviert“ • sind Grundlage für die Bildung von Memory-B-Zellen • sind wichtig bei der Organisation der Keimzentren in sekundären Follikeln unter anderem durch Chemokin CXCL13

# Leukozyten

## B-Zellen

- ❖ Antigenpräsentierende Zelle • B-Zellen entstehen im Knochenmark und werden auch dort auf Reaktion gegen körpereigene Antigene selektiert.
- ❖ im Blut zirkulierende reife jedoch naive (nicht aktivierte) B-Zellen exprimieren sowohl IgD als auch IgM als monomere hochspezifische B-Zell-Rezeptoren einer einzigen Spezifität auf ihrer Oberfläche mit einer möglichen Diversität von bis zu  $10^{13}$  verschiedenen Spezifitäten an B-Zellen insgesamt • B-Zellen zirkulieren über das Blutgefäßsystem zu den sekundären lymphatischen Organen, durchwandern dort die speziellen B-Zell-Bereiche auf der Suche nach Antigenen (z.B. B-Zell Follikel im Lymphknoten) und verlassen diese anschließend über die efferenten Lymphgefäße, um erneut zu rezirkulieren • ohne Antigenkontakt überleben B-Zellen nur einige Tage • Im Gegensatz zum T-Zell-Rezeptor erkennt der B-Zell-Rezeptor Antigene in ihrer nativen nicht prozessierten Form, so daß Antigene die B-Zelle in den sekundären lymphatischen Organen auf verschiedenen Wegen erreichen kann (lösliche Antigene über die Lymphe, Weiterreichung durch subkapsuläre Sinusmakrophagen oder medulläre Dendritische Zellen etc.).
- ❖ Durch Antigenkontakt der B-Zell-Rezeptoren sowie verschiedene Zusatzsignale (gleichzeitige Bindung des Komplementrezeptors, PRR's wie TOLL-like Rezeptoren oder Stimulierung durch T-Zellen) können B-Zellen aktiviert werden, verbleiben dann zunächst in den B-Zell-Bereichen der sekundären lymphatischen Organe, und differenzieren durch klonale Expansion in der Folge zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen aus, die dann kurzfristig (Verbleib meist in lymphatischem Organ) aber auch lebenslang (Verbleib meist im Knochenmark), die Immunglobuline aller 5 Isotypen sezernieren • Im Laufe der Immunantwort wird zunächst IgM produziert, und später (durch T-Zell unterstützten „Klassenwechsel“) vor allem IgA, IgG und IgE, abhängig unter anderem von Körperregion und Gewebetyp • ein Teil der B-Zellen wird (ebenfalls T-Zell abhängig) zu langlebigen Memory-B-Zellen, die bei erneutem Antigenkontakt sehr schnell eine Immunantwort auslösen • Die Aktivierung der B-Zelle kann bei bestimmten Antigenen (z.B. Polysaccharide) schon durch ausreichende meist polyvalente Bindung an die B-Zell-Rezeptoren und anschließende Quervernetzung erfolgen, benötigt bei anderen Antigenen (z.B. Epitope von Proteinen) jedoch Zusatzsignale, welche entweder durch Bindung zusätzlicher Rezeptoren (z.B. CR2 und TLR's) erfolgen kann, oder aber durch Internalisierung des Antigens, Prozessierung und anschließende Präsentation auf MHC-II-Komplexen an CD4-T-Zellen (wahrscheinlich zunächst  $T_H2$ -Zellen, die nach Aktivierung zu  $T_{FH}$ -Zellen differenzieren, die die Affinitätsreifung durch somatische Hypermutation in den Keimzentren unterstützen), hierbei müssen die Epitope des Antigens, welche B-Zell- und T-Zell Rezeptor erkennen, nicht identisch sein.
- ❖ Man unterscheidet B2-Zellen, die wie oben beschrieben, hochspezifische B-Zell-Rezeptoren exprimieren und erst im Rahmen einer Immunantwort zu sezernierenden Plasmazellen differenzieren, von B1-Zellen, die vor allem in den Körperhöhlen sitzen (Pleural- und Peritonealraum) und ständig natürliche und unspezifische Antikörper vor allem gegen Kohlenhydrat- und Lipidantigene sezernieren.

# Leukozyten

## T-Zellen

T-Zellen entstehen im Knochenmark, wandern von dort als unreife Zellen in den Thymus und werden dort als Thymozyten zuerst durch positive Selektion auf den passenden MHC-Komplex geprüft (positiv nur bei mittlerer Affinität), und danach durch negative Selektion auf die Reaktion gegen körpereigene Antigene (AIRE ermöglicht Thymuszellen die Expression fast aller körpereigenen Antigene) • nur etwa 1-2% aller Thymozyten überlebt den Selektionsprozess und wird in der Folge entweder zu einem CD4-Korezeptor tragenden oder CD8-Korezeptor tragenden Lymphozyten (CD4-T-Zelle / CD8-T-Zelle), wobei ein kleiner Teil der selektierten Zellen weder CD4 noch CD8 exprimiert und zu NKT-Zellen wird, die hauptsächlich an der Erkennung von Lipidantigenen über CD1-Moleküle beteiligt sind • CD4-, CD8-T-Zellen und NKT-Zellen exprimieren einen T-Zell-Rezeptor aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Kette ( $\alpha$ : $\beta$ -TCR), mit einer möglichen Diversität des spezifischen  $\alpha$ : $\beta$ -TCR (nur bei CD4- und CD8-T-Zellen) von etwa  $10^{18}$  • ein kleiner Teil der Thymozyten trägt einen T-Zell-Rezeptor mit einer  $\gamma$ - und einer  $\delta$ -Kette ( $\gamma$ : $\delta$ -TCR), dessen Funktion eine MHC-Komplex unabhängige Antigenerkennung zu sein scheint ( $\gamma$ : $\delta$ -T-Zellen finden sich z.B. als intraepitheliale T-Zellen vor allem zwischen den Darmepithelzellen) •  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zellen zirkulieren über das Blutgefäßsystem zu den sekundären lymphatischen Organen, durchwandern dort die speziellen T-Zell-Bereiche auf der Suche nach Antigenen (z.B. Paracortex im Lymphknoten) und verlassen diese anschließend über die efferenten Lymphgefäße, um erneut zu rezirkulieren • ohne Antigenkontakt überleben  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zellen nur einige Tage • Im Gegensatz zum B-Zell-Rezeptor erkennt der  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zell-Rezeptor Antigene nur in ihrer prozessierten Form, präsentiert auf MHC-Komplexen von Antigen-präsentierenden Zellen (MHC-Restriktion) • Hierbei erkennen von den  $\alpha$ : $\beta$ -T-Zellen die CD8-T-Zellen Antigene präsentiert auf MHC-I-Komplexen, und die CD4-T-Zellen Antigene präsentiert auf MHC-II-Komplexen • Nach Antigenerkennung eines T-Zell-Rezeptors erfolgt die Aktivierung und klonale Expansion nur bei gleichzeitiger Bindung von costimulatorischen Molekülen der Antigenpräsentierenden Zelle wie z.B. CD80/CD86 oder CD40 • CD8-T-Zellen werden durch Aktivierung zu zytotoxischen T-Zellen, die in der Peripherie Körperzellen zerstören, die das entsprechende Antigen auf ihrer Oberfläche auf MHC-I-Komplexen exprimieren (vor allem bei Virusinfektionen) • CD4-T-Zellen werden durch Aktivierung und verschiedene Zytokin-Signale der Antigenpräsentierenden Zelle entweder zu regulatorischen T-Zellen (beachte CTLA-4 Expression statt CD28) mit verschiedenen Subpopulationen („natürliche“  $nT_{reg}$  für Selbsttoleranz und „induzierbare“  $iT_{reg}$  für Immunreaktionskontrolle) oder aber verschiedenen Unterklassen von T-Helferzellen, die unterstützende Funktionen bei verschiedenen Immunreaktionen ausüben

### Hauptfunktionen der T-Helferzellen

CD4-T<sub>H</sub>1-Zellen unterstützen Makrophagen bei der Vernichtung von intrazellulären Erregern, aber auch zytotoxische T-Zellen und NK-Zellen

CD4-T<sub>H</sub>2-Zellen unterstützen B-Zellen bei der initialen Aktivierung und sind wichtig bei der Parasitenabwehr durch Einleitung eines Immunglobulin-Klassenwechsels zu IgE, eventuell Ausdifferenzierung zu CD4-T<sub>FH</sub>

CD4-T<sub>H</sub>17-Zellen unterstützen Neutrophile Granulozyten bei der frühen Immunabwehr an äußeren Barrieren durch verstärkte Aktivierung von deren mikrobiziden Systemen

CD4-T<sub>FH</sub>-Zellen unterstützen B-Zellen bei der Ausdifferenzierung zu Plasmazellen in den Keimzentren der B-Zell-Follikel und leiten einen Immunglobulin-Klassenwechsel von frühem IgM zu IgA, IgG und IgE ein

Ein Teil der aktivierten T-Zellen wird zu Memory-T-Zellen, die wiederum verschiedene Subpopulationen bilden (effector memory- und central memory-T-cells)



# Leukozyten

## NK-Zellen

NK-Zellen entstehen im Knochenmark innerhalb der lymphoiden Reihe, womit sie den Lymphozyten zugeordnet werden, sie sind vor allem an der Erkennung von z.B. durch Viren oder Tumoren veränderten Körperzellen und deren Vernichtung beteiligt

NK-Zellen besitzen keinen hochspezifischen Antigen-Rezeptor, stattdessen eine Vielzahl von Rezeptoren, die entweder aktivierend (z.B. NKp44 oder NKp46 für virales Hämagglutinin) wirken, oder inhibierend (KIR-2DL oder KIR-3DL für HLA-A, B, C oder CD94 und NKG2A für HLA-E), je nach dem Ligand auf der Zielzelle, hierbei sind jedoch viele der Liganden von NK-Rezeptoren noch unbekannt

Eines der wichtigsten inhibitorischen Signale geht von der Bindung von NK-Zell Rezeptoren der KIR-Familie an MHC-I-Komplexe aus, die in physiologischem Zustand von jeder Körperzelle exprimiert werden, und im Falle einer Virusinfektion häufig runterreguliert werden („missing-self“-Prinzip, vergleiche regulatorische Proteine des Komplementsystems), so daß ein dadurch versagendes CD8-T-Zell/MHC-I System durch die NK-Zellen kompensiert werden kann, indem diese durch ausbleibende inhibitorische Signale aktiviert werden und durch Sekretion zytotoxischer Granula die veränderten Körperzellen unmittelbar vernichten können. Insgesamt entscheidet das Überwiegen entweder der aktivierenden oder der inhibierenden Signale der entsprechenden Rezeptoren, ob eine NK-Zelle zytotoxisch aktiv wird, oder nicht

Zu den sezernierten zytotoxischen Granula zählen vor allem Perforine, Granzyme, Fas-Ligand und TRAIL, die auf verschiedenen Wegen die Apoptose der Zielzelle auslösen können („Mehrfache Absicherung“ der Wirkung). Die Sekretion erfolgt gerichtet, um Nachbarzellen zu schonen. Desweiteren schützen sich die NK-Zellen selbst vor den zytotoxischen Granula durch Expression einer Vielfalt von Enzymen, die die zytotoxischen Proteine inaktivieren können

An der Aktivierung der NK-Zellen sind Dendritische Zellen in lymphatischen Organen beteiligt, der Mechanismus ist noch nicht vollständig verstanden

Sie exprimieren keinen CD3-Korezeptor Komplex, der für die Signalkaskade der T-Zellen essentiell ist, ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu NKT-Zellen

Es scheint zwei Subpopulationen von NK-Zellen zu geben, eine, die die klassische zytotoxische Funktion wahrnimmt, und eine andere, die eher für die Kommunikation zu anderen Immunzellen verantwortlich ist, so können NK-Zellen unter anderem eine Differenzierung von TH1-Zellen unterstützen.

NK-Zellen sind auch wichtige Interferon-Produzenten im Rahmen einer Immunantwort auf Viren

# Hämatocyten

## Hämatocyten

Im ganzen Tierreich sind Immunzellen bekannt, sie werden zumeist als Hämozyten bezeichnet, und sind Bestandteil des Hämolympfsystems bei Invertebraten. (Auch die Leukozyten von Vertebraten sind Hämozyten, werden jedoch selten so genannt)

Am besten untersucht sind die Hämozyten von Insekten, man findet und unterscheidet bei den meisten Spezies Prohämozyten, Granulozyten und Plasmatozyten die allesamt mesodermalen Ursprung haben. Granulozyten und Plasmatozyten haben Phagozytosefähigkeit und können sich amöboid fortbewegen

Bei einigen Spezies gibt es zusätzlich Sphärulozyten, Koagulozyten (Cytozyten) und Adipohämozyten mit ebenfalls mesodermalem Ursprung sowie Önozytoide mit ektodermalem Ursprung.

Alle Hämozyten entstehen bei Insekten aus Mitose von freien Zellen in der Hämolymphe oder im Bereich von Hämatocytopoetischen Organen, welche als Zellgruppen in der Nähe verschiedener Organe vorkommen

Die Morphologie ist sehr heterogen, mit vielen zytoplasmatischen Ausläufern und verschiedensten Granula

Granulozyten sezernieren Proteine, um Mikroorganismen „festzusetzen“, aber auch Lysozym. Plasmatozyten können kleinere Organismen phagozytieren, größere werden von mehreren Plasmatozyten umlagert und eingeschlossen. Önozytoide setzen bei ihrem Zerfall Tyrosinase und Glykoproteine frei, die an der „humoralen“ Immunabwehr beteiligt sind.

Das Hämozytenprofil ändert sich in verschiedenen Entwicklungsstadien, z.B. bei der Häutung und Hämozyten sind beteiligt an der Metamorphose, indem sie durch Phagozytose das zerfallene Gewebe abbauen und die Neuorganisation begleiten, darüber hinaus sind Hämozyten am Wundverschluß bei Insekten beteiligt