

Pharmazeutische Biologie

Immunologie, Impfstoffe und Seren



Einteilung

Teil I Alkaloide

Teil II Terpenoide

Teil III Polyketide

Teil IV Phenylpropane

Teil V Kohlenhydrate

Teil VI Antibiotika

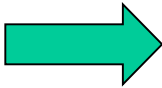


Teil VII Impfstoffe und Sera (2 SWS, 10 Wochen)

Teil VIII Biotechnologische / gentechnologische Wirkstoffe (2 SWS, 4 Wochen)

Einführung

- Alle Lebewesen setzen sich permanent mit ihrer Umwelt auseinander (Pflanze, Tier, Mikroorganismen)
- Sie benötigen Abwehrmechanismen gegen:
Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten, Gifte, Umweltfaktoren, veränderte körpereigene Zellen
- Aufgaben des Immunsystems:
 - Erkennen von Eindringlingen
 - Erkennen von „selbst“ und „fremd“
 - Beseitigung fremder Gefahr
 - Akzeptierung von „fremd“
 - Schaffung eines Gedächtnisses

Aufgaben des Immunsystems

- Unterscheidung Selbst – Fremd?  Antigen-Erkennung
- Unterscheidung Harmlos – Gefährlich?  Entzündung
- Unterscheidung der Art und Was?  Art der Immunität und Entzündung

Systeme der immunologischen Abwehr

Unspezifische Abwehr:

Schnell

In fixierter Form angeboren

Barrieren

Effektormoleküle

zelluläre Abwehr

Spezifische Abwehr:

Erstantwort langsam

Reagiert mit einer für jede Attacke angepassten Immunantwort

Führt zu immunologischem Gedächtnis

Natürliche und erworbene Immunität

- **Natürliche, primäre Infektionsabwehr**

Barrieren: Haut, Schleimhäute (Epithelien) des GI-, Respirations-, Urogenitaltraktes

Effektormoleküle: Lysozym, Komplement, Interferone, Magensäure, reaktive O₂-Spezies...

Effektorzellen: Phagozyten, NK-Zellen

Spezifität: für alle Eindringlinge gleich

Resistenz: auch bei wiederholter Infektion unverändert



„Eindringlinge“, die dem primären System entgehen:

- **Erworbene, sekundäre Infektionsabwehr**

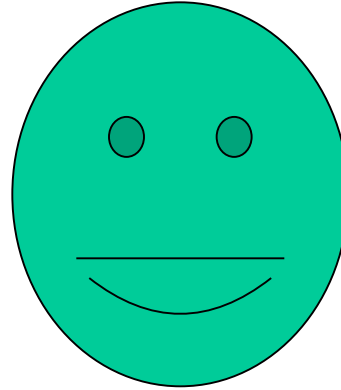
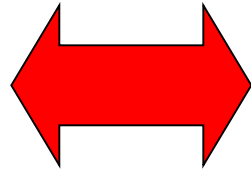
Immunsystem: Erkennung als „fremd“ \Rightarrow Neutralisation durch primäre Immunantwort
 \Rightarrow das Immunsystem wird so verändert, dass bei weiterem Kontakt die Immunreaktion schneller, aggressiver und wirkungsvoller einsetzt: „sekundäre Immunantwort“

Typisch: **Gedächtnis** mit Spezifität

Effektorzellen: Lymphozyten

Effektormoleküle: Antikörper, Cytokine aus Lymphocyten

Infektionsdruck und Abwehr stehen in einem ständigen Kampfgleichgewicht



Evolutionsdruck auf das Immunsystem \Rightarrow Verfeinerung der Abwehr und Abwehrstrategie \Rightarrow aber: auch Erreger „lernen“ das Immunsystem zu umgehen

Beispiel 1: HI-Virus lebt unerkannt in Zellen des Immunsystems, indem es sich ins Genom der körpereigenen Zellen einbaut und damit kaum unterscheidbar wird

Beispiel 2: Malariaerreger „verbergen“ sich intrazellulär in Erythrocyten und Hepatocyten

Beispiel 3: In den Phasen, in denen sich die Erreger verwundbar außerhalb der Körperzellen bewegen, wechseln sie ihre Oberflächenproteine aus: Mutation

Kapitel 1:

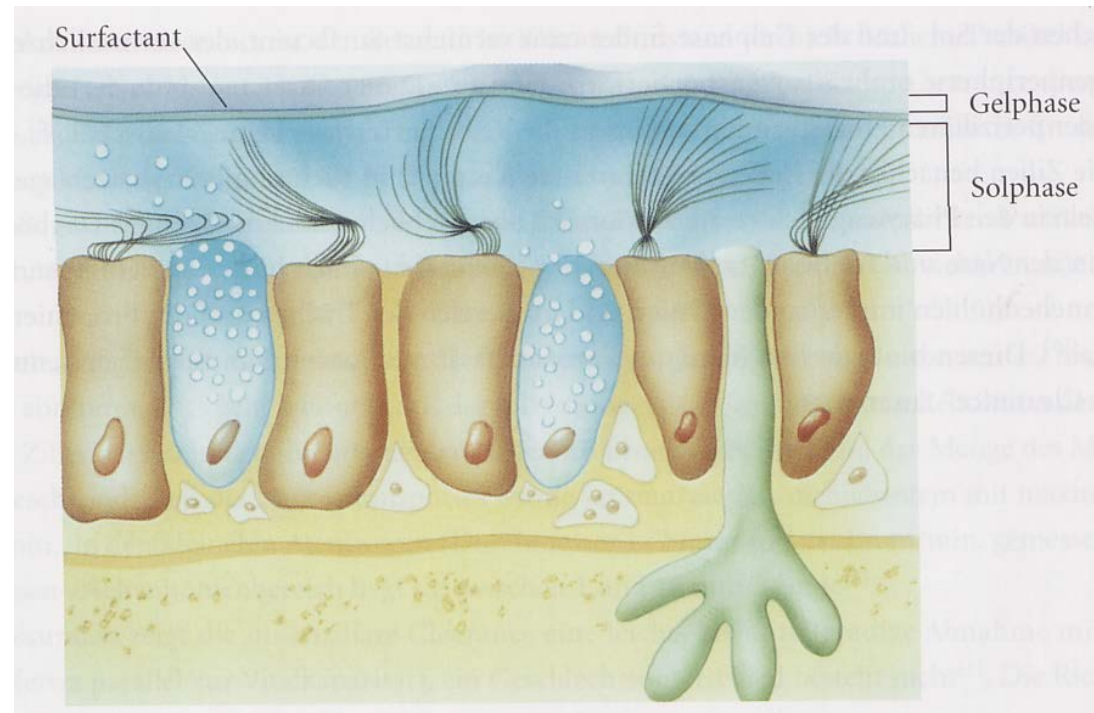
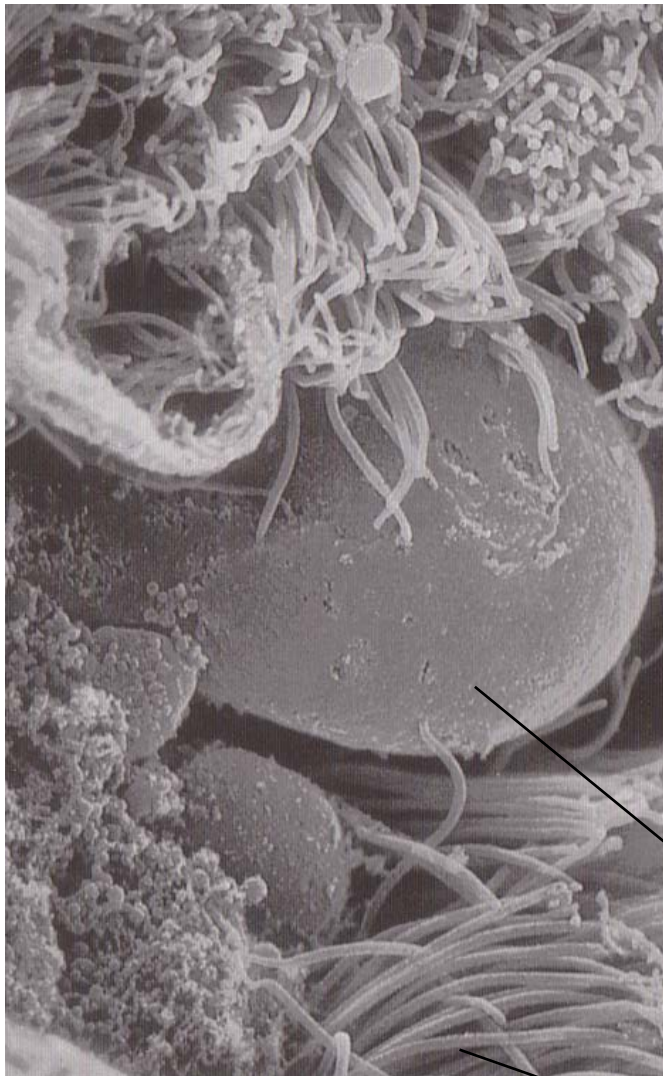
Das angeborene Immunsystem

Natürliche Barrieren und Abwehrstrategien

Natürliche Abwehrstrategien

- Äussere und innere Körperoberflächen
- Epithelien sezernieren Säuren und Enzyme (z.B. Lysozym baut Bakterienzellwand ab), sowie Mucine (Mucinschicht als physikalische Hemmbarriere, verklebt Bakterien, Epithelrezeptoren nicht direkt zugänglich)
- Mucinschicht absolut wichtig (*Beispiel*: Mucovizidose, genetischer Defekt, hochviskoser, aber inaktiver Schleim, Todesursache meist Bronchialinfekt)
- Zilliartätigkeit der Epithelien: z.B. Bronchialsystem
- Symbiontische Bakterienflora im Darm: „überwuchern“ unter Normalbedingungen pathogene Keime, „mikrobieller Antagonismus“

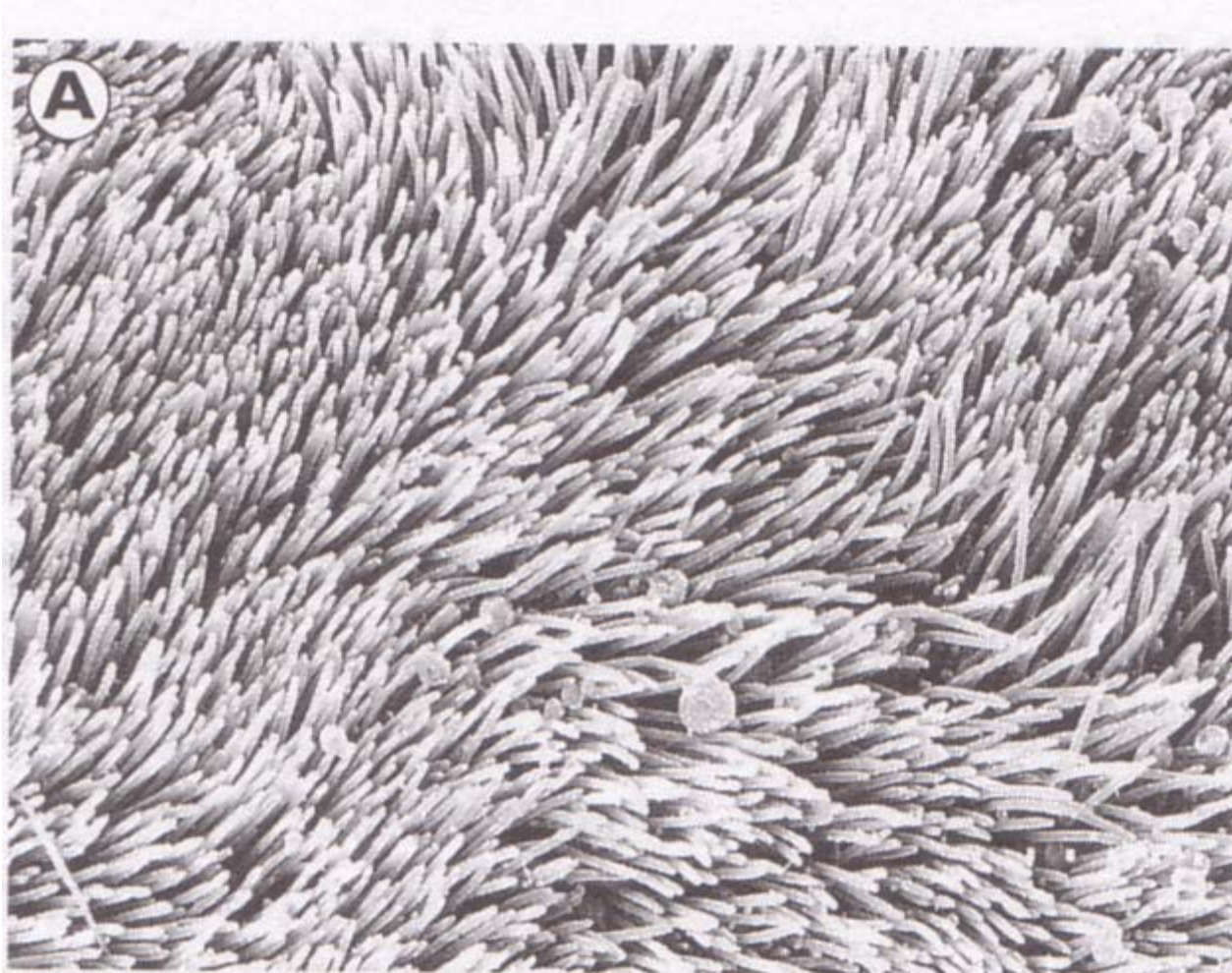
Bronchialschleim



Sekretpfropf über
Becherzelle

Zilien

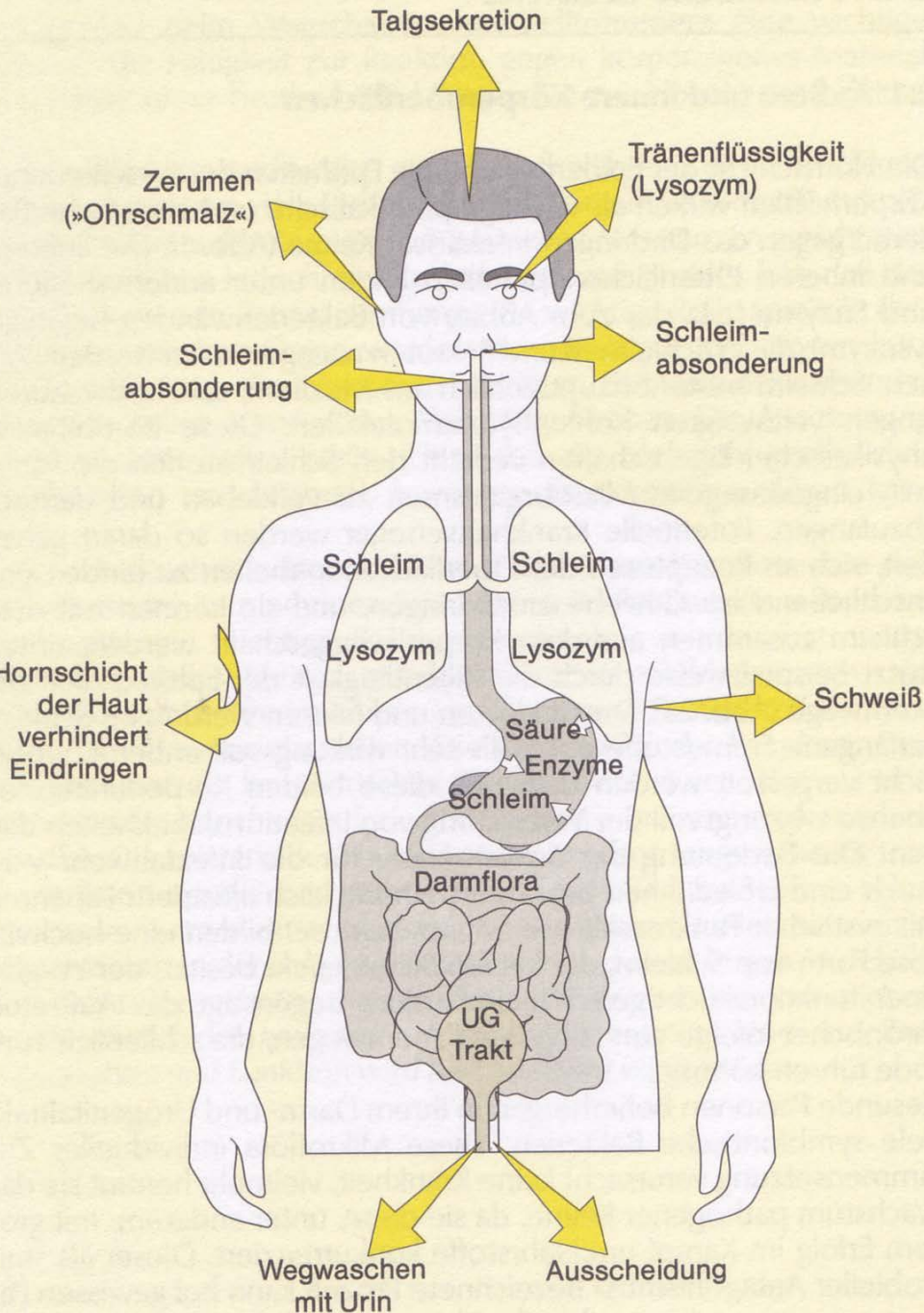
Flimmerepithel des Respirationstraktes



Mucine

- decken alle Epithelien ab, Feuchthaltung, überlebenswichtig für epitheliale Zellen (GI-Trakt, Blase, alle Schleimhäute)
- komplexe Glycoproteine
- Molekulargewicht 30.000 bis 500.000 Dalton
- Proteinhauptkette, mehrere hundert Glycanseitenketten (50-80% Glycosylanteil)
- Zucker: Galactose, N-Acetyl-Galactosamin, N-Acetyl-Glucosamin, Sialsäure (N-Acetyl-Neuraminsäure)

Primäre Abwehrstrategien des Körpers



Beratungshinweise:

Übermäßiges Waschen,
Detergentien, verminderte
Hornschicht, Ohrschmalz....

Sinnvoller Umgang notwendig

Prä-, Pro- und Synbiotika zur Modulation der Darmflora

- Der Enddarm (Colon) ist ein qualitativ und quantitativ extrem komplex zusammengesetztes Ökosystem. Bewohnerzahl: ca. 10^{12} Bakterien, wovon ca. 99 % Anaerobier sind und nur ein kleinerer Teil (ca. 10^7 Keime) der Art *E. coli* angehört. Das sich im Colon dadurch ausbildende anaerobe Milieu schafft eine mikrobielle Barriere gegenüber Fremdkeimen, neutralisiert Toxine, stimuliert die Darmperistaltik und funktionalisiert das Darm-assoziierte Immunsystem, das wieder signifikante Rückwirkungen auf die systemische Immunlage hat.
- Störungen in diesem Ökosystem können pathophysiologische Relevanz aufweisen, weswegen versucht werden kann, durch Zufuhr exogener Keime und Floramodulatoren die physiologische Balance wieder herzustellen.

Indikationsgebiete Probiotika	Definition	Beispiele
<p>Antibiotika-assoz. Diarrhoe</p> <p>Akute Diarrhoe</p> <p>Entz. Darmerkrankungen</p> <p>Vaginalentzündungen</p> <p>Entzündungen des Urogenitaltraktes</p> <p>Allergien</p>	<p>Lebende, mikrobielle Zusätze in ausreichender Zahl, die die intestinale oder Organ-spezifische Mikroflora infolge von Implantation oder Kolonisation des Wirtes verändert und den Wirtsorganismus über eine Verbesserung des mikrobiellen Gleichgewichtes positiv beeinflusst</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG/InfektoDiarrstop® LGG) • Andere Lactobacillus-Arten (Hylak®, Paidoflor®, Omniflora®) • <i>Saccharomyces boulardii</i> (Perenterol®) • <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Omniflora® Akut) • <i>E. coli</i> Nissle 1917 (Mutaflor®) • <i>E.coli</i> DSM16482 (Rephalysin®) • <i>Bifidobacterium</i> sp. (Omniflora®)) • VSL3 (Bakteriengemisch aus 4 Lactobacillen, 3 Bifidostämmen, 1 Streptococcus)

Symbiontische Bakterienflora im Darm



- *Saccharomyces boulardii*, Wildhefe
- bindet pathogene Keime
- neutralisiert Giftstoffe der pathogenen Keime
- hemmt das Wachstum der pathogenen Keime
- hemmt den übermässigen Wassereinstrom in den Darm
- stimuliert das Immunsystem



Probiotische Milchsäurebakterien

<i>Modulatortyp</i>	<i>Definition</i>	<i>Beispiele</i>
Präbiotika	Nichtverdauliche Nahrungsbestandteile, die den Wirt positiv beeinflussen können, indem sie das Wachstum und/oder die Aktivität eines oder mehrerer Kolonbakterien selektiv anregen, und somit die Gesundheit des Wirtes fördern. Als Konsequenz durch die selektive Anregung einzelner Keime kann die Anzahl unerwünschter Keime reduziert werden. Abgrenzung zu Ballaststoffen: Selektivität und Spezifität für ausgewählte Bakterienarten.	<ul style="list-style-type: none"> • Fructooligosaccharide • Inulin (Fructopolysaccharid) • Galacto-Oligosaccharide • Lactulose • Lactosucrose • Raffinose • Sojabohnen-Oligosaccharide • E.coli Lysat (Colibiogen®)
Symbiotika (syn. Synbiotika)	Mischungen aus Prä- und Probiotika, die den Wirt durch Verbesserung der Vitalität und der Implantation von lebenden Keimen im Kolon beeinflussen	

angeborene Immunantwort – reaktive (lösliche) Mechanismen

⇒ Bildung antimikrobieller Substanzen

- antimikrobielle Peptide auf Epithelien (Defensine und Cathelicine)
- Surfactant Proteine: antimikrobielle Proteine in Surfactantflk. auf Lungengewebe; oberflächenaktiv, heften sich an Oberflächen von Mikroorganismen ⇒ verbesserte Aufnahme durch Phagozyten
- Akut-Phasen-Proteine
- Interferone
- Cytokine, die die Immunantwort modulieren (Stimulation der Phagocytose, NK-Zellen)
- Toll-like Rezeptoren
- Komplementsystem

⇒ Bildung antimikrobieller Substanzen

Effektormoleküle

– Akut-Phasen-Proteine

- Interferone
- Komplementsystem
- Toll like Rezeptoren

Akut-Phasen-Proteine

z.B. Serumamyloid, Lactoferrin, C-reaktives Protein...

- Bildung in Leber
- Sofortreaktion auf entzündliche Prozesse
- Besitzen Bindungsstellen für Fremdstoffe: Opsonisierung von MO ⇒ verbesserte Phagocytose

Beispiel in der Apotheke:
Kunde mit verwirrendem Ausdruck irgendwelcher
Blutwerte...???



- C-reaktives Protein (CRP): eines von vielen Akut-Phasen-Proteinen
 - Norm < 5 mg/l
 - ↑↑ Stark erhöht bei schweren bakteriellen Infekten (< 100 mg/l)
 - ↑↑ Mäßig erhöht bei lokalen bakteriellen Infekten, viralen Infekten, rheumatischen Erkrankungen, Operationen, Traumata

– Akut-Phasen-Proteine

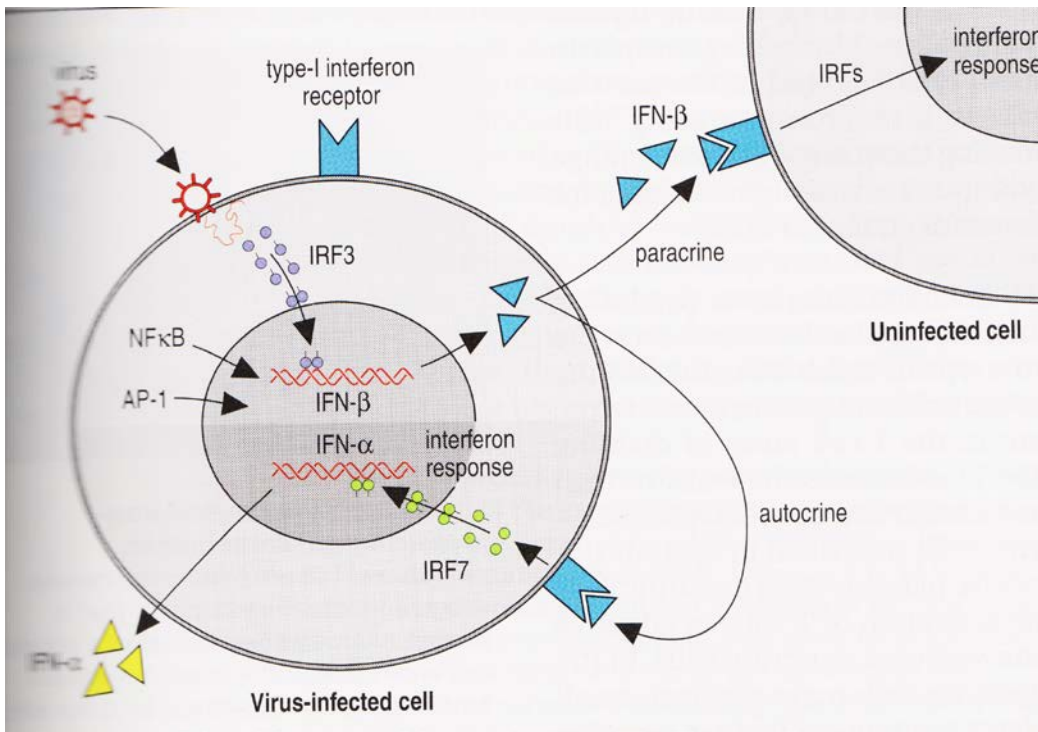
– Interferone

– Komplementsystem

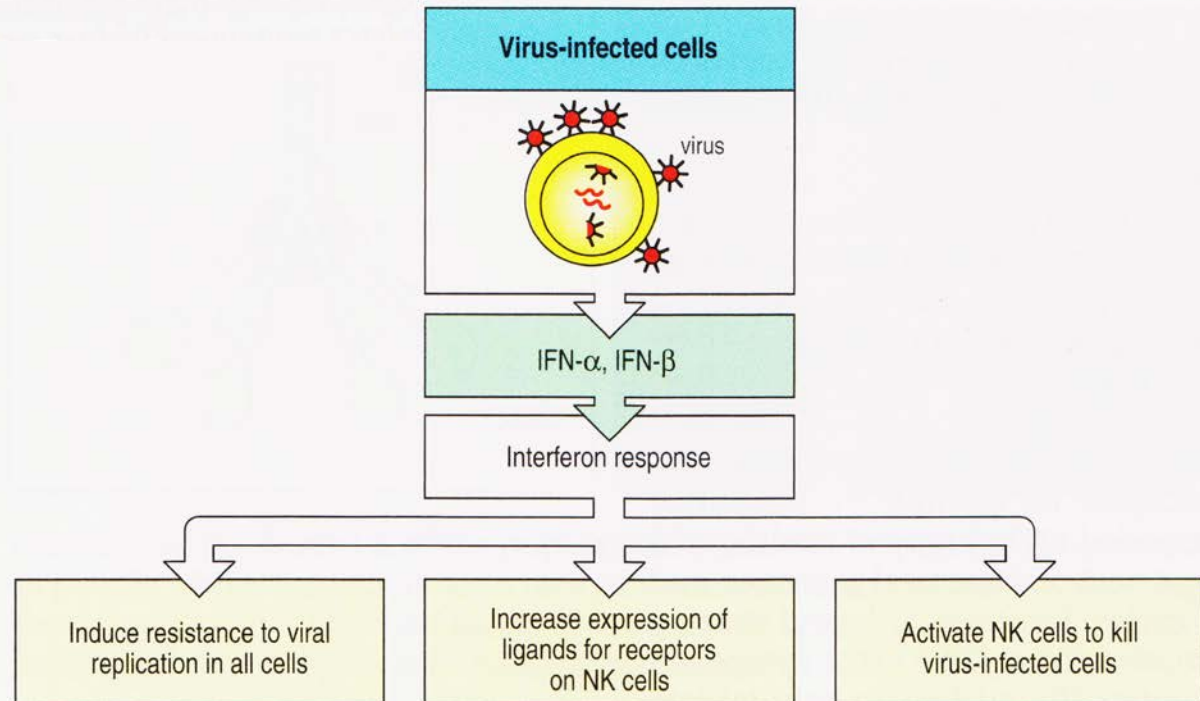
– Toll-like Rezeptoren

Interferone (IFN)

- Hochvariable Proteinfamilie (Überfamilie Cytokine)
- Ursprünglich entdeckt, da virusinfizierte Zellen IFN- α und IFN- β bilden: verhindern weiteren Befall
- Andere IFN werden als Folge einer spezifischen Antigenstimulation gebildet: IFN- γ
- Funktion: direkte Cytotoxizität, aber auch Mitarbeit bei der erworbenen Immunität; Zwischenstellung zwischen beiden Abwehrsystemen



Interferone (IFN)



- Akut-Phasen-Proteine
- Interferone
- Komplementsystem
- Toll like Rezeptoren

Toll-like Rezeptoren

Sehr stark konservierte Proteinfamilie, bei allen Vertebraten vorkommend

Lokalisation: Cytoplasmamembran oder Endosomenmembran

Erkennung von PAMPS (Pathogen Associated Molecular Patterns) zur Identifizierung von Pathogenen

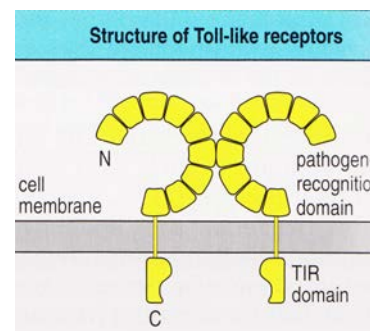
TLR1 erkennt Peptidoglycane grampositiver Bakterien

TLR4 erkennt Lipopolysaccharide gramnegativer Bakterien

TLR5 erkennt Flagellin aus Geiseln

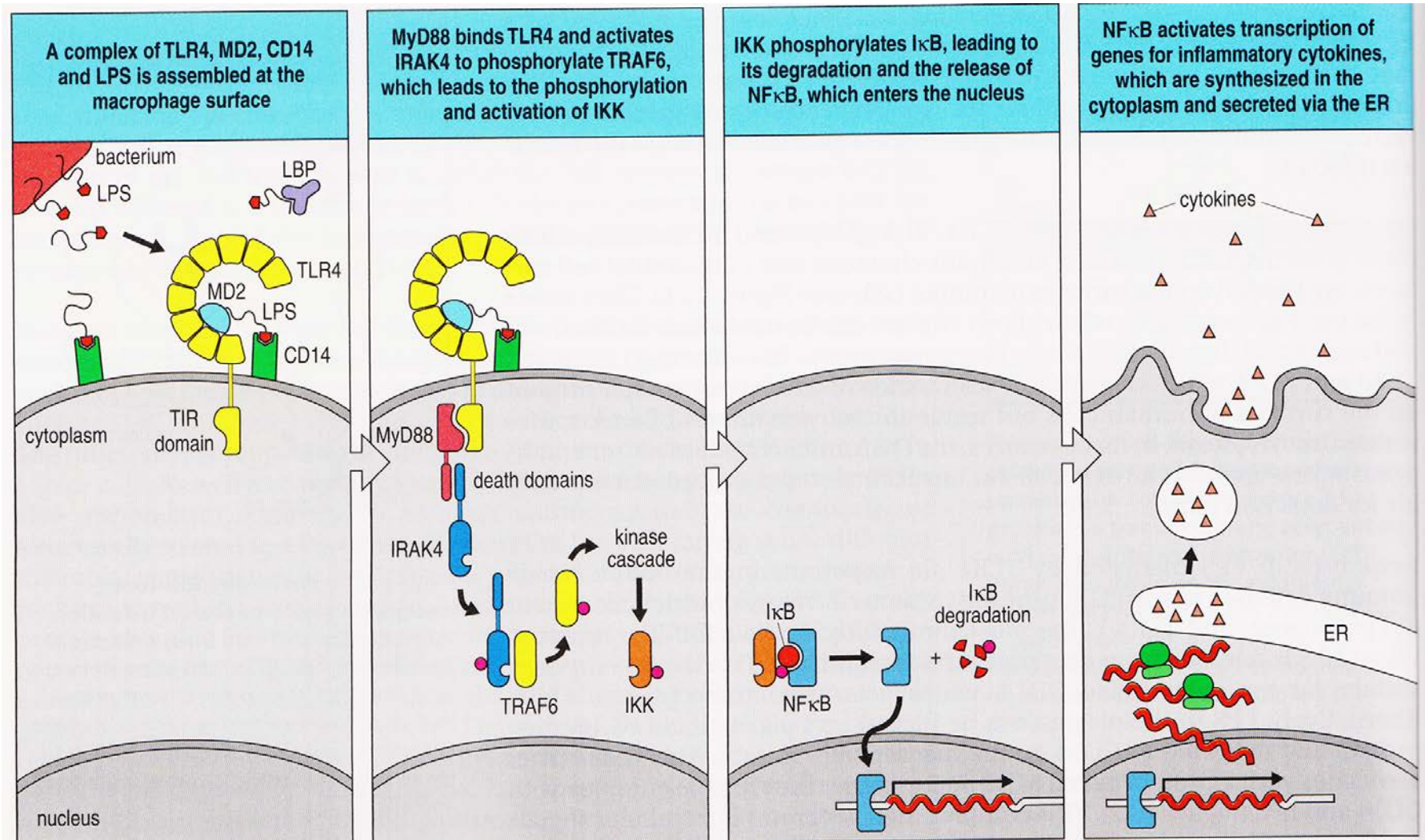
TLR 3,7,8,9 (auf Endosomen) erkennt virale Strukturen

Nach Bindung Aktivierung einer Signalkaskade und über Aktivierung des Transkriptionsfaktors NFκB wird die Expression proinflammatorischer Cytokine und Adhäsionsproteine eingeleitet.



Toll-like Rezeptoren:

Beispiel der PAMPS-Erkennung von Lipopolysaccharid (LPS) und dadurch ausgelöstes Cell-signalling zur Induktion von Entzündung (= Abwehr)



Exkurs Blutbestandteile:

Erythrocyten

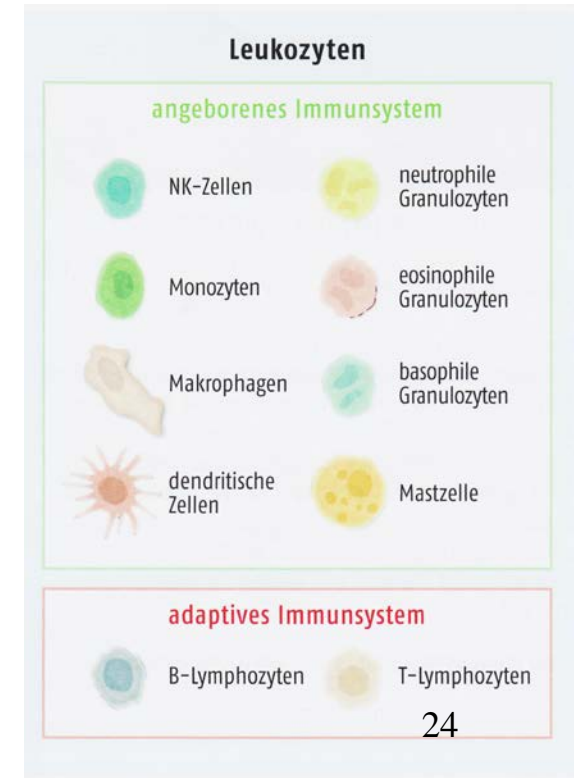
Leukozyten

Thrombocyten

Bildung im Knochenmark, „Arbeitsort“ ist Gewebe, Lebensdauer ca. 10 Tage

Leukocyten

- Lymphocyten
 - T-LC
 - B-LC
 - NK-Zellen
- Monocyten
- Granulocyten
 - Neutrophile unspezifische Abwehr
 - Eosinophile Parasitenabwehr, Allergie
 - Basophile Allergie



unspezifische Immunantwort – zelluläre Mechanismen:

Phagozytierende Zellen (Fresszellen)

- 3 Zellarten aus der Gruppe der Leukocyten:
- **Neutrophile Granulocyten** (im Blut, können als Reaktion auf MO-Eindringen sehr schnell ins Gewebe auswandern)
- **Monocyten** im Blut \Rightarrow reifen zu **Makrophagen** in allen Geweben (Phagocytose, Präsentation antigener Strukturen aus phagozytiertem Material, sezernieren zahlreiche Effektoren (Enzyme, $\text{TNF}\alpha$, Cytokine, etc); Aktivierung durch Komplement, Interferone etc. notwendig.
- Monocyten und Neutrophile bilden das **Retikulo-Endotheliale System** (überall dort angereichert, wo MO aus Blut- und Lymphe abgefangen werden: Leber, Milz, Lunge, GI-Trakt, Lymphknoten)
- Spezielle „Killerzellen“: **natural killer cells = NK Zelle** \Rightarrow Elimination virusbefallener Zellen, maligner Zellen, immunologische Überwachung neoplastischer Zellveränderungen

Phagozytierende Zellen: Zellwanderung und Mobilität

- Über das Blut wandern Fresszellen durch das Endothel ins Gewebe aus.
- Notwendig hierzu: Andocken an die Endothelzelle mittels spezieller Adhäsionsmoleküle (z.B. ICAM, Selektine, Integrine)
- „Durchzwängen“ zwischen den Endothelzellen
- Durchwanderung der Basalmembran des Blutgefäßes
- Eintritt ins Gewebe

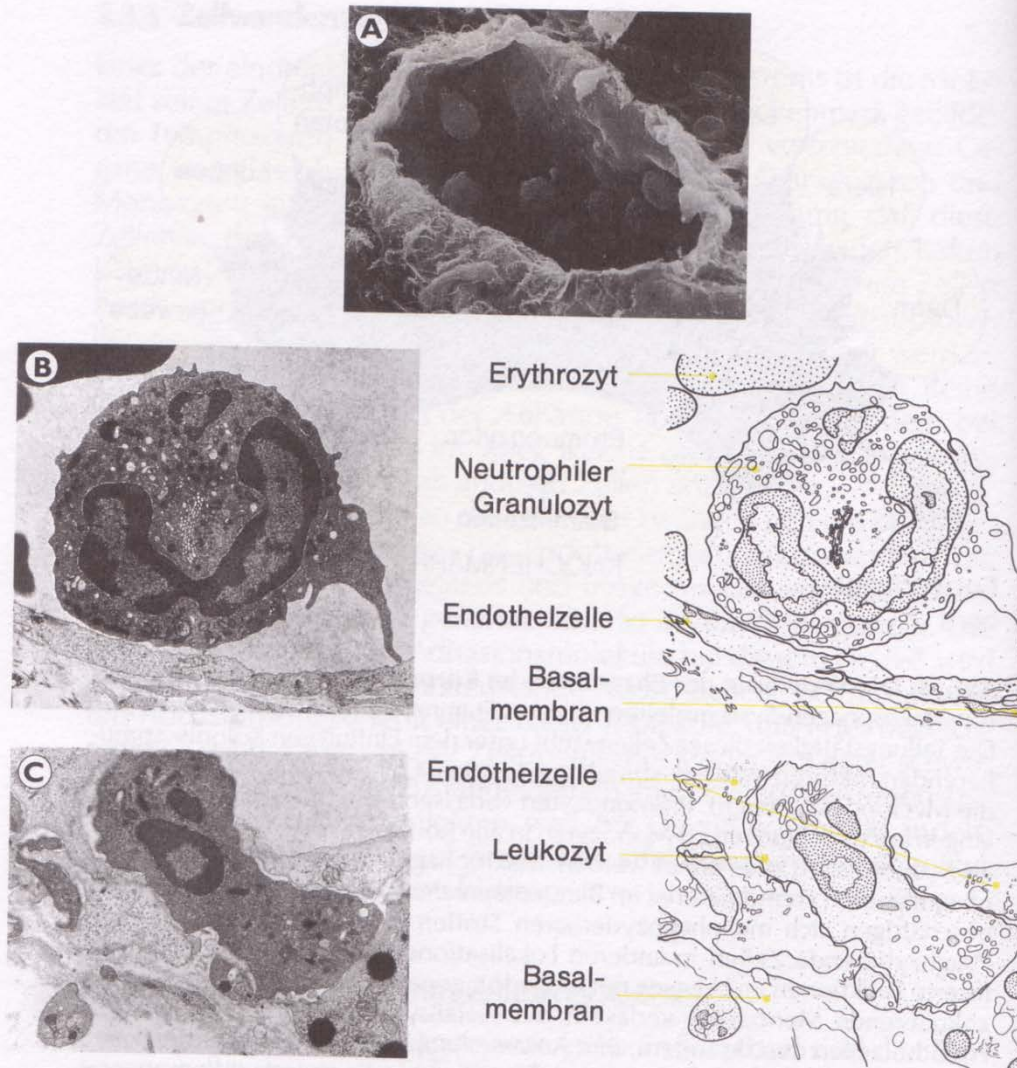


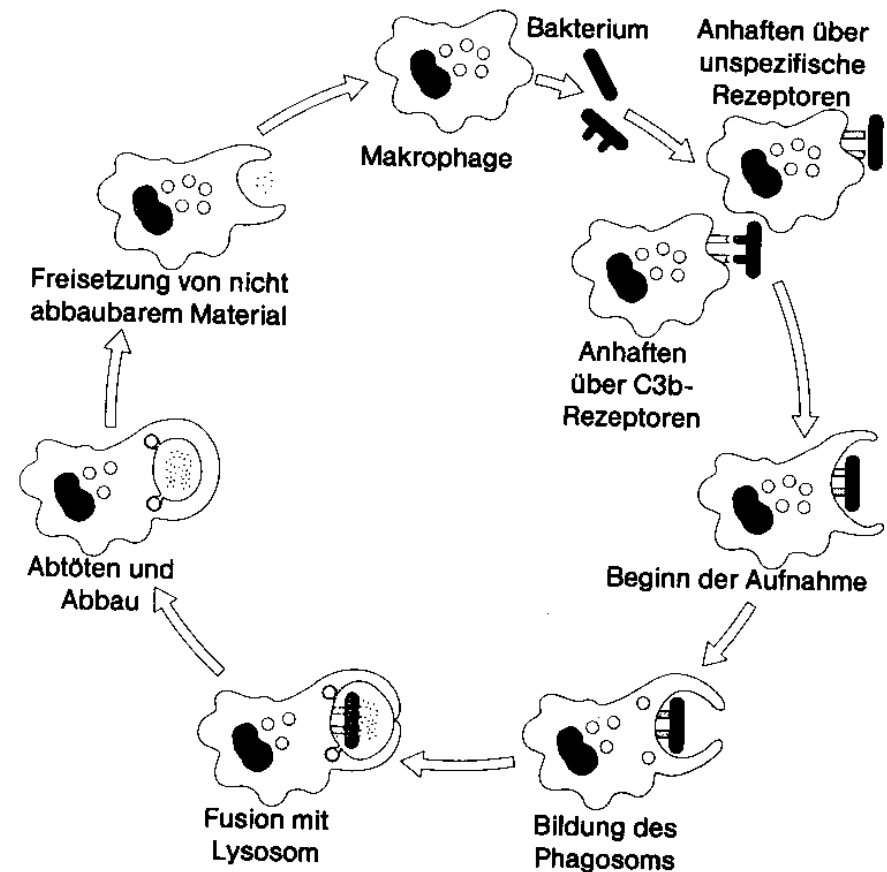
Abb. 5: Die Wanderung von Leukozyten durch die Gefäßwand. Dieser Prozeß läuft in vier Phasen ab. Zunächst bewegen sich die Leukozyten rollend über die Endothelzellen, die das Gefäßlumen auskleiden (A). In einer zweiten Phase werden Leukozyten und Endothelzellen aktiviert und exprimieren neue Moleküle an ihren Oberflächen. Dies ermöglicht den Leukozyten, am Endothel zu haften. Das elektronenmikroskopische Bild in (B) illustriert diese dritte oder Haft-Phase: ein Leukozyt «klebt» an der Wand des Blutgefäßes in einem Entzündungsherd. In der letzten Phase zwängen sich die Leukozyten zwischen die Endothelzellen, durchqueren die Basalmembran und gelangen in chemotaktisch gerichteter Wanderung ins Gewebe (C).

Phagozytierende Zellen: Phagocytose und Abtöten

- 1) Phagocytose von eingedrungenen Bakterien durch Makrophagen \Rightarrow Internalisierung \Rightarrow Verdau

oder

- 2) Abtötung von Zellen ohne vorherige Phagocytose: extracelluläres Abtöten = Cytotoxizität, z.B. durch NK-Zellen



Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)

- Entstehen aus Vorläuferzellen aus dem Knochenmark
- Im Gegensatz zu T-Lymphocyten nur im peripheren lymphatischen Gewebe, dort Differenzierung zu großen, granulären Lymphozyten
- Elimination virusbefallener und maligner Zellen
- Erkennung von Zellen mit reduziertem MHC-Anteil: Einleitung der Apoptose
- Inhibition dieser Prozesse durch MHC-1
- Steigerung der NK-Zell-Aktivität durch Interferon α und β
- Nach Aktivierung produzieren NK-Zellen Interferon γ , IL-1, $\text{TNF}\alpha$, die wiederum andere Immunzellen aktivieren

NK-Zelle zerstört eine Tumorzelle (Nekrose)

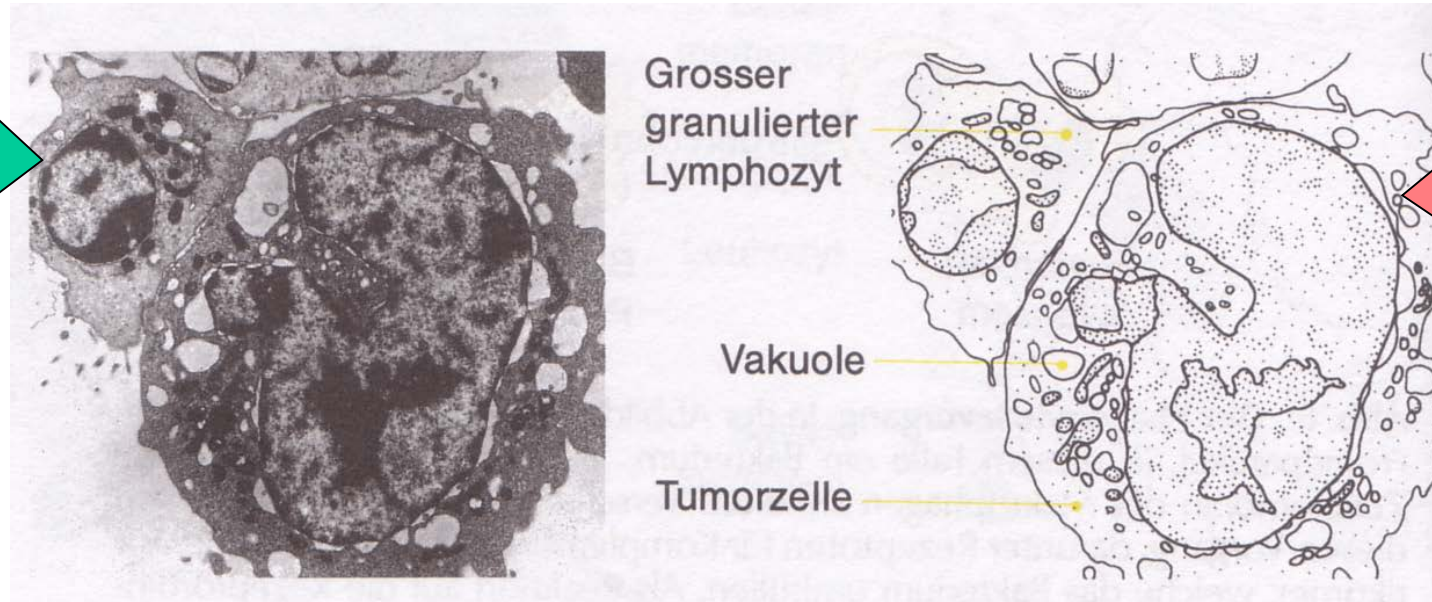


Abb. 7: Extrazelluläres Abtöten durch einen grossen granulierten Lymphozyten (LGL). Im Bild hat sich ein «large granular» Lymphozyt auf einer noch größeren Tumorzelle festgesetzt. Durch einen komplizierten Vorgang wird die Membran der Tumorzelle so geschädigt, daß sie durchlässig wird: das Auftreten von Flüssigkeitsbläschen im Zellinnern signalisiert die erste Phase des bevorstehenden Zelluntergangs. Makrophagen, eosinophile Granulozyten und zytotoxische T-Lymphozyten bedienen sich ähnlicher, allerdings in Einzelheiten abweichender Mechanismen bei der Zerstörung verschiedener Parasiten oder virusinfizierter Zellen.

Zusammenfassung:
welche zellulären und molekularen Systeme können als erste Front gegen Eindringlinge gerichtet werden?

Granulocyten (Phagozytose, entzündungsfördernde Faktoren IL-8, IL-1, IL-6, TNF)

Monocyten, Makrophagen

NK-Zellen (Zerstörung kernhaltiger Zellen, gegen virusinfizierte- und Tumorzellen, IFN- γ)

Dendritische Zellen (Wächterzellen, starke Oberflächenvergrößerung, AG-Präsentation, IFN-Bildung)

Akutphaseproteine

Interferone

Komplementsystem

Kapitel II:

Das adaptive, spezifische Immunsystem Erworbene Immunität

Das adaptive, erworbene Immunsystem

Nicht nur zur Infekt-/Tumorabwehr, sondern auch mit vielfältigen anderen Aufgaben:

Spezifität

Immunologisches Gedächtnis

Anpassungsfähigkeit

Abwehrmechanismen:

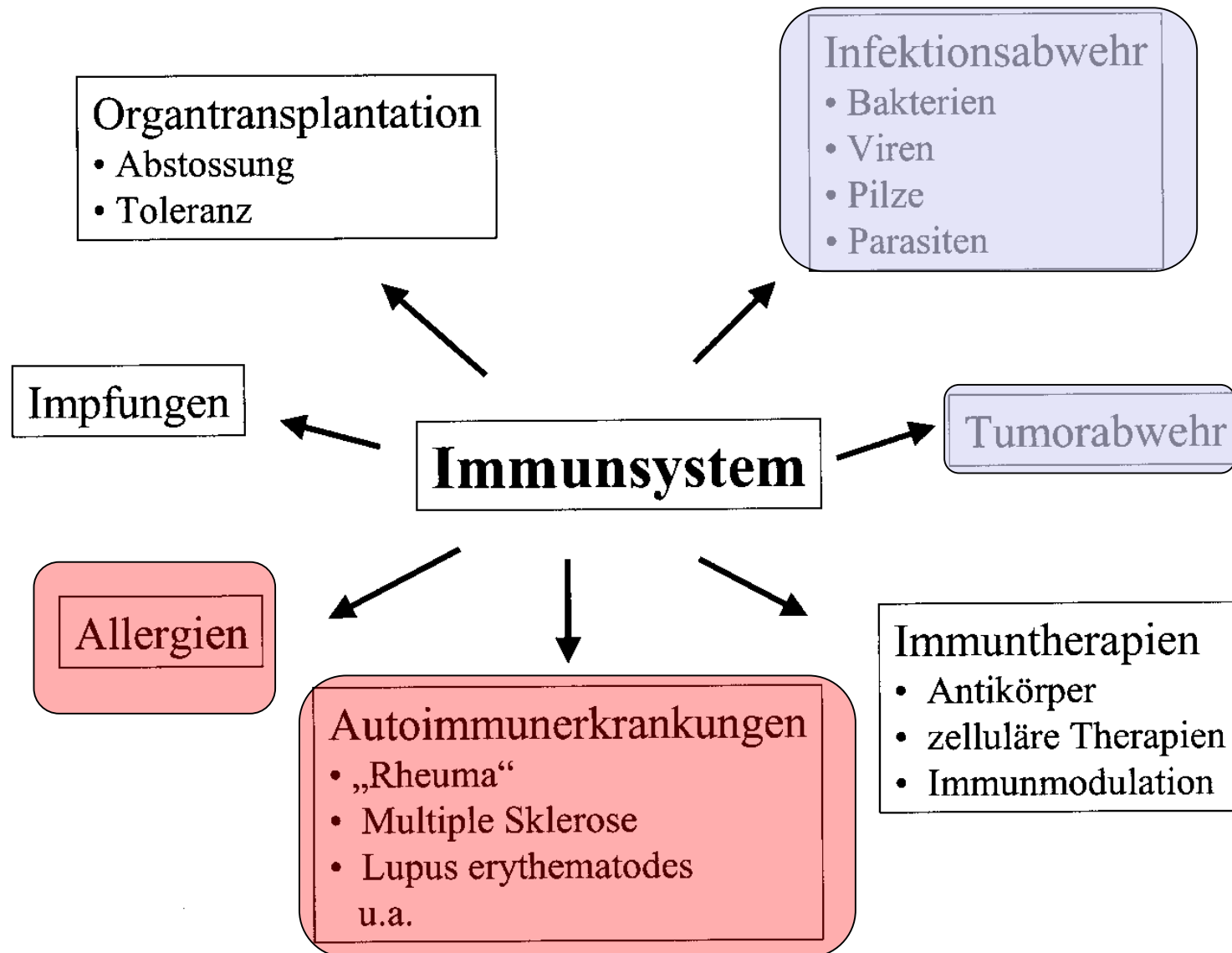
T-Lymphozyten, B-Lymphozyten

Antikörper (B-Lymphozyten  Plasmazellen)

Lösliche Effektormoleküle

Erworbene Immunität, Immunsystem

Immunsystem als zentrale Schaltstelle



Lymphocyten

 Erkennen Antigene (AG)

Reagieren mit AG

Anzutreffen im ganzen Organismus: ca. 10^{12} Zellen (Hauptzellbestand des lymphatischen Gewebes)

Ca. 50% der Lymphocyten angesiedelt im Mukosa-assoziierten Gewebe (Schleimhäute)

Bildung im primären lymphatischen Gewebe \Rightarrow Besiedelung sekundärer Organe:

Milz

Lymphknoten

Mucosa-assoziiertes Lymphsystem MALT

MALT des Darmes:

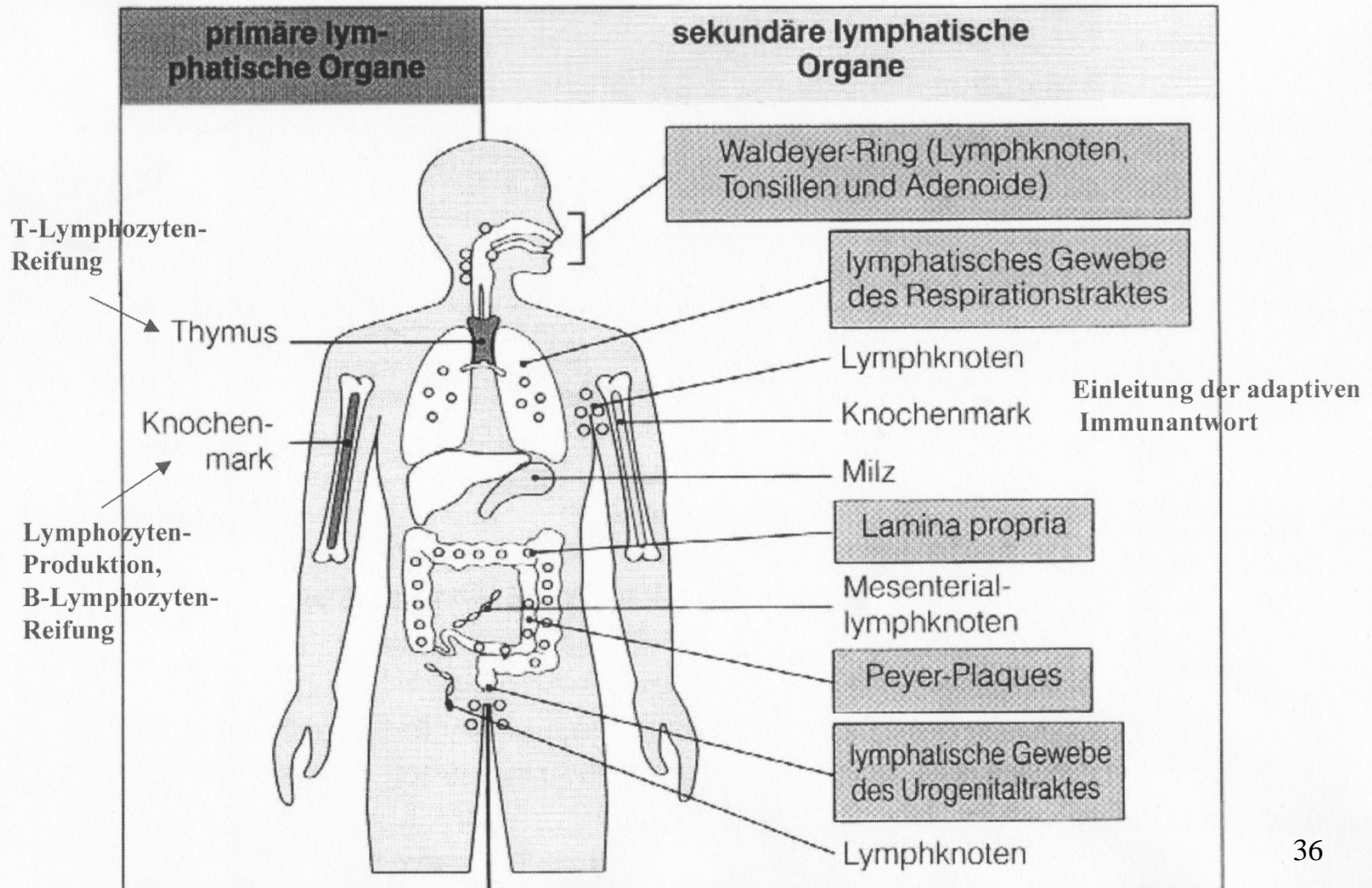
GALT

MALT der Atemwege:

BALT

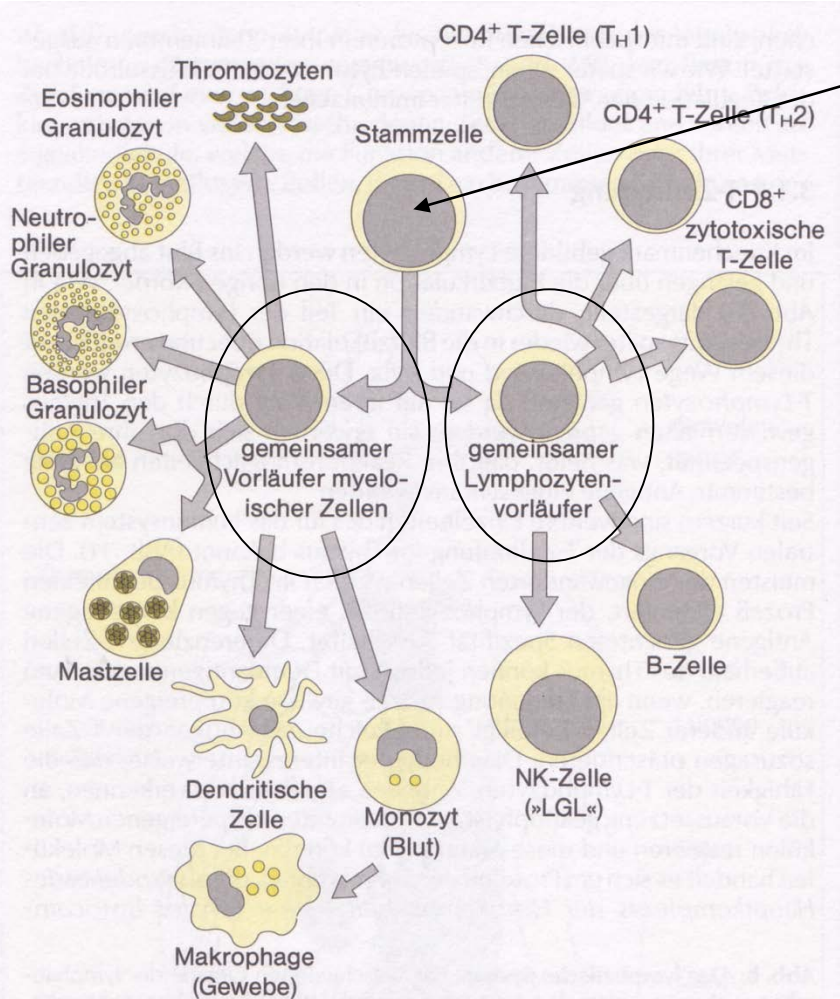
Lymphozyten bilden einen wichtigen Teil des adaptiven Immunsystems und sind als „**lymphatisches System**“ in Form eines Organsystems über den ganzen Körper verteilt.

Primäre lymphatische Organe: Produktionsorte von Lymphocyten (fetale Leber, Knochenmark, Thymus)



Entwicklung der Lymphocyten

Fetalentwicklung: Zellen aus dem hämopoetischen Gewebe (z.B. fetale Leber) wandern in das Knochenmark \Rightarrow Stammzelle für Lymphocyten und alle anderen Blutzellen



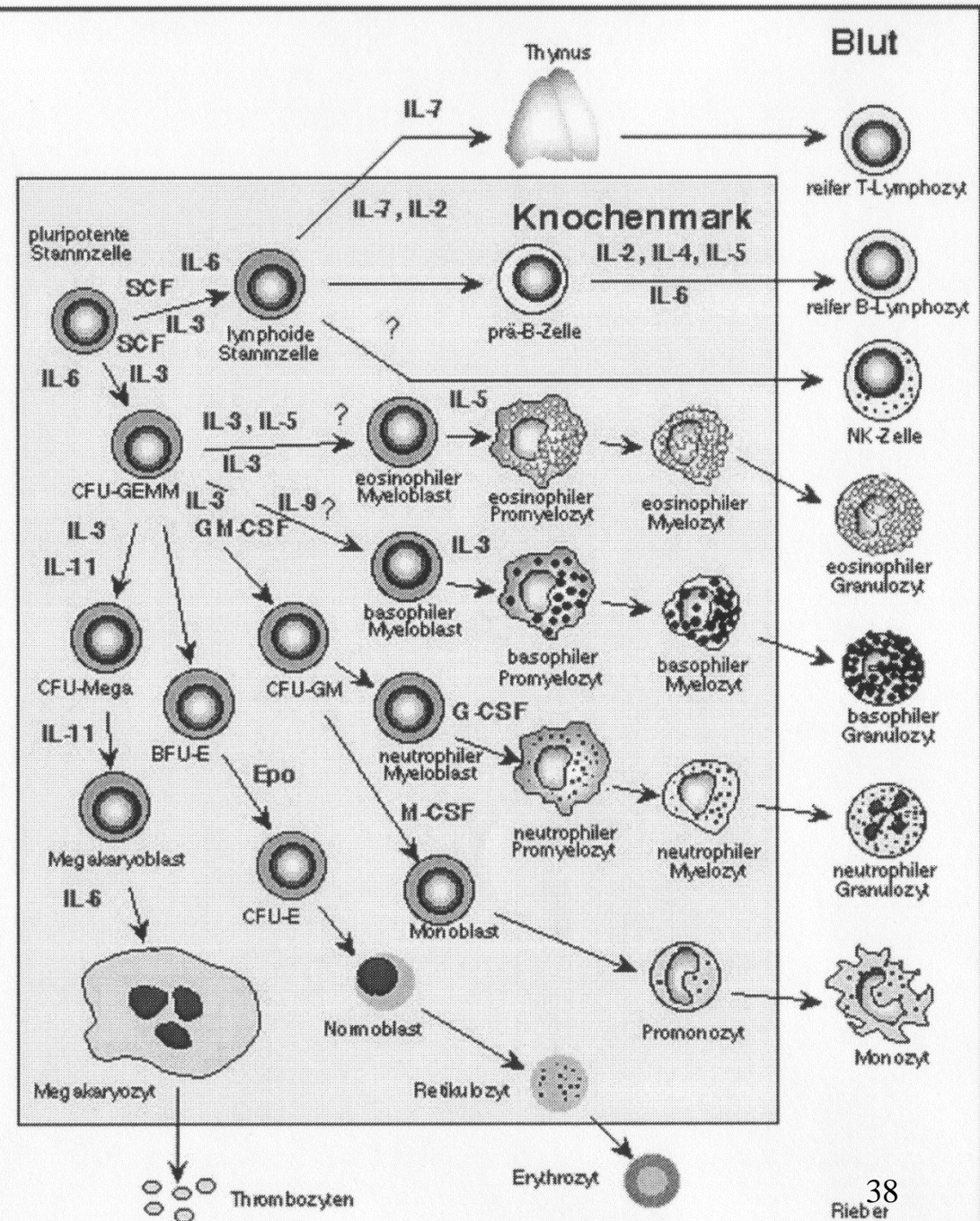
Aus der Stammzelle differenzieren sich **lymphatische Vorläuferzellen**

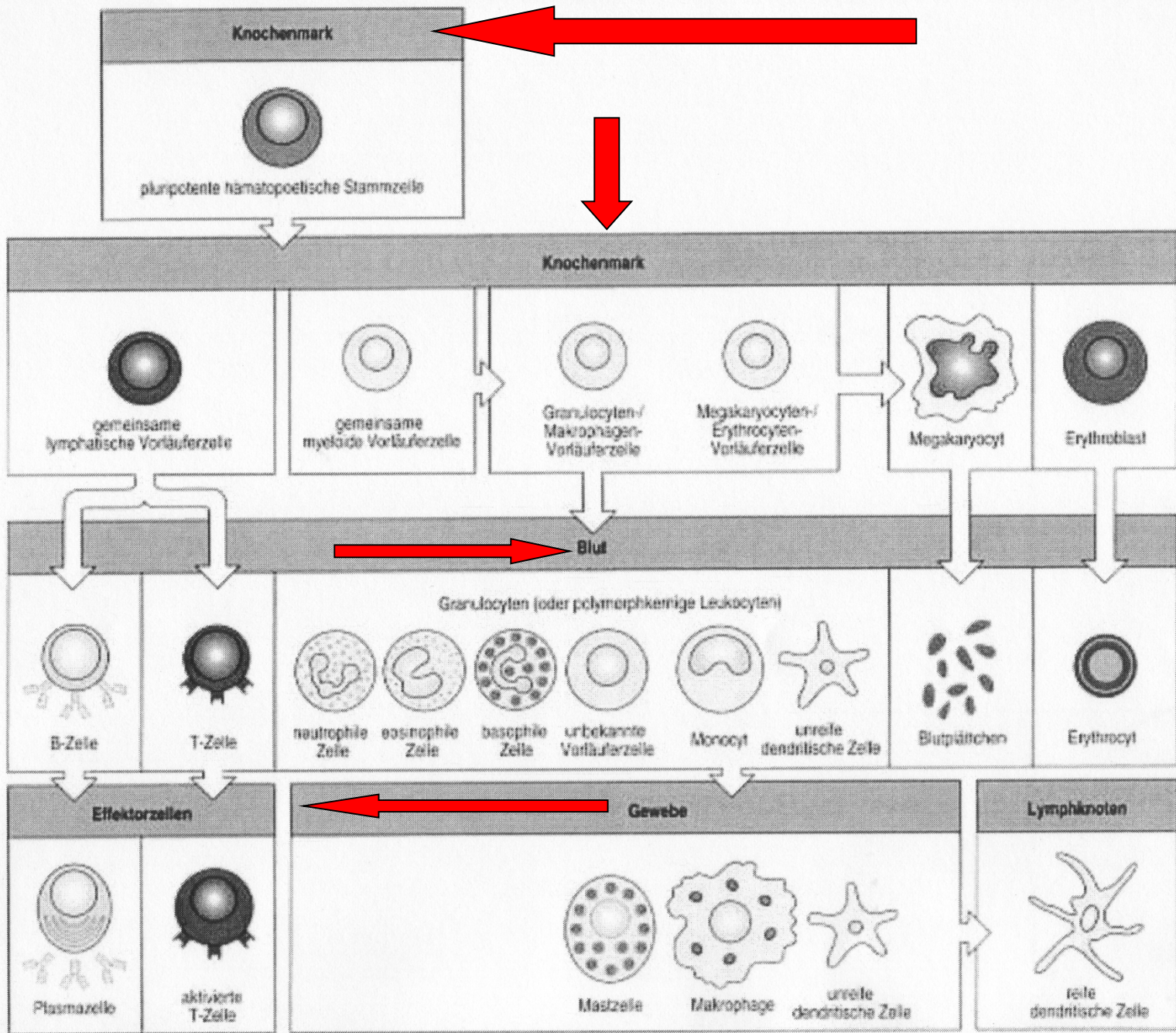
und

myeloide (blutbildende) Vorläuferzellen

Aus den Vorläuferzellen differenzieren sich unter Kontrolle verschiedener Cytokine (Interleukine, Colony-stimulating factor etc.) im Knochenmark weiter differenzierte Zellen \Rightarrow werden ins Blut entlassen und dort oder später im Gewebe final ausdifferenziert

Hämatopoese im Knochenmark

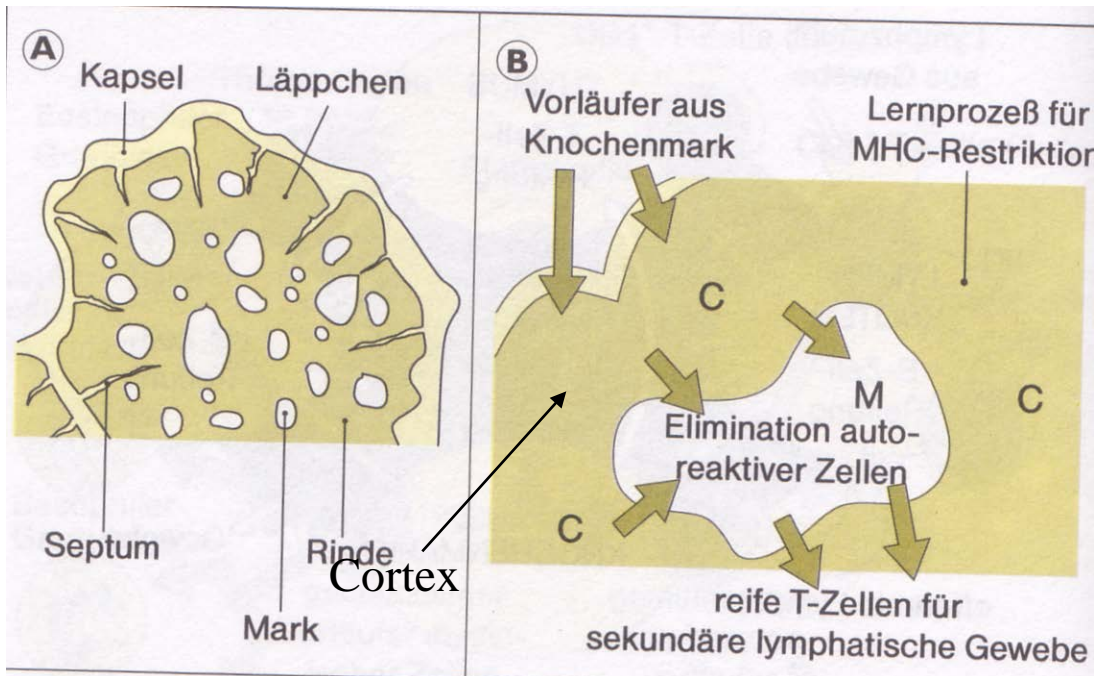




T-Zellreifung

Ausschleußung der Lymphozyten ins Blut \Rightarrow Durchschleußung durch den Thymus \Rightarrow dort „Prägung“ zu T(Thymus)-Lymphozyten \Rightarrow Blut \Rightarrow Lymphknoten, Milz

Thymus-Prägung: Reaktionsfähigkeit wird auf bestimmte Antigene reduziert „FREMD“ (antigenreaktive Zellen)



Thymus: läppchenartiger Aufbau, umhüllt von Kapsel

Knochenmark \Rightarrow Lymphozyten \Rightarrow Rinde (MHC-Prägung) \Rightarrow Mark (Elimination von Zellen, die gegen körpereigene Antigene gerichtet sind) \Rightarrow Ausschleusung fertiger T-LC in die Lymph

Wichtig: T-LC können Antigene nur als fremd erkennen, wenn bestimmte körpereigene Moleküle bei der Präsentation vorhanden sind: MHC

Wie reifen die T-Lymphozyten im Thymus?

- lernen MHC zu erkennen
- T-LZ, die zu stark oder schwach gegen MHC reagieren werden eliminiert
- überlebende T-LZ lernen Fremdantigene in Kombination mit MHC zu erkennen
- jeder T-LZ, der mit Selbst-Peptidfragmenten reagiert, wird eliminiert: keine Autoreaktivität

Undifferenzierte Vorläuferzelle aus Knochenmark (typisch Oberflächenmarker CD34 als Marker für Stammzellen)



Einwanderung in den Thymus



Ca. 7 Tage: Verlust CD34, Expression T-Lymphocyten-spezifische Proteine (nun „Thymocyt“), aber noch kein T-Zell-Rezeptor, kein CD8 oder CD4



NOTCH1 bindet an den NOTCH Liganden auf dem Epithel des Thymus



Aktivierung NOTCH1 zu aktivem Transkriptionsfaktor



induziert DNA-Ablesung hin zur regulierten T-Zell-Differenzierung, und Hemmung der Differenzierung zu B-Zellen



Ausbildung T-Zell-Rezeptor

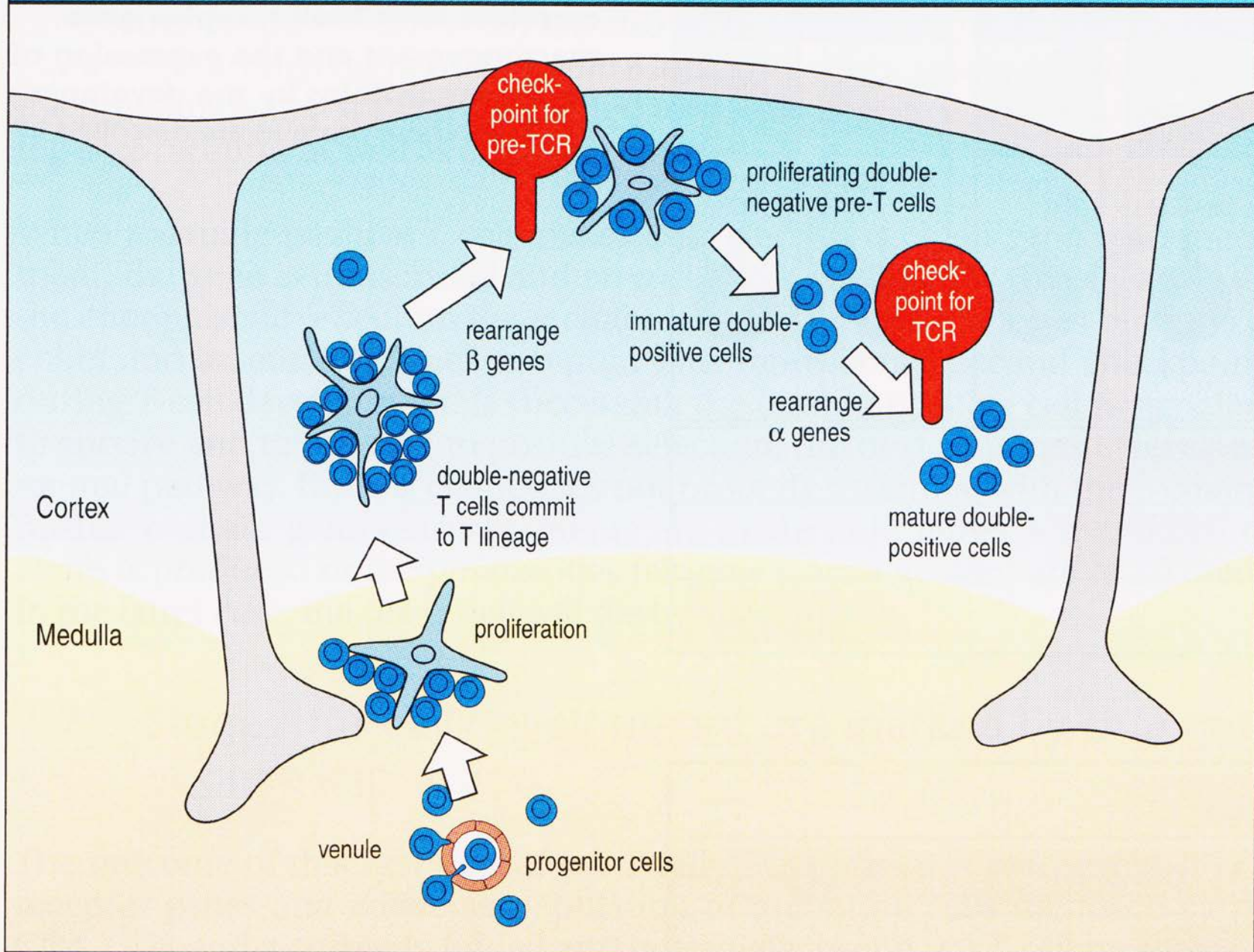


Check-points für Fremdantigene, Autoantigene



FREIGABE des reifen T-Lymphocytes

The early development of $\alpha:\beta$ T cells in the thymus



Der Haupthistokompatibilitätsantigen MHC: *major histocompatibility complex*

MHC definiert das immunologische „selbst“

verantwortlich u.a. für Transplantatabstossung

Lediglich identisch bei eineiigen Zwillingen und Inzuchttieren

Gruppe aus 75 Genen (deswegen „**complex**“)

3500 kb: fast so lang wie das gesamte *E. coli* Chromosom!

Codiert

für Proteine der **MHC-Klasse I** (aktiviert cytotoxische T-Lymphocyten)

und

für Proteine der **MHC-Klasse II** (aktiviert T-Helferzellen)

6 Gene für MHC I (3 von jedem Elternteil) und 6 Gene für MHC II

Jeweils 3 unterschiedliche Genloci für MHC-1 (HLA-A,B,C) und MHC-2 (HLA-DP, DQ, DR). Diese Loci sind hochvariabel, mindestens pro Loci > 50 Allele.

Deswegen praktisch kaum Übereinstimmung zweier Individuen bzgl. der MHC Proteine

„Selbst“: definiert als Komplex aus den polymorphen Haupthistokompatibilitätsantigenen MHC (major histocompatibility complex) und Peptidfragmenten

„Erziehung“ der T-LC im Thymus: LC, die zu stark oder schwach mit MHC reagieren, werden eliminiert

MHC-Moleküle im Thymus präsentieren auch Peptidbruchstücke körpereigener Proteine: Elimination von T-LC, die mit diesen reagieren \Rightarrow keine Autoreaktivität

Gereifte T-LC erkennen Fremd-AG in Kombination („Präsentation“) mit MHC

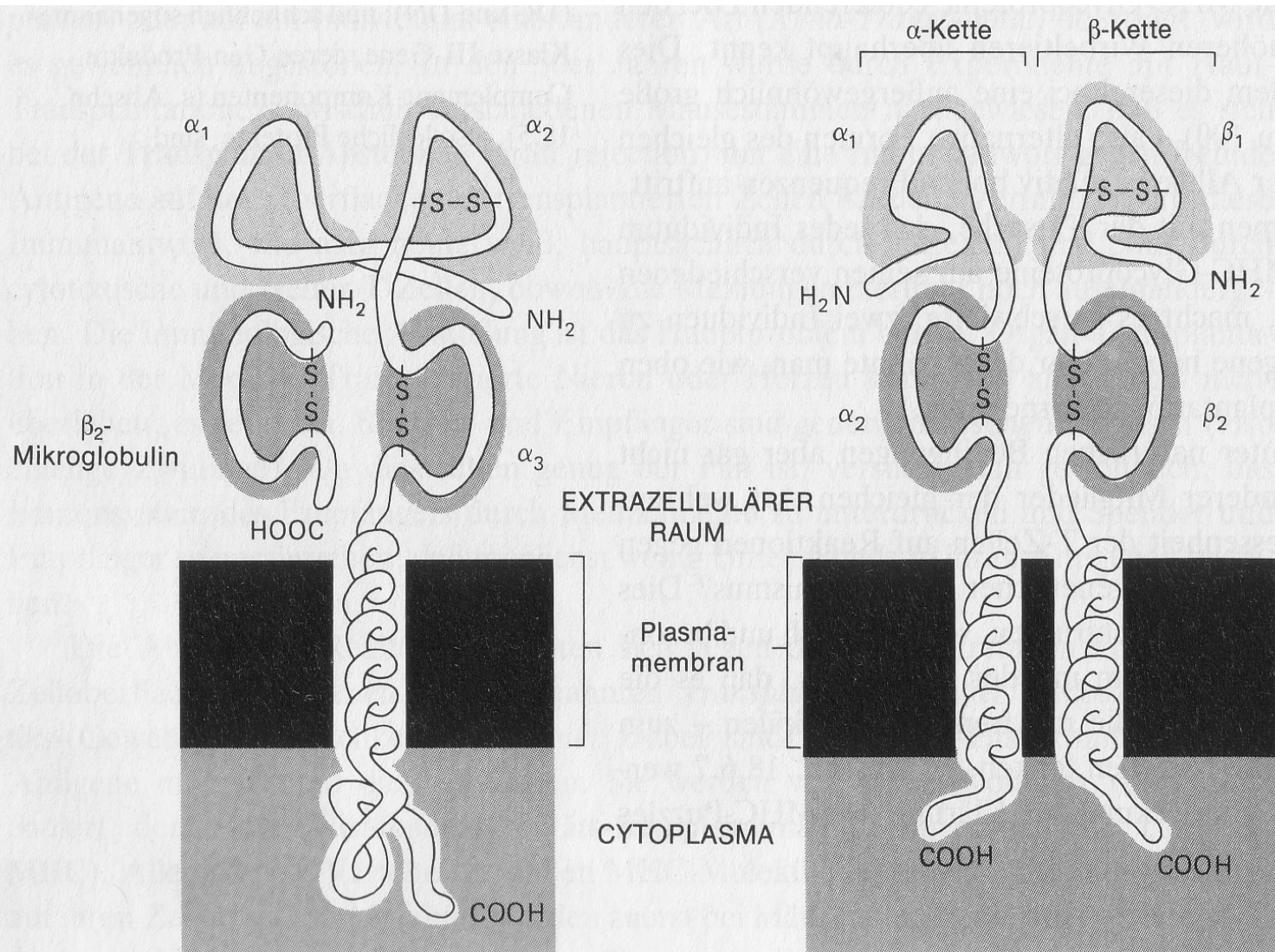
	MHC-Proteine	
MHC-Klasse I		MHC Klasse II
1 polymorphe Kette (schwer) 1 monomorphe Kette (leicht)		2 polymorphe Ketten (α , β)
3 polymorphe Klasse-I-Gene (HLA-A, -B, -C)		3 polymorphe Klasse-II-Gene (HLA-DR, -DQ, -DP)

Von allen Genen viele Varianten (ca. 80 Allele): die Kombination bestimmt den individuellen MHC-Typ des Individuums

MHC I

und

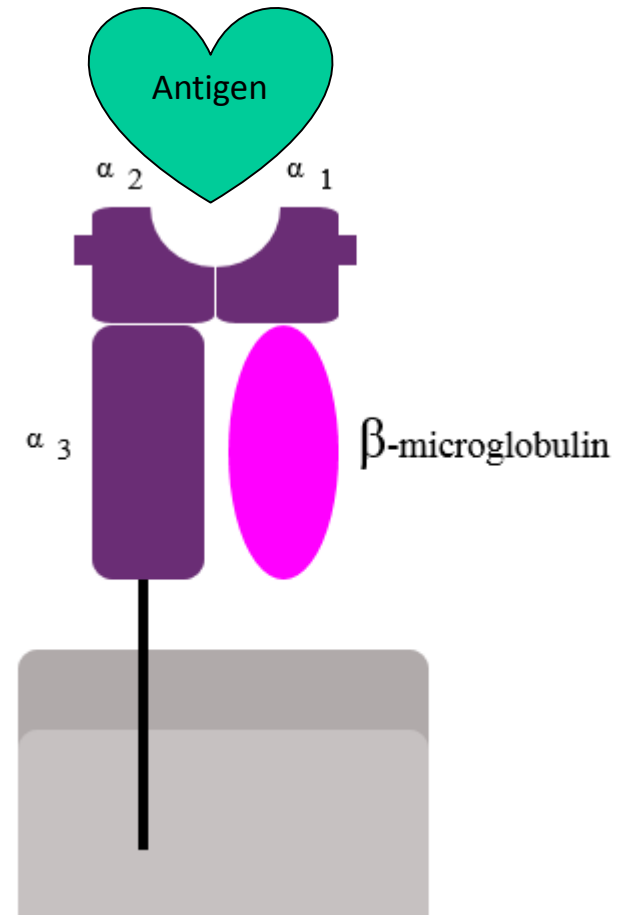
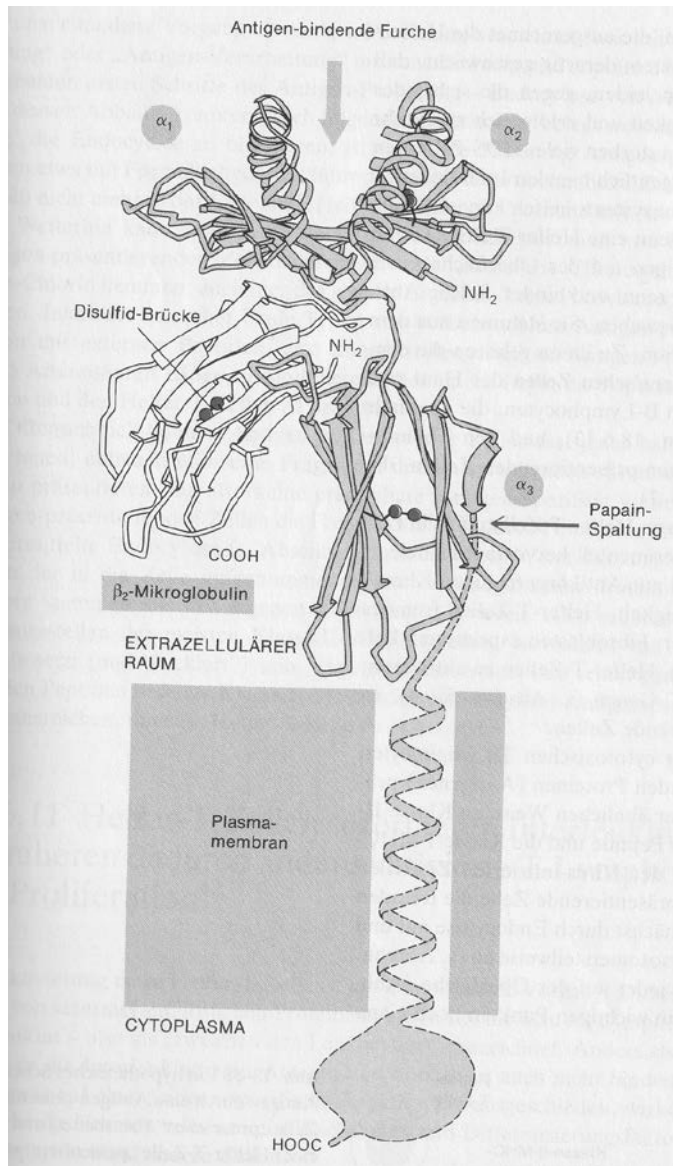
MHC II



(A) KLASSE-I-MHC-GLYCOPROTEIN

(B) KLASSE-II-MHC-GLYCOPROTEIN

Details zu MHC I



Peptidantigene

1. **alle kernhaltigen Zellen** bauen eigene zelluläre Proteine zu Selbstantigen-Fragmenten in speziellen **Proteasomen** ab (im Cytosol, Proteinkomplexe mit innenliegender katalytischer Einheit, die gezielt Fragmentierungen von Proteinen (Selbst oder Fremd) durchführen (Funktion auch zur Elimination alternder oder defekter Proteine)

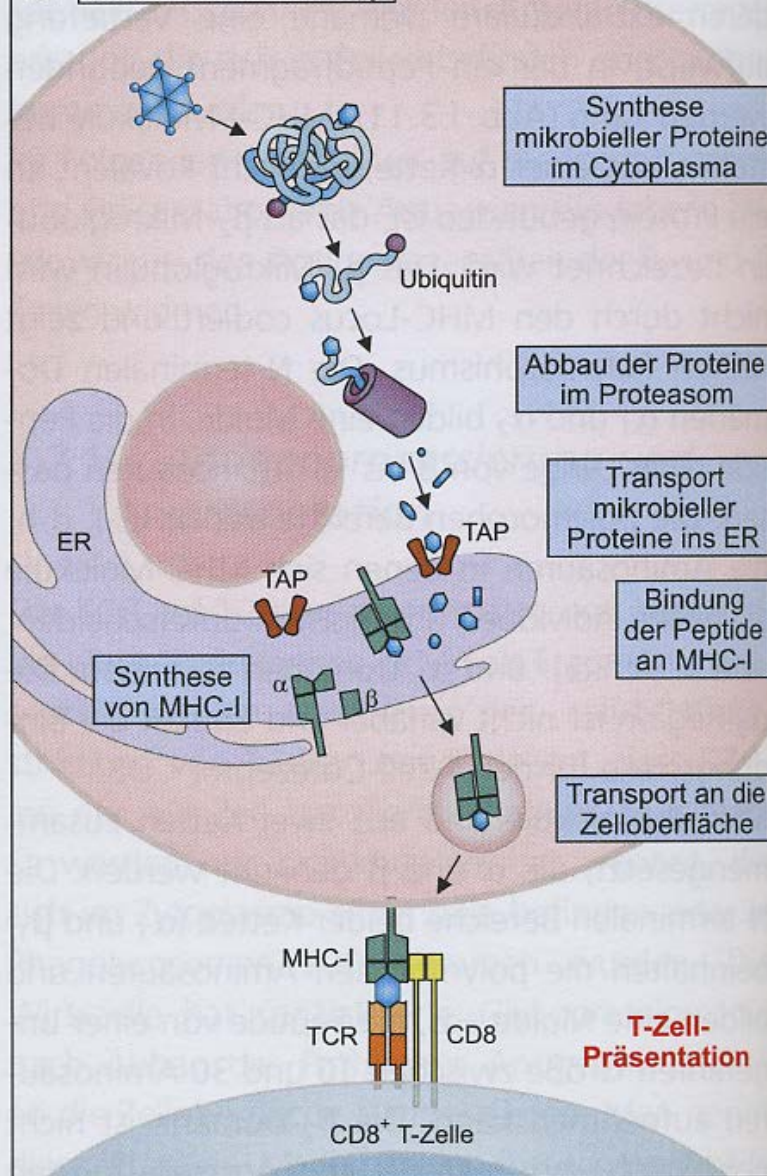
⇒ Transport der Fragmente ins ER ⇒ **Selbstantigene** werden dort in die Peptidbindungstasche neuer MHC-I Moleküle gesteckt, auf die Außenseite der Zellmembran gebracht und dort präsentiert.

⇒ dito auch für Virus-infizierte Zellen und Tumorzellen

2. **Fresszellen** präsentieren Fremdantigene: Verdau mittels klassischer Phagocytose ⇒ Einlagerung in Peptidbindungstasche von MHC-II

Antigen-präsentierende Zellen können praktisch alle Fremdantigene ohne Spezifität prozessieren, d.h. die Aufnahme in die verdauende Zellen muss unspezifisch, und nicht Rezeptor-vermittelt-spezifisch sein!

B MHC Klasse I Pathway



B Der MHC-I-Pathway. Manche Antigene befinden sich im Zytoplasma, weil sie endogen von Mikroben wie Viren oder zytosolischen Bakterien synthetisiert wurden. Diese Proteine sind ungefalt und werden damit zunächst ubiquitinyliert und anschließend im Proteasom abgebaut. Die Peptidfragmente, die dabei entstehen, werden durch den Transporter TAP ins Endoplasmatische Retikulum transportiert, wo MHC-I-Moleküle neu synthetisiert werden. MHC-I kann diese Peptide binden und der entstehende Komplex wird dann an die Zelloberfläche transportiert und von CD8-positiven Zellen erkannt.

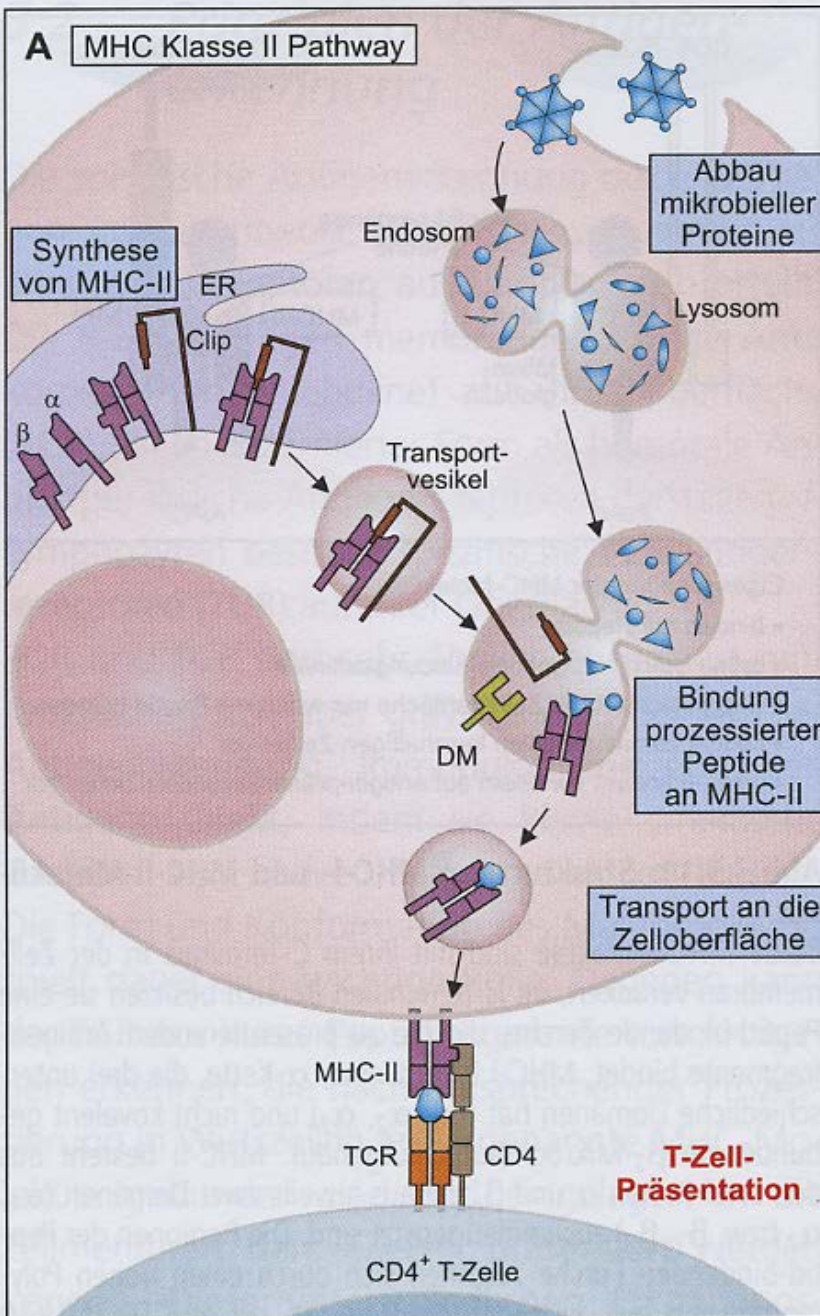


Abb. I.3.12: Prozessierung von Protein-Antigenen.

A Der MHC-II-Pathway. Protein-Antigene werden von antigenpräsentierenden Zellen (APC) in Endosomen aufgenommen, die dann mit Lysosomen verschmelzen. Dort werden die Proteine in Peptidfragmente abgebaut. MHC-II werden nach ihrer Synthese im ER in Vesikel transportiert. Neu synthetisierte MHC-II-Moleküle tragen ein Peptid, das die Antigenpeptidbindungsstelle besetzt und CLIP (class-II invariant chain peptide) genannt wird. Fusionieren beide Vesikel, wird CLIP durch das Protein DM aus der Peptidbindungsstelle des MHC-II freigesetzt und MHC-II kann nun Antigenfragmente binden. Diese MHC-II/Peptid-Komplexe werden dann an die Zelloberfläche transportiert und können von CD4-positiven Zellen erkannt werden.

Die Präsentation von AG mittels MHC I und MHC II

wird durch T-Helfer-Zellen erkannt

- T-Helfer-Zellen
 - TH (CD 8) erkennt MHC I –gebundene Antigene
 - TH (CD 4) erkennt MHC II-gebundene Antigene
- im Falle einer positiven Erkennung werden die T-Helfer-Zellen aktiviert:
- Aktivierung durch AG-MHC-Kontakt \Rightarrow Bildung von IL-1 \Rightarrow stimuliert die T-Helfer-Zelle IL-2 zu bilden (eigener Wachstumsfaktor) \Rightarrow IL-1 stimuliert auch die Bildung von Rezeptor für IL-2 \Rightarrow stimuliert die Proliferation der T-Helfer-Zelle und nur diese, die auch wirklich AG-Kontakt hatte \Rightarrow klonale Expansion
- Die aktivierte und sich vermehrte T-Helferzelle aktiviert B-LC, aber nur solche, die ebenfalls das AG via MHC-II auf seiner Oberfläche tragen \Rightarrow AG-Brücke zwischen B- und T-Zelle \Rightarrow T-Zelle organisiert ihr Cytoplasma und Golgi so, dass IL nur noch in Richtung B-LC „gespritzt“ wird \Rightarrow IL-4 zur Aktivierung der B-Zelle, IL-5 zur Proliferation der B-Zelle, IL-6 zur Differenzierung der B-Zelle etc..
 \Rightarrow

B-Lymphocyten

- Im Blut
- werden nicht im Thymus geprägt (Umgehung), kein Selektionsprozess
Ausdifferenzierung im Knochenmark \Rightarrow Einwanderung in sekundäre lymphatische Organe (Milz, Lymphknoten)
- Expression von Antikörpermolekülen (AK) auf der Oberfläche (Klasse Immunglobuline), die als Rezeptoren für Antigene (AG) dienen
- AK-Rezeptor reagiert nur auf lösliche AG

B- und T-Zellen zirkulieren im Blut \Rightarrow Gewebe \Rightarrow afferente Lymphgefäße \Rightarrow Lymphknoten \Rightarrow efferente Lymphgefäße \Rightarrow Blut

Weiterreifung von B- und T-Lymphozyten

- B-LC: ⇒ Antikörper-produzierende Plasmazellen
 ⇒ langlebige Gedächtniszellen
- T-LC: ⇒ cytotoxische Effektorzellen (Zellabtötung)
 ⇒ Regulatorische T-Lymphozyten, die durch Zellkontakt
 oder Mediatoren B- und T-LC Funktion regulieren

Kapitel III

Die Aktivierung der Immunzellen

Aktivierung der Lymphozyten

- B-Zellaktivierung \Rightarrow AK-Bildung
- T-Zellaktivierung \Rightarrow T-Helferzellen, T-Supressorzellen, Cytokine
- NK-Zellen (cytotoxische Lymphocyten)
- Cytokine \Rightarrow Lymphocytenaktivierung, lokale Entzündungsreaktion, systemische Effekte (z.B. Fieber, Aktivierung anderer Zelltypen, etc.)

Aktivierung der Lymphozyten bei AG-Kontakt

Prinzip: einer sehr großen Zahl exogener AG muß eine genauso große Zahl spezifischer AK auf Lymphocyten entgegenstehen.

Lymphocytenzahl im Organismus: ca. 2×10^{12} (fast ausreichend)

B-LC + AG: \Rightarrow Aktivierung via Signaltransduktionskaskade zur **Plasmazelle**

\Rightarrow Zellteilung \Rightarrow Proliferation \Rightarrow Klonbildung \Rightarrow Produktion von AK:

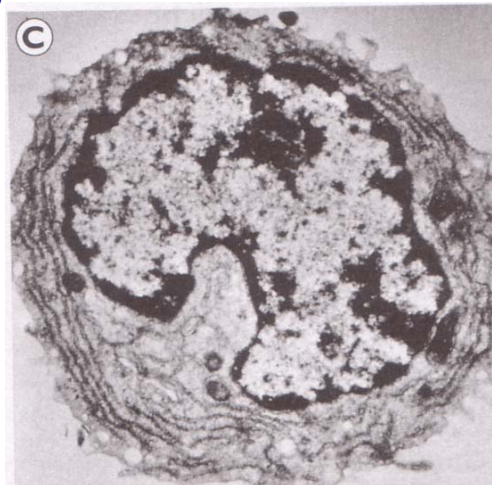
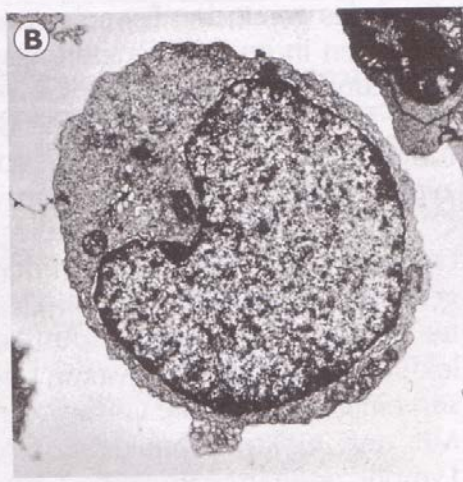
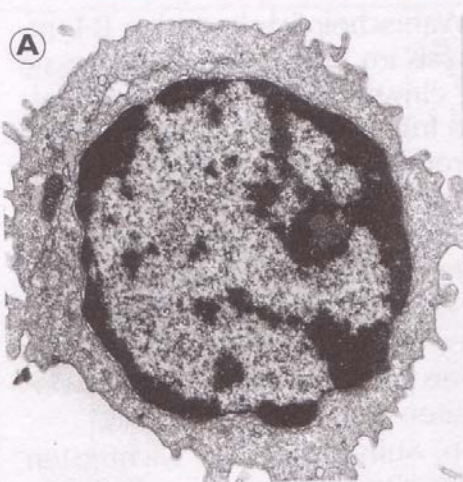
Effektorzelle \Rightarrow Reaktion mit AG, Inaktivierung

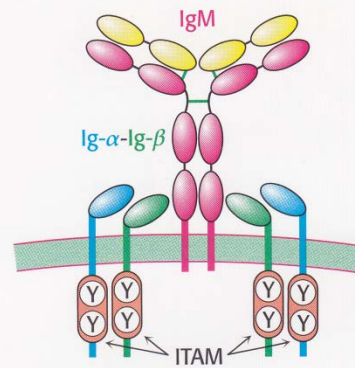
\Rightarrow ein kleiner Teil der aktivierten B-LC bildet keine AK, zirkuliert über Jahre im Körper: „**Gedächtniszelle**“ \Rightarrow Zweitkontakt mit AK \Rightarrow rasch einsetzende AK-Sekretion mit höherer Bildungsrate (schnellere Reaktion, da mehr Zellen vorhanden und da die Rezeptoren höhere AG-Affinität besitzen)

Ruhender B-LC

nach AG-Aktivierung

Plasmazelle



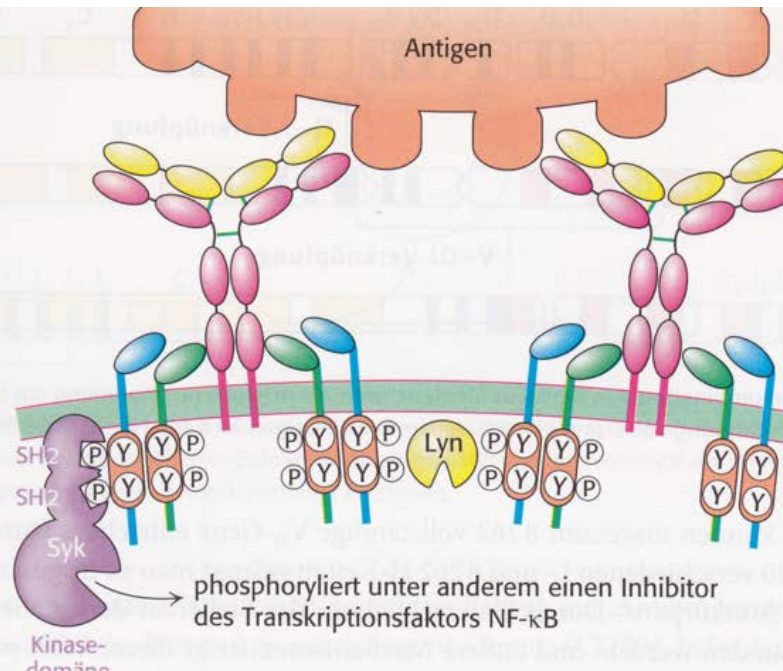


■ **34.20 B-Zell-Rezeptor.** Dieser Komplex besteht aus einem membrangebundenen IgM-Molekül, das nichtkovalent mit zwei Ig- α -Ig- β -Heterodimeren verknüpft ist. In den intrazellulären Domänen der Ig- α - und Ig- β -Ketten befindet sich jeweils ein Tyrosinaktivierungsmotiv von Immunrezeptoren (ITAM).

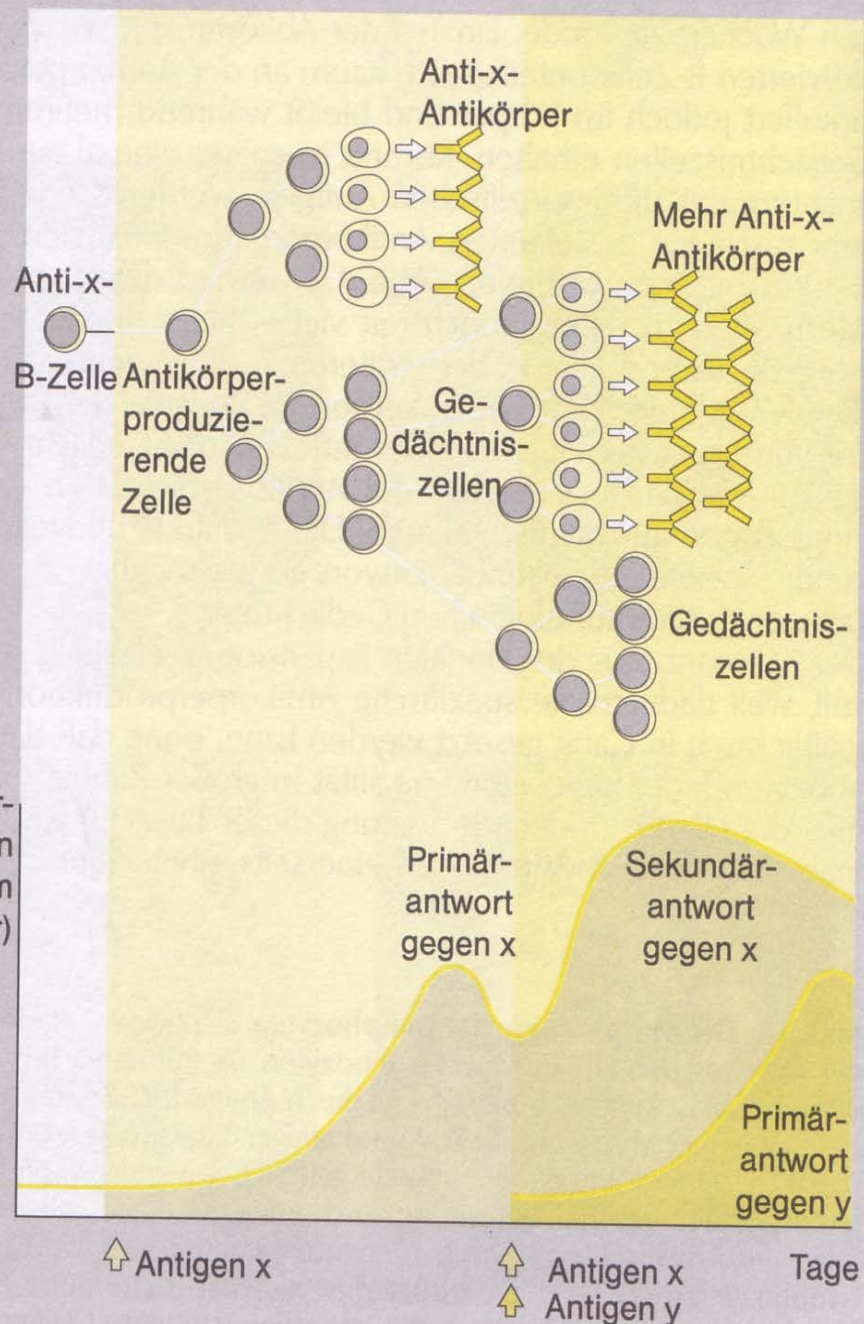
■ **34.21 Aktivierung von B-Zellen.** Durch die Bindung eines mehrwertigen Antigens, beispielsweise einer Bakterien- oder Virosoberfläche, werden membrangebundene IgM-Moleküle gekoppelt. Diese Oligomerbildung löst in den ITAM-Sequenzen die Phosphorylierung von Tyrosinresten durch Tyrosinkinasen wie Lyn aus. Nach der Phosphorylierung dienen die ITAMs als Anheftungsstellen für Syk, eine Proteinkinase, die eine ganze Reihe von Zielmolekülen phosphoryliert, unter anderem auch Transkriptionsfaktoren.



Signaltransduktion
B-Zelldifferenzierung zur
Plasmazelle



Antikörper-
konzentration
im Serum
(Titer)

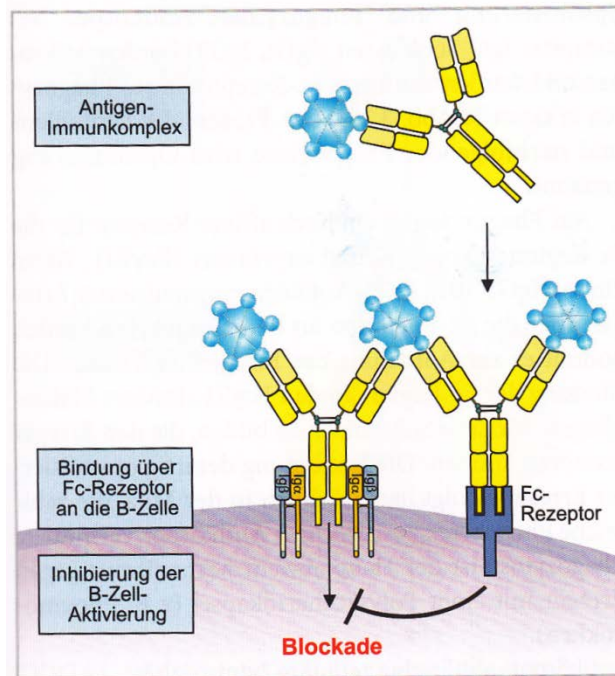


Primär- und Sekundär- Antwort

Auf Grund der **klonalen Expansion** ist die Sekundärantwort intensiviert und schneller

Was passiert, wenn ausreichende AK-Produktion stattgefunden hat?

1. Aktivierte B-Zellen gehen in die Apoptose
2. Inhibierung der B-Zell-Aktivierung über Immunkomplexe „Antikörper-Feedback“



• Abb. 3.36 Regulation der Antikörper-Produktion. Sezernierte IgG-Moleküle bilden Immunkomplexe mit dem Antigen. Diese Immunkomplexe können über Fc-Rezeptoren an eine B-Zelle binden. Gleichzeitig binden Ig-Rezeptoren auf der B-Zelloberfläche das Antigen des Immunkomplexes. Die Aktivierung der Fc-Rezeptoren führt zur Inhibierung der B-Zell-Aktivierung, die eigentlich durch die Antigenbindung ausgelöst wird.

Aktivierung der Lymphozyten

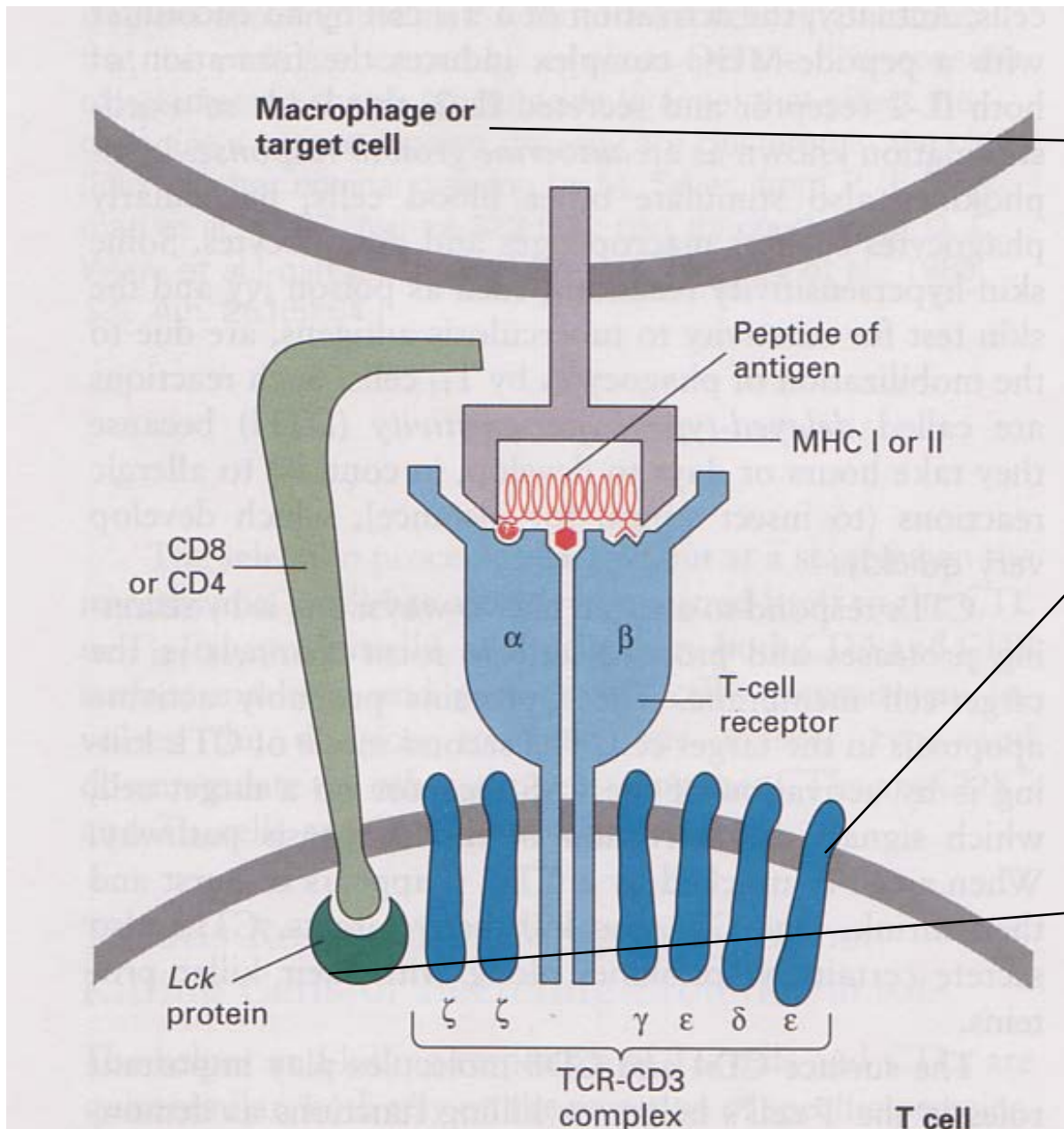
- B-Zellaktivierung \Rightarrow AK-Bildung
- T-Zellaktivierung \Rightarrow T-Helferzellen, T-Supressorzellen, Cytokine
- NK-Zellen (cytotoxische Eliminationslymphocyten)
- Cytokine \Rightarrow Lymphocytenaktivierung

Aktivierung von T-Lymphozyten zu T-Helfer- und T-Supressorzellen

- Aktivierte T-LC kontrollieren B-LC, bilden cytotoxische T-Zellen, bilden T-Supressorzellen um T-Helfer Zellen zu kontrollieren, aktivieren Makrophagen etc.
- Aktivierung durch AG-Kontakt, Proliferation, Differenzierung \Rightarrow Freisetzung von Cytokinen und Expression verschiedener akzessorischer Moleküle auf der Membran
- \Rightarrow T-Helfer Zellen, CD4⁺: Sekretion von Cytokinen, die die Aktivierung, Proliferation von B-Lymphocyten fördern \Rightarrow verbesserte AK-Produktion
- \Rightarrow T-Helfer Zellen CD8⁺: CD8 zur Aktivierung zu cytotoxischen T-Zellen notwendig; auch Supressorzellen, die die Immunantwort von T-Helfer-Zellen hemmen

CD-4 und CD-8

- Familie der Oberflächen-Glycoproteine auf T-LC
- Zell-Zell-Adhäsionsproteine
- Co-Rezeptoren: Stabilisieren die Bindung des Antigen-Rezeptors auf dem T-LC mit dem AG-MHC-Komplex der Zielzelle (nicht-spezifische Reaktion mit dem nicht-polymorphen Teil des MHC): ganz wichtige Stabilisierung: AK gegen CD4 inhibieren die gesamte T-Zell Aktivierung!
- CD4 = MHC-II Co-Rezeptor; auf T-Helfer-Zellen, verstärkt die Adhäsion zu AG-präsentierenden B-Zellen an MHC-II, Rezeptor für HIV
- CD8 = MHC-I-Co-Rezeptor, verstärkt die Adhäsion an Virus-infizierte Zielzellen via MHC-1
- CD4 / CD8 –Verhältnis klinisch wichtig: HIV oft mit verringertem CD4 Anteil

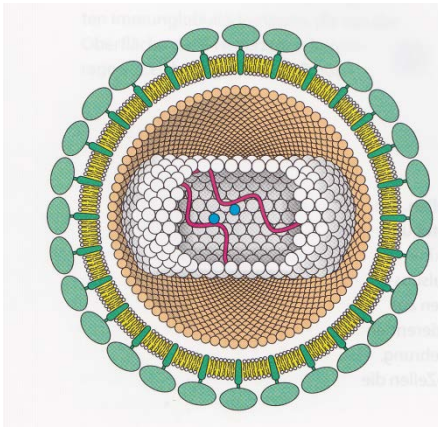


Präsentierende Zelle:
entweder Makrophage mit
MHC II oder Gewebezelle
MHC I

T-Zell Rezeptor mit 4
akzesorischen Proteinen
(γ, δ, ζ), die Signale in die
T-Zelle senden, wenn der
cytosolische Teil
phosphoryliert wird.

CD4 und CD8 binden an
cytoplasmatisches Lck-
Protein-Tyrosin-Kinase,
welche hilft, die
Signaltransuktion über
Stimulation des CD3-
Komplexes zu initiieren

Diagnostische Verlaufskontrolle HIV



Stadium A

Stadium B

Stadium C

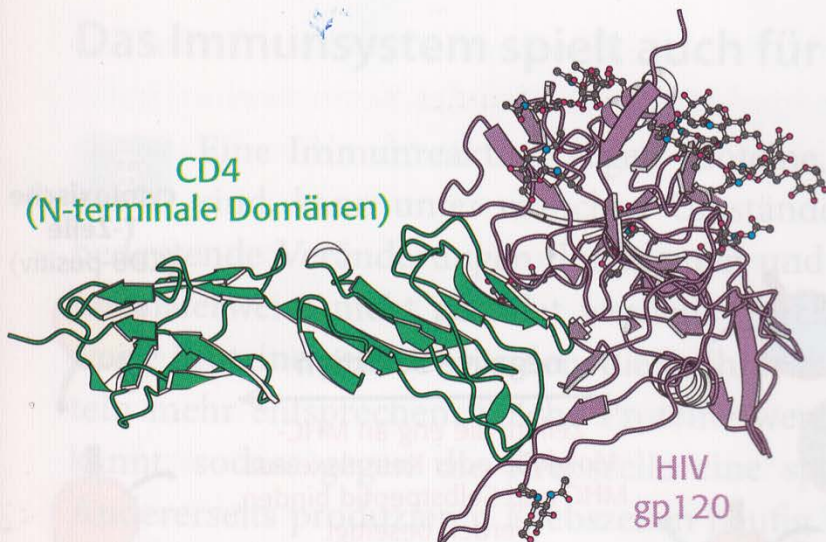
> 500 CD₄ TL/μL assympt. HIV-Infektion

200-499 aktive HIV-Infektion

< 200 AIDS

■ **34.39 Das menschliche Immunschwächevirus (HIV).** Die Schemazeichnung lässt Protein- und Nucleinsäurebestandteile von HIV erkennen. Die Glykoproteine gp41 und gp120 der Membranhülle sind dunkel- und hellgrün dargestellt. Die Virus-RNA ist rot, die Moleküle der Reversen Transkriptase sind blau gekennzeichnet. (Nach Gallo RC. The AIDS virus. © 1987 Scientific American, Inc. Alle Rechte vorbehalten.)

■ **34.40 HIV-Rezeptor.** Die Abbildung zeigt einen Komplex aus einer abgewandelten Form des Glykoproteins gp120 aus der HIV-Virushülle und einem Peptid, das den beiden aminoterminalen Domänen des Proteins CD4 aus T-Helferzellen entspricht. Hier erkennt man, wie die Virusinfektion der T-Helferzellen beginnt. (Zeichnung nach 1GC1.pdb.)



T-Zellen, die durch MHC-I gebundenes AG aktiviert werden,
bilden cytotoxische Zellen:

Aktivierung cytotoxischer CD8-T-Zellen

T-Zell-Rezeptor erkennt MHC-I gebundenes AG

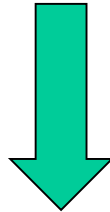
⇒ Stabilisierung der Bindung durch CD8

⇒ Aktivierung der Proteinkinase Lck

⇒ CD3 wird phosphoryliert

⇒ Anheftung Proteinkinase ZAP70 an CD3

⇒ ZAP70 aktiviert Signaltransduktionskaskade

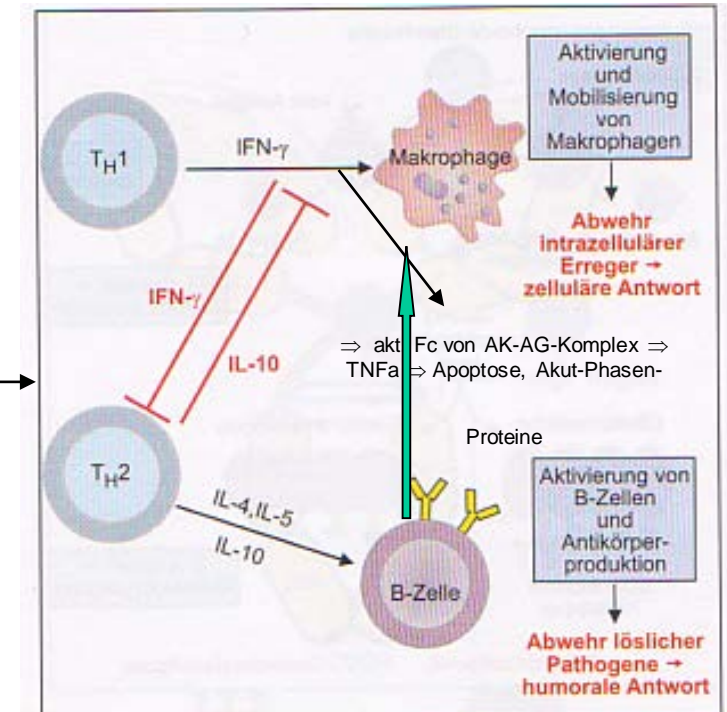
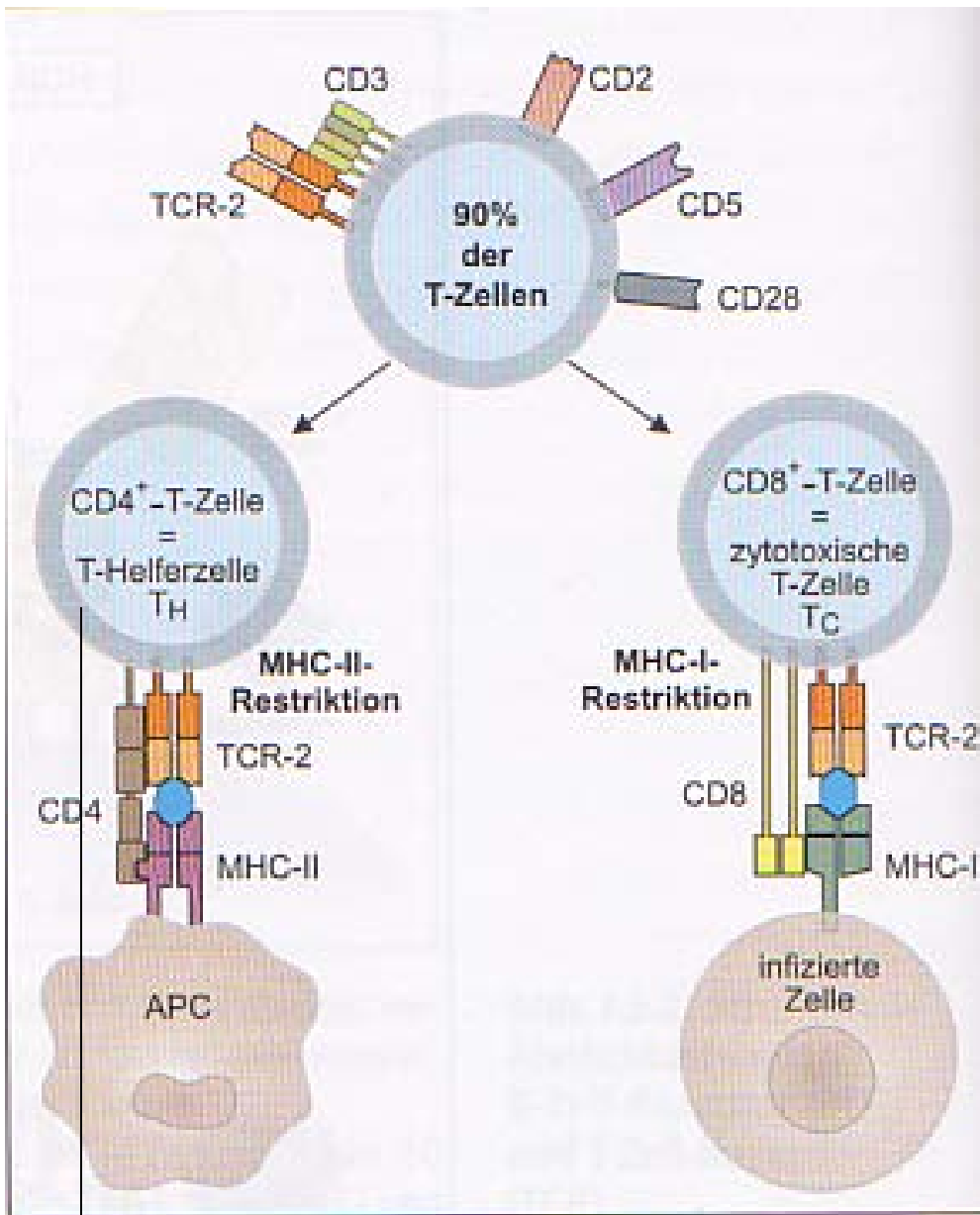


1. Bildung cytotoxischer Proteine gegen die Zielzelle:

Perforin, destabilisiert die Zellmembran der Zielzelle, dadurch können **Granzyme** (Serinproteasen) in die Zelle eindringen,

⇒ dadurch Initiierung Apoptose.

2. Ablösung der T-Zelle von Zielzelle und klonale Expansion.



Unterteilung T-Helferzellen in 2 Subtypen:

Aktivierung von B-Lymphocyten ist meist abhängig von der Anwesenheit aktivierter T-Helfer-Zellen

- T-Helfer₂-Zelle aktiviert B-Zelle durch die Sekretion von IL: APZ nimmt AG durch Endocytose auf \Rightarrow AG-Processing \Rightarrow Bindung an MHC-II \Rightarrow Zelloberfläche \Rightarrow Bindung über das AG an den B-LC, der genau den gleichen Rezeptor trägt \Rightarrow Brückenbildung \Rightarrow B-Zell-Aktivierung \Rightarrow T-LC sekretiert auch noch IL4 in die B-Zelle (frühe Aktivierung) \Rightarrow IL-5 (Proliferation der B-Zelle) \Rightarrow IL-6 Differenzierung B-Zelle zu AK-produzierender Zelle (T-Zell-abhängige AG)
- Sehr wenige AG können B-Zellen direkt aktivieren ohne T-Helfer-Zelle (T-Zell-unabhängige AG): meist große Polymere mit vielen identischen, repetitierenden Epitopen \Rightarrow multivalente Wechselwirkung auf der B-Zelle \Rightarrow stärkeres Signal

T-Helfer₁-Zellen aktivieren Makrophagen durch Sekretion von γ -Interferon

- Stimulation von zusätzlichen Makrophagen durch T-Helfer₁-Zellen (dann notwendig, wenn nicht-aktivierte Makrophagen per Phagocytose nicht ausreichend gegen Erreger ankommen, z.B. Tuberkulose)

Aktivierung der Lymphozyten

- B-Zellaktivierung \Rightarrow AK-Bildung
- T-Zellaktivierung \Rightarrow T-Helferzellen, T-Supressorzelle, Cytokine
- Cytotoxische T-Zellen
- Cytokine \Rightarrow Lymphocytenaktivierung, lokale Entzündungsreaktion, systemische Effekte

Cytokine

- Eine Immunzelle produziert i.d.R mehrere Cytokine
- Jedes Cytokin bewirkt mehrere Effekte, je nach Zielzelle
- Reaktion auf die Zielzelle nur, wenn auch der entsprechende Cytokin-Rezeptor vorhanden
- Aktivierung von B-/T-Zellen nur bei Anwesenheit von Cytokinen
- Sinn dieser Multifunktionalität: netzwerkartige Verknüpfung verschiedener Zellen, sowie des Immunsystems und anderer Körperzellen

Cytokin-Typen:

1. zur natürlichen Immunabwehr und Entzündungsreaktionen (TNF- α , TNF- β , IL-6, IL-8, IFN- α , IFN- β)
2. Immunregulatorische Cytokine (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-14, IL-15, TGF- β , IFN- γ)
3. Regulatorische Cytokine für Wachstum und Differenzierung hämatopoetischer Vorläuferzellen (IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, SCF, CSF)

Zytokin	Produktionsort	Hauptwirkung
Lymphozytenaktivierung		
IL-1 α , IL-1 β	Verschiedene Zelltypen	Initiale T-Zellaktivierung, Makrophagenaktivierung
IL-2	Aktivierte T-Zellen	T-Zellproliferation
IFN- γ	Aktivierte T _H 1 Zellen, NK-Zellen	Makrophagenaktivierung, gesteigerte Expression von MHC-Klasse II-Molekülen
IL-4	Aktivierte T _H 2 Zellen, Mastzellen	B-Zellaktivierung, IgE-«switch»
CD40- Ligand	T-Zellen, Mastzellen	B-Zellaktivierung, Ig-Klassen-«switch»
IL-10	Aktivierte T _H 2 Zellen	Funktionshemmung von T _H 1 Zellen und Makro- phagen
TGF- β	Makrophagen, T-Zellen, Chondrozyten	Hemmung von Zellproliferation und Entzündungs- reaktion
Lokale Entzündungsreaktion		
IL-5	T _H 2-Zellen, Mastzellen	Proliferation und Differenzierung von eosinophilen Granulozyten, B-Zellen
IL-6	T _H 2 Zellen, Makrophagen	Proliferation und Differenzierung von T- und B-Zellen
IL-8	Makrophagen, andere Zellen	Chemotaktisch für T-Zellen und neutrophile Granu- lozyten
IL-9	T-Zellen	Steigerung der Mastzellaktivität
IL-12	B-Zellen, Makrophagen	NK-Zellaktivierung, Differenzierung von T _H 0 zu «T _H 1-ähnlichen» Zellen
IL-13	T-Zellen	B-Zellproliferation und -differenzierung, Bildung entzündlich wirkender Zytokine in Makrophagen gehemmt
IFN- α , IFN- β	Leukozyten, Fibroblasten	Antiviraler Effekt, gesteigerte Expression von MHC- Klasse I-Molekülen
TNF- α	Makrophagen, NK-Zellen	Lokale Entzündung, Aktivierung von Endothelzellen
TNF- β	T- und B-Zellen	Zytotoxizität, Aktivierung von Endothelzellen
RANTES	T-Zellen, Thrombozyten	Chemotaktisch für Monozyten, T-Zellen und eosi- nophile Granulozyten
Systemische und Knochenmark-spezifische Effekte		
IL-1 α , IL-1 β	Verschiedene Zelltypen	Fieber, Wachstumsfaktor für hämopoetische Vorläu- ferzellen
c-kit-Li- gand	Stromazellen des Kno- chenmarks	Aktivierung pluripotenter Stammzellen
IL-3 («multi- CSF»)	T-Zellen, Thymusepithel- zellen	Wachstumsfaktor für hämopoetische Vorläufer- zellen
IL-6	T _H 2 Zellen, Makrophagen	Freisetzung von Akutphasenproteinen
Epo	Niere	Stimuliert Erythrozytenvorläufer
GM-CSF	Makrophagen, Endothel- zellen, Fibroblasten	Stimuliert Proliferation und Differenzierung der My- elomonozyten-Linie
G-CSF	Makrophagen, Endothel- zellen, Fibroblasten	Differenzierung neutrophiler Granulozyten

Take-home-message:
Lymphozyten vermitteln verschiedene, vernetzte Funktionen

- AK-Produktion
- Zellzerstörung
- Steuerung der Zellaktivitäten anderer LC

Alle Zellpopulationen beeinflussen sich gegenseitig im Sinne kontrollierter feed-back-Mechanismen

Art der Immunantwort abhängig von:

- AG
- Dosis
- Eintrittsweg
- Konstitution des Befallenen
- etc.

Kapitel IV

Phagozyten und Antigen-präsentierende Zellen

Phagozytose von partikulärem Material durch Makrophagen, Granulozyten

Beschleunigung der Phagozytose, wenn der Partikel mit spezifischen AK beladen wird = „Opsonisierung“

Opsonisierung:

Antikörper der Klasse IgG binden Mikroorganismen und werden selbst über den F_c -Teil des AK von Phagozyten erkannt. Dadurch kommt es zur Umhüllung der Zielzelle

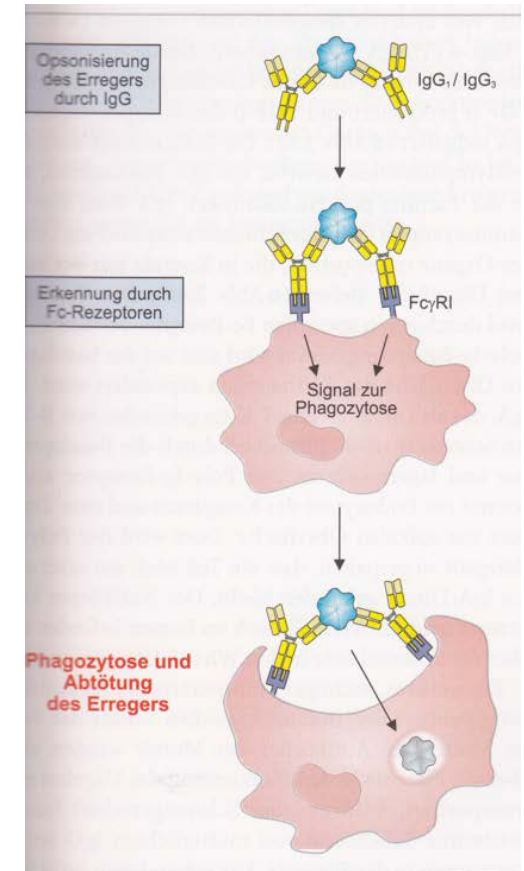
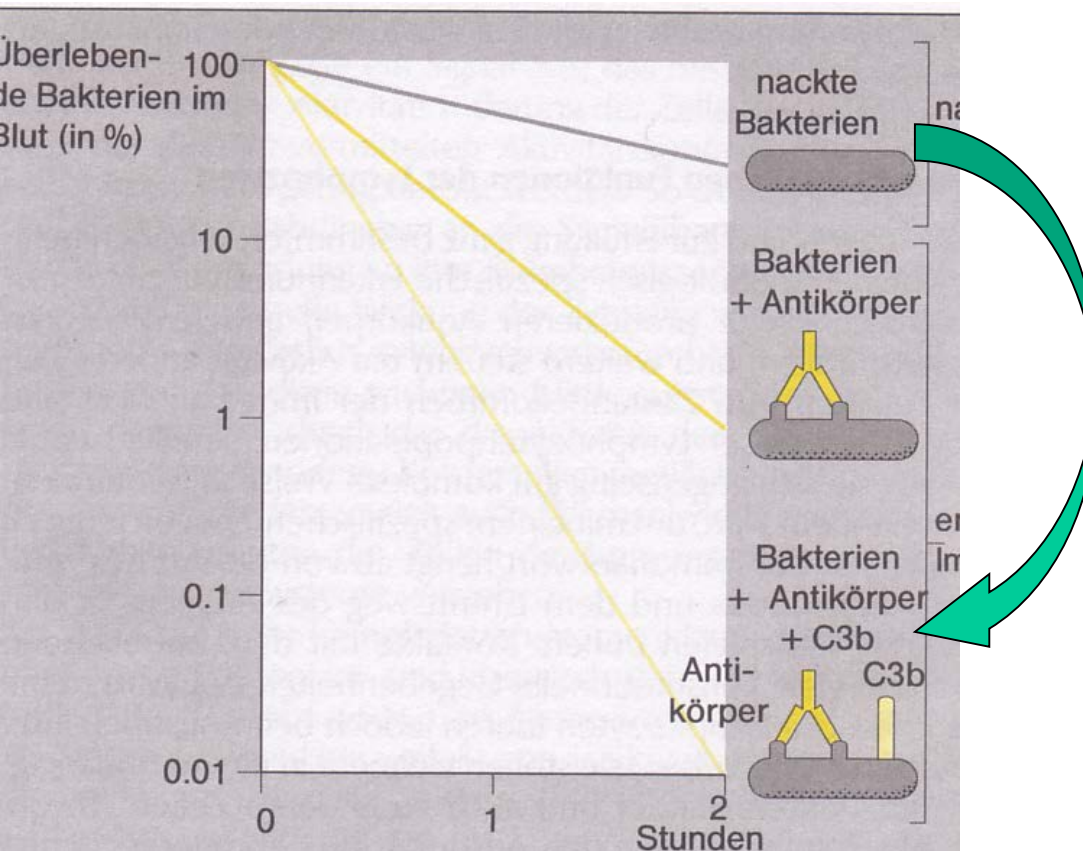


Abb. 3.38 Antikörper-vermittelte Opsonisierung und Phagozytose. Antikörper, bevorzugt der Subklassen IgG1 und IgG3, haften an Erregern und werden dann von Fc-Rezeptoren hoher Affinität (FcγRI, CD64), die sich auf Phagozyten befinden, erkannt. Durch die IgG-Bindung aktivierte FcγRI-Rezeptoren vermitteln eine verbesserte Phagozytose der opsonisierten Erreger und die Produktion toxischer Substanzen.

Antigen-präsentierende Zellen (APZ)

APZ fangen AG ab, verhindern damit deren Verbreitung im Körper und lösen eine lokale Immunantwort am Ort des Geschehens aus

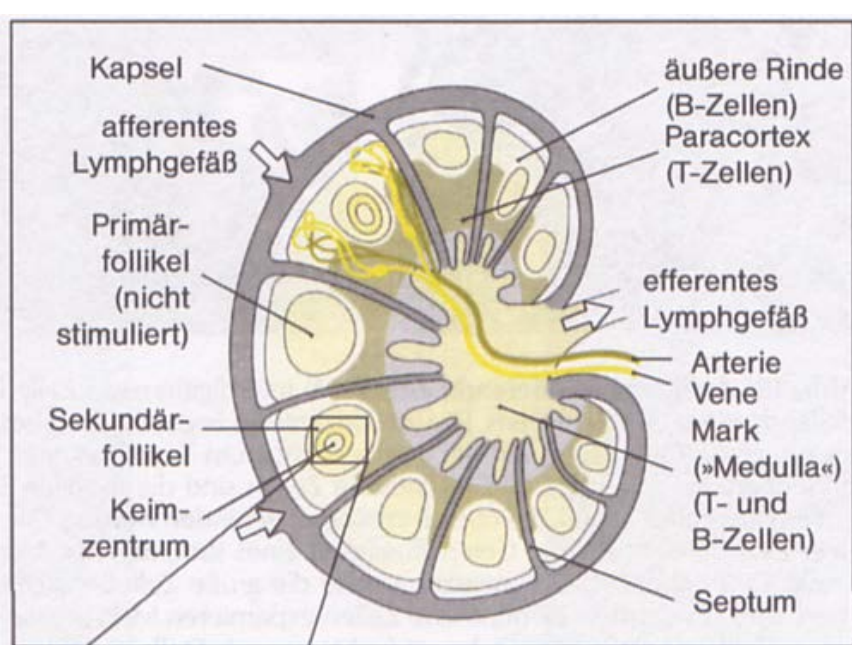
APZ:

- Dendritische Zellen (aus lymphoiden Organen)
- Langerhanssche Zellen (aus Haut)
- aktivierte Makrophagen
- B-Lymphozyten

APZ: Dendritische Zellen

- professionelle Antigen-präsentierende Zellen (in der Haut Langerhansche Zellen genannt)
- nehmen das AG (z.B. das prozessierte Peptidfragment) auf, lösen sich aus dem Zellverband und wandern in den nächsten Lymphknoten, Milz
- Dort enger Kontakt zu Lymphozyten \Rightarrow Aktivierung

Lymphknoten (enger Kontakt aller Zelle bewirkt effektive Zellkooperation)

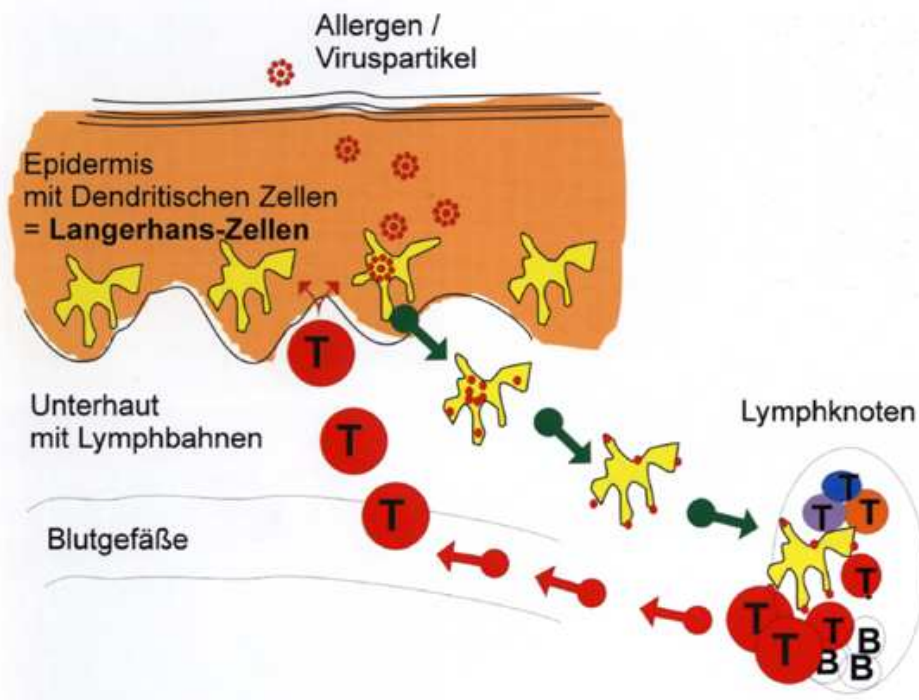


Äussere Rinde mit überwiegend B-LC
(Primärfollikel, unstimulierte B-LC)

Nach AG-Stimulation \Rightarrow Sekundärfollikel mit
proliferierenden B-LC

Paracortex: T-LC

Medulla: T- und B-LC



Dendritische Zellen finden sich als spezialisierte "Wächterzellen" des Immunsystems in nahezu allen Organen. Störung im Gewebe: DZ werden aktiviert, woraufhin sie ihren Standort verlassen und in die nächstgelegenen Lymphknoten wandern. Sie nehmen antigenes Material mit (roter Komplex), das sie nach Zerlegung in immunogene Peptide (rote Punkte) im Lymphknoten den T-Zellen präsentieren. Besondere Fähigkeiten der DZ ermöglichen ihnen, aus einer Vielzahl von T-Zellen (kleine bunte Zellen) diejenigen zu finden und zu aktivieren (kleine rote Zellen), die spezifisch das mitgebrachte Antigen erkennen. Die aktivierten T-Zellen vermehren sich (große rote Zellen) und wandern dann über die Blutbahn in das erkrankte Gewebe ein, um die eingedrungenen Fremdstoffe zu bekämpfen

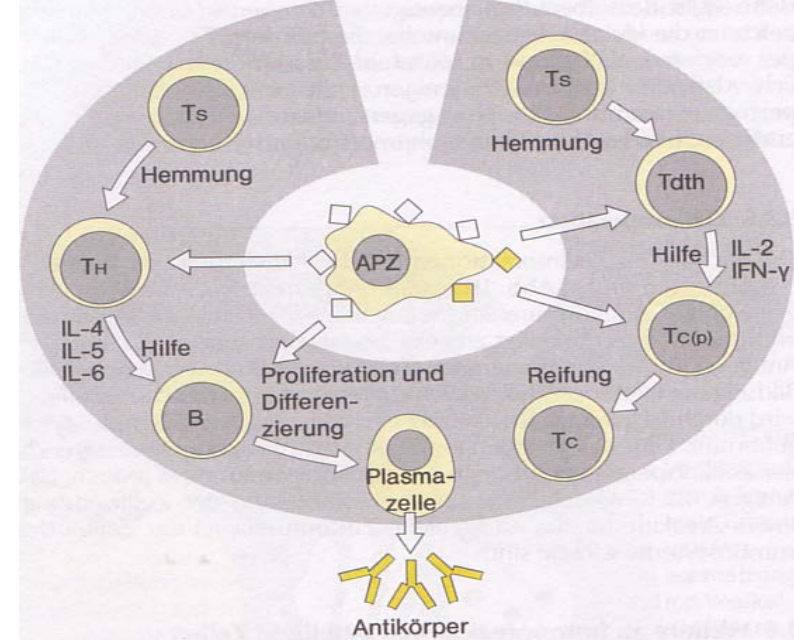
APZ: Makrophagen

- Auch zuständig zur AG-Präsentation, aber nur untergeordnet
- Hauptaufgabe: Abbau

APZ: B-Lymphozyten

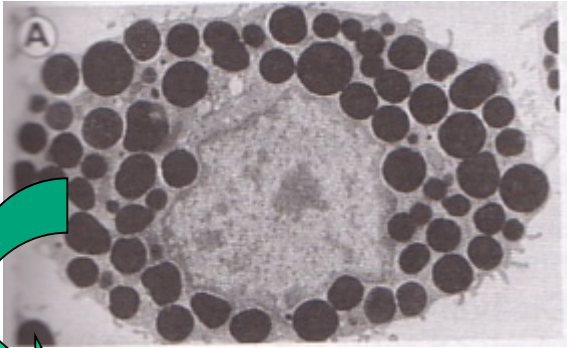
- Aktivierte B-LC
- Wichtigster Zelltyp zur AG-Präsentation bei Sekundärantworten
- Stimulation von T-Helferzellen \Rightarrow Cytokine \Rightarrow AK-Produktion

Take-home-message: Die Zellinteraktion bei der Immunantwort



- APZ präsentiert das AG
- $CD4^{+}$ T_H erkennen ebenfalls AG assoziiert mit MHC-II
- Sekundär können B-Zellen (als APZ AG) für die T_H präsentieren
- T_H sekretieren IL-4,5,6 und stimulieren damit die aktivierten B-Zellen zu erhöhter Proliferation und Differenzierung zur Plasmazelle
- Cytotoxische T-Zellen T_C erkennen MHC-I assoziiertes AG
- APZ aktivieren auch $CD4^{+}$ - T_{DTH} -Zellen, die wiederum T_C in ihrer Funktion aktiviert
- Die beiden $CD4^{+}$ T-Zelltypen regulieren sich gegenseitig
- Die beiden $CD4^{+}$ T-Zelltypen werden gehemmt durch $T_{Suppressor}$

Und noch ein paar weitere Zelltypen:



Mastzellen: binden an der Oberfläche AK (spez. IgE) \Rightarrow durch Bindung Degranulation \Rightarrow lokale Entzündung \Rightarrow dadurch Anlockung von Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten

- Besonders häufig sind Mastzellen auf Schleimhäuten: Sofort-Abwehr von Inhalations-AG (Allergietyp I z.B. Heuschnupfen), Darmparasiten etc.
- Dito auch **eosinophile Granulozyten:** Abtöten von extracellulären Parasiten, die nicht phagozytiert werden können. Parasit \Rightarrow Beladung mit IgE, IgG \Rightarrow Abtötung