inflammatio Akademie

ONLINEFORTBILDUNG

16. April 2014

Grundkurs Immunologie - Teil 1

Immunzellen und deren Effektormechanismen

Dr. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin - Potsdam MVZ GbR, Berlin

Das Immunsystem darf nicht als „Angriffsmaschine“ missverstanden werden.

Das Immunsystem muss:

pathogene Erreger (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) und (krebsartig) entartete und gealterte körper-eigene Zellen effektiv erkennen und eliminieren

intakte körpereigene Zellen, kommensale Erreger (z.B. Herpesviren, Candida, Normalflora) und apathogene Antigene (z.B. Allergene) ebenfalls erkennen aber tolerieren

Das Immunsystem ist der Schlüssel zum Verständnis von chronisch entzündlichen Erkrankungen.

d.h. von Erkrankungen bei denen Symptome und Gewebszerstörung in Folge einer nicht regulierten Aktivierung des Immunsystems auftreten.

Allergien

z.B. Typ I-Allergie, Typ-IV-Allergie, „Urtikaria“, „Nahrungsmittelintoleranzen“

Autoimmunerkrankungen

Organspezifische und systemische Erkrankungen, z.B. Hashimoto-Thyreoditis Kollagenosen, Rheumatoidarthritis, Colitis ulcerosa, Multiple Sklerose u.a.

Infektbedingte chronische Entzündungen

z.B. Parodontitis, Reaktive Arthritiden, Morbus Crohn, Chronische Borreliose, Chronische CMV- und EBV-Infektionen, Candidiasis

Ein perfektes Immunsystem beherrscht:

Angriff

d.h. die Fähigkeit pathogene Erreger oder Tumorzellen effektiv und schnell zu eliminieren.
Symptome eines aktiven Immunsystems werden dabei in Kauf genommen, z.B. Fieber, Entzündung, Schmerz, Fatigue usw.

und

Toleranz

d.h. die Fähigkeit körpereigene Zellen, kommensale Erreger oder belanglose Allergene nicht anzugreifen.

Wenn die Toleranz versagt, entstehen chronisch entzündliche Erkrankungen.

Der Toleranzverlust gilt heute als häufigster Immundefekt.

Alle Immunzellen stammen von CD34+ Stammzellen im Knochenmark ab

Unspezifisches Immunsystem
(angeboren)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten
- **Neutrophile (PMN)**
- **Eosinophile**
- **Basophile**

Mastzellen
Natürliche Killerzellen

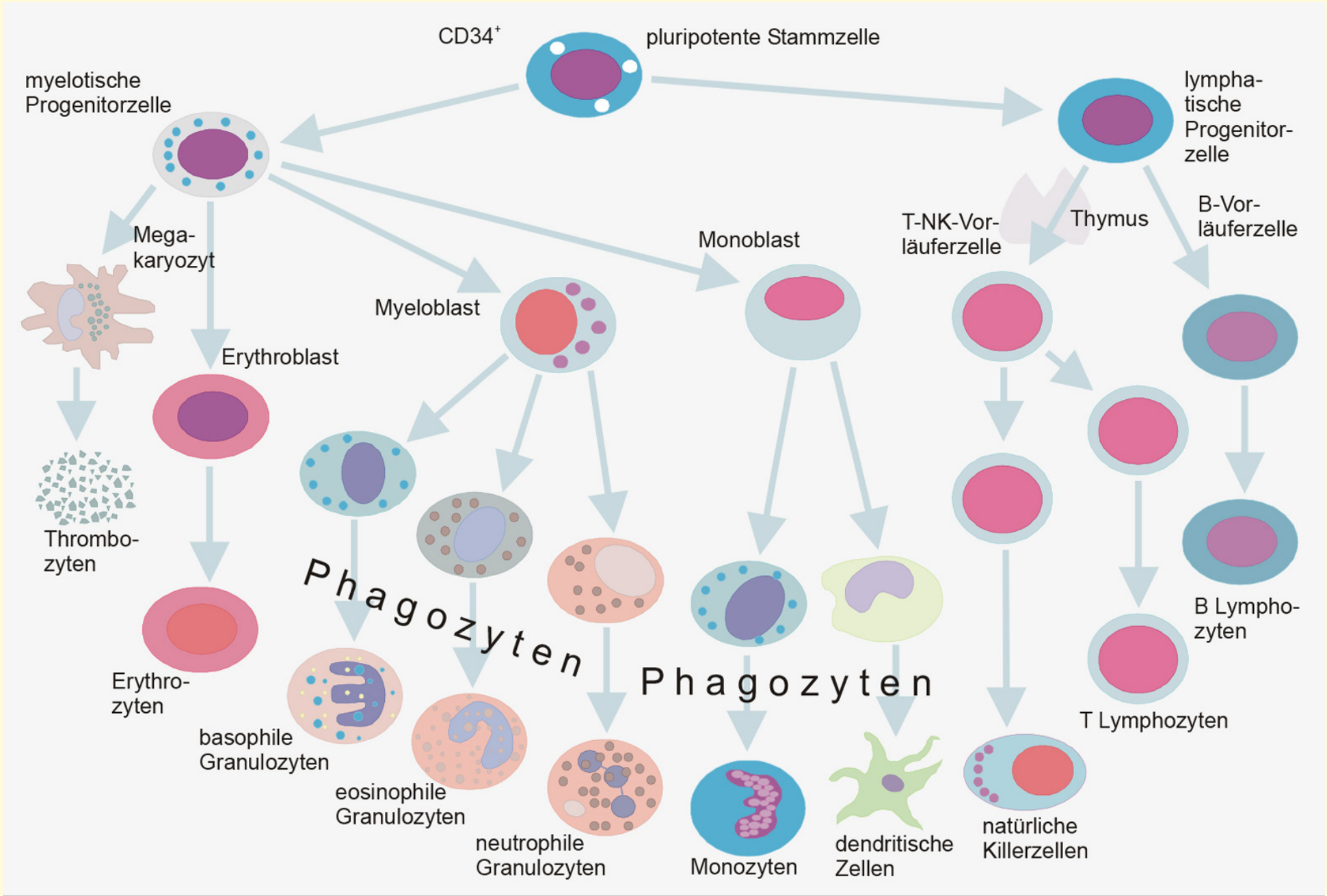
Spezifisches Immunsystem
(erworben, lernfähig)

ab dem Entwicklungsstadium der Wirbeltiere

Lymphozyten

T-Lymphozyten

B-Lymphozyten



Thrombopoese Erythropoese	Myelopoese	Lymphopoese

Für die Beurteilung der Immunkompetenz sind nur die Absolutzahlen (d.h. /µl) der Immunzellen entscheidend

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Leukozyten	10.2	1000/µl	4.4 - 11.3
Differentialblutbild (automat.)			
Neutrophile Granulozyten	74.0	%	40.0 - 75.0
Lymphozyten	17.6	%	20.0 - 45.0
Monozyten	6.6	%	2.0 - 13.0
Eosinophile Granulozyten	1.2	%	0 - 4.0
Basophile Granulozyten	0.6	%	0 - 1.0
Differentialblutbild (absolut)			
Neutrophile Granulozyten	7.55	1000/µl	1.80 - 7.70
Lymphozyten	1.80	1000/µl	1.00 - 4.80
Monozyten	0.67	1000/µl	0.00 - 0.80
Eosinophile Granulozyten	0.12	1000/µl	0.00 - 0.45
Basophile Granulozyten	0.06	1000/µl	0.00 - 0.11

Mastzellen zirkulieren wie Makrophagen nicht im Blut

Natürliche Killerzellen sind zusammen mit den T- und B-Lymphozyten in den Lymphozyten enthalten

Neben den äußeren Barrieren sind Immunzellen und humorale (gelöste) Faktoren Träger der Immunantwort

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten
- **Neutrophile (PMN)**
- **Eosinophile**
- **Basophile**

Mastzellen
Natürliche Killerzellen

Humorales Immunsystem

Defensine
Opsonine
Komplementsystem

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

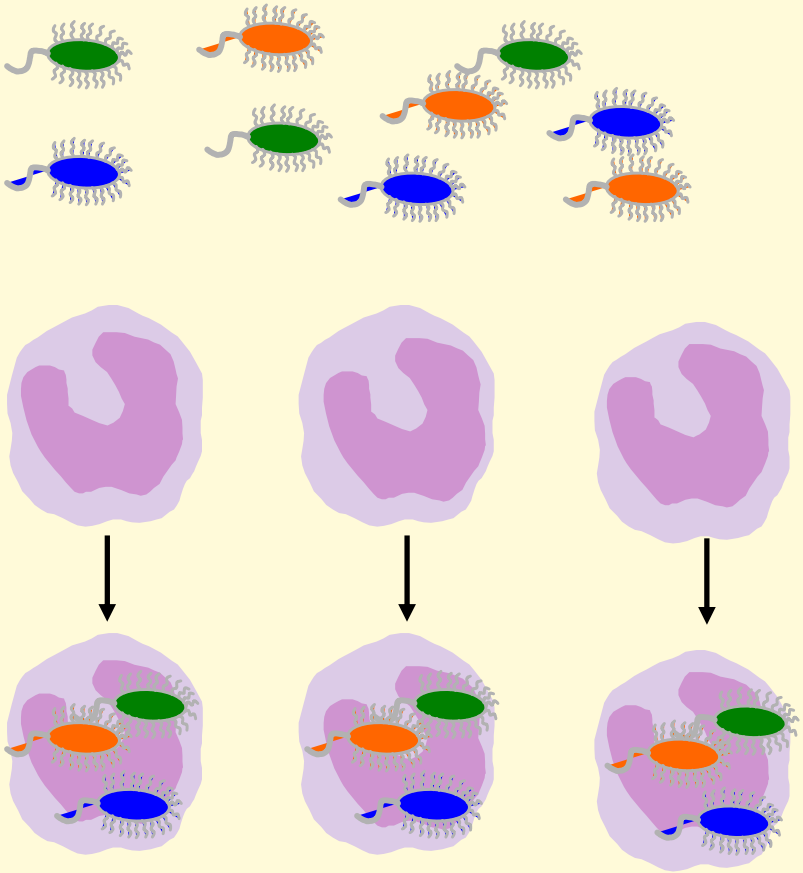
Lymphozyten

- **T-Lymphozyten**
- **B-Lymphozyten**

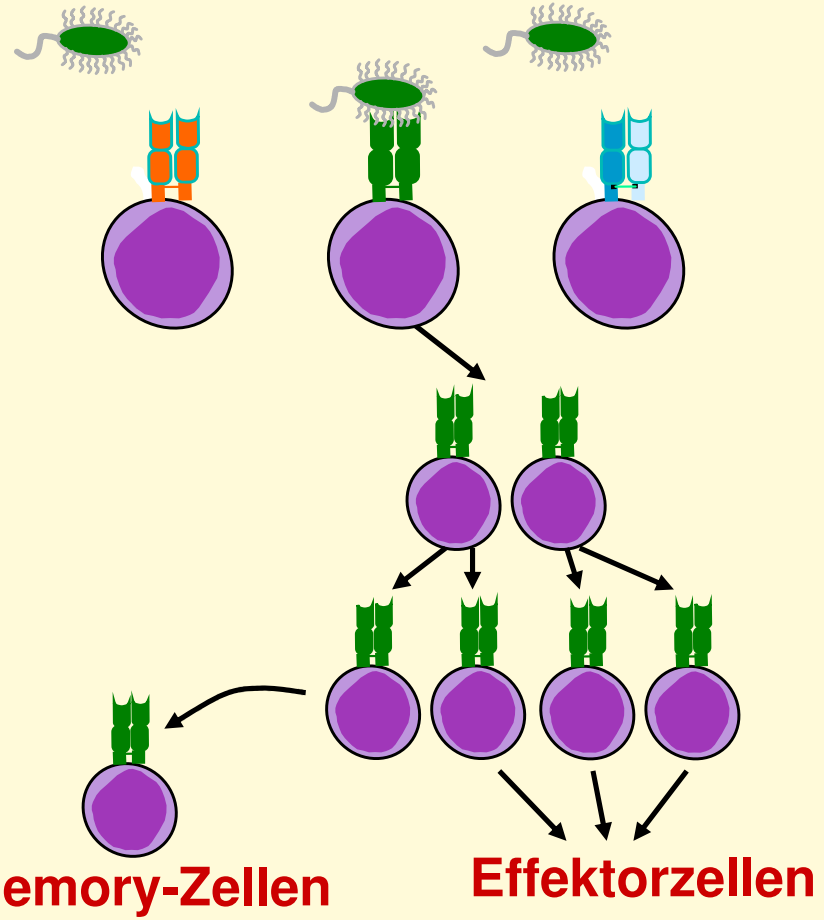
Antikörper

Was bedeutet Spezifität ?

Unspezifisches Immunsystem



Spezifisches Immunsystem



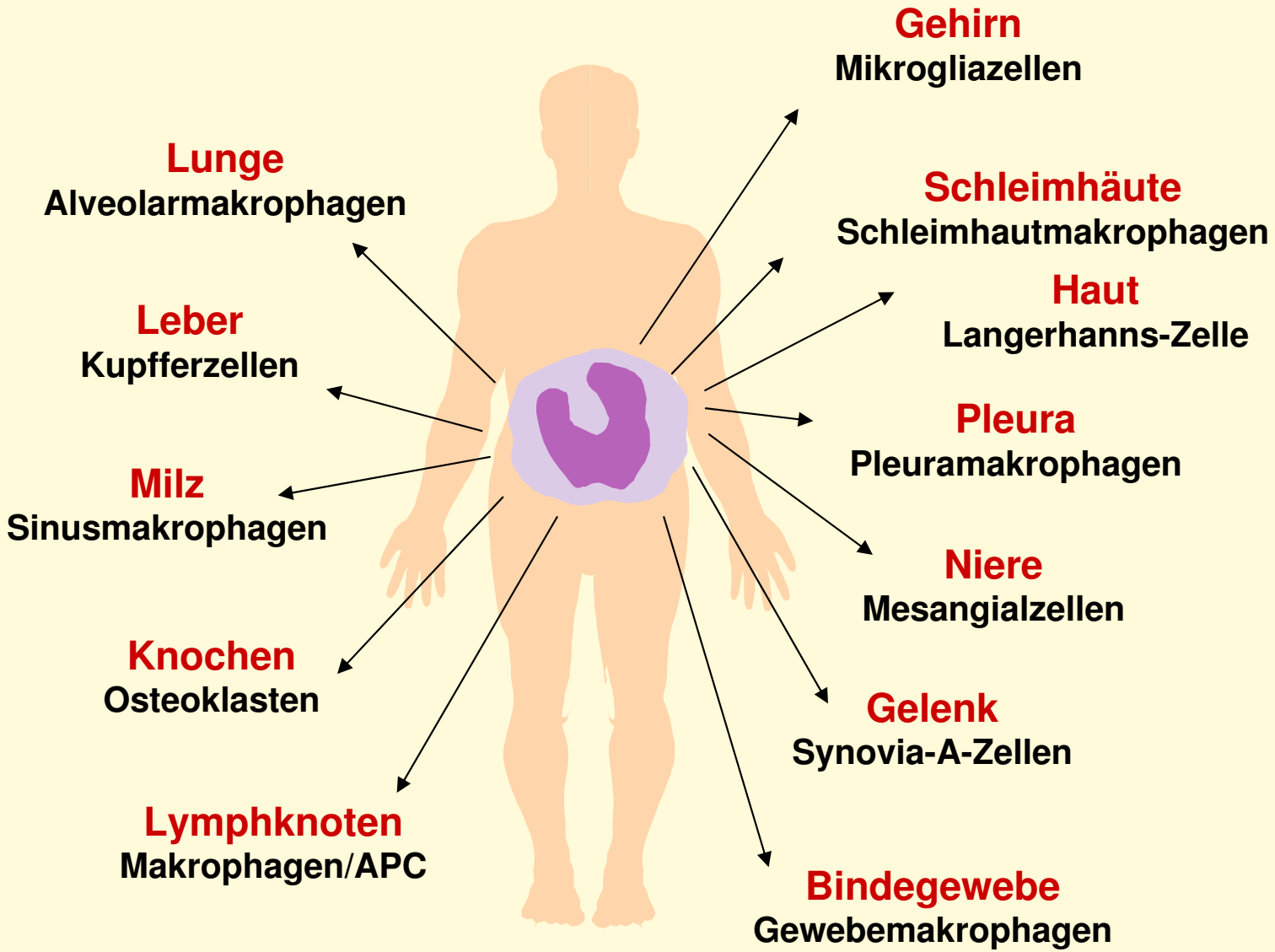
Unselektive Phagozytose
„Jeder Makrophage kann jedes Antigen attackieren “

Selektive Aktivierung
„Jedes Antigen hat seine eigenen T-Lymphozyten“

Monozyten und Makrophagen - unsere allgegenwärtigen Fresszellen mit systemischer Signalwirkung

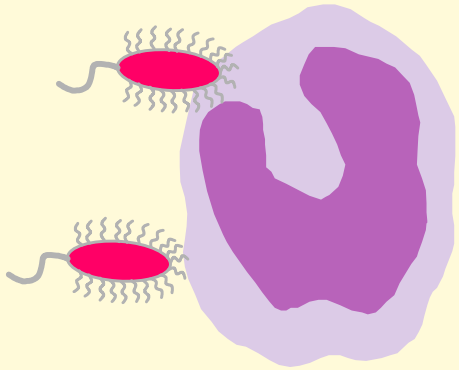
Unspezifisches Immunsystem (angeboren)	Spezifisches Immunsystem (erworben, lernfähig)
Zelluläres Immunsystem	
Monozyten → Gewebemakrophagen	Lymphozyten
Granulozyten - Neutrophile (PMN) - Eosinophile - Basophile	T-Lymphozyten B-Lymphozyten
Mastzellen Natürliche Killerzellen	
Humorales Immunsystem	
Defensine Opsonine Komplementsystem	Antikörper

Monozyten zirkulieren ca. 24 h im Blut und wandern dann in die Organe aus, wo sie zu Organ-spezifischen Makrophagen ausreifen.

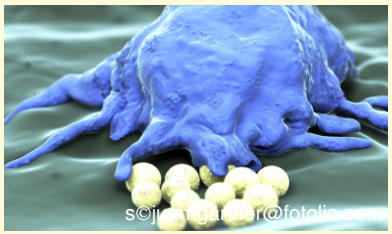


Welche Aufgaben haben Makrophagen

1. Alarmierung des Organismus bei „Bedrohung“

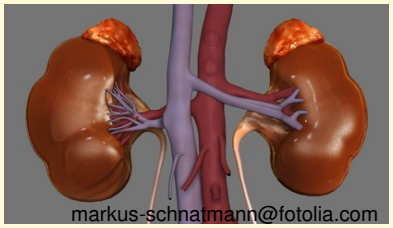


TNF-α
IL-1
IL-6



Einbeziehung des gesamten Immunsystems

Fieber
Fatigue
Anorexie

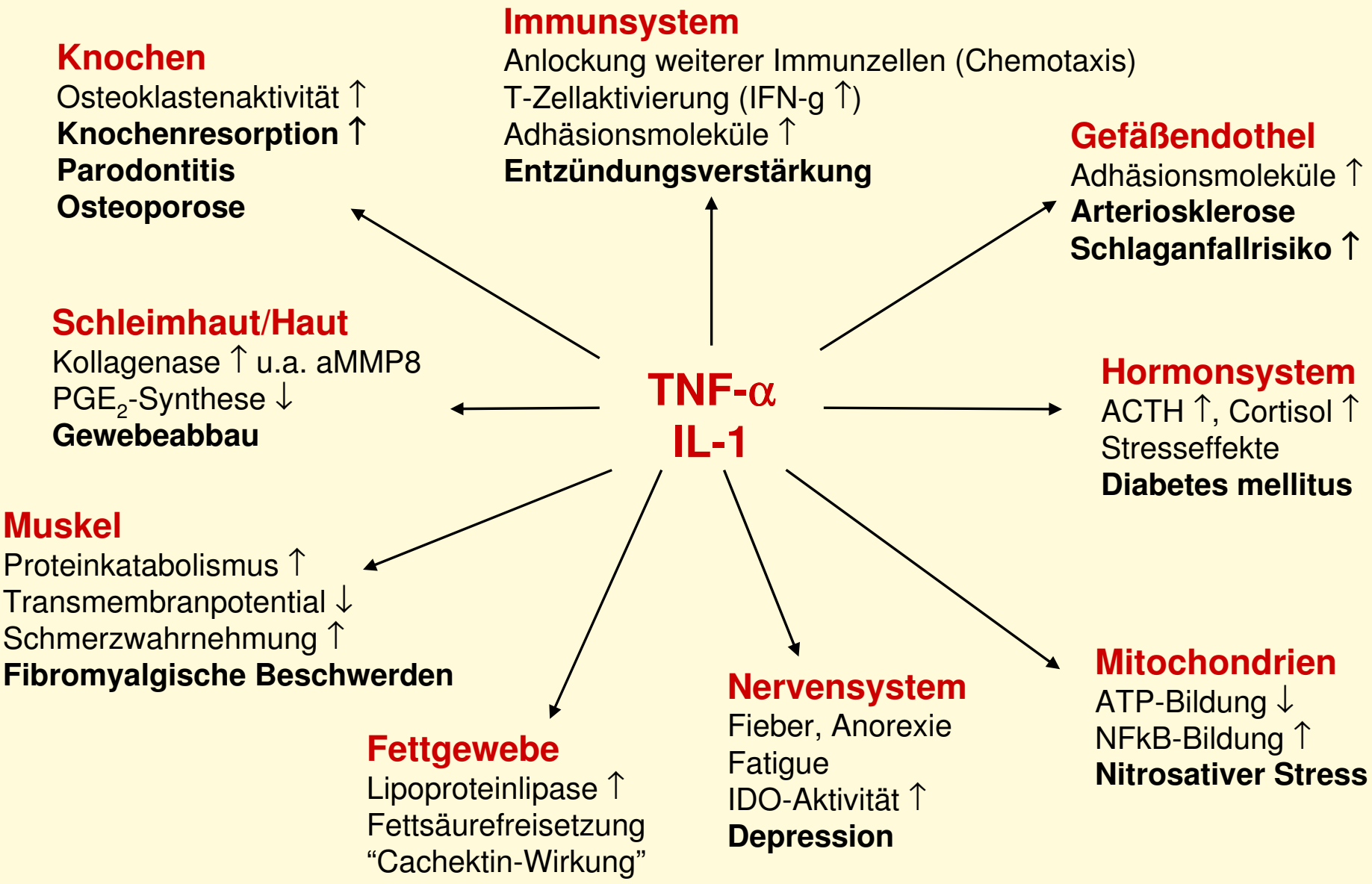


Akute Phase-Antwort/

Hormonelle Adaptation

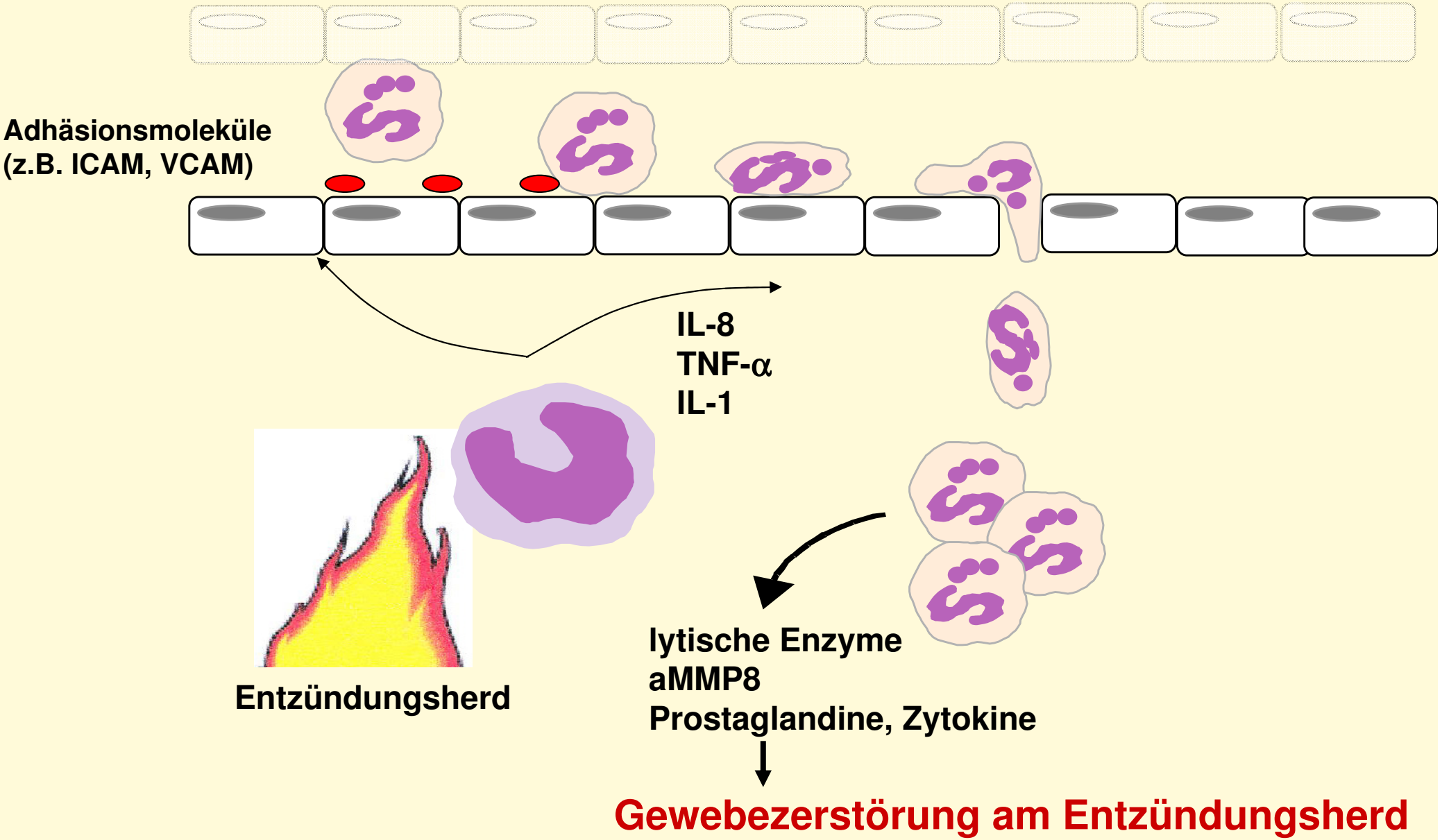
Induktion kataboler Stoffwechsellage

Makrophagen schlagen Alarm für den gesamten Organismus

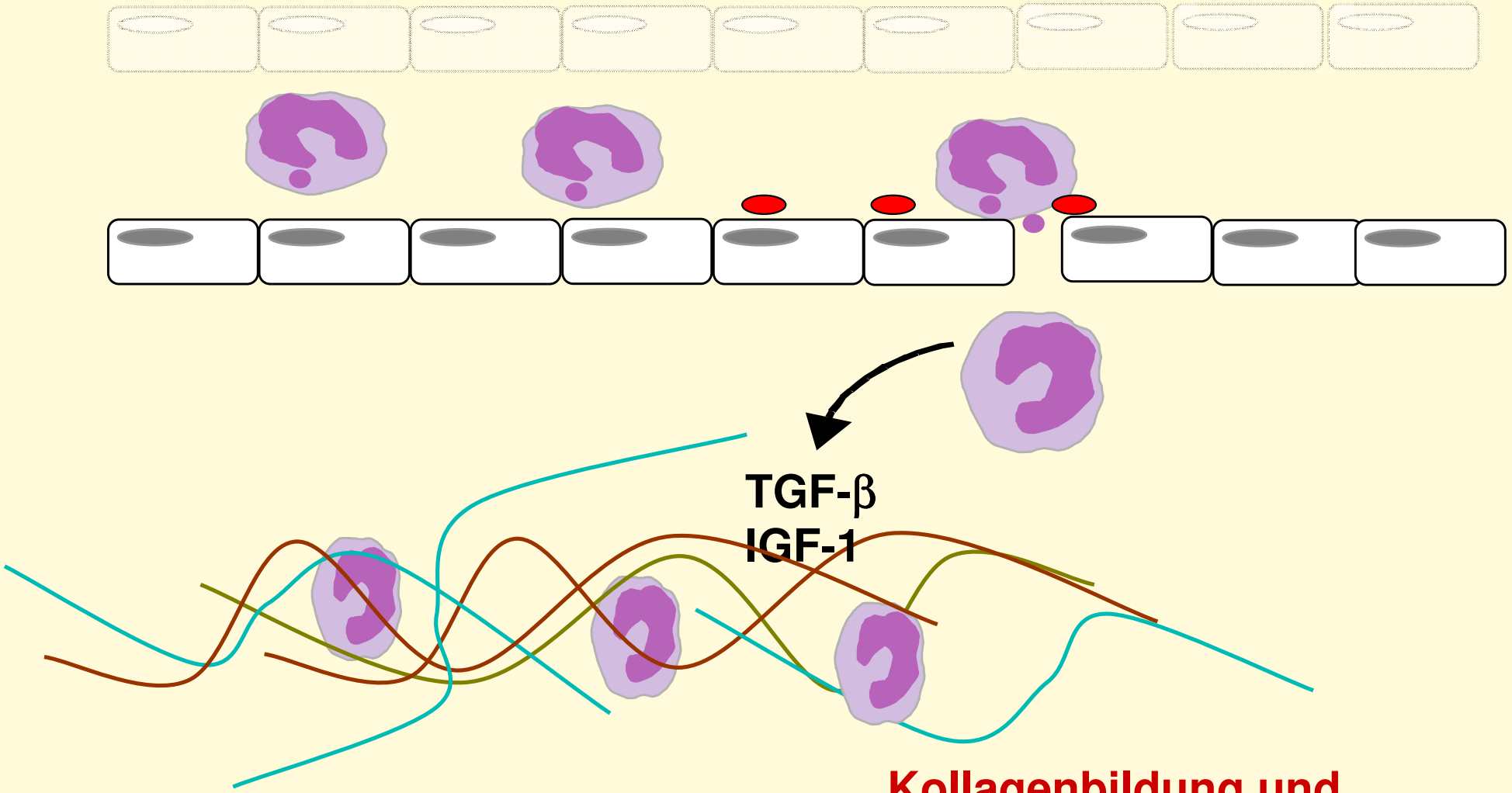


2. Chemotaxis

= Anlockung weiterer Entzündungszellen an den Ort der „Bedrohung“



3. Gewebsreparatur

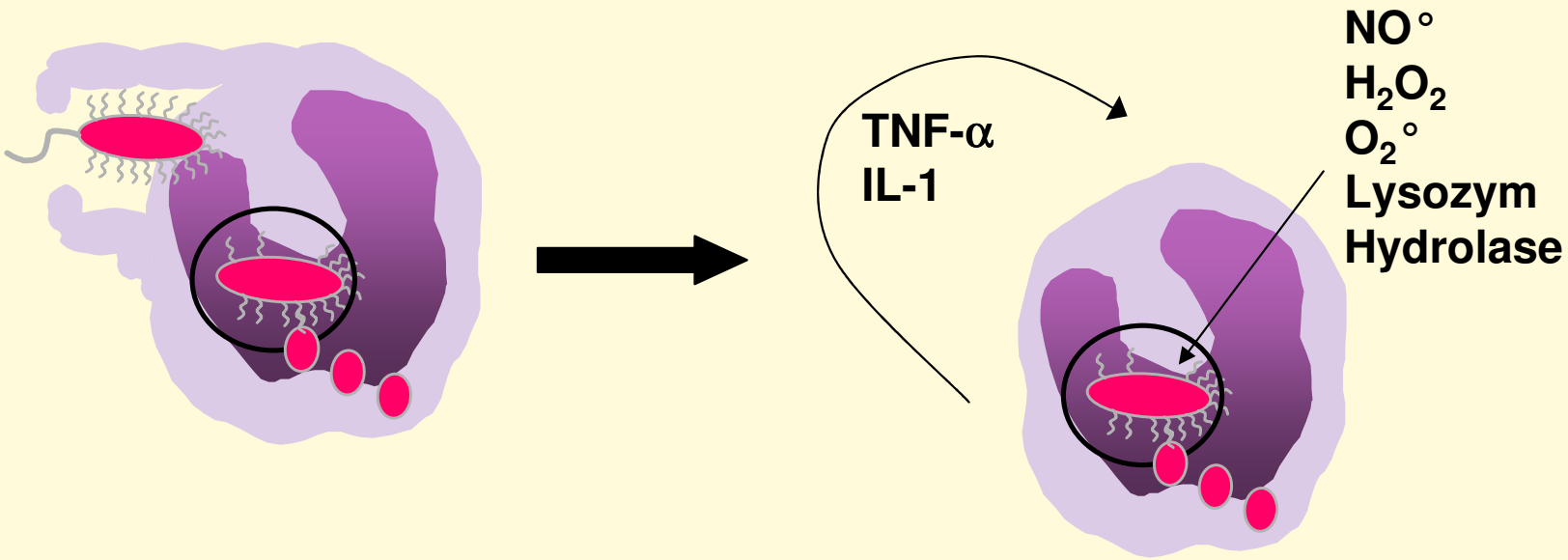


Kollagenbildung und
Aufbau extrazellulärer Matrix

TGF-β =Transforming Growth Factor beta
IGF-1 = Insulin-like growth factor 1

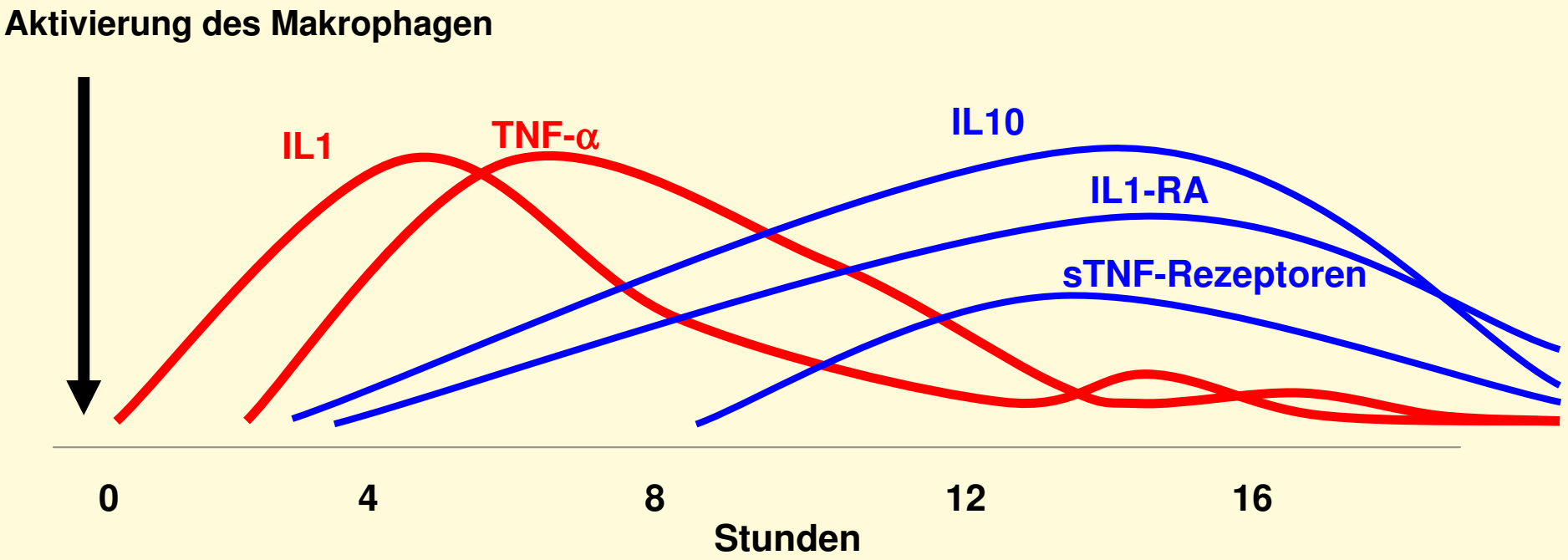
4. intrazellulärer Antigenabbau durch freie Radikale (Mechanismen des „oxidativen Stress“)

Erregeraufnahme (Phagozytose)



Intrazellulärer Erregerabbau v.a. durch reaktive Sauerstoffverbindungen

5. Induktion der monozytären Antientzündung zur Kontrolle und Limitierung der Entzündungsreaktion

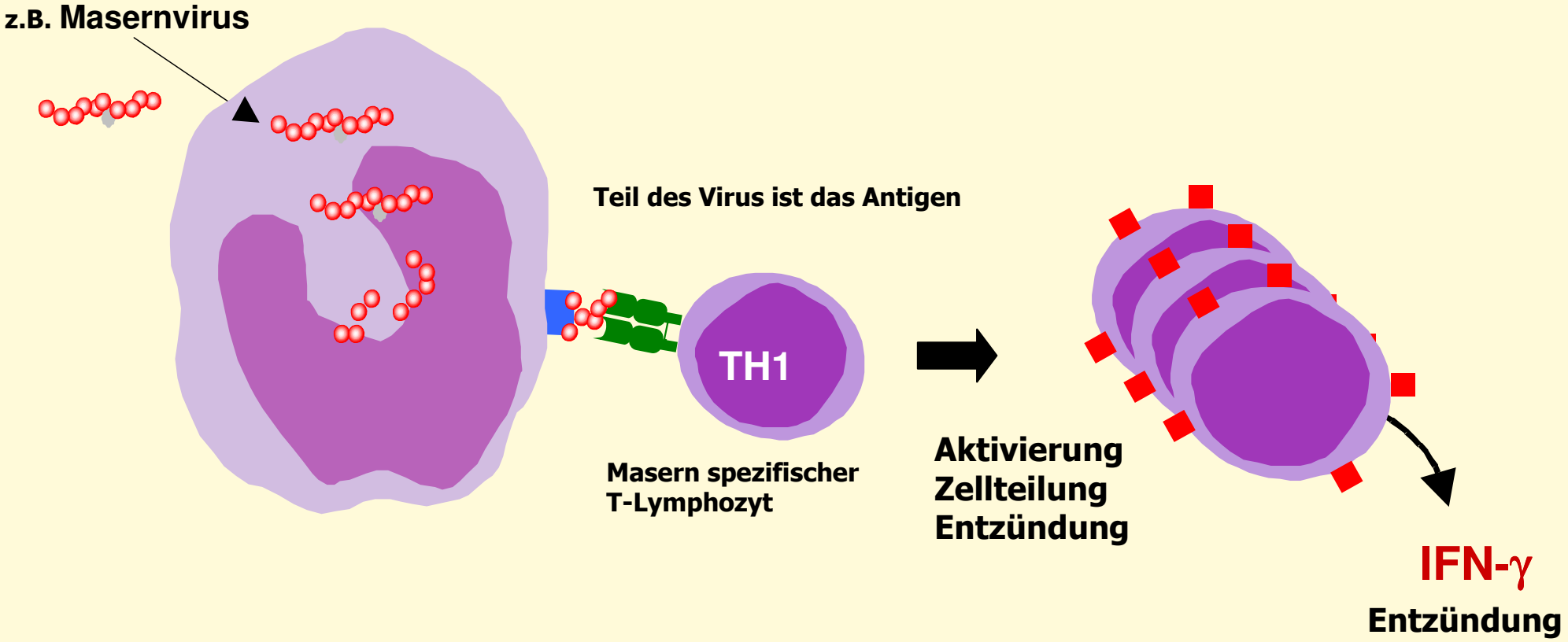


IL-10 hemmt autokrin und systemisch die TNF-α und IL-1-Freisetzung in Makrophagen

IL1-Rezeptor-Antagonisten blockieren zirkulierendes IL-1 und verhindern dessen (proentzündlich wirkende) Bindung am IL1-Rezeptor

Lösliche TNF-Rezeptoren blockieren zirkulierendes TNF-α und verhindern dessen Bindung an die Zielzellen

6. Präsentation der Antigenbruchstücke an T-Helferzellen (Einbeziehung des spezifischen Immunsystems)



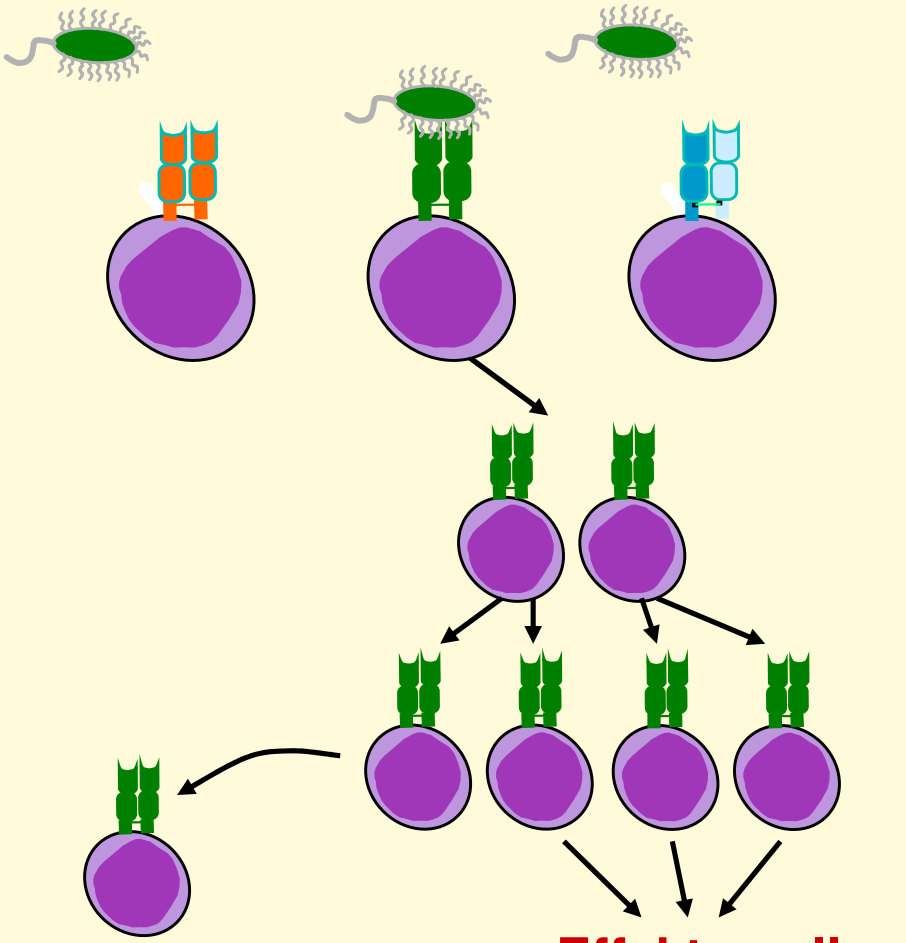
T-Lymphozyten werden nur aktiviert, wenn Ihnen das Antigen(bruchstück) von Antigen-präsentierenden Zellen „präsentiert wird“.

Voraussetzung ist, dass das Antigen auf den T-Zellrezeptor passt (Schlüssel-Schloss-Prinzip).

T-Lymphozyten – unsere Helfer- und Effektorzellen der spezifischen Immunität

Unspezifisches Immunsystem	Spezifisches Immunsystem
(angeboren)	(erworben, lernfähig)
Zelluläres Immunsystem	
Monozyten → Gewebemakrophagen	Lymphozyten
Granulozyten - Neutrophile (PMN) - Eosinophile - Basophile	T-Lymphozyten
	B-Lymphozyten
Mastzellen Natürliche Killerzellen	
Humorales Immunsystem	
Defensine Opsonine Komplementsystem	Antikörper

Das spezifische Immunsystem hält für jedes Fremdantigen exklusive T-Lymphozyten vor.



Effektorzellen

Gedächtniszellen
Schnelle Immunreaktion
bei späterem erneuten
Antigenkontakt

Selektive Aktivierung

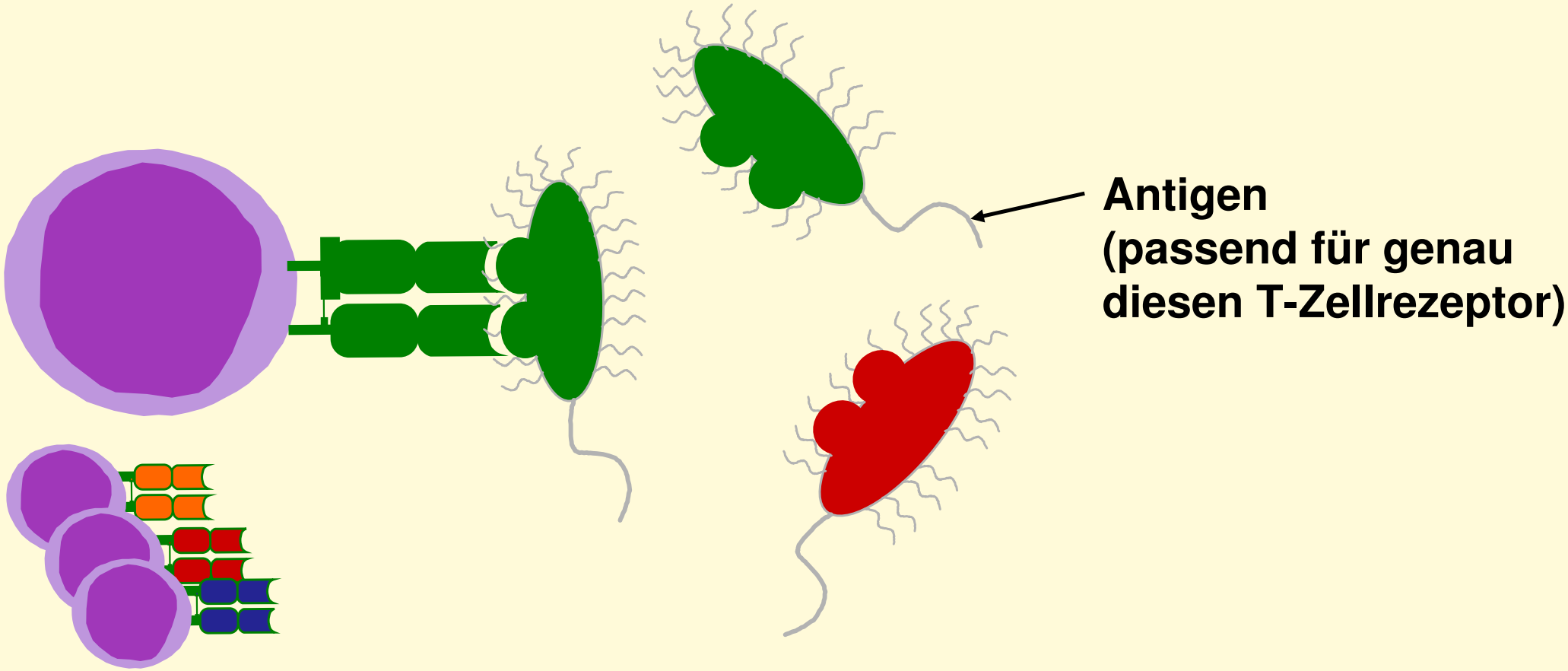
⬇

Klonale Proliferation

⬇

T-Zell-Reifung
Zytokinfreisetzung

Der T-Zell-Rezeptor ist die morphologische Grundlage der Spezifität und der hohen Selektivität

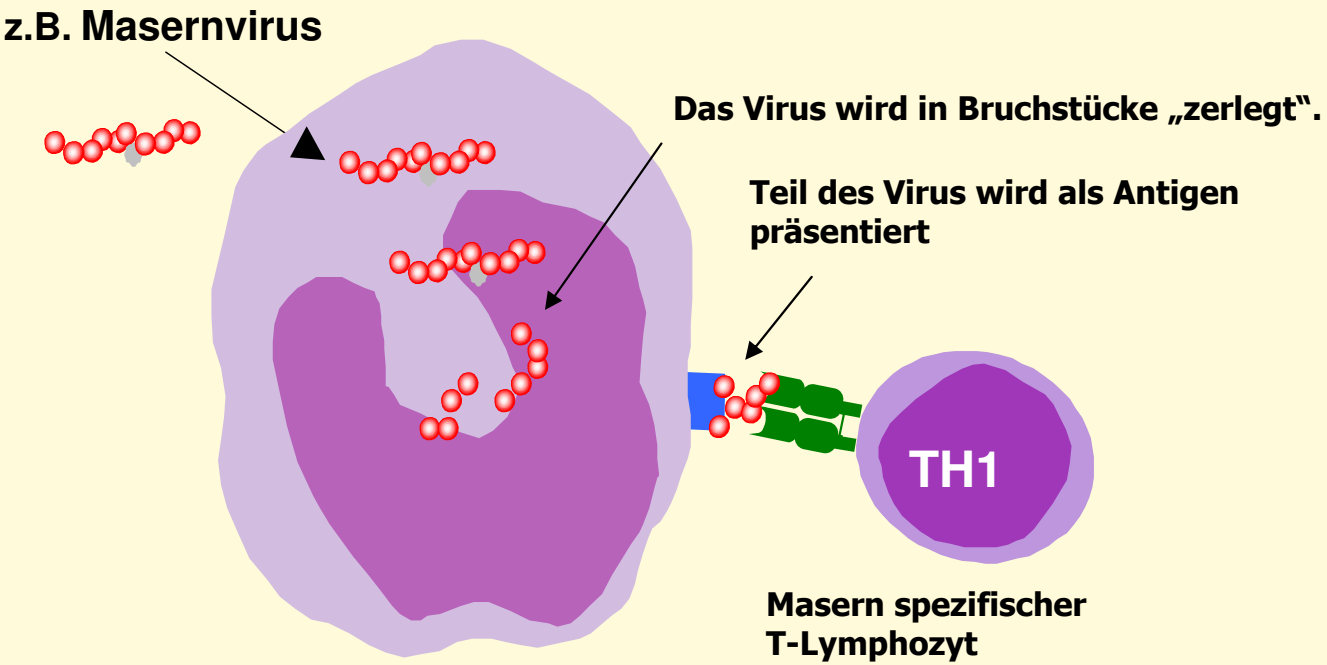


Das Immunsystem verfügt über T-Lymphozyten mit ca. 10^{10} verschiedenen Spezifitäten

(d.h. 10^{10} verschiedene T-Zell-Rezeptoren)

Wie funktioniert die T-zelluläre (lymphozytäre) Immunantwort

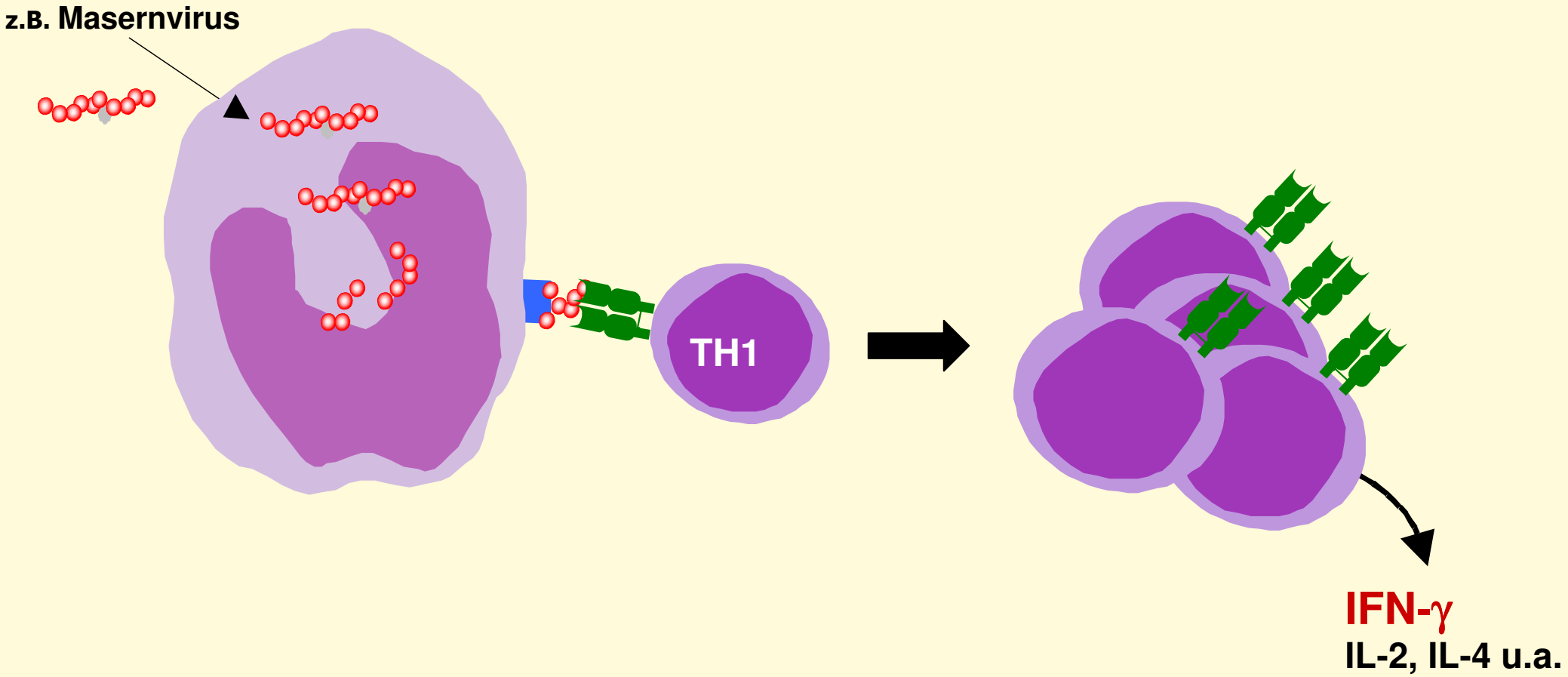
Voraussetzung ist, dass der Antigen-spezifische Lymphozyt das Antigen über seinen T-Zellrezeptor erkennt



Beim Erstkontakt mit dem Antigen ist der Ablauf identisch, nur das dann ungeprägte TH0-Zellen beteiligt sind.
Spezifische T-Lymphozyten gibt es aber im Organismus auch gegen das bisher unbekannte Antigen.

Aktivierte T-Lymphozyten vermehren sich klonal

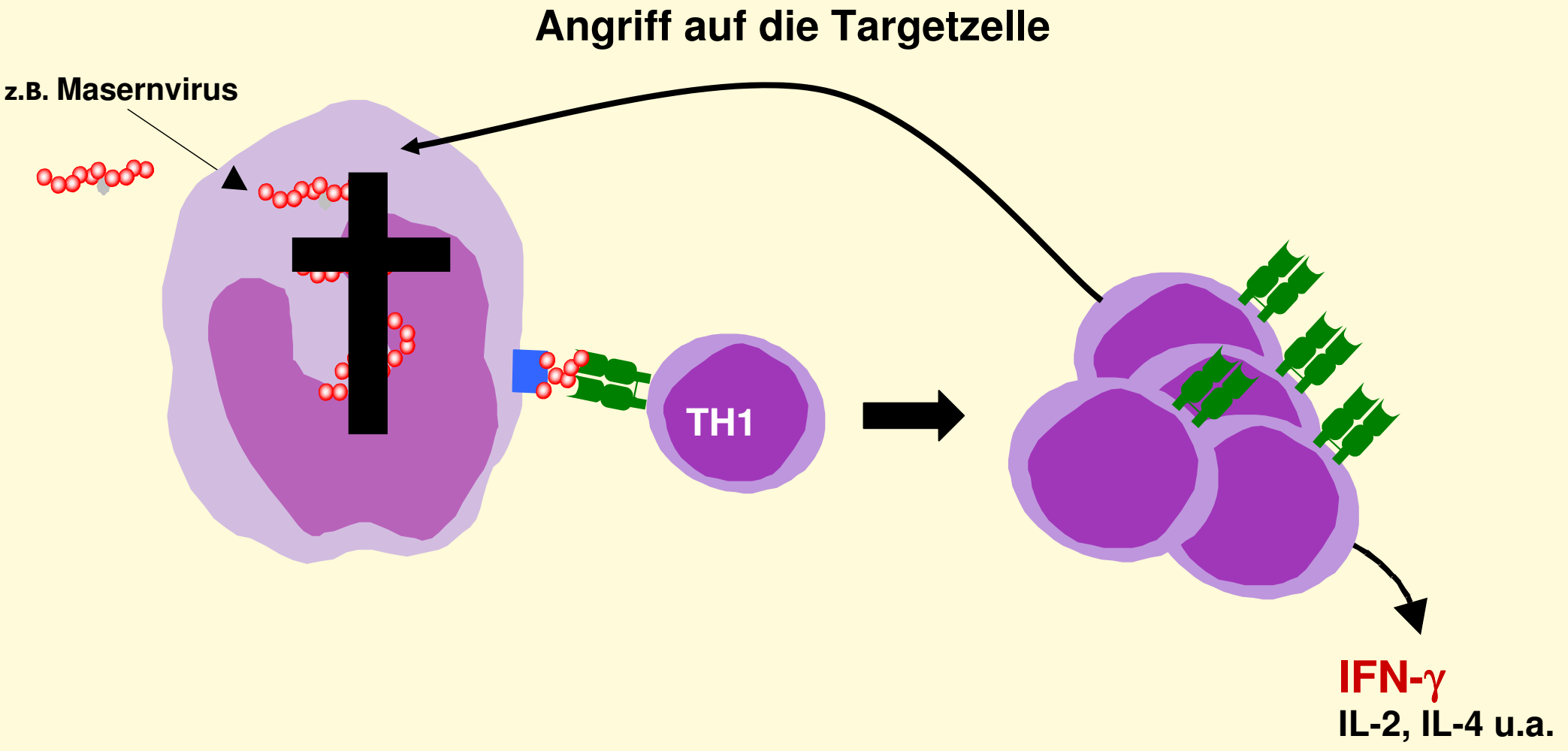
d.h. es „vermehren“ sich nur T-Lymphozyten der selben Spezifität



Lokale und
Systemische Entzündung

Aktivierte T-Lymphozyten eliminieren die Targetzelle

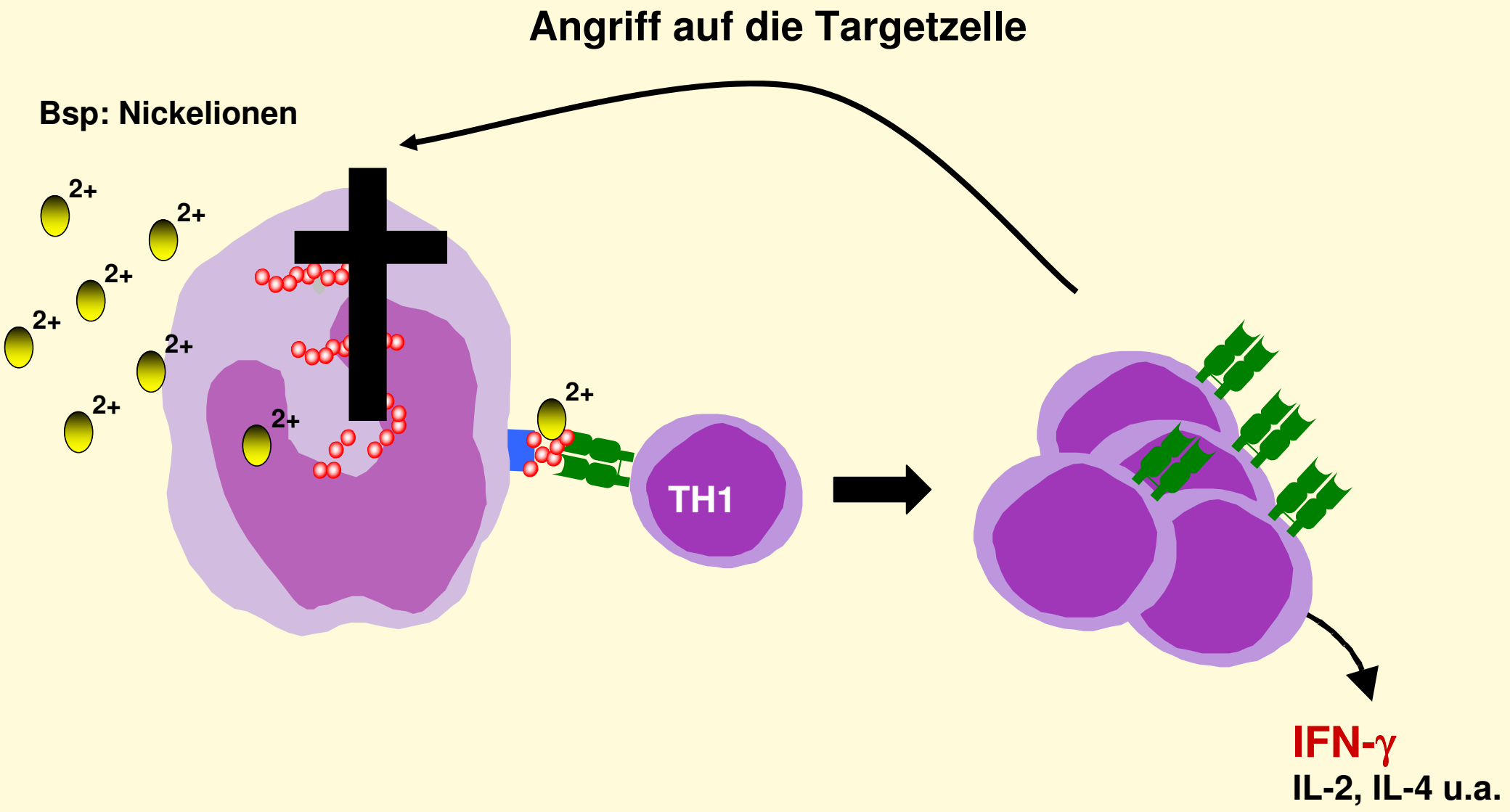
die freigesetzten Entzündungszytokine sorgen aber für die allgemeine Immunaktivierung (Entzündungssymptome)



Lokale und Systemische Entzündung

Genau so funktioniert auch die Typ IV-Allergie !

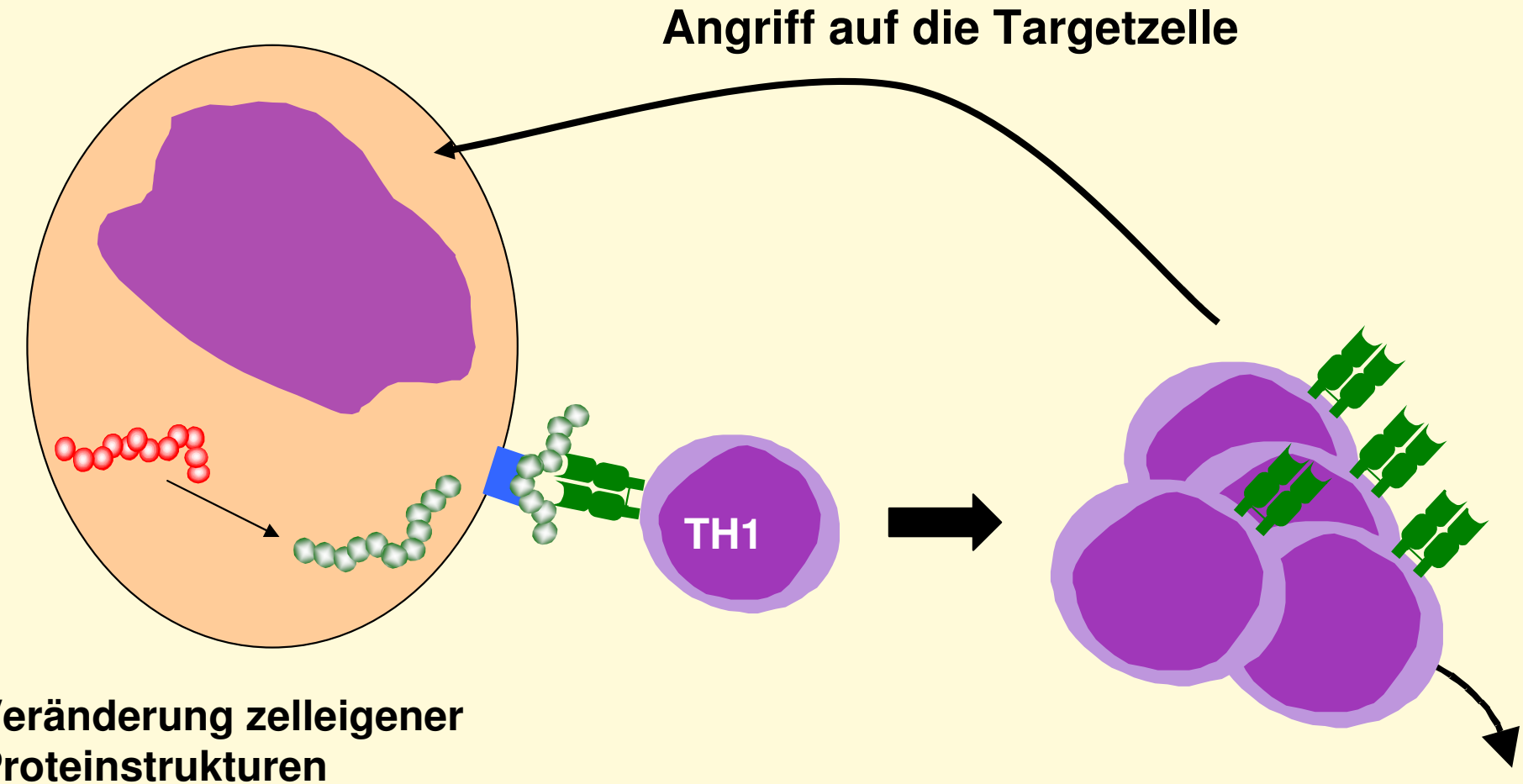
(z.B. auf Metalle, Acrylate, Medikamente)



Lokale und Systemische Entzündung

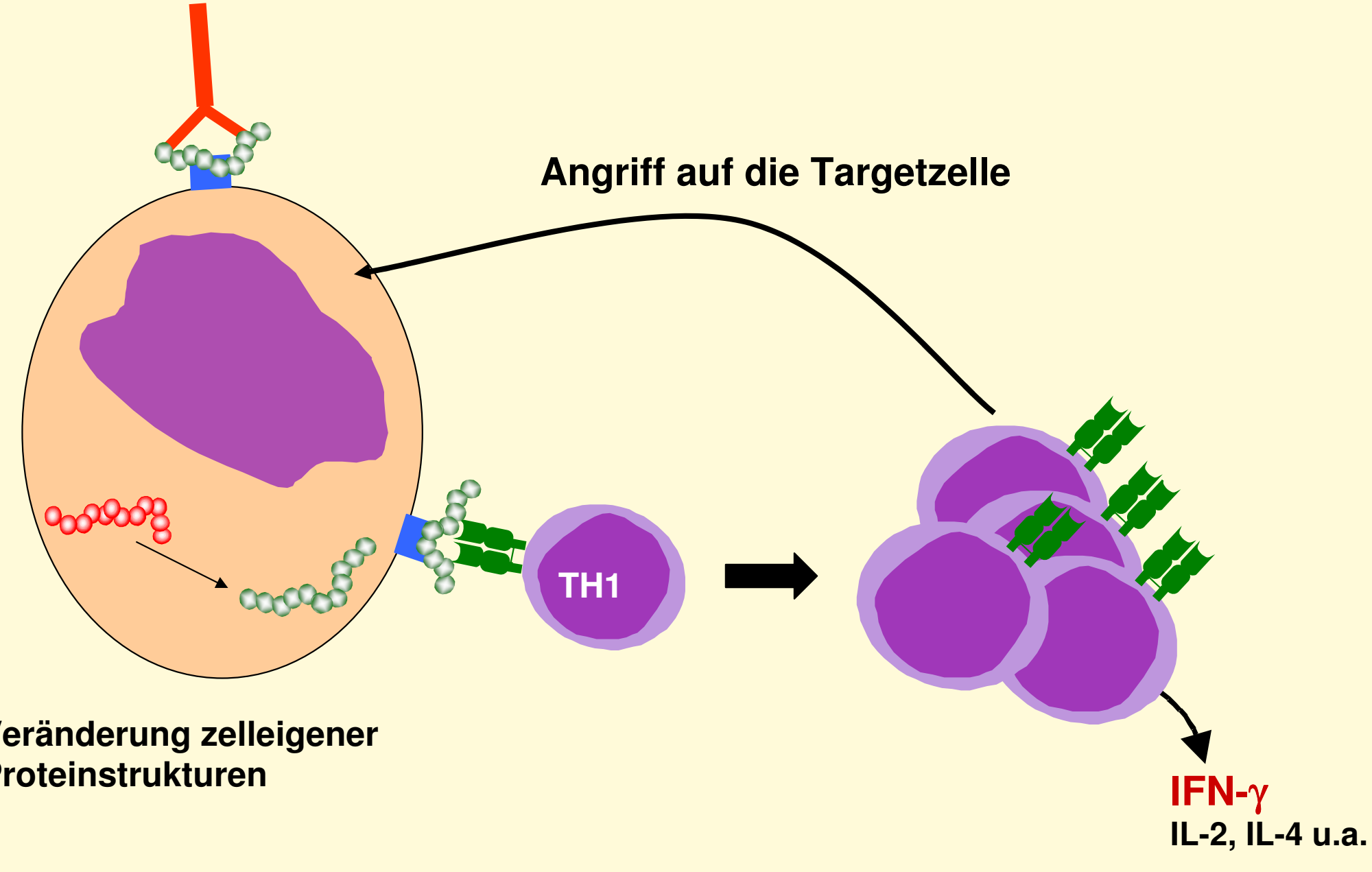
... und auch (fast) alle Autoimmunreaktionen

(Ausnahme sind Antikörper-vermittelte AIE wie z.B. Myasthenia gravis)



Lokale und Systemische Entzündung

Der Autoantikörper ist häufig sekundär bedingt. Er spielt für die Zell-/Organzerstörung eine untergeordnete Rolle



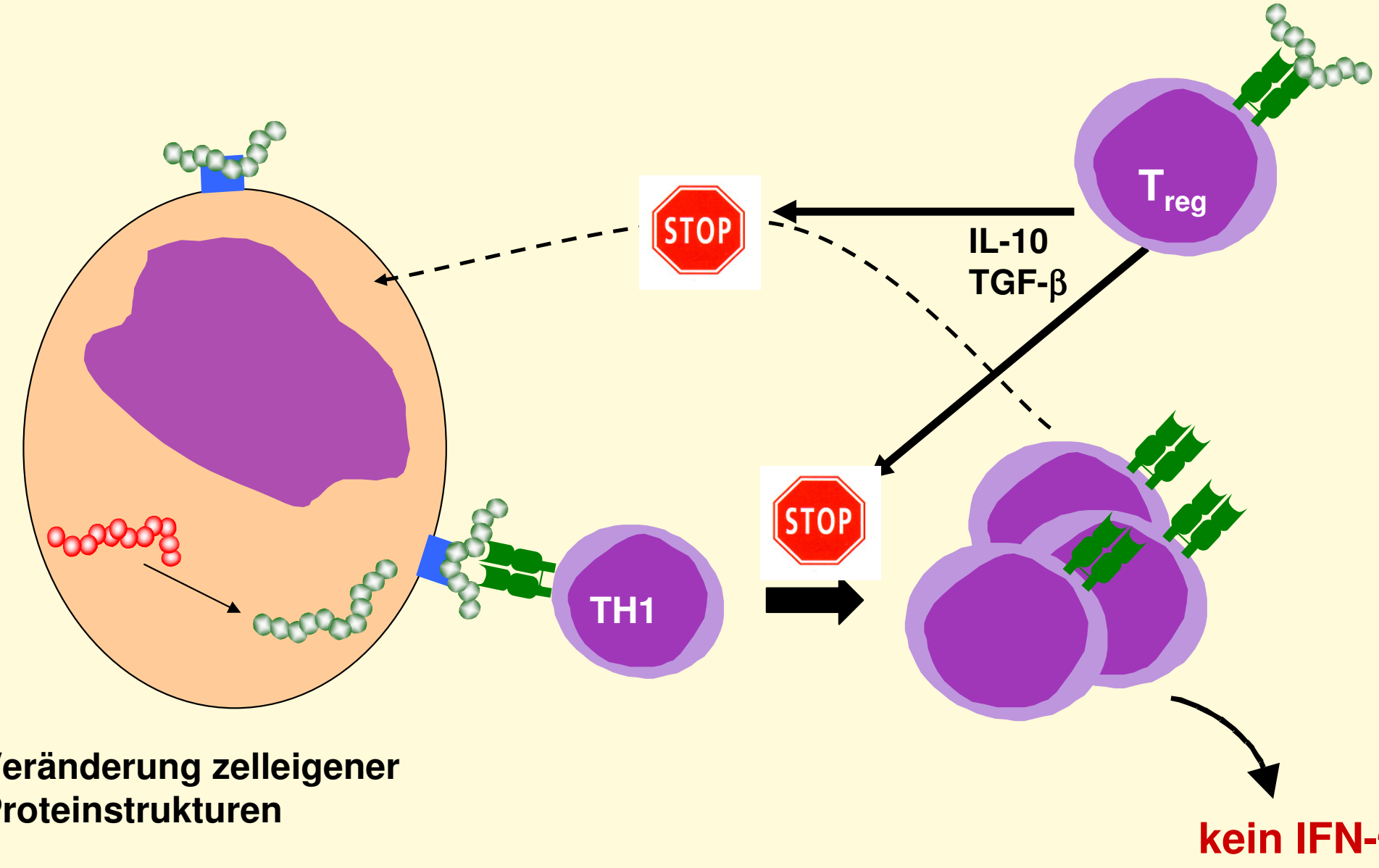
Lokale und Systemische Entzündung

Wir haben alle ein Repertoire an spezifischen T-Lymphozyten gegen jedes denkbare Antigen.

Warum entwickeln wir dann nicht alle Allergien, Autoimmunerkrankungen und chronische Entzündungen?

Was macht uns tolerant?

T_{reg}-Zellen verhindern antigenspezifisch die T-Zellaktivierung und die zytotoxische Immunantwort und erhalten die Immuntoleranz



Unspezifisches Immunsystem
(angeboren)

Spezifisches Immunsystem
(erworben, lernfähig)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten
- Neutrophile (PMN)
- Eosinophile
- Basophile

Mastzellen
Natürliche Killerzellen

T-Lymphozyten

CD4-Lymphozyten (Helferzellen)
- **TH1-Helferzellen**
- **TH2-Helferzellen**
- **CD25+/CD127- T_{reg}-Zellen**
- **TH17-Helferzellen**

CD8-Lymphozyten
- **CD8+CD28+ zytoxische T-Zellen (CTL)**
- **CD8+CD28- suppressorische T-Zellen**

B-Lymphozyten

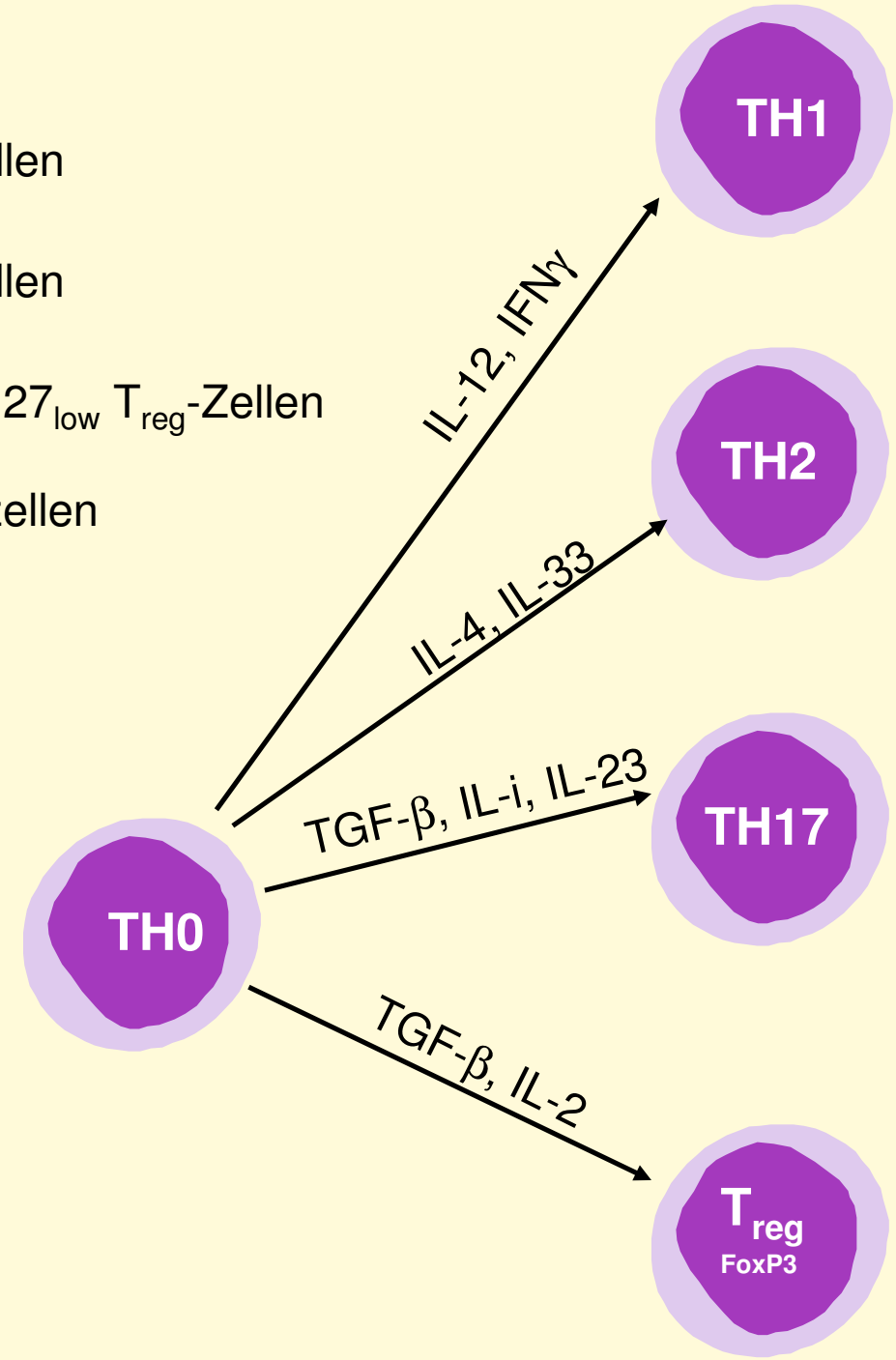
Humorales Immunsystem

Defensine
Opsonine
Komplementsystem

Antikörper

CD4-Lymphozyten (Helferzellen)

- TH1-Helferzellen
- TH2-Helferzellen
- $CD25_{high}/CD127_{low}$ T_{reg}-Zellen
- TH17-Helferzellen



Inflammation, Autoimmunität, Immunität gegen intrazelluläre Erreger, Typ IV-Allergie
IFNγ, IL2, TNF-α, GM-CSF

Allergie vom Soforttyp, Antikörper-vermittelte Immunität (gegen extrazelluläre Erreger
IL-4, IL-5, IL-13, IL-25

Inflammation, Autoimmunität, Immunität gegen intrazelluläre Erreger, Typ IV-Allergie
IL-17, IL-22, TNF-α

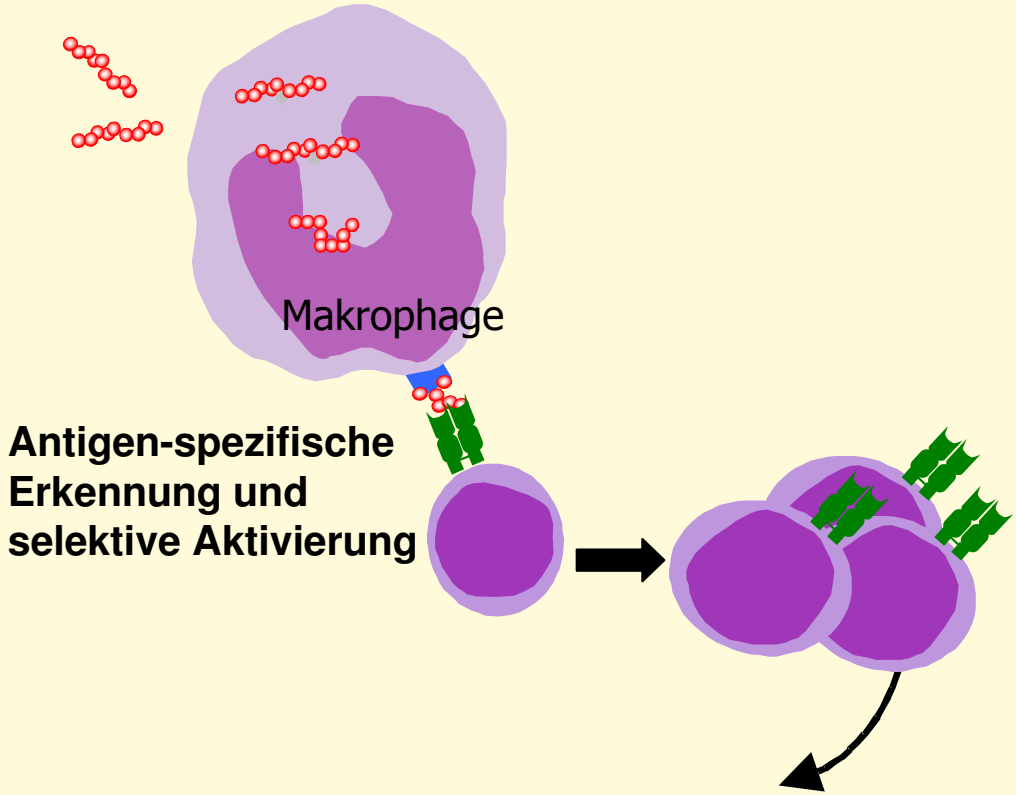
Immuntoleranz
Immunsuppression
IL-10, TGF-β

Was unterscheidet Lymphozyten und Makrophagen?

Lymphozytäre Entzündung

- Antigenspezifische Lymphozyten
- selektive Aktivierung

Antigene:
Intrazelluläre Antigene
Haptene, Viren, z.T. Bakterien

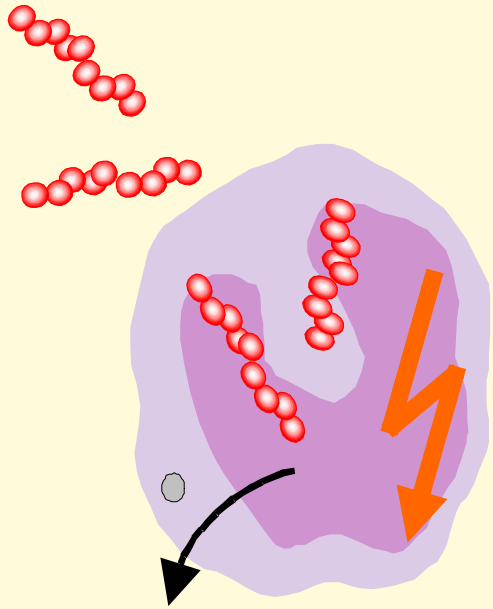


IFN-γ
IL-2, IL-4, IL-17

Monozytäre Entzündung

- Phagozyten (v.a. Makrophagen)
- unspezifische Aktivierung

Antigene:
Immunogene Antigene (MG > 6kD)
Bakterien, Pilze, Partikel



Pro: TNF-α, IL-1-β, IL-6

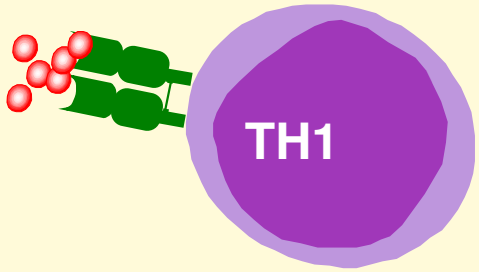
Anti: IL-1ra, sTNFR, IL10

Lymphozytäre Entzündung
- Antigenspezifische Lymphozyten
- selektive Aktivierung

Monozytäre Entzündung
- Phagozyten (v.a. Makrophagen)
- unspezifische Aktivierung

Spezifisches Immunsystem

Unspezifisches Entzündungssystem



- **Lymphozyten**
- **Antigenspezifität „Immunreaktion nur wenn Memoryzellen da sind“**
- **sezernieren IFNγ**
- **werden durch T_{reg} gehemmt**

- **Monozyten/Makrophagen**
- **keine Antigenspezifität „jeder gegen jeden“**
- **Keine Gedächtnisreaktion**
- **„Alarmreaktion“**
- **TNF-α und IL1**
- **hemmen sich selbst wieder (über IL1RA, sTNF-R, IL-10)**

B-Lymphozyten - die Produzenten der Antikörper und damit Trager der humoralen Immunität

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten
- **Neutrophile (PMN)**
- **Eosinophile**
- **Basophile**

Mastzellen
Natürliche Killerzellen

Humorales Immunsystem

Defensine
Opsonine
Komplementsystem

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

Lymphozyten

T-Lymphozyten

B-Lymphozyten

Antikörper

B-Lymphozyten sind die Träger der humoralen Immunantwort (Bildung von Antikörpern).

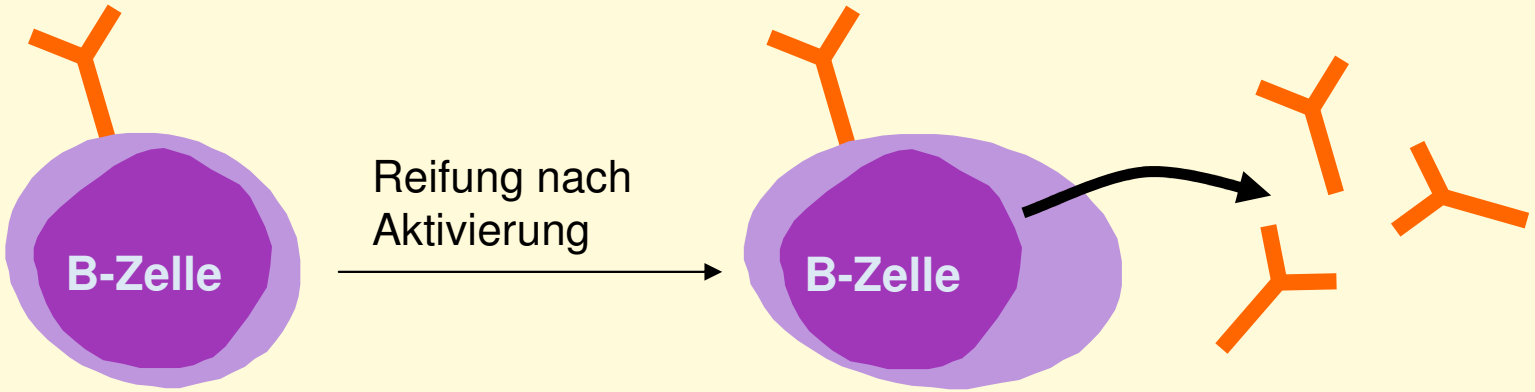
Sie sind als einzige Zellen in der Lage, Antikörper zu bilden.

Sie machen zusammen mit den T-Lymphozyten den entscheidenden Bestandteil des adaptiven Immunsystems aus.

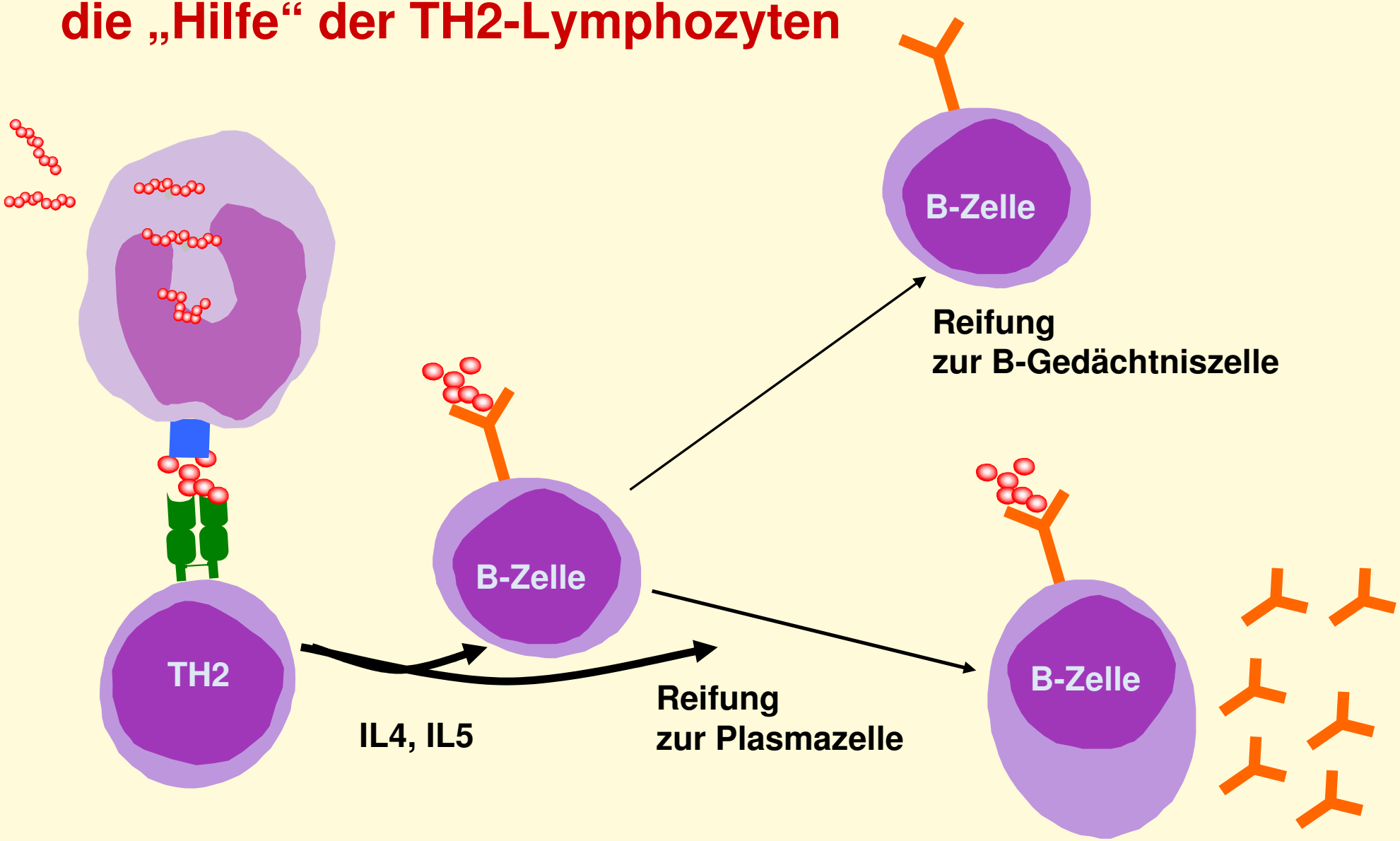
Die Bezeichnung „B-Zellen“ stammt ursprünglich von ihrem Bildungsort in der Bursa Fabricii bei Vögeln. Beim Menschen entstehen die B-Zellen im Knochenmark (B = bone marrow, engl. für Knochenmark).

Aktivierte B-Zellen werden Plasmazellen genannt.

Der B-Zellrezeptor entspricht hinsichtlich seiner Spezifität dem später von ihr gebildeten Antikörper.

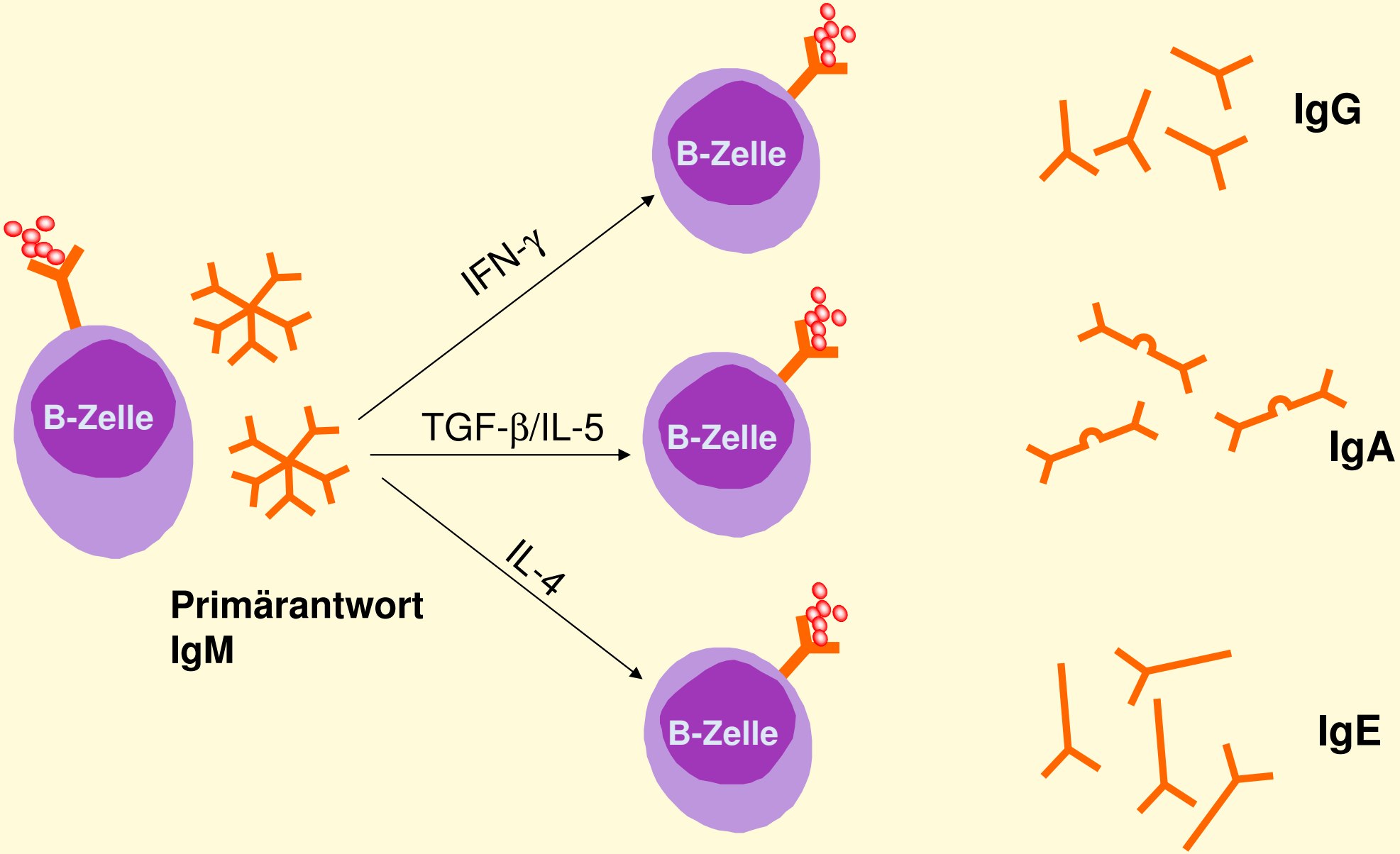


B-Lymphozyten produzieren Antikörper, benötigen dafür die „Hilfe“ der TH2-Lymphozyten



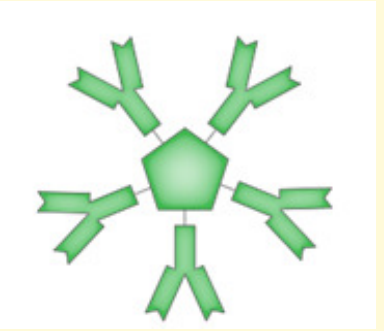
Ein B-Lymphozyt ist lebenslang auf eine einzige Antikörperspezifität festgelegt

Aber sie können die von ihnen produzierte Antikörperklasse wechseln



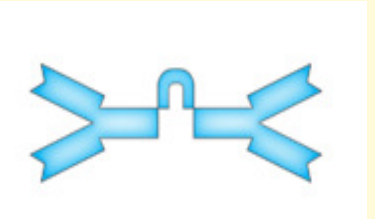
Immunglobulin M (IgM)

- initial gebildet (Erstkontakt)
- starke Opsonierungswirkung durch Pentamerstruktur
- aktiviert klassischen Komplementweg



Immunglobulin A (IgA)

- als homodimerisiertes sekretorisches IgA auf allen Schleimhäuten (Atemwege, Augen, Magen-Darm-Trakt, Urogenitaltrakt, spezielle Drüsen)
- verhindert Bakterienadherenz an Schleimhäuten
- reguliert Darmpermeabilität



Immunglobulin G (IgG)

- wird verzögert gebildet (3 Wochen nach IgM)
- Träger der humoralen Immunität
- neutralisierende und opsonierende Funktion
- aktiviert als Dimer klassischen Komplementweg
- vermittelt ADCC und Phagozytose über Fc-Rezeptoren auf NK-Zellen und Phagozyten

Immunglobulin E (IgE)

- Switch zu IgE erfolgt, wenn IL4-Milieu herrscht
- hohe Affinität zu Mastzellen und Basophilen
- Kreuzvernetzung führt zur Degranulation dieser Zellen

Granulozyten – die größte und vielseitigste Kampftruppe unseres Immunsystems

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten
- **Neutrophile (PMN)**
- **Eosinophile**
- **Basophile**

Mastzellen
Natürliche Killerzellen

Humorales Immunsystem

Defensine
Opsonine
Komplementsystem

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

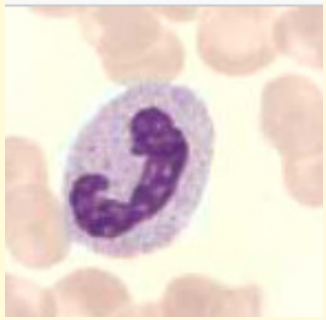
Lymphozyten

T-Lymphozyten

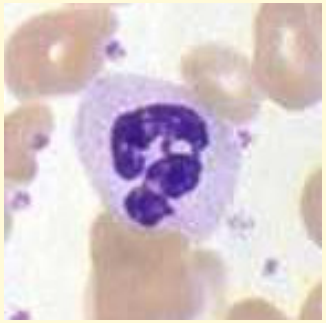
B-Lymphozyten

Antikörper

Neutrophile Granulozyten machen 45–70 % aller Leukozyten aus.



Reifungsprozess



Stabkerniger Granulozyt

Segmentkerniger Granulozyt

- werden im Knochenmark gebildet und ins Blut abgegeben.
- die Lebensdauer beträgt 1–4 Tage.
- sie können „gelenkt“ durch Adhäsionsmoleküle und Chemokine die Blutbahn verlassen und ins entzündete Gewebe einwandern.
- ihre Funktion liegt in der unspezifischen Abwehr von Bakterien, Parasiten und Pilzen (angeborenen Immunantwort)
- Effektorfunktionen sind:

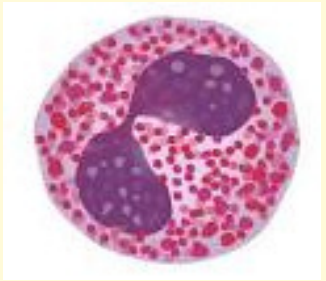
  Phagozytose und intrazellulärer Abbau

  Abgabe zytotoxischer Enzyme wie Lysozym, Kollagenase, Laktoferrin, Elastase, Plasminogenaktivatoren, Cathepsin G, saure Hydrolasen und Myeloperoxidase

Basophile Granulozyten machen im Blutbild 0,1 – 0,5 % aus.
- intrazelluläre Granula enthalten u.a. Histamin und Heparin
- die Lebensdauer beträgt 1–7 Tage.

- Wachstumsfaktoren für die Reifung von Basophilen sind IL-3, IL-5 und GM-CSF, Reifungshemmung durch TGF-β
- besitzen auf der Oberfläche einen Rezeptor für IgE
- Basophile sind ähnlich wie Mastzellen an der Parasitenabwehr und der Typ I-Allergie beteiligt

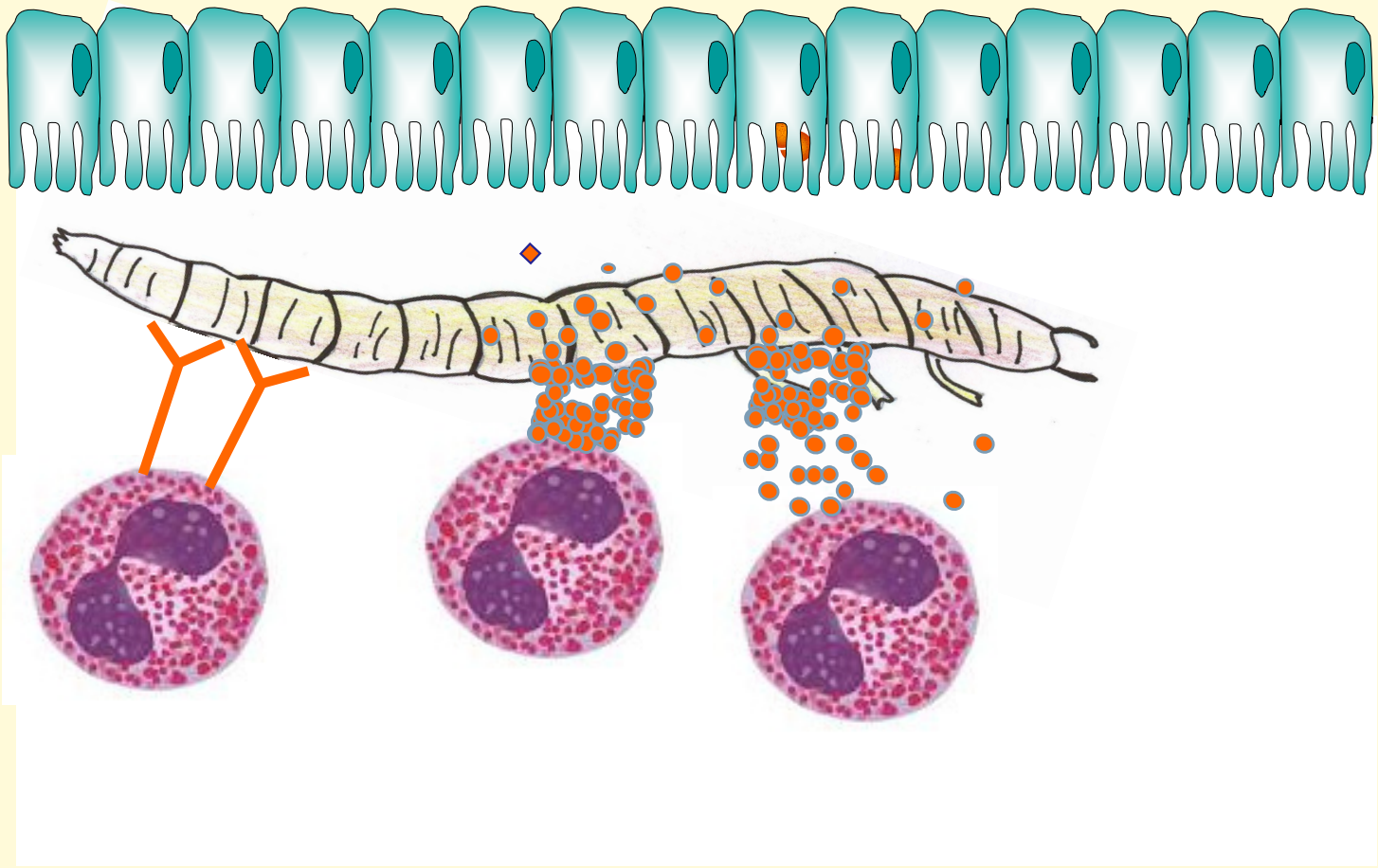
Eosinophile Granulozyten machen im Blutbild 1 – 5 % aus.
- Namensgebend ist der Farbstoff Eosin mit dem seine Granula angefärbt werden
- Granula enthalten die basische Proteine, z. B. das Major Basic Protein, lysosomale hydrolytische Enzyme und Peroxidase



- Effektorfunktionen sind:
  Chemotaxis ins Entzündungsgebiet
  Exozytose der Granula (Zytotoxizität)
  Phagozytose

- Eosinophile spielen eine wichtige Rolle bei der Parasitenabwehr

Eosinophile binden an den Fc-Teil des IgE-Antikörpers



Ziele: 1. Abtötung des nicht phagozytierbaren Parasiten

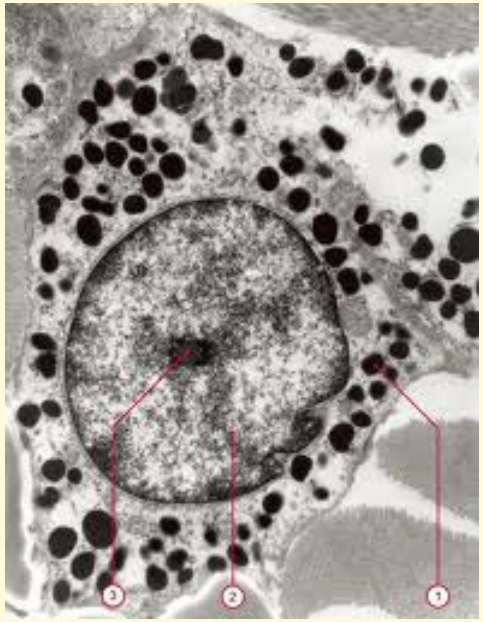
2. „Ausspülung“ des Parasiten

Darm: ⇒ Durchfall

Lunge: Mukusproduktion ⇒ Husten ⇒ Auswurf

Mastzellen –
viel mehr als nur *bad guys* bei Typ I-Allergie und Urtikaria

Unspezifisches Immunsystem	Spezifisches Immunsystem
(angeboren)	(erworben, lernfähig)
Zelluläres Immunsystem	
Monozyten → Gewebemakrophagen	Lymphozyten
Granulozyten - Neutrophile (PMN) - Eosinophile - Basophile	T-Lymphozyten B-Lymphozyten
Mastzellen	
Natürliche Killerzellen	
Humorales Immunsystem	
Defensine Opsonine Komplementsystem	Antikörper



Université de Fribourg • Faculté des sciences •
Département de médecine • Unité d'Anatomie,
Rte. Albert Gockel • CH-1700 Fribourg

„Mastzellen sind die Dirigenten der unspezifischen Immunabwehr“

„Wenn wir ein hypothetisches Medikament hätten, das die Mastzellen komplett lahmlegt, dann würden wir wahrscheinlich umfallen wie die Fliegen, sobald wir Bakterien nur von ferne sehen"

Prof. Dr. Marcus Maurer
Klinik für Dermatologie,
Allergologie und Venerologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin

Mastzellen sind nicht im Blut aber ubiquitär im Gewebe verteilt, insbesondere an den Eintrittspforten von Fremdantigenen („Grenzpolizei“).

Der Entdecker Paul Ehrlich nahm auf Grund der Vakuolisierung an, dass die Mastzelle die Fähigkeit zur Phagozytose hätte (daher „Mastzelle“).

Die Masse aller Mastzellen eines Erwachsenen entspricht ca. 800-1000 g

Man unterscheidet zwei Mastzelltypen:

1. Mukosa-assoziierte Mastzelle (Darm, Atemwege)

2. Bindegewebsassoziierte Mastzelle (Haut, interstitielles Bindegewebe)

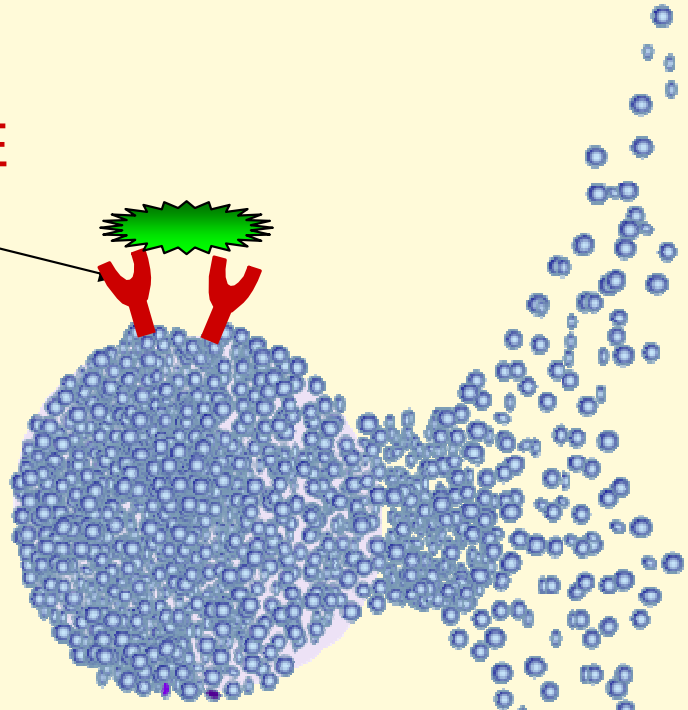
Wesentliche Effektorfunktion ist die Exozytose der Granula (Zytotoxizität)

Wichtigste physiologische Aufgabe:
Parasitenabwehr
aber auch Elimination von Bakterien, Tumorzellen (?)

Pathophysiologische Bedeutung:
Allergie Typ I, Urtikaria, Mastozytose

Mastzellen setzen mehr als 60 Mediatoren frei

Allergene bei Bindung an
Mastzell-gebundenes IgE



IL-1, IL-2,
IL-3, IL-4,
IL-5, IL-6,
IL-8, IL-10,
IL-13, TNF-α,
MIPs,
GM-CSF,
TGF-β,
bFGF,
VPF/VEGF,
PGD_2, LTB_4,
LTC_4, PAF,
Histamin,
Serotonin,
ECP
Heparin,
Chondroitinsulfat,
Chymase,
Tryptase,
Cathepsin G

Nicht nur IgE sondern viele weitere Trigger können Mastzellen aktivieren

Allergene bei Bindung an Mastzell-gebundenes IgE

Bakterien

LPS

Komplement

Anaphylatoxine

Neuropeptide

Substanz P

TNF-α, IL-1 u.a.

Oxytocin

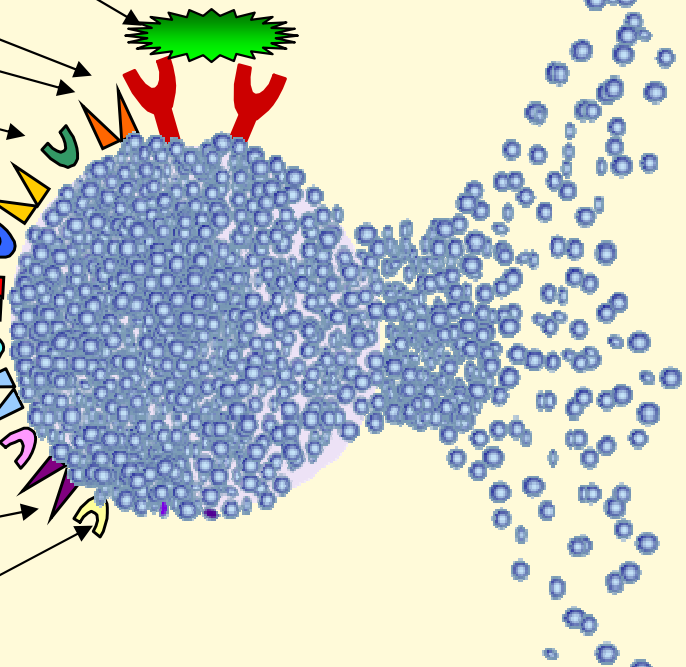
Leukotriene

Protaglandine

Cannabinoide

Adenosin

Histaminliberatoren (Kontrastmittel, ASS Chemikalien, Erdbeeren, u.v.a.)



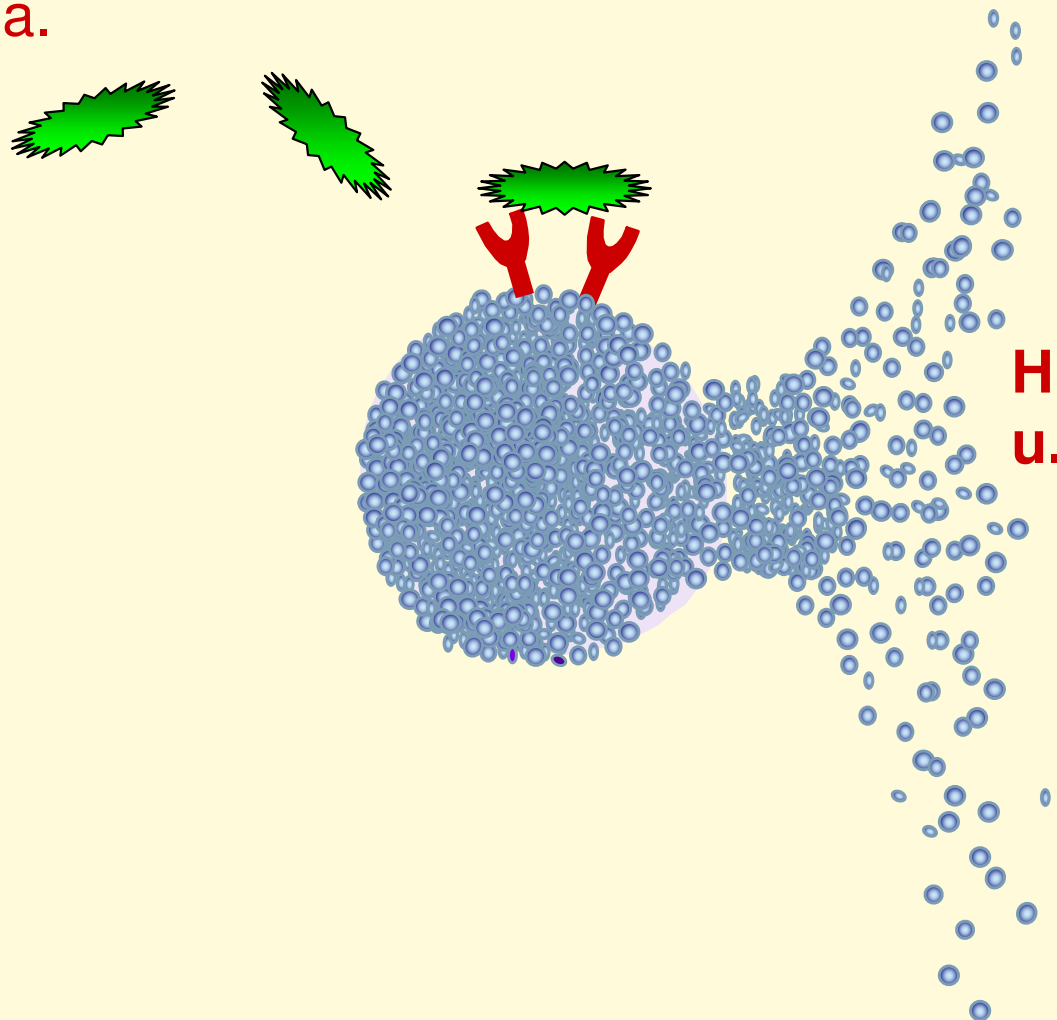
IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF-α, MIPs, GM-CSF, TGF-β, bFGF, VPF/VEGF, PGD_2, LTB_4, LTC_4, PAF,

Histamin,

Serotonin, ECP Heparin, Chondroitinsulfat, Chymase, Tryptase, Cathepsin G

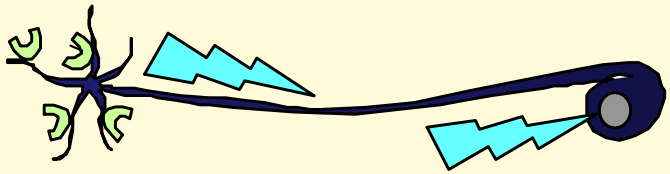
Die (Typ I-)-allergische Entzündung als „Überlauf“, weil wir immer seltener Parasiten haben?

Allergene bei Bindung an Mastzell-gebundenes IgE u.a.

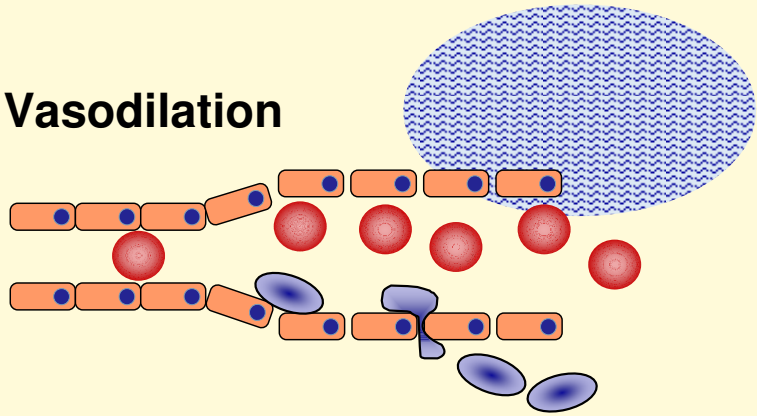


Histamin u.a.

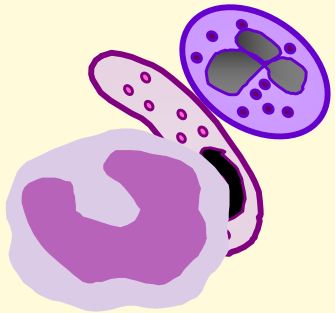
Aktivierung von Nervenfasern



Vasodilation



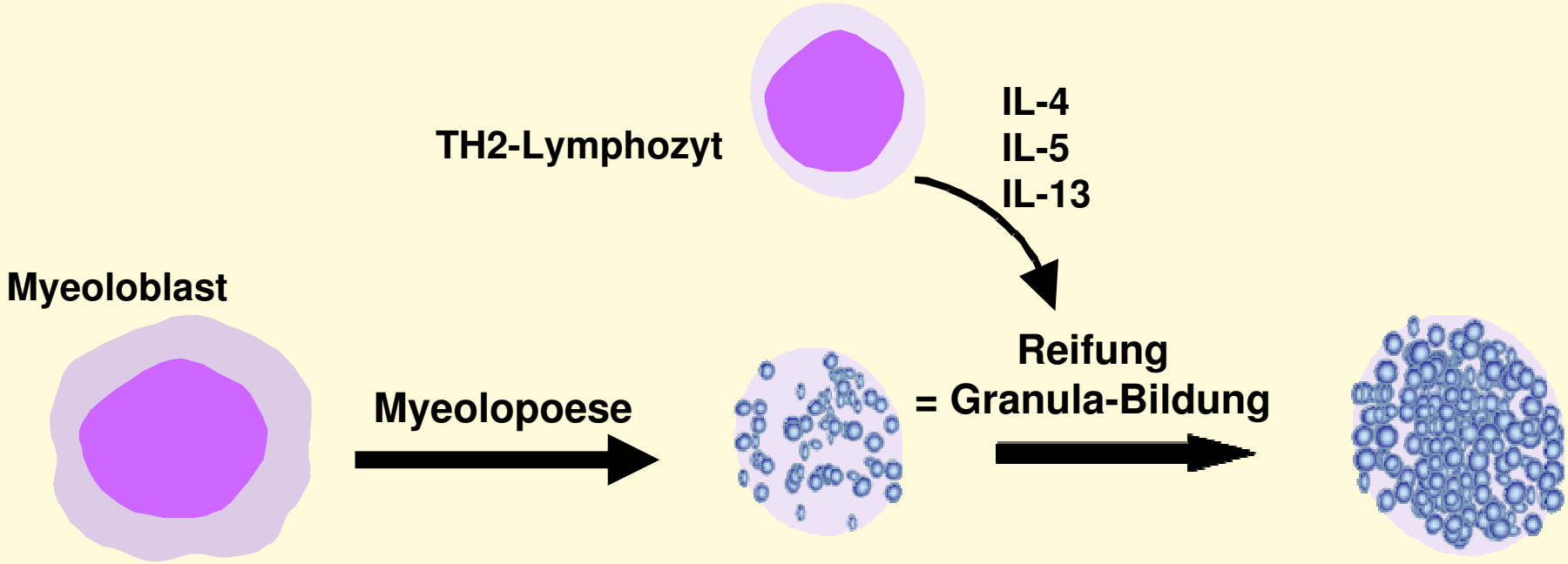
Extravasation ⇒ Ödeme



Chemotaxis für weitere Entzündungs-zellen

Die Mastzellreifung der Mukosa-assoziierten Mastzelle ist abhängig von TH2-Zellen

Das TH2-Zellzytokin IL-4 fördert die Ausreifung der Mastzellen und die Bildung der Granula



Die Ausreifung der Mastzellen in Haut und Bindegewebe erfolgt dagegen TH-unabhängig

Natürliche Killerzellen – oft die letzte Waffe gegen „entartete“ Zellen

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten
- **Neutrophile (PMN)**
- **Eosinophile**
- **Basophile**

Mastzellen

Natürliche Killerzellen

Humorales Immunsystem

Defensine
Opsonine
Komplementsystem

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

Lymphozyten

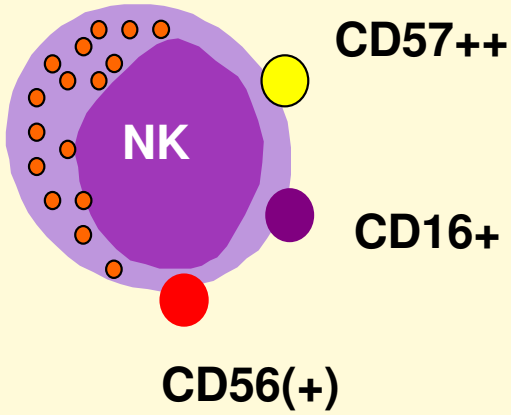
T-Lymphozyten

B-Lymphozyten

Antikörper

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gehören zu den Lymphozyten, sind aber Teil des unspezifischen Immunsystems

NK-Zellen besitzen im Unterschied zu T-Lymphozyten keine Antigen-spezifischen Rezeptoren (CD3 negativ)



Zielstrukturen einer NK-Zelle sind virusinfizierte Zellen sowie Tumorzellen, die sie über unveränderlich codierte Rezeptoren erkennt.

NK-Zellen müssen nicht aktiviert werden, jedoch kann ihre Aktivität durch IL-12, IL-2, IFN-α und IFN-β gesteigert werden.

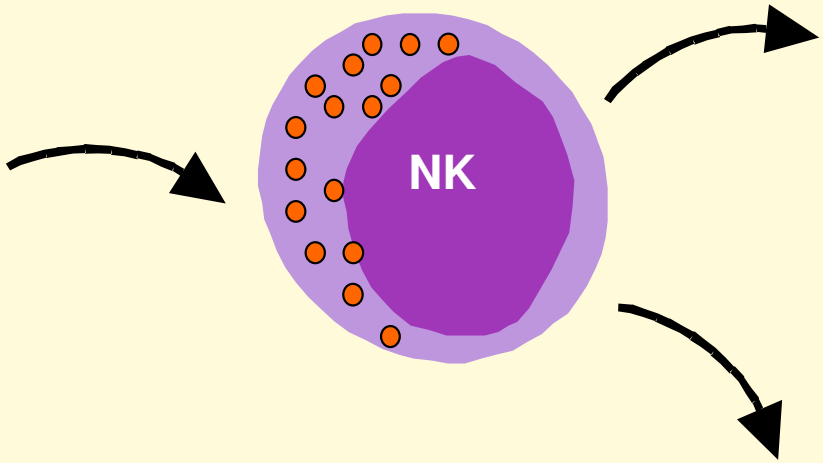
Sie sezernieren IFN-γ und TNF-α und aktivieren darüber ihrerseits TH1-Zellen und Makrophagen

Effektorfunktionen von NK-Zellen:
Freisetzung zytotoxischer Granula und Induktion von Apoptose

NK-Zellen werden durch T-Helferzellzytokine aktiviert

Aktivatoren

IL-2
IL-12
IL-15
IL-18
IFN-α
IFN-β



Von NK-Zellen sezernierte Immunaktivierende Zytokine

IFN-γ
TNF-α
GM-CSF
IL-2

Von NK-Zellen sezernierte Effektorzellmoleküle

Perforin
Granzyme
FAS-Ligand
TRAIL

Die Zahl der im Blut zirkulierenden NK-Zellen ist von geringer Bedeutung

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-B

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	7111 /µl	4000 - 10000		
Lymphozyten	1280 /µl	1100 - 4000	**18** %	20 - 40
Monozyten	498 /µl	140 - 800	7 %	2 - 14
Granulozyten	5333 /µl	2400 - 7400	75 %	42 - 75
T-Zellen	**806** /µl	920 - 2580	63 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	363 /µl	300 - 1200	45 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	444 /µl	300 - 1300	55 %	37 - 70
CD4-Helfer	**363** /µl	550 - 1460	**28** %	32 - 60
CD45RA+ naive			28 %	24 - 62
CD31+			**31** %	> 54
CD25++/CD127 low Treg	57 /µl	35 - 120	**15,7** %	4 - 10
CD39+ Treg			88 %	
CD8-Lymph.	444 /µl	280 - 930	35 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	231 /µl	130 - 450	**52** %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	213 /µl	20 - 300	**48** %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	**0,82**	1 - 3		
B-Zellen	128 /µl	120 - 630	10 %	7 - 21
NK-Zellen	346 /µl	210 - 740	27 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	12 /µl	<40	3,5 %	< 17
CD3/HLADR	115 /µl	<230	9 %	< 11
CD3/CD25	166 /µl	<230	13 %	< 18

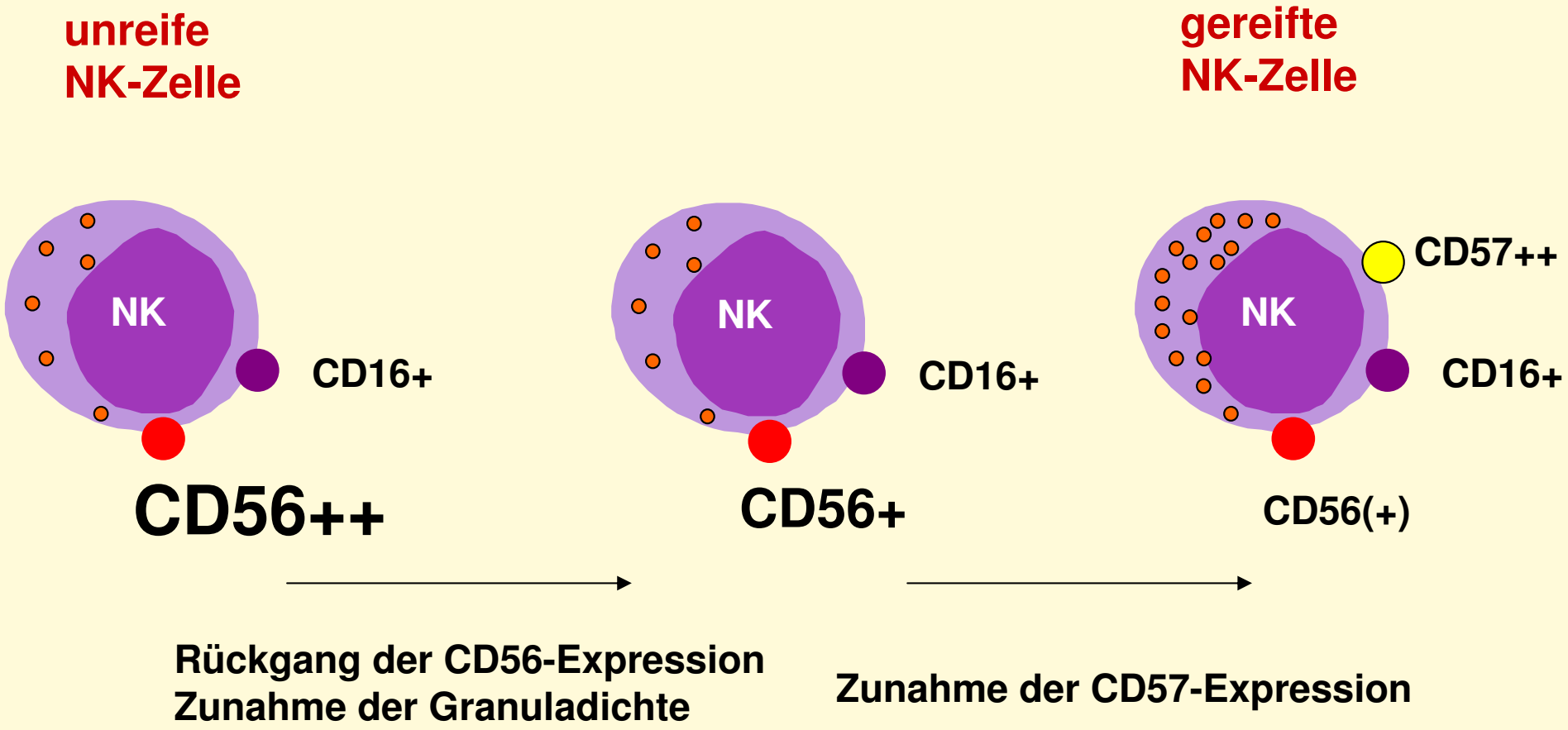
Entscheidend ist die Funktionalität der NK-Zellen (NK-Zell-Zytotoxizitätstest)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
NK-Zell-Zytotoxizitätstest			
Im Test wird die Rate an K562-Tumorzellen analysiert, die durch die aus Heparinblut des Patienten isolierten Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) abgetötet werden. Die Tumorzell-Apoptoserate kennzeichnet die aktuelle NK-Zellfunktion des Patienten. Der Wert für die Apoptoserate-Il2-stimuliert gibt die zusätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zellen an.			
Tumorzell-Apoptose-Rate	**11.5**	%	> 21
Apoptose-Rate-IL2-stimuliert	44.1	%	
Interpretation			
Die NK-Zellfunktion ist vermindert. Eine stimulierende			

Wie ist die aktuelle NK-Zellfunktion ?

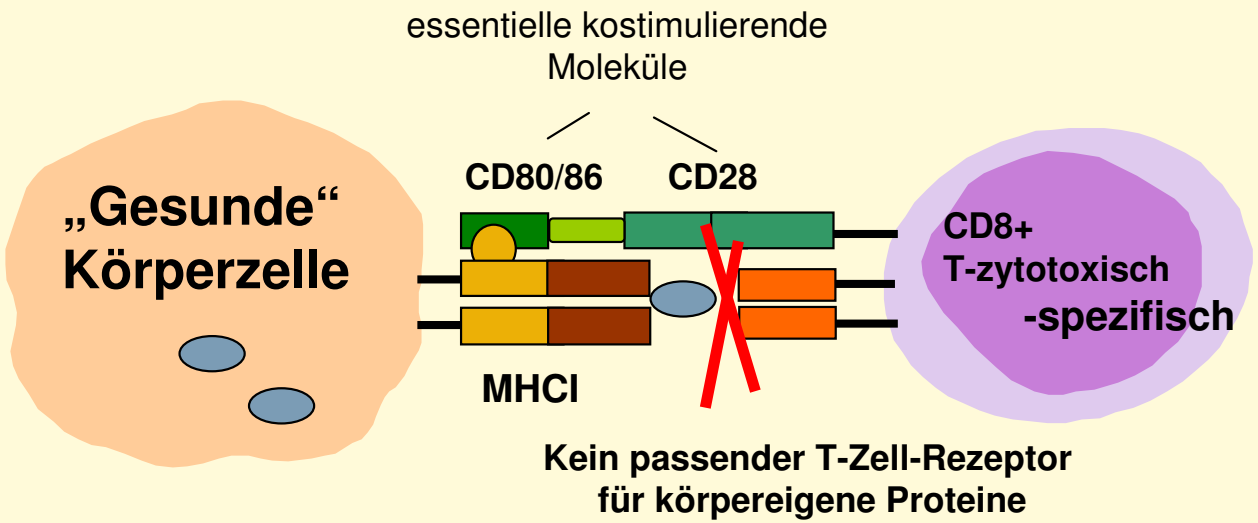
Welche NK-Zellfunktion kann bei optimaler Aktivierung der vorhandenen NK-Zellen erreicht werden?

Im Reifungsprozess exprimiert die NK-Zelle CD57

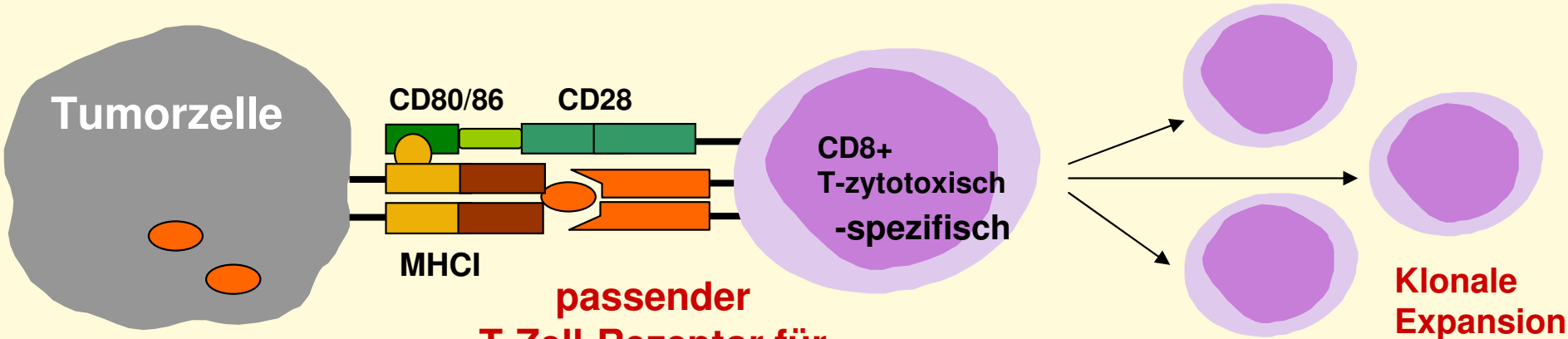


Ein verminderter prozentualer Anteil an CD57-exprimierenden NK-Zellen gilt als Indikator einer chronischen Infektion (z.B. bei Borreliose)

Was machen NK-Zellen anders als zytotoxische T-Lymphozyten ?
(CD3+/CD8+/CD28+)



keine Aktivierung, d.h. Toleranz der körpereigenen Zelle

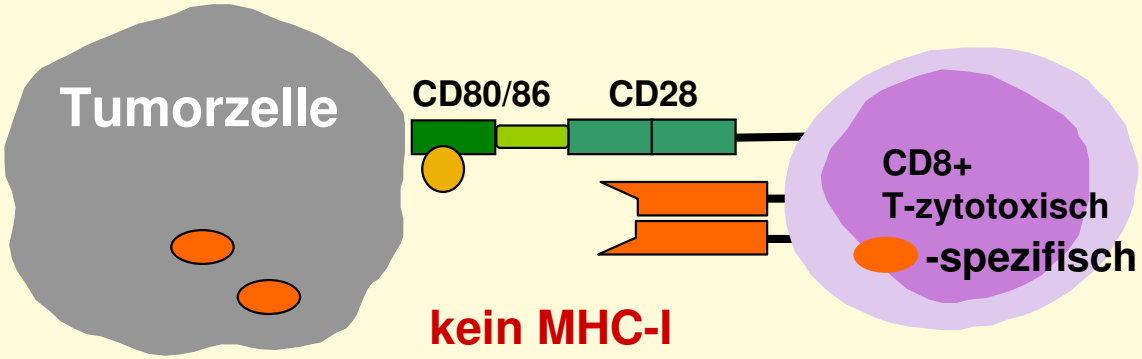


passender T-Zell-Rezeptor für das (neue) Fremdantigen

Klonale Expansion dieser T-Zellspezifität

Zytokinproduktion
Zytotoxizität

Ein Problem entsteht, wenn sich die Tumorzellen der Kontrolle durch CD8+ zytotoxische T-Lymphozyten durch fehlende MHC-I-Expression entziehen !

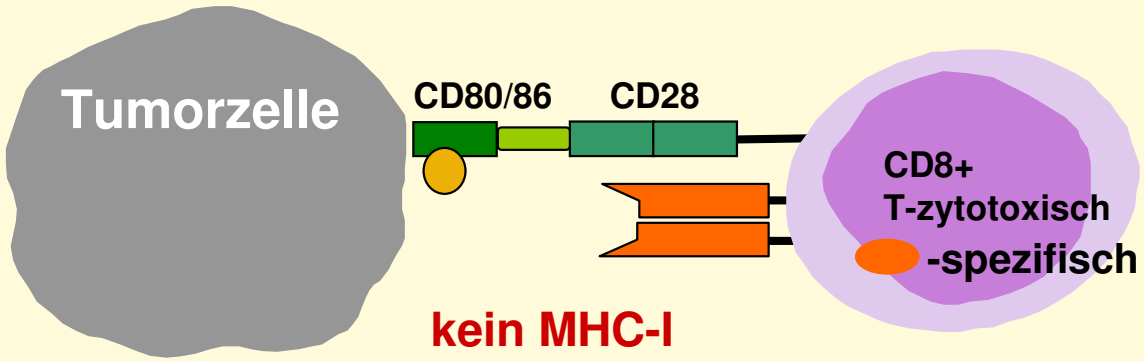


keine Aktivierung, d.h. Toleranz gegenüber der körpereigenen Zelle

kein MHC-I

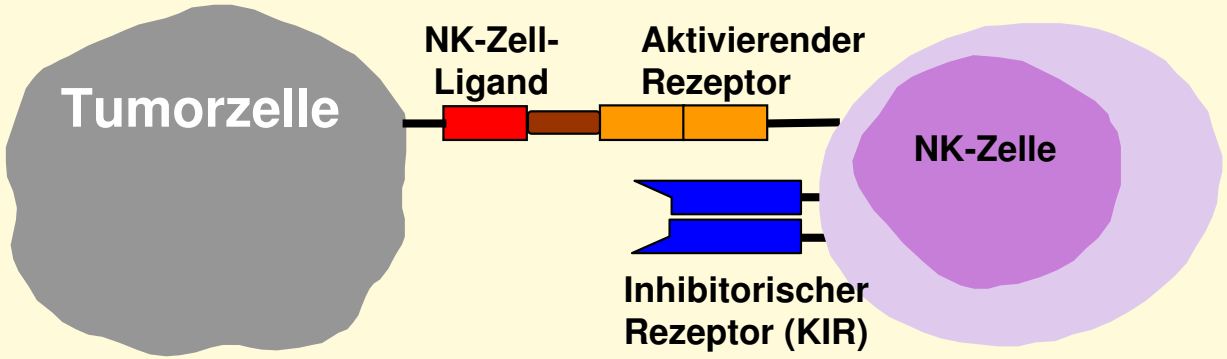
keine Präsentation des Tumorantigens

Auch Viren wie CMV und EBV nutzen diesen „escape“ – Mechanismus in dem sie die MHC-I-Expression Ihrer Wirtszellen herabregulieren.



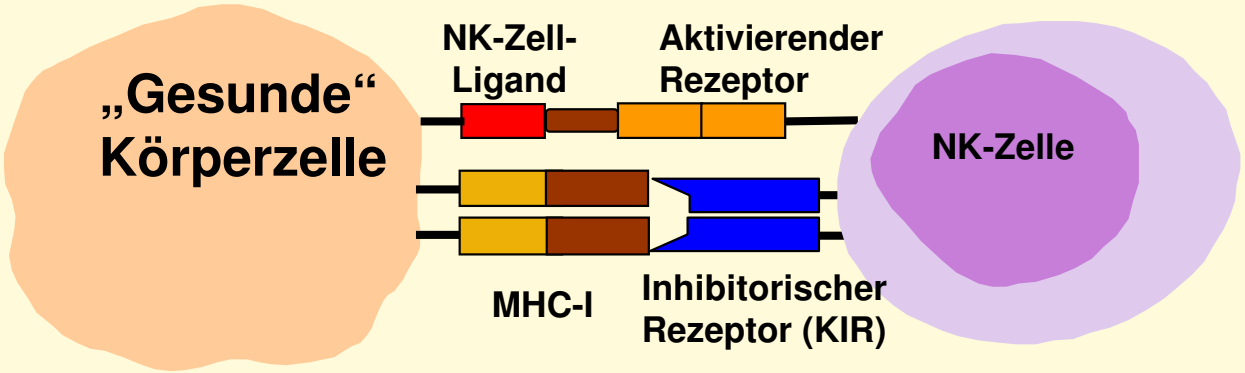
Kein Zelltod

CD8+ Lymphozyten können MHC-I-negative Zielzellen nicht attackieren



Zelltod

Für NK-Zellen ist es das Aktivierungssignal, wenn der KIR-Rezeptor „ins Leere“ greift

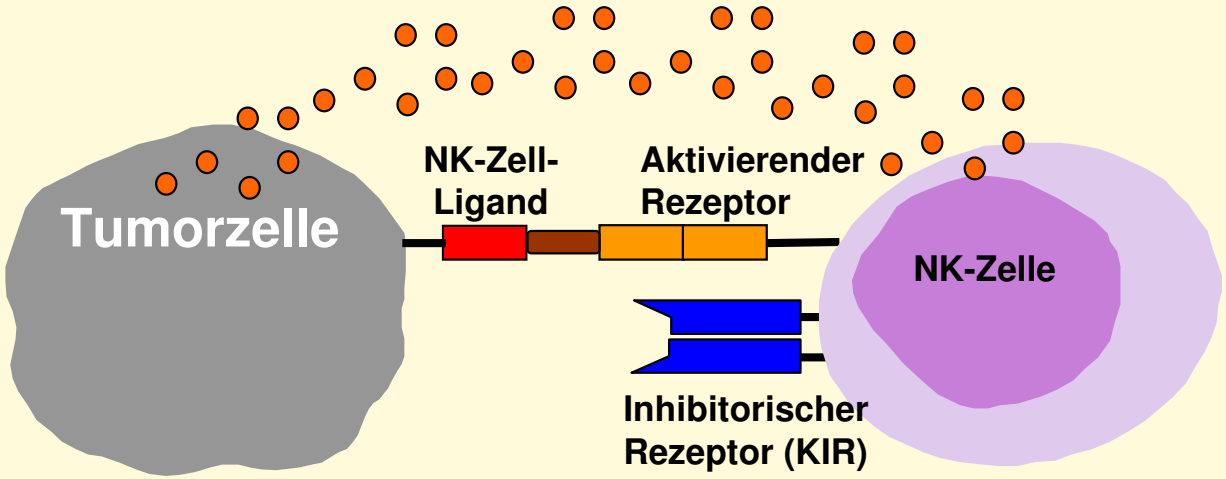


Kein Zelltod

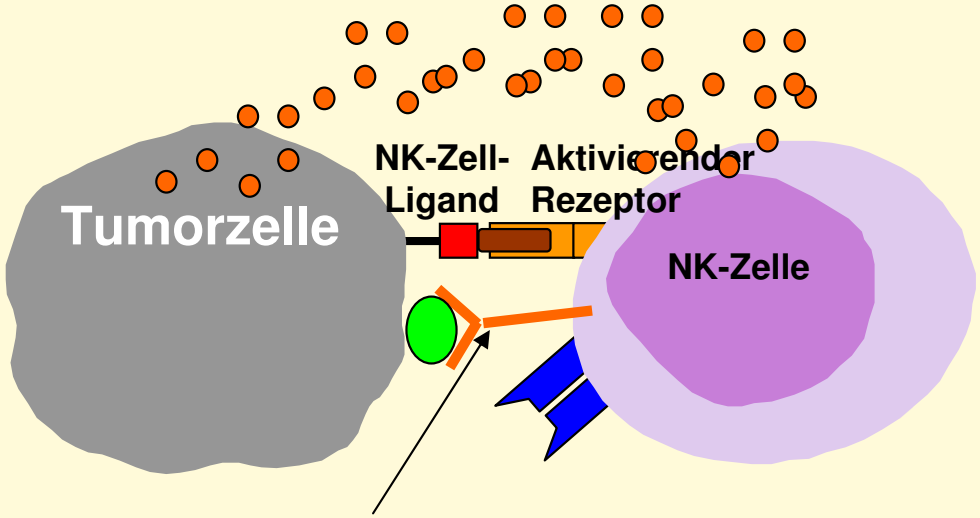
Intakte Körperzellen die MHC-I exprimieren, werden von NK-Zellen nicht attackiert

NK-Zellen lösen über 2 Wege die Apoptose der Zielzelle aus

1. Perforin-/Granzyme-Weg

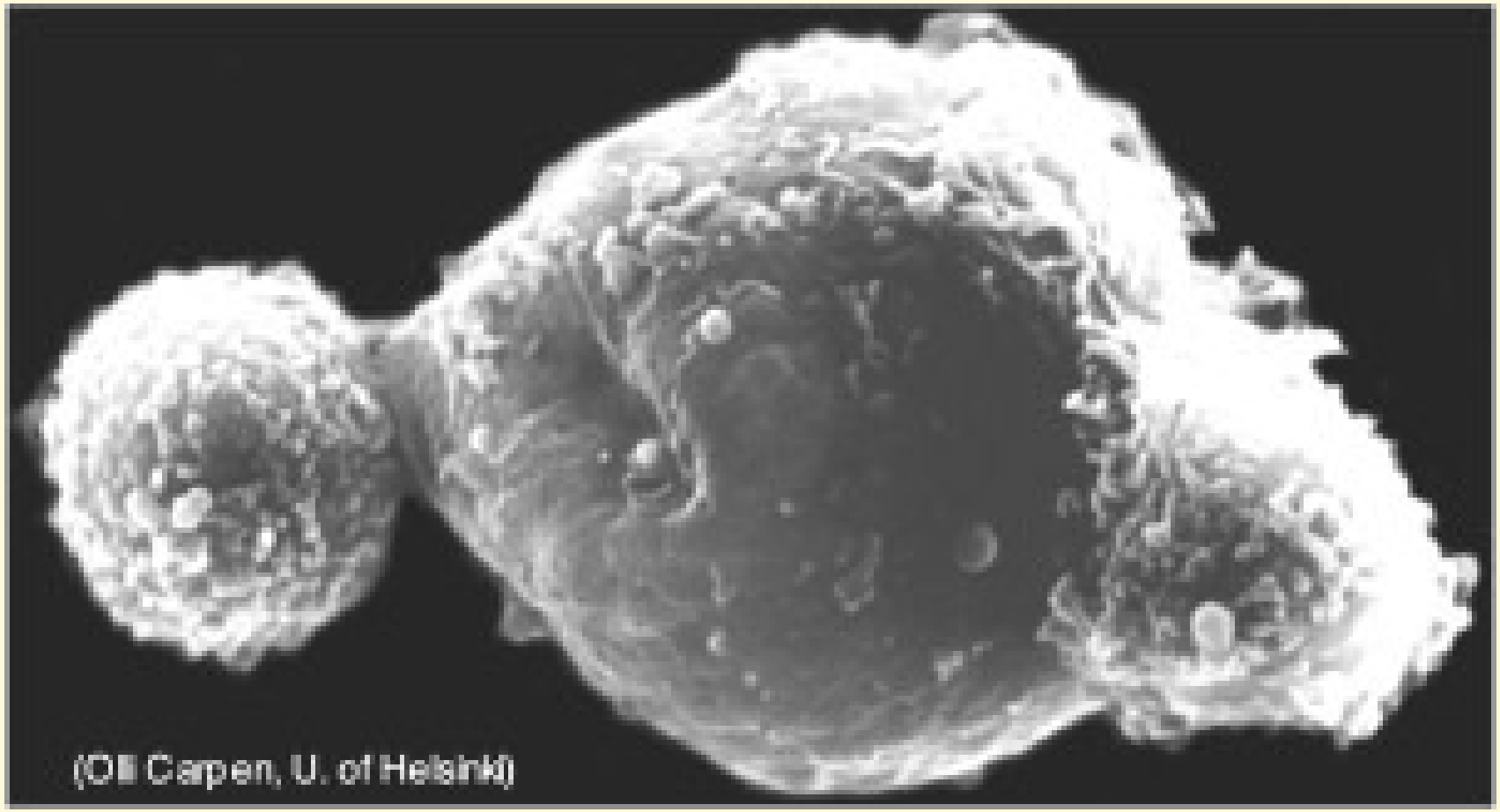


Perforin öffnet Zellmembran, Granzyme wird internalisiert und induziert in der Zielzelle die Apoptose



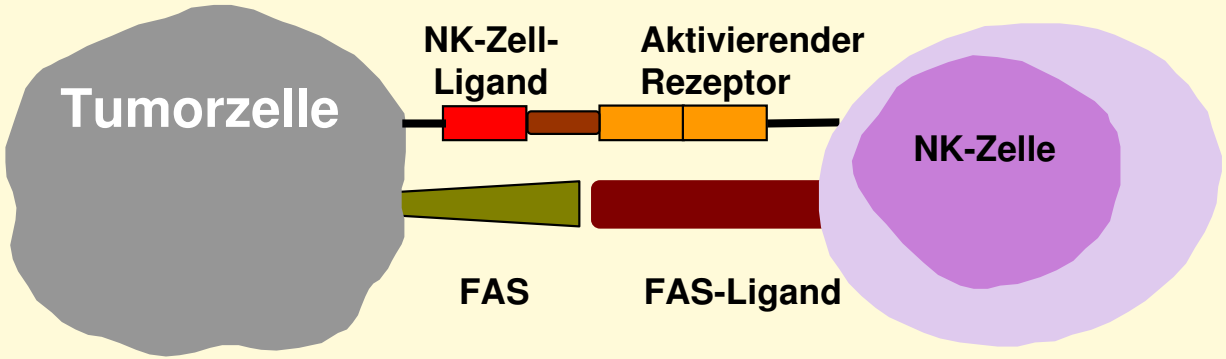
Perforin-/Granzymeeffekt unter zusätzlicher Vermittlung eines Antikörpers

= ADCC
(antibody dependent cellular cytotoxicity)



Angriff einer Tumorzelle durch zwei NK-Zellen mit direktem Zell-/Zellkontakt bei ADCC

2. Fas/ Fas-Ligand-Weg



FAS – FAS-Ligand-Kontakt
= „Todeskuss“
Induktion von Zellapoptose

Die Apoptose (altgr. apoptosis, abfallen‘) ist eine Form des programmierten Zelltods. Es ist ein „Selbstmordprogramm“ über welches jede Körperzelle verfügt.

Das bedeutet, dass NK-Zellen ihre Zielzellen nicht lysieren, sondern sie induzieren in der Zielzelle den programmierten Zelltod (Apoptose).

Das humorale Immunsystem – 90% aller Infekte werden Schon durch diese Resistenzfaktoren verhindert

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren)

Zelluläres Immunsystem

Monozyten → Gewebemakrophagen

Granulozyten
- **Neutrophile (PMN)**
- **Eosinophile**
- **Basophile**

Mastzellen
Natürliche Killerzellen

Humorales Immunsystem

Defensine
Opsonine
Komplementsystem

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

Lymphozyten

T-Lymphozyten

B-Lymphozyten

Antikörper

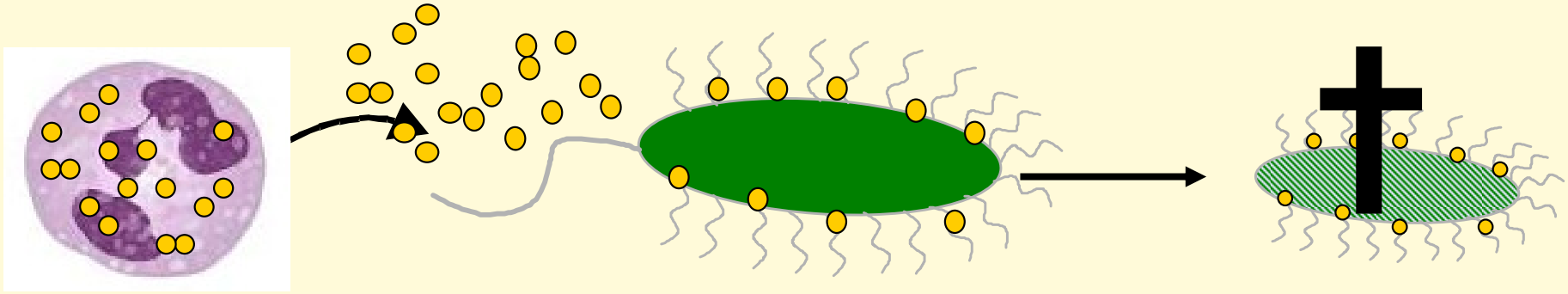
Defensine („körpereigene Antibiotika“) werden von neutrophilen Granulozyten und von Epithelzellen produziert

33–47 Aminosäuren lange Peptide, die drei intramolekulare Disulfidbrücken besitzen

machen in den Neutrophilen bis zu 50% des Proteingehalts der azurophilen Granula aus

wirken in vitro in Konzentrationen von 1-100 µl/l bacterizid gegen gram-negative und gram-positive Bakterien

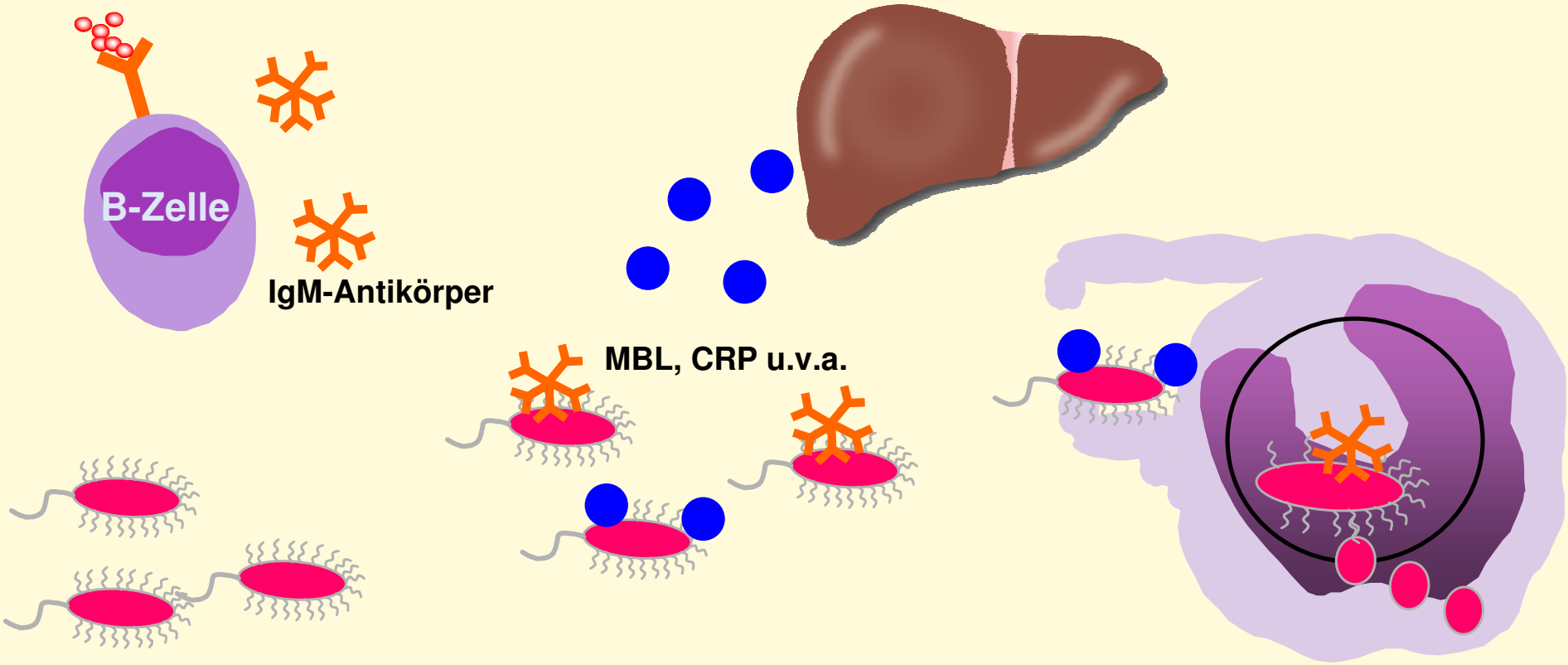
Defensine lagern sich mit ihren kationischen lipophilen Aminosäureresten an die (negativ geladene) Zielmembran und permeabilisieren die Membran



Defensine verstärken auch die lokale Inflammation, fördern die Wundreperatur und regulieren die spezifische Immunantwort

Opsonine sind Proteine, die die Verknüpfung von Phagozyten an Bakterienzellen oder andere Mikroorganismen erleichtern, indem sie als Brücke zwischen beiden Zellen fungieren.

Opsonine sind:
- Antikörper (IgM > IgG)
- Komplementproteine
- Akute Phase Proteine (z.B. auch CRP, Mannose-bindendes Lektrin (MBL))



Das Komplementsystem ist ein System von mehr als 30 Plasmaproteinen, das im Zuge der unspezifischen Immunantwort aktiviert wird.

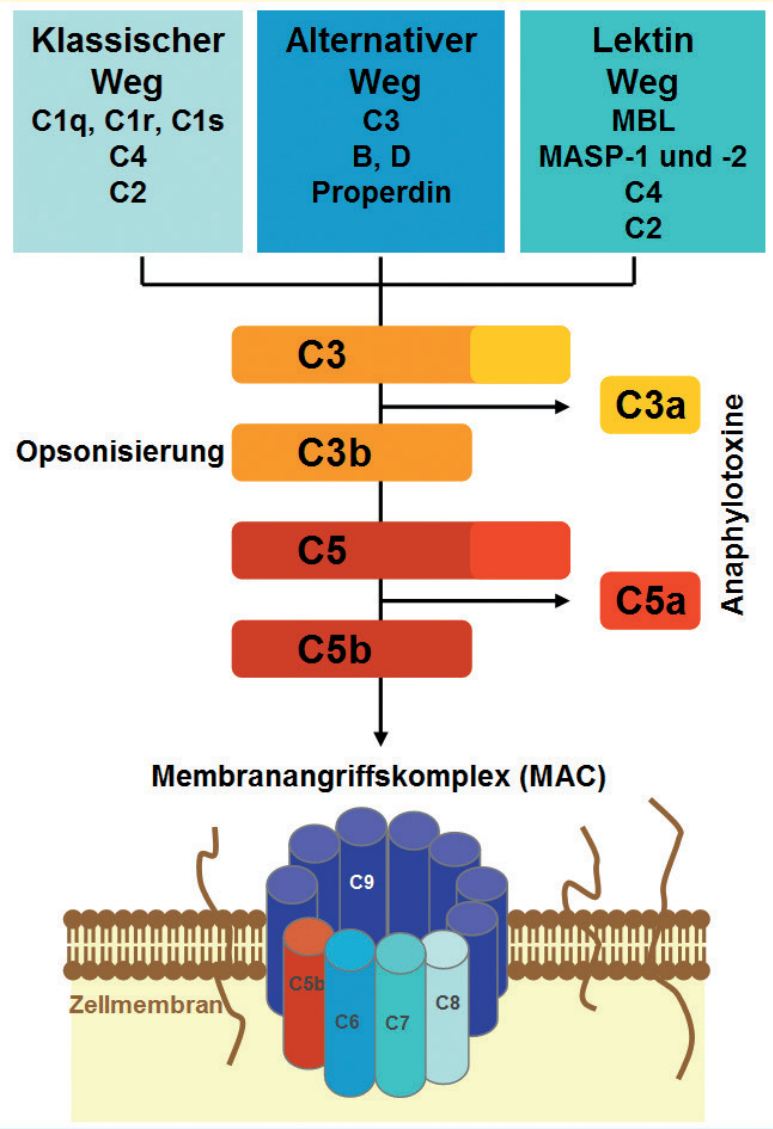
Das Komplementsystem kann über 3 Wege aktiviert werden: den klassischen, den alternativen und den MBL-abhängigen Lektinweg.

Alle 3 Wege führen Aktivierung von C3, dem zentralen Schritt der Komplementaktivierung.

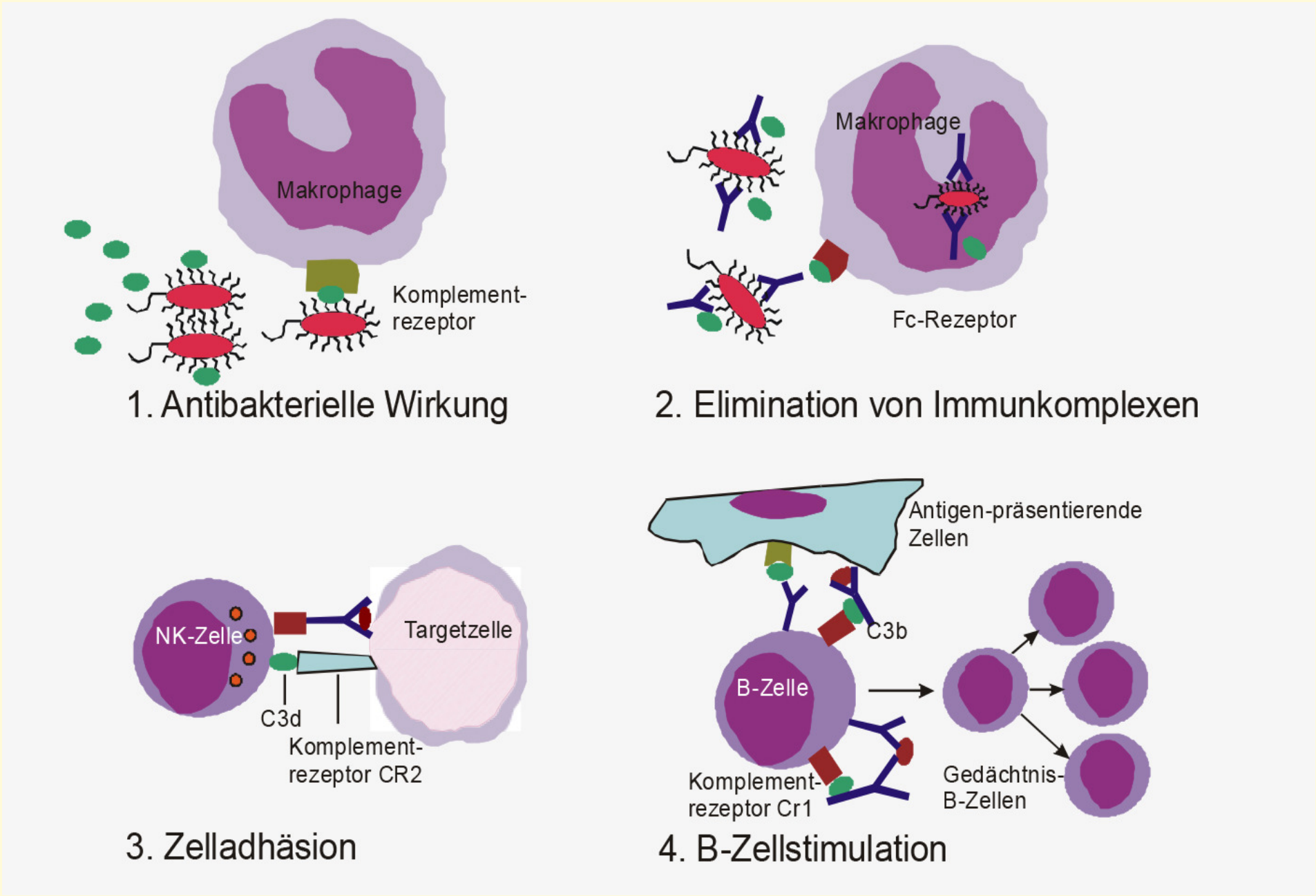
Durch Beteiligung der Komponenten C5-C9 entsteht der lytische Membranangriffskomplex (MAC), der Zielzellen oder Bakterien lysiert

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenz-bereich
CH-50 (klass. Aktivität) i.S.(ELISA)	36.3	%	69 - 129
AP-50 (altern. Aktivität)i.S.(ELISA)	96.5	%	30 - 113

Es zeigt sich ein verminderter CH50-Wert,der auf einen Defekt im klassichen Weg der Komplement-aktivierung hinweist.



Das Komplementsystem unterstützt zahlreiche Immunprozesse



inflammatio Akademie

ONLINEFORTBILDUNG

Nächste online-Fortbildung am

30.April 2014, 15:00 Uhr

Grundkurs Immunologie Teil 2

Interaktionen zwischen Zellen, Zytokinen, Neuropeptiden und Hormonen

Dr. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin - Potsdam MVZ GbR, Berlin