

## Immunologie

Zytokin	Produktion	Wirkung
IL2	TH <sub>1</sub> , CTL	Bindung an CD25 → T-Zellproliferation+Autostimulation, Hemmung durch Cyclosporin.
IL4	TH <sub>2</sub>	B-Zell Induktion, IgE-switch
IL6	T-Zellen, Makrophagen	B, T-Zell und Akute-Phase-Aktivierung
IL7	Knochenmark	Wachstum von pre-B, T-Zellen (Expansion)
IL8	Makrophagen	Chemotaxis für neutrophile, T-Zellen
IL10	TH <sub>2</sub>	TH <sub>1</sub> - und Makrophagenhemmung
IL13	T-Zellen	B-Zellstimulation, Makrophagenhemmung
IFNα	Leukozyten	Antiviral (MHCII)
IFNγ	TH <sub>1</sub> , CTL	MHCI/II- und Makrophagenstimulation, IgG-switch
TNFα	TH <sub>1</sub> , CTL, Makrophagen	Lokale Entzündung (Makrophagenaktivierung, NO-Produktion)

- IL1 + TNF wirken als Pyrogene (Temperatursollwert↑, Prostaglandine↑).
- IL12 + IFNγ → Differenzierung von CD4 zu TH<sub>1</sub>.
- IL6 + IL4 → Differenzierung von CD4 zu TH<sub>2</sub>. Das von TH<sub>2</sub> produzierte IL10 hemmt TH<sub>1</sub>.

CD	Expression	Wirkung
CD2	T-Zellen, Thymozyten, NK	
CD3	T-Zellen, Thymozyten	TCR-Assoziiert
CD4	TH <sub>2</sub>	MHCII-Korezeptor
CD8	CTL	MHCI-Korezeptor
CD19	B-Zellen	
CD25	Aktivierte B, T-Zellen, Monozyten	IL-2-Rezeptor
CD28	B, T-Zellen	Bindung an B7 → Aktivierung naiver T-Zellen
CD34	Endothel	
CD40	B-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen	Differenzierung, class-switch, Zytokininduktion (TCR-Korezeptor)
CD40L	Aktivierte CD4 (TH <sub>1,2</sub> )	CD-40 Ligand
CD45	B, T-Zellen	

- **Sofortphase** der angeborenen Immunität (0-4h): Unspezifische Phagozytose (Phagozyten, Makrophagen, NK-Zellen).
- Induzierte **Frühphase** (4-96h): Lokale **Entzündung** (IFNα/β, TNFα).
- Adaptive **Spätphase** (>96h): Spezifische T-Zellen (**CTL**), IgE, IgA.
  - Ø ECR (Bakterien, Viren, Pilze): Komplement + Ig-Antwort, Defensine (antimikrobielle Peptide) → Phagozytose.
  - Ø ICR (Viren, Mykobakterien, Listeria): Zytotoxische CD8, NK-Zellen, TH<sub>1</sub>-abhängige Makrophagenaktivierung. IgM werden erst nach 14d von spezifischen Plasmazellen gebildet!
- **Angeborene Immunität** (Makrophagen, neutrophile Granulozyten, Komplementsystem): Erkennung konservierter molekularer Strukturen von Mikroorganismen durch PRR (Pattern-recognition-receptors) wie **TLR** (Toll-like receptors: TLR4 für LPS, TLR2 für LTA) auf **APC** (Makrophagen, dendritische Zellen, B-Lymphozyten) führt zur Aktivierung von NF-κB (CD28+B7 → IL2↑ → T-Zell-Proliferation), Zytokinen und Proteinkinasen.
- **Adaptive Immunität** (B- und T-Lymphozyten, Ig): Unreife B-/T-Zellen besitzen nur je einen spezifischen Rezeptortyp (codiert auf den variablen Gensegmenten V, D, J), autoreaktive Lymphozyten gegen körpereigene Gewebe werden negativ selektiert (Kostimulation von B7 fehlt).
- Die **primären** lymphatischen Organe (Leber → **Knochenmark**) dienen der Generation immer gleicher Lymphozyten die in den **sekundären** lymphatischen Organen (Milz, **Lymphknoten**, Peyer-Plaques, Tonsillen, ILF) selektiert werden (**Priming**, Schutz vor Autoimmunerkrankungen). Die Peyer-Plaques besitzen **M-Zellen** zum aktiven Antigentransport aus dem Darmlumen, im **Parakortex** der Lymphknoten reifen die T-Lymphozyten, in den **Follikeln** die B-Lymphozyten.
- Infektion: Nach Überschreiten des Antigen-Schwellenwertes bemerkbare Immunantwort.
- **Humorales Immunsystem (B-Zellen)**: Ig-Bildung durch aktivierte B-Lymphozyten (IL4, IL13).
- **Zelluläres Immunsystem (T-Zellen)**: Phagozytose (Makrophagen, Monozyten, Granulozyten) und Abtötung (CTL, NK).
- **Migration** zum Entzündungsort: Lymphozytenbindung an Endothel durch Adhäsionsmoleküle (LFA-1, L-Selektin/CD34) → Chemokinproduktion (C3a, C5a, **IL8**, MIP1α/ICAM) → „Rollen“ auf Endothel.
- **Granulozyten**:
  - Ø Neutrophil: Phagozytose, Bakterizid (Enzyme, O<sub>2</sub>).

- Ø Eosinophil: Parasitenabwehr („extrakorporale Phagozytose“).
- Ø Basophil: Unbekannt.

### Immunantwort:

1. **Entzündung**: Makrophagen mit TLR setzen Chemokine (Auswanderung von Entzündungszellen ins Gewebe → *Schmerz*) und Zytokine (Gefäßdilatation, erhöhte Gefäßpermeabilität → *Schwellung, Rötung, Erwärmung*) frei.
2. Dendritische Zellen im peripheren Gewebe prozessieren Antigene und wandern in den Parakortex (T—Lymphozyten) von Lymphfollikeln ein, wo sie mit ihrer grossen Oberfläche die Antigene präsentieren. Die gereiften **Lymphozyten** wandern nach einem Turnover von 2-3d aus.
  - **MHCI** (α,β) auf allen kernhaltigen Körperzellen, präsentieren **zytosolische** (virale) Peptidfragmente infizierter Zellen → CTL-Antwort (**CD8**).
  - **MHCII** (D<sub>1</sub>-D<sub>4</sub>) auf lymphatischen Zellen (APC, T-/B-Lymphozyten, Makrophagen, Thymuszellen); präsentieren **phagozytierte** Peptidfragmente aus Vesikeln → Makrophagen, TH-Antwort (**CD4**).
  - **C3b**: Rezeptor auf B-Zellen und Makrophagen, der Ig-opionierte Antigene erkennt → Phagozytose.
  - Antigenpräsentierende Zellen (**APC**, CD40):
    - Ø **Dendritische Zellen** (Lymphgewebe): Prozessierung zur Antigenpräsentation im MHC, nach Antigenkontakt von Langerhans-Zellen wandern diese in die sekundären lymphatischen Organe und werden zu dendritischen Zellen.
    - Ø **Makrophagen** (Phagozytose), nach Antigen-Endozytose werden kostimulierende Signale zur TCR-Bildung freigesetzt.
    - Ø **B-Lymphozyten**: Bindung von Ig-spezifischen Antigenen → Endozytose → Präsentation von Antigenfragmenten für T-Lymphozyten.

### Lymphozyten

- Die **Lymphozyten** sind morphologisch nicht unterscheidbar (klein, grosser Kern) → Erkennung körperfremder Antigene durch MHC.

### B-Lymphozyten

- Ø **B1**: Eingeschränkter V-Bereich (Antigenerkennung), hauptsächlich **IgM**-Produktion. Besitzt das bereits fetal vorhandene immunologische „*Speziesgedächtnis*“ und führt zu einer schnellen, T-Zell unabhängigen Immunreaktion.
- Ø **B2** (Normaltyp): Primär **IgG**-Produktion, erworbene Immunität.
- B-Lymphozytenreifung: Die Reifung mit **Gensegment-Umlagerung** findet an **Stromazellen** des Knochenmarks durch **SCF** (Stem-cell-factor) + **IL7** statt: Stammzelle → frühe Pro-B-Zelle (D<sub>H</sub>-J<sub>H</sub>-Umlagerung) → späte Pro-B-Zelle (V<sub>H</sub>-D<sub>H</sub>-J<sub>H</sub>-Umlagerung) → Prä-B-Zelle (V<sub>L</sub>-J<sub>L</sub>-Umlagerung) → unreife B-Zelle (IgM-Expression) → reife B-Zelle (IgD, IgM-Expression).
- **Klonale Selektion**: Bei Aktivierung durch Immunreaktionen proliferiert aus den Lymphozyten der spezifische Klon für das Antigen. Die klonale Selektion fällt in die Lag-Phase von Infektionen, sie kann durch Immunisierung aufgehoben werden (schnellere Sekundäranantwort durch Gedächtniszellen).

### T-Lymphozyten (CD2, CD3):

- Ø **CTL** (CD8 / MHC1): Unspezifische zytosolische Apoptoseauslösung (greifen alles ohne MHCII an) über Fas-Ligand oder Perforin+Granzyme.
- Ø **TH<sub>1</sub>** (CD4 / MHCII): Makrophagenaktivierung (IFN-γ), Stimulation von Lymphozyten (**IL2** → IgM).
- Ø **TH<sub>2</sub>** (CD4 / MHCII): Aktivierung von B-Lymphozyten → Plasmazellen (IL4, 10 → IgG/E).
- T-Lymphozytenreifung (Thymus)
  - § **Positive Selektion**: Nur unreife (CD3) Lymphozyten deren TCR **MHCI/II** erkennt werden an **Thymusepithelzellen** (mit MHCII/II) im Thymuskortex zur Weiterreifung selektiert. Erst danach folgt die CD4/8-Differenzierung. Fehlt einer der CD4/8-Korezeptoren auf den Thymozyten kommt es zu Bildungsstörungen von CTL oder TH.
  - § **Negative Selektion**: Autoreaktive T-Zellen werden an **APC** (Langerhanszellen, dendritische Zellen, Makrophagen) die körpereigene Peptide präsentieren gebunden; zur Kostimulation dient **B7** das an **CD28** (CTLA in reifen T-Zellen) der unreifen T-Zellen bindet; ausselektierte Zellen werden anerg (*zentrale Toleranz*).

- **Autostimulation** durch **IL2-Rezeptor**: Eine T-Zell-Aktivierung stimuliert deren IL2-Rezeptor sowie die IL2-Expression (autokriner Wachstumsstimulus) → Proliferation (CD4/8-Reifung); die IL2-Produktion kann durch Immunsuppressiva (Ciclosporin) gehemmt werden.
- Naive T-Lymphozyten tragen den Oberflächenmarker **CD45RA** der mit der Reifung zu T-Gedächtniszellen zu CD45R0 umgebaut wird.
- **CD4/8-Aktivierung**: MHCII/III + Antigen wird von TCR erkannt → Phosphorylierung an **CD3** (mit LCK, ZAP70, Fyn) → Aktivierung von CD4/8 → Bindung von CD4/8 an MHCII.
- **TCR/BCR**: Aufbau aus  $\alpha/\beta$ -Kette mit C (constant) und V (variable) Teil + hypervariable Antigenbindungsstelle. Dabei ist der TCR membranständig während der BCR löslich ist. Der TCR dient lediglich der *Antigenerkennung*, der *Signaltransduktion* dient **CD3** mit  $\epsilon, \delta, \gamma, \zeta$  als Hilfsmolekülen.

### Humorale Immunantwort (Ig)

- Ig-vermittelter Abbau von Erregern im ECR bzw. Hemmung der Ausbreitung im ICR (analog T-Lymphozyten). Ausserdem Lysozym (Zellwandzerstörung), Interferon (antiviral), CRP (Phagozytose), Laktoferrin (Eisenbindung).
- Wirkungen von **Immunglobulinen** (Antikörpern):
  1. **Neutralisation** von **Toxinen** (kann nur durch Ig bewirkt werden).
  2. **Opsonierung** von Bakterien im ECR → Ig ( $F_c$ )-Affinität↑ → Phagozytose.
  3. **Komplementaktivierung** im Plasma → Bakterienlyse.

Die hohe Variabilität entsteht durch Rekombination (Gensegment-Austausch). Durch **Papain** werden sie in  $F_{ab} + F_c$  (keine Effektorbindung möglich), durch **Pepsin** in  $F_{ab2} + pF_c$  gespalten (erhaltene Effektorbindung).
- Ig-Typen:
  - Ø **IgA** (an  $F_c\alpha$ -Rezeptor) auf Schleimhautoberfläche (Lunge, Magen-Darm-Trakt).
  - Ø **IgM** (Blut), unreifer erster Typ nach 7-14d, danach class-switch zu IgG.
  - Ø **IgE** (an  $F_c\epsilon$ -Rezeptor, Haut), Allergie/Entzündung durch Mastzellen, eosinophile Granulozyten. *Keine* Komplementaktivierung.
  - Ø **IgG** (an  $F_c\gamma$ -Rezeptor), Phagozytose durch Makrophagen, neutrophile Granulozyten, ADCC (zelluläre Zytotoxizität) durch NK-Zellen; plazentagängig.

Bei einer sekundären Immunreaktion wird die frühe IgM-Phase übersprungen und IgG und IgA ohne Lag-Phase produziert (erhöhte Affinität durch somatische Hypermutation).
- **Ig-Diversität**:
  1. Aufbau der L-/H-Ketten aus variabel angeordneten **Gensegmenten**, die auf 3 Genloci ( $\kappa, \lambda, H$ ) lokalisiert sind:
    - § L-Kette ( $\kappa, \lambda$ ): **L-V-J-C**
    - § H-Kette (H): **L-V-D-J-C**
  2. **Funktionelle Diversität**:  $V_L$  und  $V_H$  bilden zusammen die hochvariable Antigenbindungsstelle, bei der Rekombination werden Stücke durch Loop-out ausgeschnitten und der Verbindungsbereich **randomisiert** aufgefüllt und P (Palindrom) und N (Non-coding) Nukleotide durch **RAG** und TdT eingebaut: **-D-P-N-P-J-**.
  3. **Somatische Hypermutation** (Affinitätsreifung) von B-Lymphozyten nach Antigenkontakt: Während der  $TH_2$ -stimulierten Proliferation zu Plasma-/Gedächtniszellen in Keimzentren sekundärer lymphatischer Organe werden **Punktmutationen** in die V-Region eingeführt und die Mutanten positiv/-negativ selektiert (ohne Antigenkontakt werden die B-Lymphozyten abgebaut).
- Ig-Stimulationswege:
  - § **TD** ( $TH_2$  abhängig) für *kleine* Antigene mit **CD40** (TCR-Korezeptor), **IL4, IL4, IL6**: IgM → **IgG**.
  - § **TI** ( $TH_2$  unabhängig) für große Antigene durch Stimulation *mehrerer* Rezeptoren → **IgM**.
- Zyklus: Epitopbindung an BCR → Phago-/Pinozytose → Fragmentierung in Lysosomen → Peptidpräsentation für TCR an MHCII + CD40 → Zytokinantwort von T-Zellen (IL4, IL5, IL6) → Proliferation und somatische Hypermutation zu Plasma-/Gedächtniszellen → Wanderung ins Knochenmark und Ig-Sekretion.
- **IL4** stimuliert IgG<sub>1</sub> + IgE, *antagonistisch* dazu stimuliert **IFN- $\gamma$**  IgG<sub>3</sub> + IgG<sub>2a</sub>.
- **C3b** (Komplementfaktor) verstärkt die Antigenbindung in Keimzentren.

### Immundefekte

- **Primäre** Immundefekte sind genomisch bedingt, **sekundäre** Immundefekte erworben (Mutation, Plasmide, Transposons).
  - § Antigendrift: Punktmutation führt zu Hemmung der Ig-Bindung.
  - § Antigen shift: RNA-Austausch zwischen Erregern.

- Humorale Blockade: Veränderung des  $F_c$ -Rezeptors bewirkt Hemmung der Effektorbindung.
- Entzündungshemmung durch Zytokinhomologe, Zytokinrezeptoren (IL1, TNF), Adhäsionsmoleküle, TLR-homologe.
- **Agammaglobinämie Bruton** („primärer B-Zell Defekt“): X-chromosomal rezessiv vererbte B-Zell Defekt (T-Zellen normal!) → Ig-Mangel.
- DiGeorge Syndrom („primärer T-Zell Defekt“): **Thymusaplasie** → T-Zell Defekt, z.T. mit Parathyroideadefekt.
- **SCID**: Schwere kombinierter B- und T-Zell-Defekt, z.B. Schweizer-Agammaglobinämie.

### Allergien / Hypersensitivität

- Klassifikation nach **Gell und Coombs**:
  - § **Typ I (IgE): Sofortallergie** mit Mastzell-Degranulation (Histamin, Serotonin, Heparin) durch lösliche Antigene, Risiko der Anaphylaxie (z.B. bei Allergie gegen Pollen, Gräser, Milbenkot).
  - § **Typ II (IgG): Gebundene** Antigene aktivieren Phagozyten und NK-Zellen ( $F_cR^+$ ), z.B. **Medikamentenallergie** (Penizillin → Thrombozytopenie).
  - § **Typ III (IgG): Lösliche** Antigene stimulieren Immunkomplexbildung ( $F_cR^+$ , Komplement) → **Serumkrankheit/Arthus-Reaktion**.
  - § **Typ IV ( $TH_{1,2}$ ):** Verzögerte Immunreaktion durch lösliche oder gebundene Antigene bewirkt eine Einwanderung von CTL (lokale Entzündung; z.B. Kontaktdermatitis, **chronische Allergien** wie Asthma, Rhinitis).
- Ø Sofortreaktionen (30min) beruhen auf Mastzelldegranulation (Histamin, Serotonin), Spätreaktionen (8h) auf Leukozyteninfiltration,
- Allergene (meist kleine, lösliche Proteine) bewirken ein  $TH_2$ -Priming durch APC + IL4 + IL13 was über B-Lymphozyten zur IgE-Produktion → Mastzelldegranulation (durch  $F_c\epsilon R1$ ) und CD40 – Aktivierung weiterer B-Lymphozyten (IgE-Amplifikation) führt.
- Anaphylaxie: Schwerste systemische IgE-Reaktion, oft bei Nahrungsmittelallergien; Soforttherapie mit Adrenalin.
- **Arthus-Reaktion** bei Serumkrankheit: Lokale Typ III-Reaktion bei der lösliche AG (z.B. aus Pferdeserum) mit IgG Immunkomplexe bilden → Mastzellaktivierung → Entzündung (durch Zytokine). Nach ~7d Fieber, Vasculitis, Nephritis.

### Autoimmunität

- Autoimmunität ist kein Immundefekt, kann aber dazu führen, z.B. Diabetes I, Goodpasture-Syndrom, MS, Myasthenia gravis, RA, SLE.
- Ein Gendefekt (insb. B27, DR2, DR3, DR4) bedeutet keine Erkrankung, ist aber bei vielen Erkrankten nachweisbar.
- Auslösemechanismen:
  - Ø Bindung an körpereigene Proteine.
  - Ø Molecular mimicry (Kreuzreaktionen).
  - Ø Superantigene (unspezifische TCR-Aktivierung ohne MHCII).
  - Ø Epitope-spreading: *Unspezifische* T-Tell-Aktivierung durch B-Zellen.
- Erhöhte Immuntoleranz → Anergie, Apoptose der Lymphozyten. *Zentral* durch Störung der negativen Selektion, *peripher* durch fehlende APC-Kostimulation.
- **Goodpasture-Syndrom**: Immunkomplex-Glomerulonephritis durch Auto-Ig gegen Glomeruli-Basalmembran.
- **Diabetes I**: Auto-Ig gegen Insulinrezeptor (antagonistische Wirkung) → Funktionsstörung,  $\beta$ -Zellzerstörung durch CTL. Diaplazentare Übertragung von IgG möglich.
- **sLE** (Kollagenose): Gelenk- und Lymphknotenschwellung, Schmetterlingserythem, Pleuritis, Glomerulonephritis; Multiorganbefall möglich.
- **Rheumafaktoren**: V.a. bei **cP** und **rA** auftretende **Auto-IgM** gegen die  $F_c$  Region von IgG (hat nichts mit rheumatischem Fieber durch Strept. A Toxin zu tun!). Nachweis durch IgG-Latexagglutination.
- „Privilegierte“ Regionen für Autoimmunerkrankungen sind für die Immunabwehr/Medikamente schwer zugänglich: Augen, Gelenke, Hoden, Uterus.
- **Abstoßungsreaktionen** sind **T-Zell**-vermittelt, nur ~10% der T-Zellen reagieren gegen fremde MHC (**Alloreaktion**):
  - § *Direkte* Erkennung: Spender-APC induzieren eine Immunreaktion in Empfänger-Lymphknoten.
  - § *Indirekte* Erkennung: Empfänger-APC präsentieren Antigene aus Spendergewebe.