

# Humorale Immunität



Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Michael Stassen

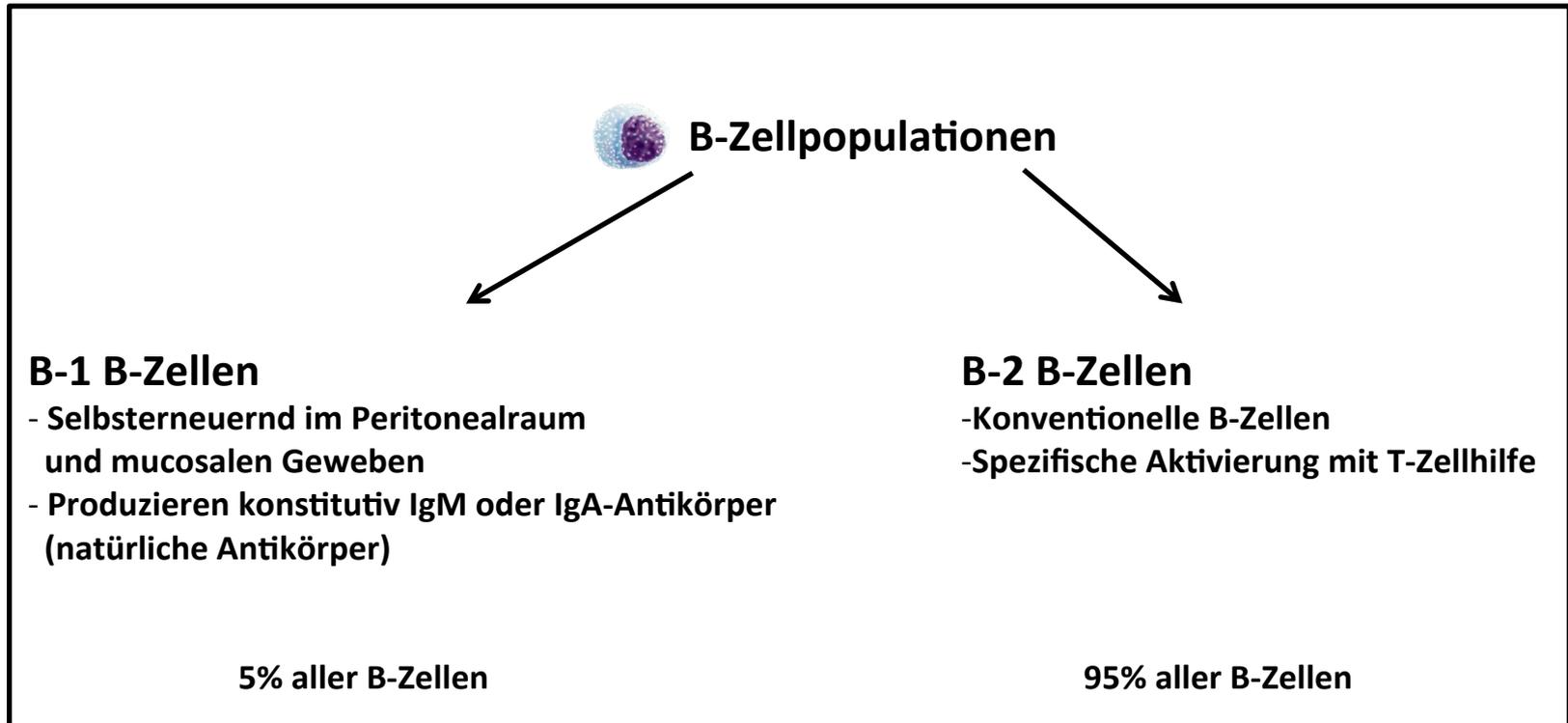
- B1- und B2-Zellen
- Antigenerkennung durch B-Zellen
- Funktionen von Antikörpern und verschiedener Isotypen
- Generierung der Antikörper-Diversität
- Elimination autoreaktiver B-Zellen
- Thymus-abhängige und Thymus-unabhängige Antikörperproduktion
- Klassenwechsel der Immunglobuline

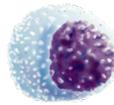
## B-Zelle:

Bursa fabricii (sackartiges lymphatisches Organ bei Vögeln)

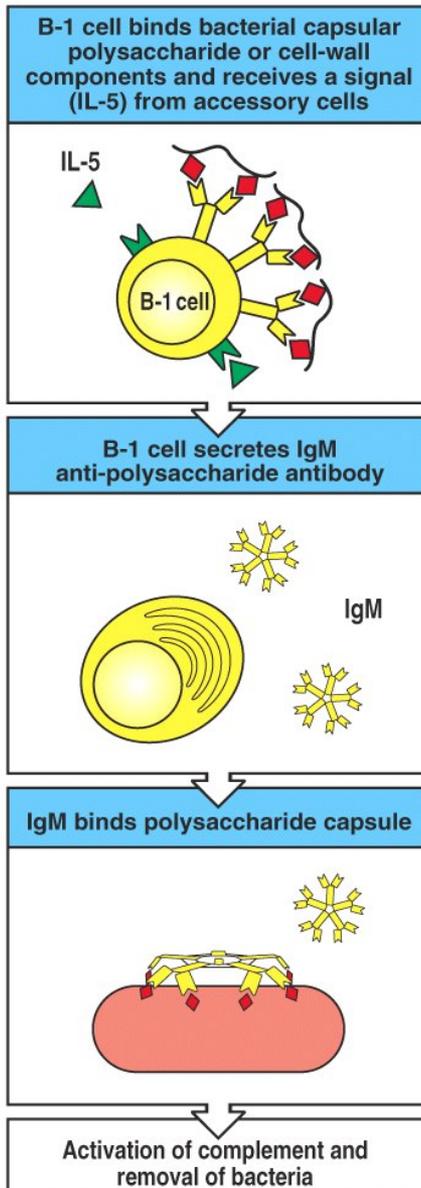
## B-Zellentwicklung beim Menschen:

Bildung von B-Zellen in der fötalen Leber (während der Schwangerschaft), danach Knochenmark





## B1 B-Zellen



Bildung von „natürlichen Antikörpern“

Angeborene Immunität

Antikörper: niedrige Affinität  
kaum Diversität

Defizienz von B1-B-Zellen



erhöhte Suszeptibilität für

*Pneumococcus, Meningococcus und Haemophilus*

Figure 2-53 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# B2 B-Zellen als Träger der adaptiven Immunantwort

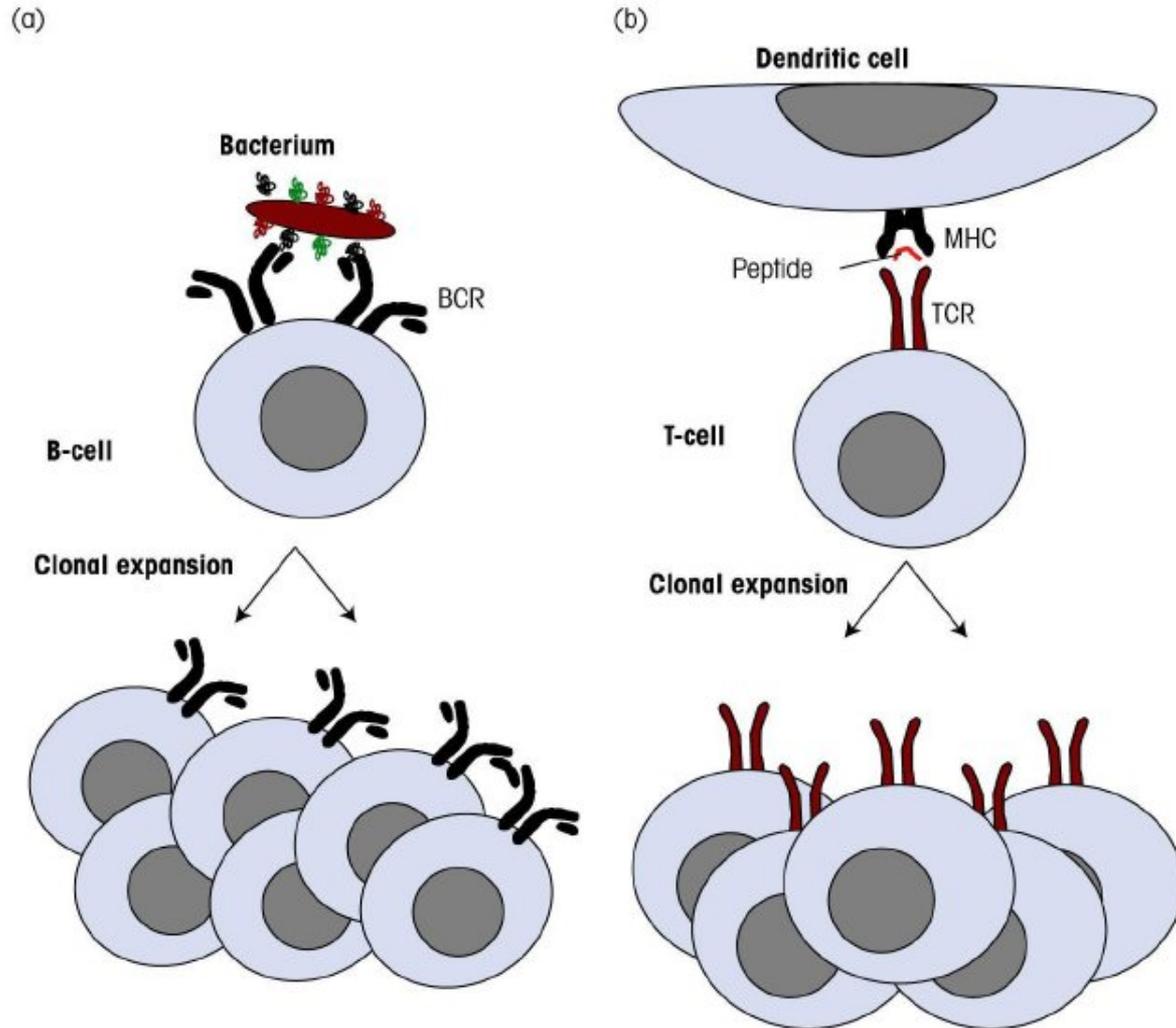
## B-Zellentwicklung

1. **B-Zellreifung** im Knochenmark (fötale Leber)
2. **Zirkulation** der reifen B-Zellen über das Blutsystem in die Peripherie und über das drainierende Lymphsystem (die sekundären lymphatischen Organe) wieder zurück ins Blut (Ductus thoracicus).

Die B-Zellen überleben nur, wenn sie in den Lymphfollikeln eine enge Interaktion mit folliculären dendritischen Zellen eingehen können; B-Zellen, die nur zirkulieren sterben.

3. **B-Zellaktivierung:**  
Nach Erkennung "ihres" Antigens durch den membranständigen B-Zellrezeptor (Antikörper) erfolgt eine starke Proliferation in den Keimzentren der Lymphknoten.  
Weitere Reifung zu **Antikörper-produzierenden B-Plasmazellen bzw. Gedächtniszellen**

# B-Zellen erkennen freie Antigene über membranständige Antikörper



Delves *et al.* *Roitt's Essential Immunology*, 12th ed.  
© 2011 Delves *et al.* Published 2011 by Blackwell  
Publishing Ltd.

# Funktionen der Antikörper:

- 1. Bindung und Zerstörung extrazellulärer Mikroorganismen: Opsonisierung (IgG)**  
**direkt:** Bindung an Effektorzellen (Makrophagen, Granulocyten) über Fc-Rezeptoren.  
**indirekt:** **Komplementfixierung** (nur IgM, IgG) und Bildung eines Membran-Angriff-Komplexes oder Bindung an Effektorzellen (Makrophagen, Granulocyten) über Komplement-Rezeptoren (C3b, C4b)
- 2. Neutralisierung bakterieller Toxine (Diphtherie-Toxin: Behring, Kitasato) und Viren**
- 3. Inhibition der Verbreitung intrazellulärer Infektionen durch Belegung von Ankerproteinen**  
(IgA: im Bereich der Oberflächen, d.h. Darm, Lunge, Speicheldrüsen, Tränendrüsen, z.B. AK gegen das Hämagglutinin der Influenza-Viren)
- 4. Als membranständiger Rezeptor:**  
Bindung von Antigen → Internalisation →  
Antigenprozessierung → Antigen-Präsentation

## Trennung der Funktionsbereiche in einem Antikörper:

F(ab): fragment antigen binding

Fc: fragment crystallizable

### 1. Bindung von „fremden“ Substanzen, sog. Antigenen

- binden an molekulare Strukturen auf der Oberfläche, sog. Antigen determinanten, welche sich von der Oberflächenstruktur eigener Zellen unterscheiden.

Antigen determinanten können z.B. Proteine oder Kohlenhydrate auf Bakterien sein oder best. Strukturen auf Viren.

- können gegen eine Vielzahl ( $>10^{11}$ ) versch. Strukturen gerichtet sein (Antikörperdiversität).

Fab oder F(ab)<sub>2</sub>

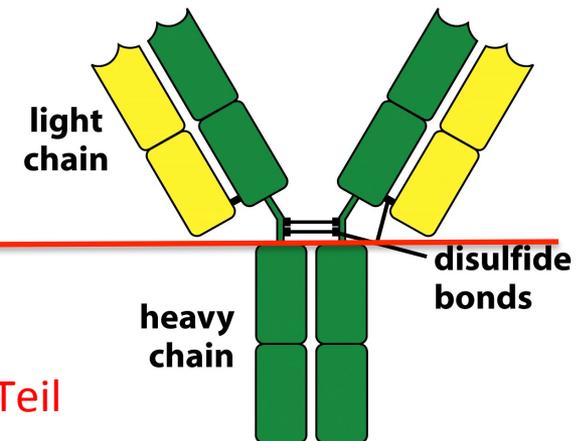


Figure 3-2 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

### 2. Bindung an Effektormoleküle (Induktion von Effektormechanismen)

- Ziel: z.B. Elimination der mit Antikörpern besetzten Bakterien od. Viren

- Aktivierung des Komplementsystems sowie von Makrophagen und Neutrophilen (Phagozytose) über Rezeptoren für den Fc-Teil

# Es gibt 5 Isotypen von Antikörpern mit verschiedenen biologischen Funktionen

## IgG:

Wichtigste Immunglobulinklasse, als Monomer sezerniert, plazentagängig, vielfältige Wirkung auf Zellen über Fc-Rezeptoren

## IgM:

Membranständiger Antigenrezeptor, als Pentamer sezerniert (verknüpft mit einer J-Kette), wird früh gebildet, effiziente Komplementaktivierung

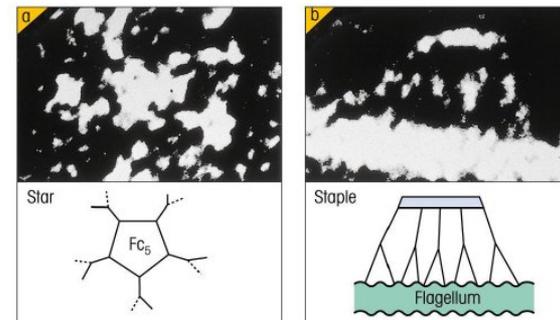
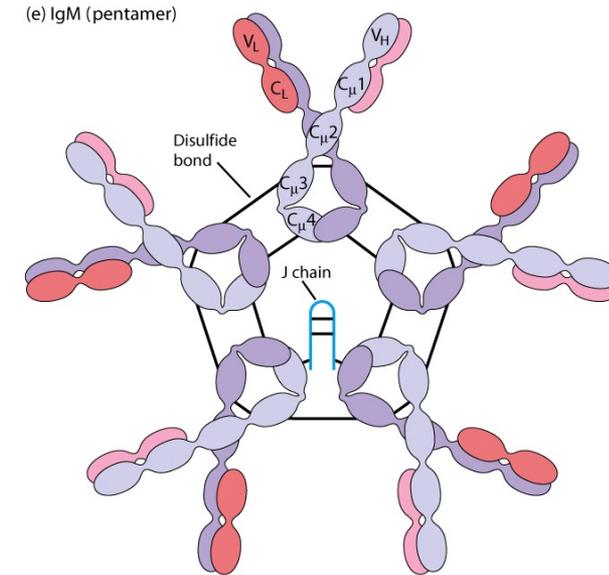
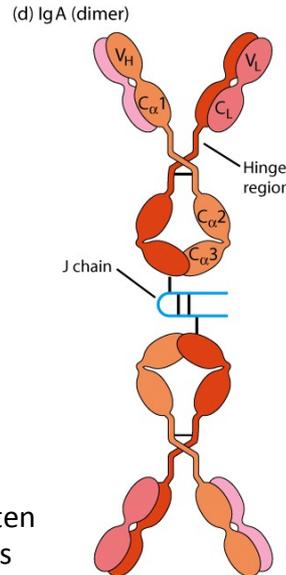
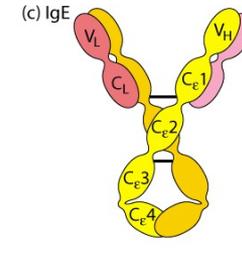
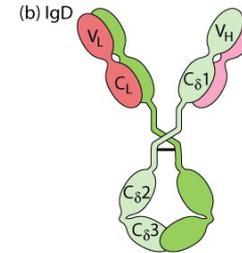
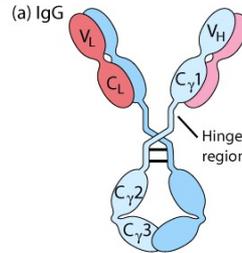
**IgD:** Membranständiger Antigenrezeptor und sezerniertes Monomer

## IgA:

wird hauptsächlich im Darm gebildet und vermittelt Schleimhaut-Immunität (Transzytose), in Körpersekreten als Dimer (mit J-Kette), liegt im Serum hauptsächlich als Monomer vor.

## IgE:

Verschwindend geringe Konzentration im Serum, wichtig für Aktivierung von Mastzellen und Basophilen, Typ 1 Allergie- und Parasitenabwehr, Schleimhaut-Immunität



## Erscheinen der Antikörper-Isotypen während der Ontogenese

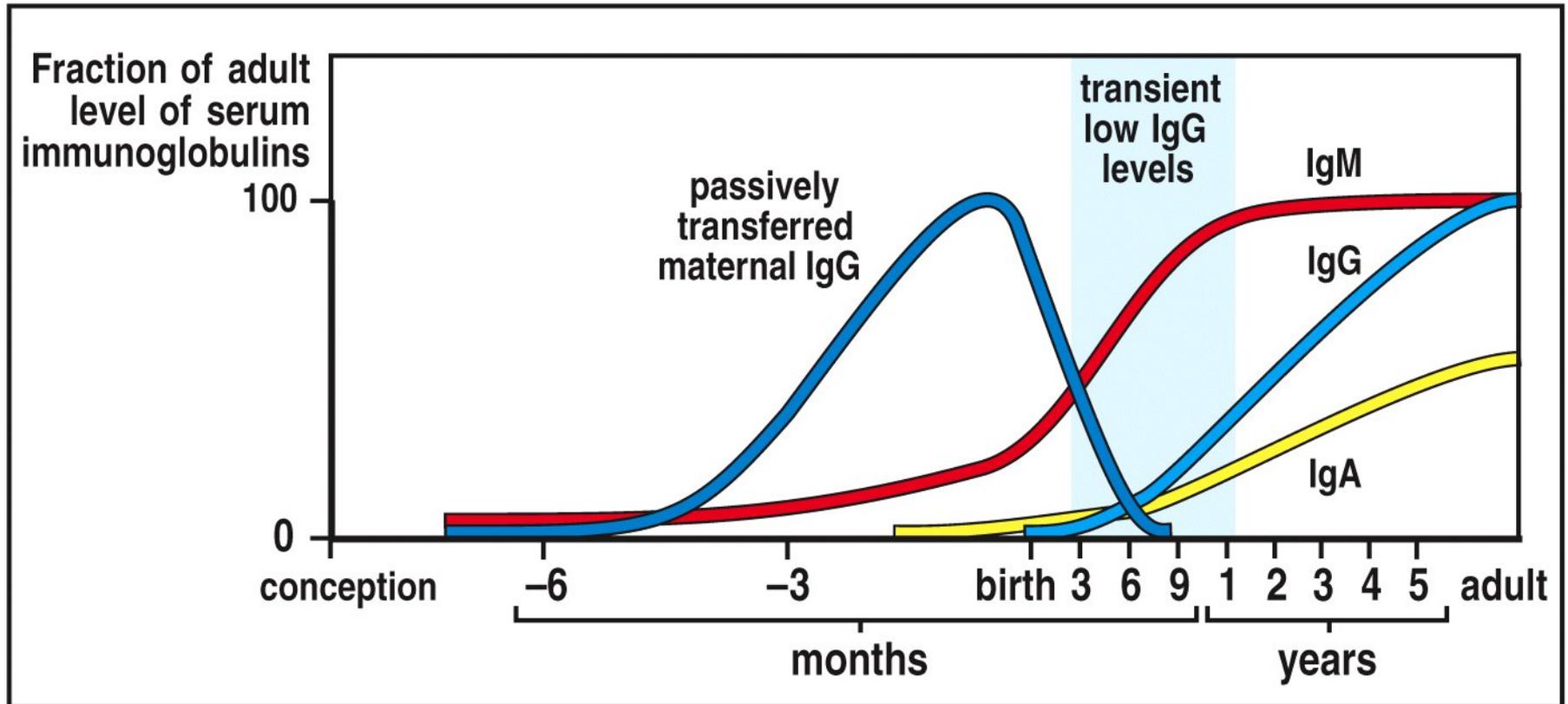
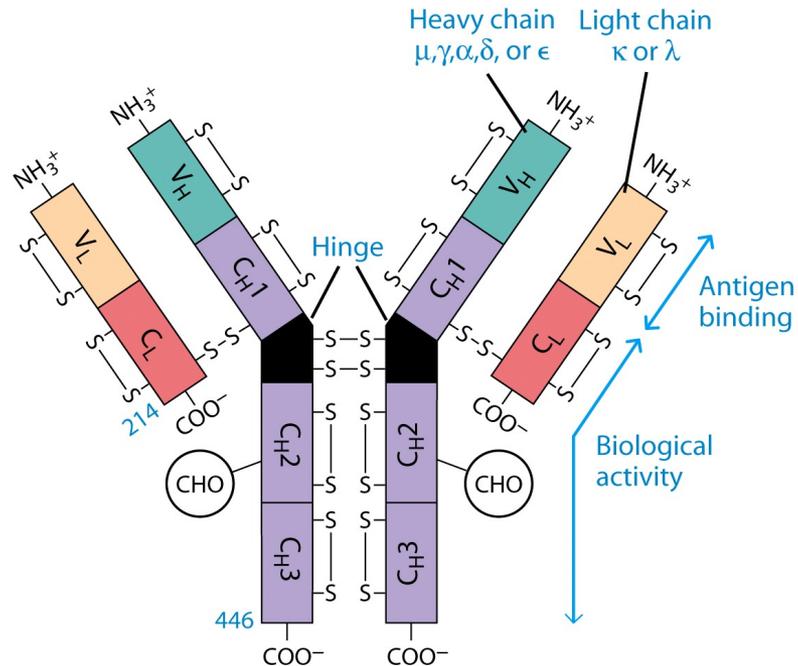


Figure 11-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Generierung der Antikörperdiversität



## prinzipieller Aufbau der Ak:

2 schwere (H) Ketten (50 KD), die mit Disulfidbrücken verbunden sind.

2 leichte (L) Ketten (25 KD), die jeweils mit einer H-Kette über eine Disulfidbrücke verbunden sind.

- Bindung antigener Strukturen mit der variablen Region VL + VH
- Induktion von Effektormechanismen über den Fc-Teil CH2 + CH3

**B-Zellrezeptor = membranständiger Antikörper**

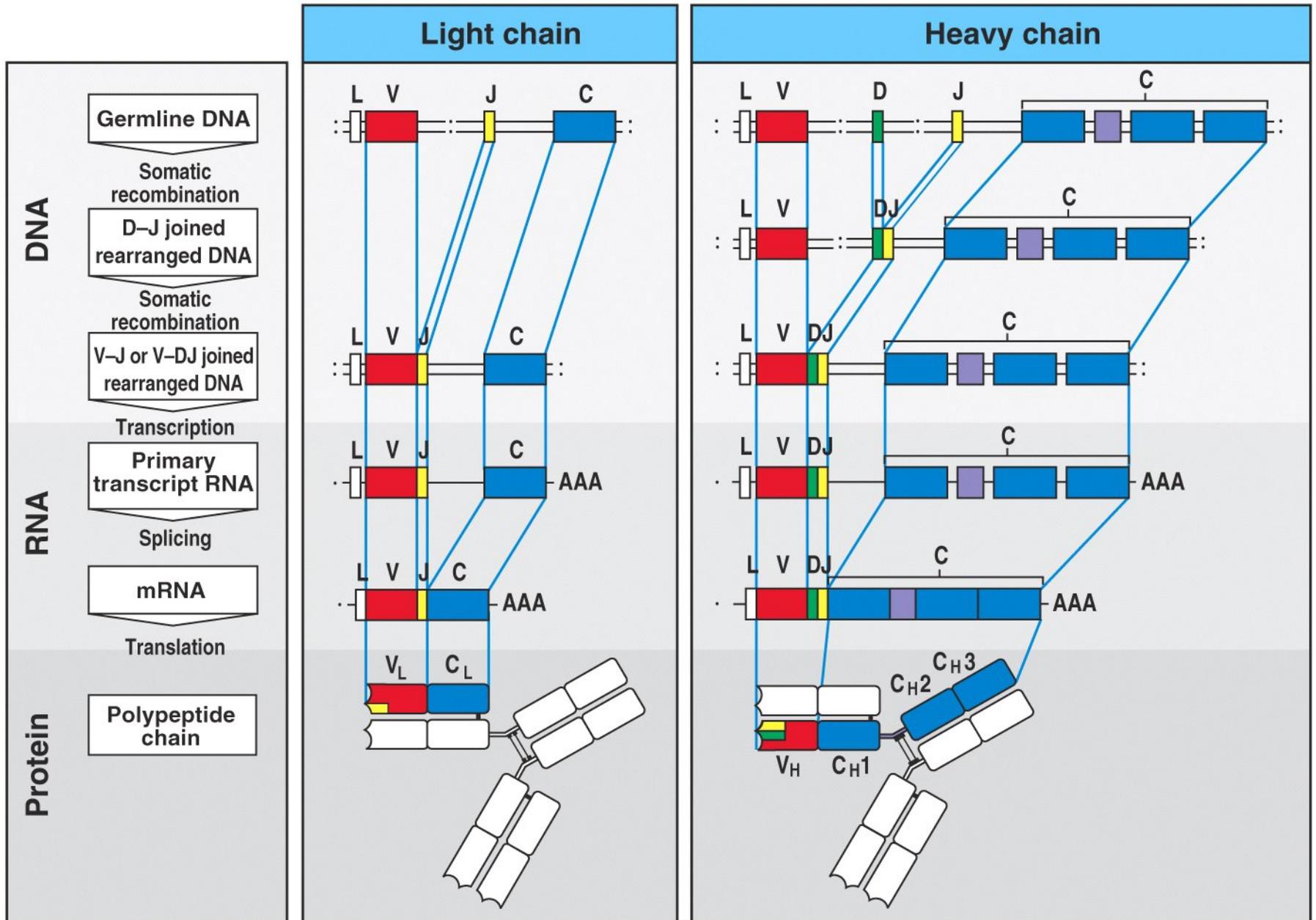


Figure 4-2 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005)

# Bildung des AK-Repertoires durch somatische Rekombination.

Zahl der V-, D- und J-Gensegmente im Bereich der humanen Immunglobulin-Gene

	Leichte Ketten		Schwere Ketten
	k	$\lambda$	H
V-Segmente	40	29	51
D-Segmente	0	0	27
J-Segmente	5	4	6

## Heavy-chain locus



- Kombinatorische Diversität (Kombination der V-Segmenten mit D- bzw J-Segmenten auf Proteinebene)
- Einfügen neuer Nukleotide während des DNA-Rearrangements (TdT – Terminale Desoxyribonukleotidyltransferase)
- somatische Hypermutation: Hohe Mutationshäufigkeit in variablen Abschnitten des Antikörpers
- Antikörper-Repertoire eines Individuums: ca.  $5 \times 10^{13}$

# Negative Selektion im Knochenmark – Ausschluß autoreaktiver Zellen

Erkennung von „selbst“

→ Absterben der B-Zelle

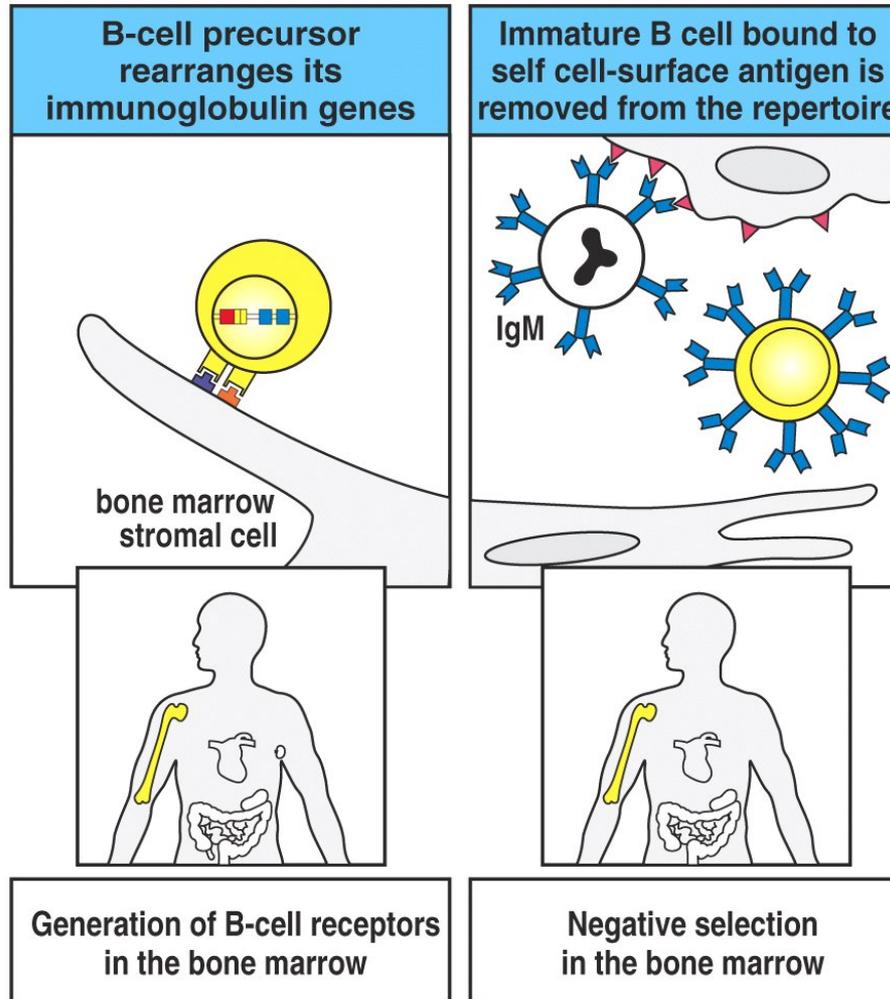
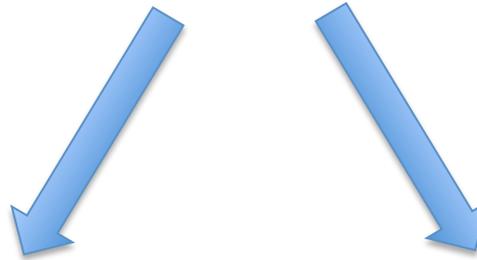


Figure 7-1 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Aktivierung konventioneller B-Zellen - B-2 B-Zellen

ca. 95% aller B-Zellen

Träger der humoralen, adaptiven Immunantwort



Thymus-**ab**hängige Produktion von  
Antikörpern  
auf T<sub>helper</sub>-Zellen angewiesen

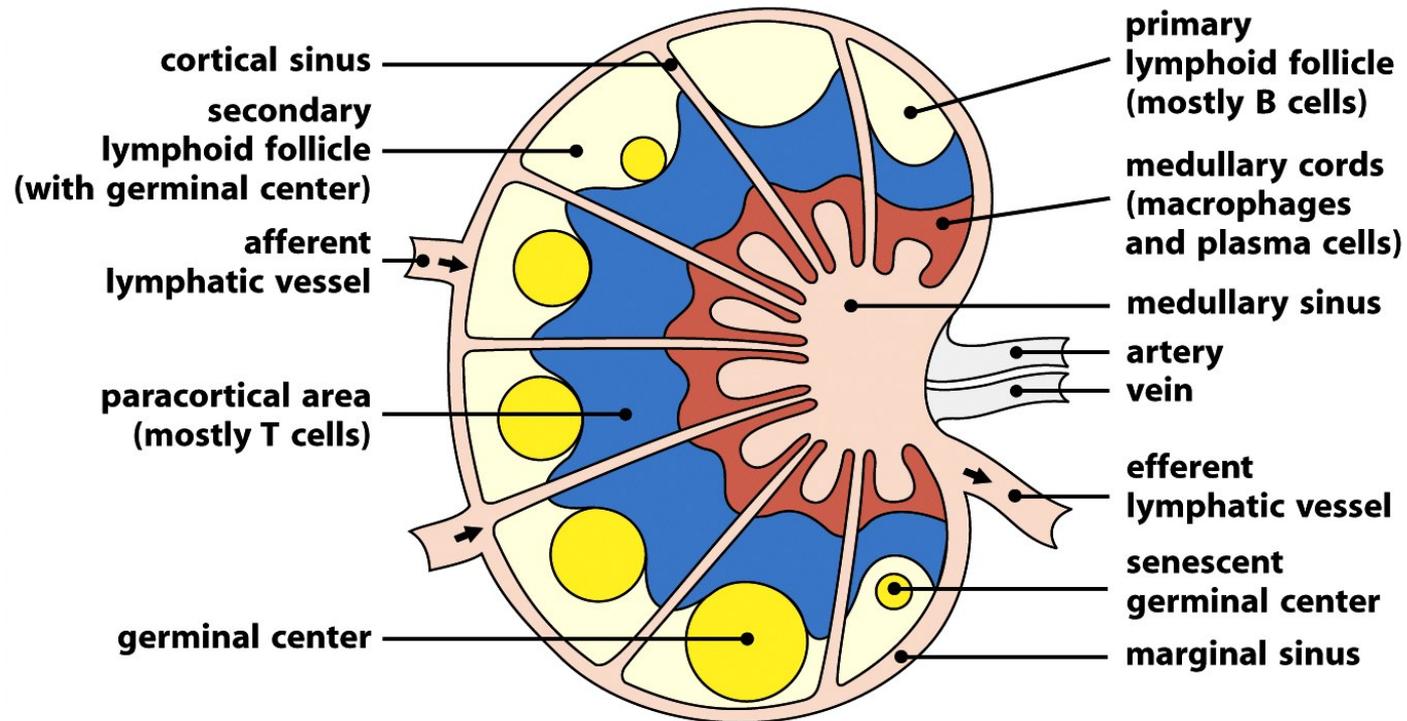
Thymus-**un**abhängige Produktion von  
Antikörpern

Durch polyklonale Aktivatoren, z. B. LPS  
oder repetitive Epitope, z. B. Flagellin

# Thymus-abhängige Antikörper-Bildung: Begegnung mit T<sub>helper</sub>-Zellen in den Lymphknoten

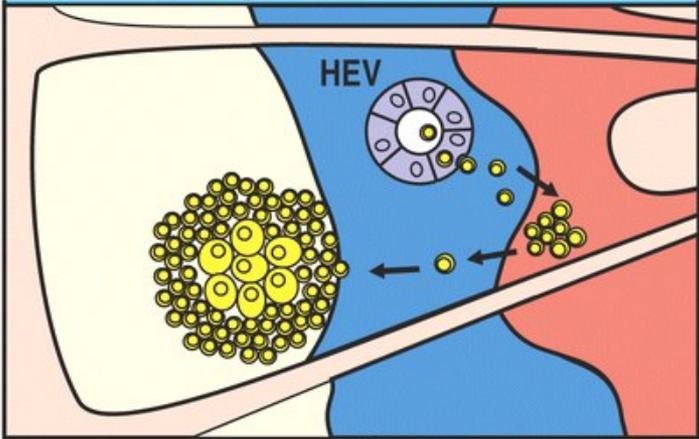
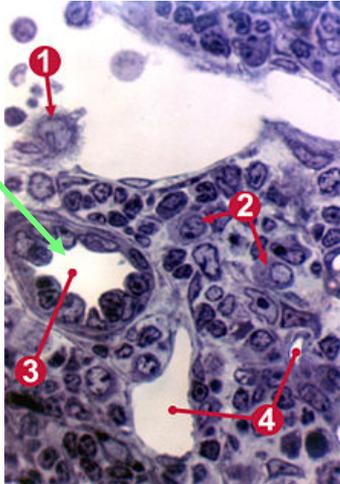
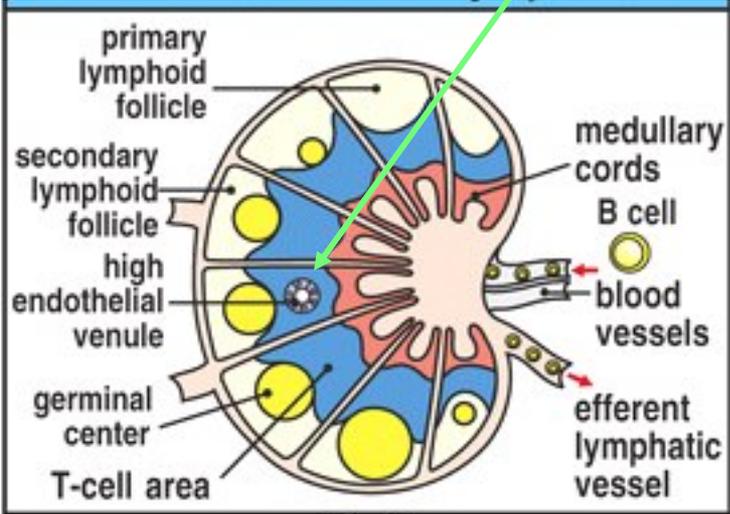
## Thymus-abhängige (TD-) Antigene:

Die Ak-Bildung gegen Proteine ist Thymus-abhängig, da Proteine i. A. keine repetitiven Sequenzen besitzen, d.h. sich mehrmals wiederholende identische antigene Determinanten. Es gibt daher nur ein schwaches Signal *via* Membran-Ak, das ein **2.Signal** von einer Th-Zelle (CD154, Cytokine) zur B-Zellaktivierung benötigt.



# B-Zellen gelangen über HEV in die T-Zell-Areale (Paracortex) der Lymphknoten

## High Endothelial Venules (HEV)



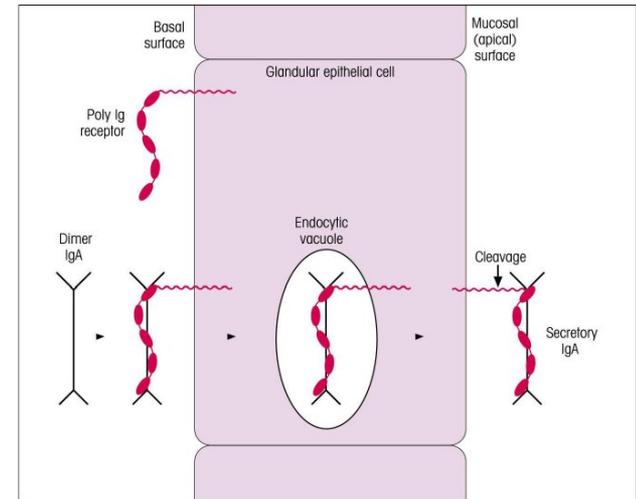
# B-Zell-Aktivierung in den Keimzentren

B-Plasmazellen sezernieren Antikörper (AK) und wandern im Lymphknoten zum Mark, oder verlassen die Lymphknoten in Richtung Milz oder zurück ins Knochenmark (90% aller IgG-Antikörper stammen aus dem Knochenmark):

**IgG-produzierende Zellen wandern ins Knochenmark**

**IgA-produzierende Zellen wandern überwiegend in die Lamina propria\*** der Schleimhäute

\*) Bindegewebsschicht unterhalb des Epithels des Magen-Darmtraktes



Delves et al. *Roitt's Essential Immunology, 12th ed.*  
© 2011 Delves et al. Published 2011 by Blackwell Publishing Ltd.

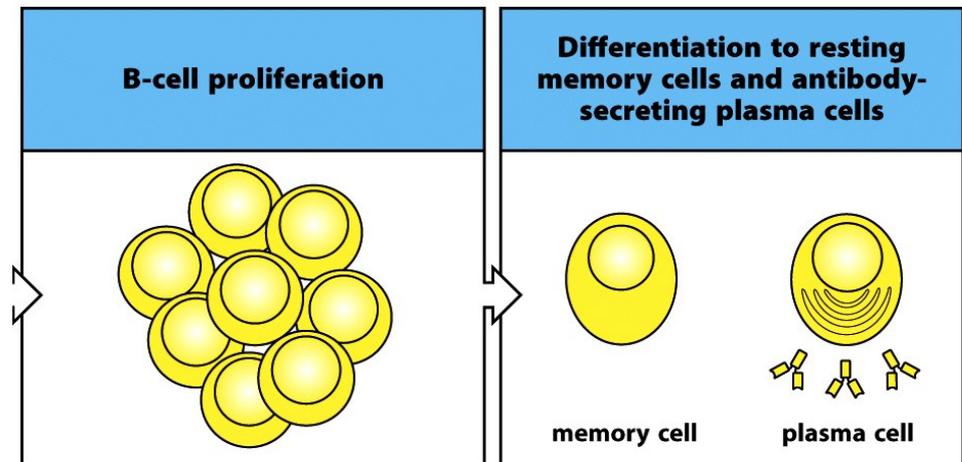
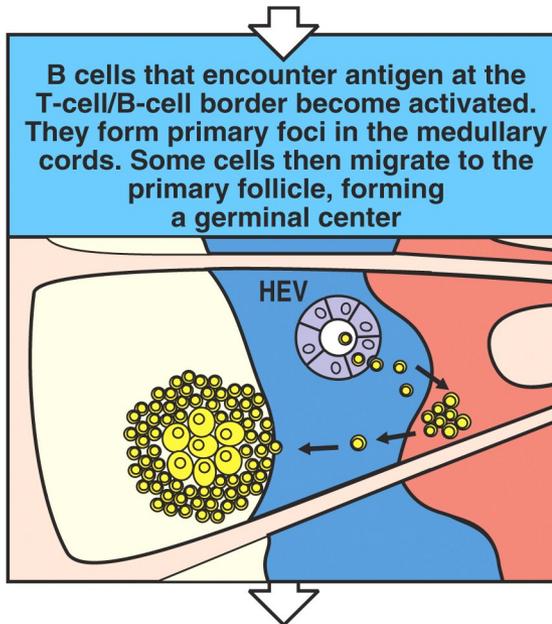
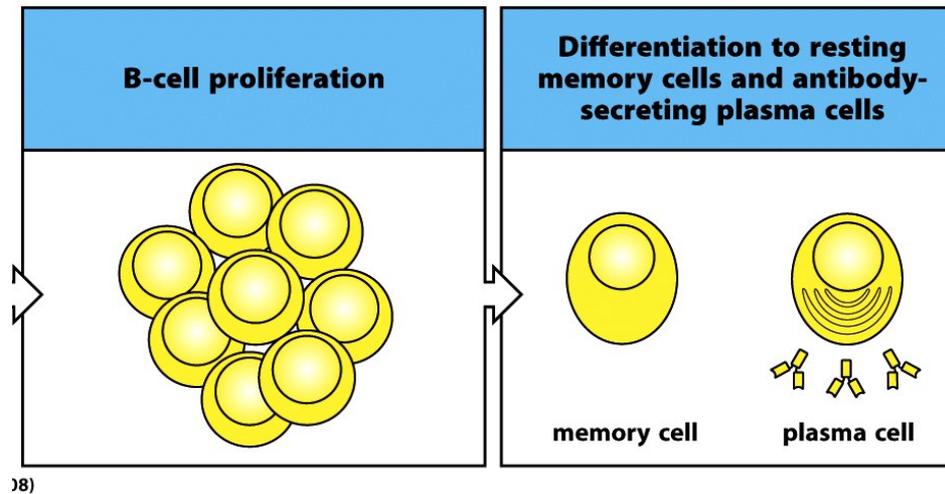


Figure 9-11 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Terminale B-Zelldifferenzierung in den sekundären lymphatischen Organen



## Gedächtniszellen (Memory):

1. Expressieren membranständige Antikörper
2. sezernieren primär keine Antikörper
3. sekundär schnelle Ak-Sekretion verschiedener Isotypen;  
**aber:** eine B-Zelle exprimiert immer nur einen Isotyp!
4. lange Lebensdauer: Monate bis Jahre

## Plasmazellen:

1. produzieren große Mengen an Antikörpern
2. exprimieren keine membranständigen Antikörper
3. i.A. kurze Lebensdauer (ca. 4 Wochen);  
wahrscheinlich viel länger im Knochenmark

# Die Thymus-Abhängigkeit: B2-Zellen und T-Zell Hilfe

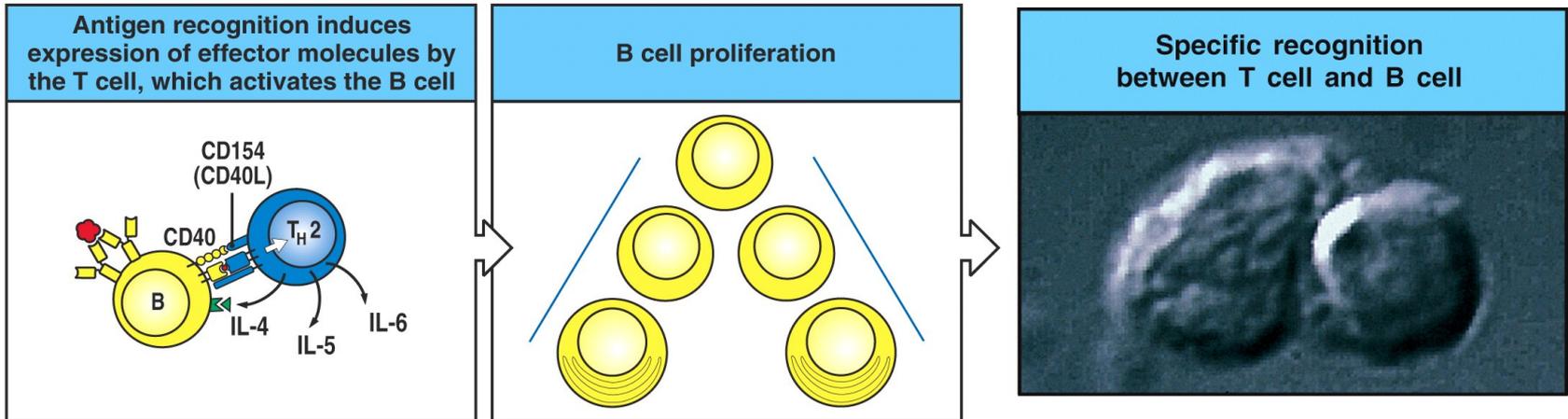


Figure 9-5 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 9-6 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antigen wird durch B2-Zelle internalisiert und auf MHC-II präsentiert

T-Zelle bindet mit T-Zell Rezeptor an MHC-Peptid Komplex und mit CD40L an CD40 (starkes Aktivierungssignal)

Cytokine der T-Zelle führen zum „Klassenswitch“ (Wechsel des Antikörper-Isotyps)

Genetische Defizienz von CD40L oder CD40 → Patienten mit Hyper-IgM-Syndrom

Abnormal hohe IgM-Titer im Serum nachweisbar

→ Nach Thymus-abhängiger Stimulation der B-Zellen werden IgM-Antikörper gebildet

# Cytokine der T-Helferzelle induzieren den Klassenwechsel der Antikörper

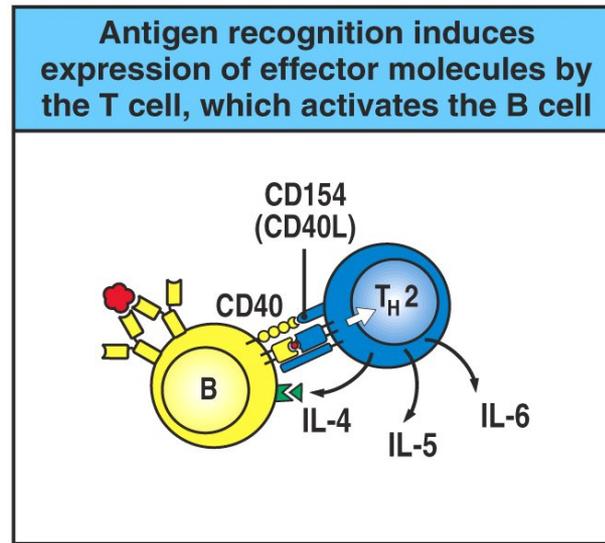


Figure 9-5 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**Hyper-IgM-Syndrom:**  
 Stark vermindertes IgA/IgG  
 Defekte in CD40L oder CD40  
 Erhöhte Infektanfälligkeit

## Role of cytokines in regulating Ig isotype expression

Cytokines	IgM	IgG3	IgG1	IgG2b	IgG2a	IgE	IgA
IL-4	Inhibits	Inhibits	Induces		Inhibits	Induces	
IL-5							Augments production
IFN- $\gamma$	Inhibits	Induces	Inhibits		Induces	Inhibits	
TGF- $\beta$	Inhibits	Inhibits		Induces			Induces

Figure 9-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)