

Inhaltsverzeichnis

Teil I Einführung in die Immunologie und die angeborene Immunität

1	Grundbegriffe der Immunologie	3
1.1	Der Ursprung der Immunzellen bei den Wirbeltieren	5
1.2	Grundlagen der angeborenen Immunität	7
1.2.1	Kommensale Organismen verursachen beim Wirt nur geringe Schäden, während Krankheitserreger durch verschiedene Mechanismen Gewebe zerstören	7
1.2.2	Anatomische und chemische Barrieren bilden die erste Abwehrlinie gegen Krankheitserreger	8
1.2.3	Das Immunsystem wird durch Entzündungsinduktoren aktiviert, die das Auftreten von Krankheitserregern oder Gewebeschäden anzeigen	9
1.2.4	Die myeloische Zelllinie umfasst die meisten Zellen des angeborenen Immunsystems	9
1.2.5	Sensoren exprimieren Mustererkennungsrezeptoren, die an einer ersten Unterscheidung zwischen körpereigenen und nicht körpereigenen beteiligt sind	12
1.2.6	Sensoren lösen Entzündungsreaktionen aus, indem sie Mediatoren wie Chemokine und Cytokine freisetzen	14
1.2.7	Die Lymphocyten der angeborenen Immunität und die natürlichen Killerzellen sind Effektorzellen, die mit lymphatischen Zelllinien des adaptiven Immunsystems übereinstimmende Merkmale besitzen	15
1.3	Grundlagen der adaptiven Immunität	16
1.3.1	Die Wechselwirkung von Antigenen mit ihren Antigenrezeptoren veranlasst die Lymphocyten, Effektor- und Gedächtnisfunktionen auszuführen	17
1.3.2	Antikörper und T-Zell-Rezeptoren bestehen aus konstanten und variablen Regionen, die jeweils für bestimmte Funktionen zuständig sind	18
1.3.3	Antikörper und T-Zell-Rezeptoren erkennen Antigene auf grundlegend unterschiedliche Weise	18
1.3.4	Die Gene der Antigenrezeptoren werden durch somatische Genumlagerungen von unvollständigen Gensegmenten neu zusammengesetzt	19

1.3.5	Lymphocyten werden durch Antigene aktiviert, wobei Klone antigenspezifischer Zellen entstehen, die für die adaptive Immunität verantwortlich sind	20
1.3.6	Lymphocyten mit autoreaktiven Rezeptoren werden normalerweise während der Entwicklung beseitigt oder in ihrer Funktion inaktiviert	20
1.3.7	Lymphocyten reifen im Knochenmark oder im Thymus und sammeln sich dann überall im Körper in den Lymphgeweben . . .	21
1.3.8	Adaptive Immunreaktionen werden in den sekundären lymphatischen Geweben durch Antigene und antigenpräsentierende Zellen ausgelöst	23
1.3.9	Lymphocyten treffen in den peripheren lymphatischen Organen auf Antigene und reagieren darauf	24
1.3.10	Die Schleimhäute besitzen spezialisierte Immunstrukturen, die Reaktionen auf Kontakte mit Mikroorganismen aus der Umgebung steuern	27
1.3.11	Lymphocyten, die durch ein Antigen aktiviert wurden, proliferieren in den peripheren lymphatischen Organen und erzeugen dadurch Effektorzellen und das immunologische Gedächtnis	29
1.4	Effektormechanismen der Immunität	31
1.4.1	Den angeborenen Immunreaktionen stehen zur Abwehr der verschiedenen Typen von Krankheitserregern mehrere Effektormodule zur Auswahl	32
1.4.2	Antikörper richten sich gegen extrazelluläre Krankheitserreger und ihre toxischen Produkte	34
1.4.3	T-Zellen steuern die zellvermittelte Immunität und regulieren die B-Zell-Reaktionen auf die meisten Antigene	35
1.4.4	Angeborene und erworbene Defekte des Immunsystems führen zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen	38
1.4.5	Kenntnisse über die adaptive Immunantwort sind wichtig für die Bekämpfung von Allergien, Autoimmunkrankheiten und der Abstoßung von transplantierten Organen	38
1.4.6	Impfung ist die wirksamste Methode, Infektionskrankheiten unter Kontrolle zu bringen	40
	Aufgaben	43
	Literatur	45
2	Die angeborene Immunität	47
2.1	Anatomische Barrieren und erste chemische Abwehrmechanismen . . .	49
2.1.1	Infektionskrankheiten werden durch verschiedene Organismen verursacht, die sich in ihrem Wirt vermehren . . .	49
2.1.2	Die Epitheloberflächen des Körpers bilden die erste Barriere gegen Infektionen	53

2.1.3	Um einen Infektionsherd im Körper bilden zu können, müssen Erreger die angeborenen Abwehrmechanismen des Wirtes überwinden	55
2.1.4	Epithelzellen und Phagozyten produzieren verschiedene Arten von antimikrobiellen Proteinen	57
2.2	Das Komplementsystem und die angeborene Immunität	60
2.2.1	Das Komplementsystem erkennt Merkmale von mikrobiellen Oberflächen und markiert diese durch Einhüllen in C3b für die Zerstörung	62
2.2.2	Der Lektinweg basiert auf löslichen Rezeptoren, die Oberflächen von Mikroorganismen erkennen und daraufhin die Komplementkaskade auslösen	65
2.2.3	Der klassische Komplementweg wird durch Aktivierung des C1-Komplexes ausgelöst und ist zum Lektinweg homolog	68
2.2.4	Die Aktivierung des Komplementsystems beschränkt sich größtenteils auf die Oberfläche, an der die Initiation erfolgte	70
2.2.5	Der alternative Komplementweg ist eine Verstärkerschleife für die Bildung von C3b, die in Gegenwart von Krankheitserregern durch Properdin beschleunigt wird	71
2.2.6	Membran- und Plasmaproteine, die die Bildung und Stabilität der C3-Konvertase regulieren, bestimmen das Ausmaß der Komplementaktivierung unter verschiedenen Bedingungen	72
2.2.7	Das Komplementsystem hat sich schon früh in der Evolution der vielzelligen Organismen entwickelt	74
2.2.8	Die oberflächengebundene C3-Konvertase lagert große Mengen von C3b-Fragmenten an der Oberfläche von Krankheitserregern ab und erzeugt die C5-Konvertase	75
2.2.9	Rezeptoren für gebundene Komplementproteine vermitteln die Aufnahme von komplementmarkierten Krankheitserregern durch die Phagozyten	75
2.2.10	Die kleinen Peptidfragmente einiger Komplementproteine können eine lokale Entzündungsreaktion auslösen	78
2.2.11	Die terminalen Komplementproteine polymerisieren und bilden Poren in Membranen, die bestimmte Pathogene töten können	78
2.2.12	Komplementregulatorische Proteine steuern alle drei Reaktionswege der Komplementaktivierung und schützen den Körper vor deren zerstörerischen Effekten	81
2.2.13	Krankheitserreger produzieren verschiedene Arten von Proteinen, die die Komplementaktivierung blockieren können	85
	Aufgaben	88
	Literatur	89

3	Die induzierten Reaktionen der angeborenen Immunität	95
3.1	Mustererkennung durch Zellen des angeborenen Immunsystems	96
3.1.1	Nach dem Eindringen in das Gewebe werden viele Mikroorganismen von Phagocyten erkannt, aufgenommen und getötet	97
3.1.2	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auf Phagocyten verknüpfen die Erkennung von Mikroorganismen mit einer erhöhten Effizienz beim Abtöten dieser Mikroorganismen in der Zelle	101
3.1.3	Durch das Erkennen von Mikroorganismen und bei Gewebeschäden kommt es zu einer Entzündungsreaktion	106
3.1.4	Die Toll-like-Rezeptoren bilden ein schon lange bestehendes Erkennungssystem für Krankheitserreger	108
3.1.5	Die Toll-like-Rezeptoren werden durch viele verschiedene pathogenassoziierte molekulare Muster aktiviert	109
3.1.6	TLR-4 erkennt bakterielle Lipopolysaccharide, die an die körpereigenen akzessorischen Proteine MD-2 und CD14 gebunden sind	113
3.1.7	TLRs aktivieren die Transkriptionsfaktoren NF κ B, AP-1 und IRF, wodurch die Expression von inflammatorischen Cytokinen und Typ-I-Interferonen ausgelöst wird	114
3.1.8	Die NOD-like-Rezeptoren sind intrazelluläre Sensoren für bakterielle Infektionen und Zellschäden	118
3.1.9	NLRP-Proteine reagieren auf eine Infektion oder eine Zellschädigung mit der Bildung eines Inflammasoms, was zum Zelltod und zu einer Entzündung führt	121
3.1.10	Die RIG-I-like-Rezeptoren erkennen virale RNA im Cytoplasma und aktivieren MAVS, sodass es zur Produktion von Typ-I-Interferonen und proinflammatorischen Cytokinen kommt	124
3.1.11	Cytosolische DNA-Sensoren vermitteln ihre Signale über STING, was zur Produktion von Typ-I-Interferonen führt	126
3.1.12	Die Aktivierung von angeborenen Sensoren der Makrophagen und dendritischen Zellen führt zu Veränderungen der Genexpression, die weitreichende Auswirkungen auf die Immunantwort haben	128
3.1.13	Bei <i>Drosophila</i> erfolgen die Signale der Toll-Rezeptoren stromabwärts einer eigenen Gruppe von Molekülen zur Erkennung von Pathogenen	129
3.1.14	Die TLR- und NOD-Gene haben sich bei den Wirbellosen und bei einigen primitiven Chordata stark diversifiziert	130
3.2	Induzierte angeborene Reaktionen auf eine Infektion	131
3.2.1	Cytokine und ihre Rezeptoren bilden eigene Familien strukturell verwandter Proteine	132
3.2.2	Cytokinrezeptoren der Hämatopoetinfamilie sind mit Tyrosinkinase der JAK-Familie assoziiert, die STAT-Transkriptionsfaktoren aktivieren	134

3.2.3	Chemokine, die von Makrophagen und dendritischen Zellen freigesetzt werden, locken Zellen zu Infektionsherden	136
3.2.4	Zelladhäsionsmoleküle steuern bei einer Entzündungsreaktion die Wechselwirkung zwischen Leukocyten und Endothelzellen	139
3.2.5	Neutrophile Zellen sind die ersten Zellen, welche die Blutgefäßwand durchqueren und in Entzündungszonen eindringen	142
3.2.6	TNF- α ist ein wichtiges Cytokin, das die lokale Eindämmung von Infektionen aktiviert, aber bei systemischer Freisetzung einen Schock verursacht	145
3.2.7	Von Phagozyten freigesetzte Cytokine aktivieren die Akute-Phase-Reaktion	147
3.2.8	Durch eine Virusinfektion induzierte Interferone tragen auf verschiedene Weise zur Immunabwehr bei	149
3.2.9	Verschiedene Arten von angeborenen lymphatischen Zellen besitzen in der frühen Infektionsphase eine Schutzfunktion	153
3.2.10	NK-Zellen werden durch Typ-I-Interferone und durch Cytokine von Makrophagen aktiviert	154
3.2.11	NK-Zellen exprimieren aktivierende und inhibitorische Rezeptoren, durch die sie zwischen gesunden und infizierten Zellen unterscheiden können	156
3.2.12	NK-Zell-Rezeptoren gehören zu verschiedenen Strukturfamilien: KIR, KLR und NCR	158
3.2.13	NK-Zellen exprimieren aktivierende Rezeptoren, die Liganden erkennen, welche von infizierten Zellen oder Tumorzellen präsentiert werden	160
	Aufgaben	162
	Literatur	164

Teil II Die Erkennung von Antigenen

4	Antigenerkennung durch B-Zell- und T-Zell-Rezeptoren	177
4.1	Die Struktur eines typischen Antikörpermoleküls	179
4.1.1	IgG-Antikörper bestehen aus vier Polypeptidketten	179
4.1.2	Die schweren und leichten Ketten der Immunglobuline setzen sich aus konstanten und variablen Regionen zusammen	181
4.1.3	Alle Domänen eines Immunglobulinmoleküls besitzen eine ähnliche Struktur	182
4.1.4	Das Antikörpermolekül lässt sich leicht in funktionell unterschiedliche Fragmente spalten	183
4.1.5	Durch die Gelenkregion ist das Immunglobulinmolekül für die Bindung vieler Antigene ausreichend beweglich	185
4.2	Die Wechselwirkung des Antikörpermoleküls mit einem spezifischen Antigen	186

4.2.1	Bestimmte Bereiche mit hypervariabler Sequenz bilden die Antigenbindungsstelle	186
4.2.2	Antikörper binden Antigene durch Kontakte mit Aminosäuren in den CDRs, die zur Größe und Form des Antigens komplementär sind	187
4.2.3	Antikörper binden mithilfe nichtkovalenter Kräfte an strukturell passende Bereiche auf den Oberflächen von Antigenen	190
4.2.4	Die Wechselwirkung zwischen einem Antikörper und dem vollständigen Antigen wird durch sterische Blockaden beeinflusst	191
4.2.5	Einige Spezies erzeugen Antikörper mit alternativen Strukturen	192
4.3	Die Antigenerkennung durch T-Zellen	194
4.3.1	Das TCR- α : β -Heterodimer ähnelt dem Fab-Fragment eines Immunglobulins	194
4.3.2	T-Zell-Rezeptoren erkennen ein Antigen in Form eines Komplexes aus einem fremden Peptid und einem daran gebundenen MHC-Molekül	196
4.3.3	Es gibt zwei Klassen von MHC-Molekülen mit unterschiedlichem Aufbau der Untereinheiten, aber ähnlichen dreidimensionalen Strukturen	197
4.3.4	Peptide werden fest an MHC-Moleküle gebunden und dienen auch der Stabilisierung des MHC-Moleküls auf der Zelloberfläche	197
4.3.5	MHC-Klasse-I-Moleküle binden die beiden Enden von kurzen, acht bis zehn Aminosäuren langen Peptiden	200
4.3.6	Die Länge der Peptide, die von MHC-Klasse-II-Molekülen gebunden werden, ist nicht beschränkt	202
4.3.7	Die Kristallstrukturen mehrerer Peptid:MHC:T-Zell-Rezeptor-Komplexe zeigen eine ähnliche Orientierung des T-Zell-Rezeptors in Bezug auf den Peptid:MHC-Komplex	204
4.3.8	Für eine effektive Immunantwort auf Antigene sind die T-Zell-Oberflächenproteine CD4 und CD8 notwendig, die mit MHC-Molekülen in direkten Kontakt treten	206
4.3.9	Die beiden Klassen von MHC-Molekülen werden auf Zellen unterschiedlich exprimiert	210
4.3.10	Eine bestimmte Untergruppe von T-Zellen trägt einen alternativen Rezeptor aus einer γ - und einer δ -Kette	210
	Aufgaben	213
	Literatur	214

5	Die Entstehung von Antigenrezeptoren in Lymphocyten	221
5.1	Primäre Umlagerung von Immunglobulingenen	223
5.1.1	In den Vorläufern der antikörperproduzierenden Zellen werden Immunglobulingene neu geordnet	223
5.1.2	Durch die somatische Rekombination separater Gensegmente entstehen die vollständigen Gene für eine variable Region	224
5.1.3	Jeder Immunglobulinlocus besteht aus vielen hintereinanderliegenden V-Gen-Segmenten	226
5.1.4	Die Umlagerung der V-, D- und J-Gen-Segmente wird durch flankierende DNA-Sequenzen gesteuert	227
5.1.5	An der Reaktion, die V-, D- und J-Gen-Segmente rekombiniert, sind sowohl lymphocytenspezifische als auch ubiquitäre DNA-modifizierende Enzyme beteiligt	230
5.1.6	Für die Erzeugung der Immunglobulinvielfalt gibt es vier grundlegende Mechanismen	234
5.1.7	Die mehrfachen ererbten Gensegmente werden in verschiedenen Kombinationen verwendet	234
5.1.8	Unterschiede beim Einfügen und Entfernen von Nucleotiden an den Verbindungsstellen zwischen den Gensegmenten tragen zur Vielfalt in der dritten hypervariablen Region bei	235
5.2	Die Umlagerung der Gene von T-Zell-Rezeptoren	237
5.2.1	Die Loci von T-Zell-Rezeptoren sind ähnlich angeordnet wie die Loci der Immunglobuline und werden mithilfe derselben Enzyme umgelagert	238
5.2.2	Bei den T-Zell-Rezeptoren ergibt sich die Vielfalt durch die dritte hypervariable Region	241
5.2.3	γ : δ -T-Zell-Rezeptoren entstehen ebenfalls durch Genumlagerung	241
5.3	Strukturvarianten der konstanten Immunglobulinregionen	243
5.3.1	Die Isotypen der Immunglobuline unterscheiden sich in der Struktur der konstanten Regionen ihrer schweren Ketten	243
5.3.2	Die konstanten Regionen der Antikörper sind für die funktionelle Spezialisierung verantwortlich	245
5.3.3	IgM und IgD stammen von demselben Prä-mRNA-Transkript ab und werden auf der Oberfläche von reifen B-Zellen exprimiert	246
5.3.4	Die membrandurchspannende und die sezernierte Form der Immunglobuline stammen von verschiedenen Transkripten für die schwere Kette	248
5.3.5	IgM und IgA können Polymere bilden, indem sie mit der J-Kette interagieren	249
5.4	Die Evolution der adaptiven Immunantwort	251
5.4.1	Einige Wirbellose produzieren ein ausgesprochen vielfältiges Repertoire an Immunglobulingenen	251

5.4.2	Agnatha verfügen über ein erworbenes Immunsystem, das eine somatische Genumlagerung zur Erzeugung von Rezeptordiversität aus LRR-Domänen einsetzt	253
5.4.3	Die RAG-abhängige erworbene Immunität, die auf einem vielfältigen Repertoire an immunglobulinartigen Genen basiert, trat plötzlich bei den Knorpelfischen auf	255
5.4.4	Unterschiedliche Spezies schaffen Immunglobulinvielfalt auf unterschiedliche Weise	258
5.4.5	Knorpelfische haben $\alpha:\beta$ - und $\gamma:\delta$ -T-Zell-Rezeptoren	261
5.4.6	Auch MHC-Klasse-I und -Klasse-II-Moleküle treten erstmals in Knorpelfischen auf	261
	Aufgaben	263
	Literatur	265
6	Wie Antigene den T-Lymphocyten präsentiert werden	273
6.1	Die Erzeugung von Liganden der $\alpha:\beta$ -T-Zell-Rezeptoren	275
6.1.1	Die Antigenpräsentation dient dazu, T-Effektorzellen zu „bewaffnen“ und ihre Effektorfunktionen anzuregen, sodass sie infizierte Zellen angreifen	275
6.1.2	Das Proteasom erzeugt im Cytosol Peptide aus ubiquitinierten Proteinen	278
6.1.3	Peptide werden von TAP aus dem Cytosol in das endoplasmatische Reticulum transportiert und vor der Bindung an MHC-Klasse-I-Moleküle prozessiert	280
6.1.4	Neu synthetisierte MHC-Klasse-I-Moleküle werden im endoplasmatischen Reticulum zurückgehalten, bis sie Peptide binden	281
6.1.5	Dendritische Zellen präsentieren exogene Proteine durch eine Kreuzpräsentation auf MHC-Klasse-I-Molekülen, um CD8-T-Zellen zu aktivieren	284
6.1.6	Peptid:MHC-Klasse-II-Komplexe entstehen in angesäuerten endocytotischen Vesikeln aus Proteinen, die durch Endocytose, Phagozytose und Autophagie aufgenommen wurden	285
6.1.7	Die invariante Kette dirigiert neu synthetisierte MHC-Klasse-II-Moleküle zu angesäuerten intrazellulären Vesikeln	287
6.1.8	Die spezialisierten MHC-Klasse-II-ähnlichen Moleküle HLA-DM und HLA-DO regulieren den Austausch des CLIP-Fragments mit anderen Peptiden	289
6.1.9	In dendritischen Zellen kommt es nach ihrer Aktivierung zum Abbruch der Antigenprozessierung, wenn die Expression der MARCH-1-E3-Ligase abnimmt	292
6.2	Der Haupthistokompatibilitätskomplex und seine Funktionen	294
6.2.1	Gene im MHC codieren viele Proteine, die an der Prozessierung und Präsentation von Antigenen beteiligt sind	294

6.2.2	Die Proteinprodukte von MHC-Klasse-I- und -Klasse-II-Genen sind hoch polymorph	297
6.2.3	Der MHC-Polymorphismus beeinflusst die Antigenerkennung durch T-Zellen über die Regulation der Peptidbindung und der Kontakte zwischen T-Zell-Rezeptor und MHC-Molekül	299
6.2.4	Alloreaktive T-Zellen, die Nichtselbst-MHC-Moleküle erkennen, sind sehr verbreitet	303
6.2.5	Viele T-Zellen reagieren auf Superantigene	304
6.2.6	Der MHC-Polymorphismus erweitert das Spektrum von Antigenen, auf die das Immunsystem reagieren kann . . .	306
6.3	Die Erzeugung von Liganden für nichtkonventionelle Untergruppen der T-Zellen	307
6.3.1	Eine Reihe von Genen mit speziellen Immunfunktionen liegt ebenfalls im MHC	308
6.3.2	Spezialisierte MHC-Klasse-I-Moleküle agieren als Liganden zur Aktivierung und Hemmung von NK-Zellen und bestimmten nichtkonventionellen T-Zellen	310
6.3.3	Proteine der CD1-Familie der MHC-Klasse-I-ähnlichen Moleküle präsentieren den invarianten NKT-Zellen mikrobielle Lipide	311
6.3.4	Das nichtklassische MHC-Klasse-I-Molekül MR1 präsentiert den MAIT-Zellen Stoffwechselprodukte der Folsäure	313
6.3.5	$\gamma\delta$ -T-Zellen können eine Reihe verschiedener Liganden erkennen	313
	Aufgaben	316
	Literatur	318

Teil III Die Entstehung des Rezeptorrepertoires von reifen Lymphocyten

7	Signalgebung durch Rezeptoren des Immunsystems	329
7.1	Allgemeine Prinzipien der Signalübertragung und -weiterleitung . . .	330
7.1.1	Transmembranrezeptoren wandeln extrazelluläre Signale in intrazelluläre biochemische Ereignisse um	330
7.1.2	Die intrazelluläre Signalübertragung erfolgt häufig über große Signalkomplexe aus vielen Proteinen	333
7.1.3	In vielen Signalwegen fungieren kleine G-Proteine als molekulare Schalter	335
7.1.4	Signalproteine werden durch eine Reihe verschiedener Mechanismen zur Membran gelenkt	336
7.1.5	Posttranslationale Modifikationen können Signalreaktionen aktivieren oder blockieren	337
7.1.6	Die Aktivierung bestimmter Rezeptoren führt zur Produktion von kleinen Second-Messenger-Molekülen	338

7.2	Signale der Antigenrezeptoren und die Aktivierung von Lymphocyten	340
7.2.1	Antigenrezeptoren bestehen aus variablen antigenbindenden Ketten, die mit invarianten akzessorischen Ketten verknüpft sind, die die Signalfunktion des Rezeptors übernehmen	340
7.2.2	Die Antigenerkennung durch den T-Zell-Rezeptor und seine Corezeptoren führt zu einem Signal durch die Plasmamembran, das weitere Signale auslöst	342
7.2.3	Die Antigenerkennung durch den T-Zell-Rezeptor und seine Corezeptoren führt zur Phosphorylierung von ITAM-Sequenzen durch Kinasen der Src-Familie und erzeugt so das erste intrazelluläre Signal einer Signalkaskade	343
7.2.4	Phosphorylierte ITAM-Sequenzen rekrutieren und aktivieren die Tyrosinkinase ZAP-70	345
7.2.5	ITAM-Sequenzen kommen auch in anderen Rezeptoren auf Leukocyten vor, die Signale zur Zellaktivierung aussenden	345
7.2.6	Die aktivierte Kinase ZAP-70 phosphoryliert Gerüstproteine und stimuliert die Aktivierung der PI-3-Kinase	346
7.2.7	Die aktivierte PLC- γ erzeugt die Second Messenger Diacylglycerin und Inositoltrisphosphat, was zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt	346
7.2.8	Ca ²⁺ aktiviert den Transkriptionsfaktor NFAT	349
7.2.9	Die Aktivierung von Ras stimuliert die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK), die als Schaltstelle fungiert, und induziert die Expression des Transkriptionsfaktors AP-1	351
7.2.10	Proteinkinase C aktiviert die Transkriptionsfaktoren NF κ B und AP-1	352
7.2.11	Die Aktivierung der PI-3-Kinase bewirkt über die Serin/Threonin-Kinase Akt eine Hochregulation der zellulären Stoffwechselwege	354
7.2.12	Signale von T-Zell-Rezeptoren führen zu einer stärkeren, durch Integrine vermittelte Zelladhäsion	355
7.2.13	T-Zell-Rezeptor-Signale induzieren die Umstrukturierung des Cytoskeletts durch Aktivierung der kleinen GTPase Cdc42	356
7.2.14	Die Signalgebung durch den B-Zell-Rezeptor ähnelt im Prinzip der Signalgebung durch den T-Zell-Rezeptor, aber einige Komponenten sind nur für B-Zellen spezifisch	357
7.3	Costimulierende und inhibitorische Rezeptoren beeinflussen die Signalgebung der Antigenrezeptoren bei T- und B-Lymphocyten	360
7.3.1	Das Oberflächenprotein CD28 ist ein notwendiger costimulierender Rezeptor für die Aktivierung naiver T-Zellen	360
7.3.2	Die maximale Aktivierung der PLC- γ , die für die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wichtig ist, erfordert costimulierende Signale, die von CD28 induziert werden	362

7.3.3	Proteine der TNF-Rezeptor-Superfamilie verstärken die Aktivierung der B- und T-Zellen	362
7.3.4	Inhibitorische Rezeptoren auf den Lymphocyten schwächen Immunantworten ab, indem sie die costimulierenden Signalwege stören	365
7.3.5	Inhibitorische Rezeptoren auf den Lymphocyten schwächen Immunantworten ab, indem sie Protein- und Lipidphosphatasen mobilisieren	366
	Aufgaben	369
	Literatur	371
8	Die Entwicklung der B- und T-Lymphocyten	377
8.1	Entwicklung der B-Lymphocyten	379
8.1.1	Lymphocyten stammen von hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark ab	379
8.1.2	Die Entwicklung der B-Zellen beginnt mit der Umlagerung des Locus für die schwere Kette	383
8.1.3	Der Prä-B-Zell-Rezeptor prüft, ob eine vollständige schwere Kette produziert wurde, und gibt das Signal für den Übergang von der Pro-B-Zelle zum Stadium der Prä-B-Zelle	387
8.1.4	Signale des Prä-B-Zell-Rezeptors blockieren weitere Umlagerungen des Locus für die schwere Kette und erzwingen einen Allelausschluss	388
8.1.5	In Prä-B-Zellen wird der Locus der leichten Kette umgelagert und ein Zelloberflächenimmunglobulin exprimiert	389
8.1.6	Unreife B-Zellen werden auf Autoreaktivität geprüft, bevor sie das Knochenmark verlassen	390
8.1.7	Lymphocyten, die in der Peripherie zum ersten Mal mit einer ausreichenden Menge an Autoantigenen in Kontakt kommen, werden vernichtet oder inaktiviert	395
8.1.8	Unreife B-Zellen, die in der Milz ankommen, werden rasch umgesetzt und benötigen Cytokine und positive Signale über den B-Zell-Rezeptor, um heranreifen und langfristig überleben zu können	396
8.1.9	B1-Zellen sind eine Untergruppe der angeborenen Lymphocyten, die in einer frühen Entwicklungsphase entstehen	399
8.2	Entwicklung der T-Zellen	401
8.2.1	Vorläufer der T-Zellen entstehen im Knochenmark, aber alle wichtigen Vorgänge ihrer Entwicklung finden im Thymus statt	403
8.2.2	Die Vorprägung für die T-Zell-Linie findet im Anschluss an Notch-Signale im Thymus statt	405
8.2.3	Im Thymus proliferieren T-Zell-Vorläufer besonders stark, aber die meisten sterben ab	406

8.2.4	Die aufeinanderfolgenden Stadien der Thymocytenentwicklung sind durch Änderungen in den Zelloberflächenmolekülen gekennzeichnet	407
8.2.5	In unterschiedlichen Bereichen des Thymus findet man Thymocyten verschiedener Entwicklungsstadien	410
8.2.6	T-Zellen mit $\alpha:\beta$ - oder $\gamma:\delta$ -Rezeptoren haben einen gemeinsamen Vorläufer	411
8.2.7	T-Zellen, die $\gamma:\delta$ -T-Zell-Rezeptoren exprimieren, entstehen in zwei verschiedenen Entwicklungsphasen	411
8.2.8	Die erfolgreiche Synthese einer umgelagerten β -Kette ermöglicht die Produktion eines Prä-T-Zell-Rezeptors, der die Zellproliferation auslöst und die weitere Umlagerung des Gens für die β -Kette blockiert	413
8.2.9	Die Gene für die α -Kette werden so lange immer wieder umgelagert, bis es zu einer positiven Selektion kommt oder der Zelltod eintritt	416
8.3	Positive und negative Selektion von T-Zellen	417
8.3.1	Nur Thymocyten, deren Rezeptoren mit Selbst-Peptid:Selbst-MHC-Komplexen interagieren, können überleben und heranreifen	418
8.3.2	Die positive Selektion wirkt auf ein T-Zell-Rezeptor-Repertoire mit inhärenter Spezifität für MHC-Moleküle	419
8.3.3	Durch positive Selektion wird die Expression von CD4 und CD8 mit der Spezifität des T-Zell-Rezeptors und den potenziellen Effektorfunktionen der Zelle in Einklang gebracht	420
8.3.4	Die corticalen Thymusepithelzellen bewirken eine positive Selektion sich entwickelnder Thymocyten	421
8.3.5	T-Zellen, die stark auf ubiquitäre Autoantigene reagieren, werden im Thymus eliminiert	423
8.3.6	Die negative Selektion erfolgt sehr effizient durch antigenpräsentierende Zellen aus dem Knochenmark	425
8.3.7	Die Spezifität und/oder die Stärke der Signale für die negative und die positive Selektion müssen sich unterscheiden	425
8.3.8	Regulatorische T-Zellen, die Selbst-Peptide erkennen, und die angeborenen T-Zellen entwickeln sich im Thymus	426
8.3.9	Die letzte Phase der T-Zell-Reifung erfolgt im Thymusmark	427
8.3.10	T-Zellen, die zum ersten Mal in der Peripherie mit einer ausreichenden Menge an Autoantigenen in Kontakt kommen, werden vernichtet oder inaktiviert	427
Aufgaben	430
Literatur	433

Teil IV Die adaptive Immunantwort

9 Die T-Zell-vermittelte Immunität	443
9.1 Entwicklung und Funktion der sekundären lymphatischen Organe, in denen die adaptiven Immunantworten ausgelöst werden	445
9.1.1 T- und B-Lymphocyten kommen in den sekundären lymphatischen Geweben an unterschiedlichen Stellen vor	446
9.1.2 Die Entwicklung der sekundären lymphatischen Gewebe wird von Lymphgewebeinduktorzellen und Proteinen aus der Familie der Tumornekrosefaktoren kontrolliert	448
9.1.3 T- und B-Zellen werden in den sekundären lymphatischen Geweben durch die Aktivität von Chemokinen in getrennte Regionen gelenkt	450
9.1.4 Naive T-Zellen wandern durch die sekundären lymphatischen Gewebe und überprüfen die Peptid:MHC-Komplexe auf der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen	451
9.1.5 Lymphocyten können nur mithilfe von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen in die Lymphgewebe gelangen	453
9.1.6 Aufgrund der Aktivierung von Integrinen durch Chemokine können naive T-Zellen in die Lymphknoten gelangen	455
9.1.7 Der Austritt der T-Zellen aus den Lymphknoten wird von einem chemotaktischen Lipid kontrolliert	457
9.1.8 T-Zell-Antworten werden in den sekundären lymphatischen Organen von aktivierten dendritischen Zellen ausgelöst	459
9.1.9 Dendritische Zellen prozessieren Antigene aus einem breiten Spektrum von Krankheitserregern	461
9.1.10 Durch Mikroorganismen ausgelöste TLR-Signale führen bei geweberesidenten dendritischen Zellen dazu, dass sie in die lymphatischen Organe wandern und die Prozessierung von Antigenen zunimmt	463
9.1.11 Plasmacytoide dendritische Zellen produzieren große Mengen an Typ-I-Interferonen und fungieren wahrscheinlich als Helferzellen für die Antigenpräsentation durch konventionelle dendritische Zellen	467
9.1.12 Makrophagen sind Fresszellen und werden von Pathogenen dazu veranlasst, naiven T-Zellen Fremdartigene zu präsentieren	467
9.1.13 B-Zellen präsentieren Antigene sehr effektiv, die an ihre Oberflächenimmunglobuline binden	468
9.2 Das Priming von naiven T-Zellen durch dendritische Zellen, die von Krankheitserregern aktiviert wurden	471
9.2.1 Adhäsionsmoleküle sorgen für die erste Wechselwirkung von naiven T-Zellen mit antigenpräsentierenden Zellen	472
9.2.2 Antigenpräsentierende Zellen liefern vielfache Signale für die klonale Expansion und Differenzierung von naiven T-Zellen	473

9.2.3	Die CD28-abhängige Costimulation von aktivierten T-Zellen induziert die Expression von Interleukin-2 und des hochaffinen IL-2-Rezeptors	474
9.2.4	Bei der T-Zell-Aktivierung spielen costimulierende Signalwege eine Rolle	475
9.2.5	Proliferierende T-Zellen differenzieren sich zu T-Effektorzellen, die ohne Costimulation auskommen	476
9.2.6	CD8-T-Zellen können auf unterschiedliche Weise dazu gebracht werden, sich in cytotoxische Effektorzellen zu verwandeln	477
9.2.7	CD4-T-Zellen differenzieren sich zu verschiedenen Subpopulationen mit funktionell unterschiedlichen Effektorzellen	479
9.2.8	Cytokine lösen die Differenzierung naiver T-Zellen in Form bestimmter Effektorwege aus	481
9.2.9	Subpopulationen der CD4-T-Zellen können die jeweilige Differenzierung durch die von ihnen produzierten Cytokine über Kreuz regulieren	485
9.2.10	Regulatorische CD4-T-Zellen wirken bei der Kontrolle der adaptiven Immunantworten mit	487
9.3	Allgemeine Eigenschaften von T-Effektorzellen und ihren Cytokinen	489
9.3.1	Antigenunspezifische Zelladhäsionsmoleküle führen zu Wechselwirkungen zwischen T-Effektorzellen und Zielzellen	489
9.3.2	Zwischen T-Effektorzellen und ihren Zielzellen bilden sich immunologische Synapsen, wodurch die Signalgebung reguliert wird und die Freisetzung von Effektormolekülen gezielt erfolgt	491
9.3.3	Die Effektorfunktionen von T-Zellen hängen davon ab, welches Spektrum an Effektormolekülen sie hervorbringen	493
9.3.4	Cytokine können lokal, aber auch in größerer Entfernung wirken	494
9.3.5	T-Zellen exprimieren verschiedene Cytokine der TNF-Familie als trimere Proteine, die normalerweise mit der Zelloberfläche assoziiert sind	494
9.4	Die T-Zell-vermittelte Cytotoxizität	496
9.4.1	Cytotoxische T-Zellen führen bei Zielzellen über extrinsische und intrinsische Signalwege einen programmierten Zelltod herbei	497
9.4.2	Der intrinsische Apoptoseweg wird durch die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien eingeleitet	499
9.4.3	In den Granula cytotoxischer CD8-T-Zellen befinden sich cytotoxische Effektorproteine, die eine Apoptose auslösen	500
9.4.4	Cytotoxische T-Zellen töten selektiv und nacheinander Zielzellen, die ein spezifisches Antigen exprimieren	502
9.4.5	Cytotoxische T-Zellen wirken auch, indem sie Cytokine ausschütten	503

Aufgaben	504
Literatur	507
10 Die humorale Immunantwort	517
10.1 Aktivierung von B-Zellen und Produktion von Antikörpern	518
10.1.1 Für die Aktivierung von B-Zellen durch Antigene sind sowohl Signale des B-Zell-Rezeptors als auch Signale von T_{FH} -Zellen oder mikrobiellen Antigenen erforderlich	519
10.1.2 Die gekoppelte Antigenerkennung durch T- und B-Zellen fördert starke Antikörperreaktionen	521
10.1.3 B-Zellen, die Kontakt mit ihrem Antigen hatten, wandern in den sekundären lymphatischen Geweben an Grenzen zwischen B- und T-Zell-Zonen	522
10.1.4 T-Zellen exprimieren Oberflächenmoleküle und Cytokine, die B-Zellen aktivieren, die wiederum die Entwicklung der T_{FH} -Zellen fördern	525
10.1.5 Aktivierte B-Zellen differenzieren sich zu antikörperfreisetzenden Plasmablasten und Plasmazellen	527
10.1.6 Die zweite Phase der primären B-Zell-Immunantwort beginnt damit, dass aktivierte B-Zellen zu den Follikeln wandern, dort prolifерieren und Keimzentren bilden	529
10.1.7 Die B-Zellen des Keimzentrums durchlaufen eine somatische Hypermutation der V-Region und Zellen werden selektiert, bei denen Mutationen die Affinität für ein Antigen verbessert haben	532
10.1.8 Bei der positiven Selektion von B-Zellen in den Keimzentren kommt es zu Kontakten mit T_{FH} -Zellen und zu CD40-Signalen	535
10.1.9 Die aktivierungsinduzierte Cytidin-Desaminase (AID) führt in Gene, die von B-Zellen transkribiert werden, Mutationen ein	537
10.1.10 Reaktionswege der Fehlpaarungs- und Basenreparatur tragen nach der initialen AID-Aktivität zur somatischen Hypermutation bei	537
10.1.11 Die AID löst den Isotypwechsel aus, bei dem im Verlauf der Immunantwort das gleiche zusammengesetzte V_H -Exon mit verschiedenen C_H -Genen verknüpft wird	540
10.1.12 Bei T-abhängigen Antikörperreaktionen steuern von T_{FH} -Zellen produzierte Cytokine die Auswahl des Isotyps beim Klassenwechsel	543
10.1.13 B-Zellen, die die Keimzentrumsreaktion überleben, differenzieren sich schließlich entweder zu Plasmazellen oder zu Gedächtniszellen	544
10.1.14 Bei einigen Antigenen ist keine Unterstützung durch T-Zellen notwendig, um B-Zell-Reaktionen auszulösen	545

10.2	Verteilung und Funktionen der Immunglobulinisotypen	549
10.2.1	Antikörper mit verschiedenen Isotypen wirken an unterschiedlichen Stellen und haben verschiedene Effektorfunktionen	549
10.2.2	Polymere Immunglobulinrezeptoren binden an die Fc-Domäne von IgA und IgM und schleusen sie durch Epithelien	551
10.2.3	Der neonatale Fc-Rezeptor transportiert IgG durch die Plazenta und verhindert die Ausscheidung von IgG aus dem Körper	553
10.2.4	Hochaffine IgG- und IgA-Antikörper können Toxine neutralisieren und die Infektiosität von Viren und Bakterien blockieren	554
10.2.5	Antigen:Antikörper-Komplexe lösen durch Bindung an C1q den klassischen Weg der Komplementaktivierung aus	557
10.2.6	Komplementrezeptoren und Fc-Rezeptoren tragen jeweils dazu bei, Immunkomplexe aus dem Kreislauf zu entfernen	559
10.3	Die Zerstörung antikörperbeschichteter Krankheitserreger mithilfe von Fc-Rezeptoren	561
10.3.1	Die Fc-Rezeptoren akzessorischer Zellen sind spezifische Signalmoleküle für Immunglobuline verschiedener Isotypen	562
10.3.2	An die Oberfläche von Erregern gebundene Antikörper aktivieren Fc-Rezeptoren von Phagozyten, wodurch diese Pathogene aufnehmen und zerstören können	563
10.3.3	Fc-Rezeptoren regen NK-Zellen an, mit Antikörpern bedeckte Zielzellen zu zerstören	565
10.3.4	Mastzellen und Basophile binden über den hochaffinen Fcε-Rezeptor an IgE-Antikörper	566
10.3.5	Die IgE-vermittelte Aktivierung akzessorischer Zellen spielt eine wichtige Rolle bei der Resistenz gegen Parasiteninfektionen	568
	Aufgaben	570
	Literatur	573
11	Die Dynamik der angeborenen und adaptiven Immunantwort	581
11.1	Zusammenwirken der angeborenen und adaptiven Immunität als Reaktion auf spezifische Arten von Krankheitserregern	582
11.1.1	Eine Infektion durchläuft unterschiedliche Phasen	584
11.1.2	Welche Effektormechanismen für die Beseitigung einer Infektion aktiviert werden, hängt vom Krankheitserreger ab	587
11.2	T-Effektorzellen verstärken die Effektorfunktionen der angeborenen Immunzellen	590
11.2.1	T-Effektorzellen werden durch Veränderungen ihrer Expression von Adhäsionsmolekülen und Chemokinrezeptoren zu spezifischen Geweben und zu Infektionsherden gelenkt	591

11.2.2	Pathogenspezifische T-Effektorzellen sammeln sich in Infektionsherden an, während die adaptive Immunität voranschreitet	596
11.2.3	T _H 1-Zellen koordinieren und verstärken die Reaktionen des Wirtes gegenüber intrazellulären Krankheitserregern durch die klassische Aktivierung von Makrophagen	597
11.2.4	Die Aktivierung von Makrophagen durch T _H 1-Zellen muss genau reguliert werden, damit eine Schädigung von Geweben vermieden wird	599
11.2.5	Die chronische Aktivierung von Makrophagen durch T _H 1-Zellen führt zur Bildung von Granulomen, die intrazelluläre Pathogene umschließen, die nicht beseitigt werden können	600
11.2.6	Defekte der Typ-1-Immunität belegen deren große Bedeutung für die Beseitigung von intrazellulären Krankheitserregern	600
11.2.7	T _H 2-Zellen koordinieren Immunantworten vom Typ 2, durch Helminthen im Darm beseitigt werden	601
11.2.8	T _H 17-Zellen koordinieren die Immunantworten vom Typ 3 und unterstützen so die Beseitigung extrazellulärer Bakterien und Pilze	604
11.2.9	Differenzierte T-Effektorzellen reagieren weiterhin auf Signale, während sie ihre Effektorfunktionen ausführen	606
11.2.10	T-Effektorzellen können unabhängig von der Antigenerkennung aktiviert werden, Cytokine freizusetzen	607
11.2.11	T-Effektorzellen zeigen Plastizität und Kooperativität, sodass sie sich im Verlauf von Anti-Pathogen-Reaktionen anpassen können	607
11.2.12	Das Zusammenwirken der zellulären und antikörperabhängigen Immunität ist von entscheidender Bedeutung für den Schutz vor vielen Arten von Pathogenen	609
11.2.13	Primäre CD8-T-Zell-Reaktionen auf Krankheitserreger können auch ohne die Unterstützung durch CD4-T-Zellen stattfinden	610
11.2.14	Wird eine Infektion beseitigt, sterben die meisten Effektorzellen und es entstehen Gedächtniszellen	612
11.3	Das immunologische Gedächtnis	614
11.3.1	Nach einer Infektion oder Impfung bildet sich ein lang anhaltendes immunologisches Gedächtnis aus	614
11.3.2	Die Reaktionen von B-Gedächtniszellen erfolgen schneller und zeigen eine höhere Affinität für Antigene im Vergleich zu den Reaktionen der naiven B-Zellen	616
11.3.3	B-Gedächtniszellen können während einer Sekundärreaktion wieder in die Keimzentren eintreten und eine weitere somatische Hypermutation und Affinitätsreifung durchlaufen	617

11.3.4	Mithilfe von MHC-Tetrameren lassen sich T-Gedächtniszellen identifizieren, die in größerer Zahl bestehen bleiben als naive T-Zellen	618
11.3.5	T-Gedächtniszellen gehen aus T-Effektorzellen hervor, deren Reaktivität gegenüber IL-7 oder IL-15 erhalten bleibt . . .	619
11.3.6	Die T-Gedächtniszellen sind heterogen und umfassen zentrale Gedächtniszellen, Effektorgedächtniszellen und geweberesidente Zellen	621
11.3.7	CD8-T-Gedächtniszellen benötigen die Unterstützung durch CD4-T-Zellen sowie Signale in Form von CD40 und IL-2	625
11.3.8	Bei immunen Individuen werden die sekundären und späteren Reaktionen vor allem von den Gedächtnislymphocyten hervorgerufen	626
	Aufgaben	630
	Literatur	632
12	Das mucosale Immunsystem	641
12.1	Aufbau und Funktionsweise des mucosalen Immunsystems	642
12.1.1	Das mucosale Immunsystem schützt die inneren Oberflächen des Körpers	642
12.1.2	Die Zellen des mucosalen Immunsystems kommen in anatomisch definierten Kompartimenten, aber auch überall in den mucosalen Geweben verstreut vor . . .	646
12.1.3	Der Darm besitzt spezielle Wege und Mechanismen für die Aufnahme von Antigenen	649
12.1.4	Das Immunsystem der Schleimhäute enthält eine große Zahl von Effektorlymphocyten, selbst wenn keine Erkrankung vorliegt	650
12.1.5	Das Zirkulieren der Lymphocyten innerhalb des mucosalen Immunsystems wird von gewebespezifischen Adhäsionsmolekülen und Chemokinrezeptoren reguliert	651
12.1.6	Das Priming von Lymphocyten in einem mucosalen Gewebe kann an anderen mucosalen Oberflächen einen Immunschutz herbeiführen	653
12.1.7	Abgegrenzte Populationen von dendritischen Zellen kontrollieren die mucosalen Immunantworten	654
12.1.8	Makrophagen und dendritische Zellen besitzen bei mucosalen Immunantworten unterschiedliche Funktionen	656
12.1.9	Antigenpräsentierende Zellen in der Darmschleimhaut nehmen Antigene auf verschiedenen Wegen auf	657
12.1.10	Die sezernierten IgA-Antikörper bilden den Isotyp, der mit dem mucosalen Immunsystem verknüpft ist	657
12.1.11	Zur IgA-Produktion können bei einigen Spezies auch T-unabhängige Prozesse beitragen	661

12.1.12	Beim Menschen kommt es relativ häufig zu einem IgA-Defekt, der sich jedoch durch sekretorische IgM-Antikörper ausgleichen lässt	661
12.1.13	Die Lamina propria des Darms enthält T-Zellen mit „Antigenerfahrung“ und ungewöhnliche angeborene lymphatische Zellen	662
12.1.14	Das Darmepithel ist ein einzigartiges Kompartiment des Immunsystems	663
12.2	Die mucosale Reaktion auf eine Infektion und die Regulation der Immunantworten	667
12.2.1	Enterische Krankheitserreger verursachen eine lokale Entzündungsreaktion und führen zur Entwicklung eines Immunschutzes	667
12.2.2	Krankheitserreger induzieren adaptive Immunantworten, sobald die angeborenen Abwehrmechanismen überwunden wurden	671
12.2.3	Die Reaktionen der T-Effektorzellen im Darm schützen die Epithelfunktion	672
12.2.4	Das mucosale Immunsystem muss die Toleranz gegenüber harmlosen körperfremden Antigenen aufrechterhalten	673
12.2.5	Der normale Darm enthält große Mengen an Bakterien, die für die Gesundheit notwendig sind	673
12.2.6	Das angeborene und das adaptive Immunsystem kontrollieren die Mikroflora und verhindern Entzündungen, ohne dass die Fähigkeit zur Reaktion auf Eindringlinge beeinträchtigt ist	675
12.2.7	Die Mikroflora im Darm spielt bei der Ausformung der darmspezifischen und systemischen Immunfunktion die Hauptrolle	677
12.2.8	Vollständige Immunantworten gegen kommensale Bakterien führen zu Erkrankungen des Darms	679
	Aufgaben	681
	Literatur	683

Teil V Das Immunsystem bei Gesundheit und Krankheit

13	Das Versagen der Immunantwort	695
13.1	Immunschwächekrankheiten	696
13.1.1	Eine Krankengeschichte mit wiederholten Infektionen legt eine Immunschwäche als Diagnose nahe	697
13.1.2	Primäre Immunschwächekrankheiten beruhen auf rezessiven Gendefekten	697
13.1.3	Defekte in der T-Zell-Entwicklung können zu schweren kombinierten Immundefekten führen	698
13.1.4	SCID kann auch durch Defekte im Purin-Salvage-Weg hervorgerufen werden	701

13.1.5	Störungen bei der Umlagerung der Antigenrezeptorgene führen zum SCID	701
13.1.6	Defekte bei der Signalgebung durch Antigenrezeptoren können zu einer schweren Immunschwäche führen	702
13.1.7	Genetisch bedingte Defekte der Thymusfunktion, welche die Entwicklung der T-Zellen blockieren, führen zu schweren Immunschwächen	703
13.1.8	Wenn die Entwicklung der B-Zellen gestört ist, kommt es zu einem Antikörpermangel, sodass extrazelluläre Bakterien und einige Viren nicht beseitigt werden können	705
13.1.9	Immunschwächen können von Defekten bei der Aktivierung und Funktion von B- oder T-Zellen, die zu anormalen Antikörperreaktionen führen, hervorgerufen werden	708
13.1.10	Die normalen Signalwege der Immunabwehr gegen verschiedene Krankheitserreger lassen sich aufgrund von genetisch bedingten Defekten der Cytokinwege, die für Typ-1/ T_H1 - und Typ-3/ T_H17 -Reaktionen von zentraler Bedeutung sind, genau bestimmen	711
13.1.11	Vererbare Defekte der Cytolysewege der Lymphocyten können bei Virusinfektionen zu einer unkontrollierten Lymphocytenproliferation und Entzündungsreaktionen führen	713
13.1.12	Das X-gekoppelte lymphoproliferative Syndrom geht mit einer tödlich verlaufenden Infektion durch das Epstein-Barr-Virus und der Entwicklung von Lymphomen einher	715
13.1.13	Durch vererbare Defekte bei der Entwicklung der dendritischen Zellen werden ebenfalls Immunschwächen hervorgerufen	717
13.1.14	Defekte bei Komplementfaktoren und komplementregulatorischen Proteinen schwächen die humorale Immunantwort und verursachen Gewebeschäden	718
13.1.15	Defekte in Phagocyten ermöglichen ausgedehnte bakterielle Infektionen	720
13.1.16	Mutationen in den molekularen Entzündungsregulatoren können unkontrollierte Entzündungsreaktionen verursachen, die zu einer „autoinflammatorischen Erkrankung“ führen	723
13.1.17	Durch die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen oder eine Gentherapie lassen sich Gendefekte beheben	724
13.1.18	Nichtvererbare, sekundäre Immunschwächen sind die bedeutendsten Prädispositionen für Infektionen mit Todesfolge	726
13.2	Wie die Immunabwehr umgangen und unterwandert wird	728
13.2.1	Extrazelluläre pathogene Bakterien haben unterschiedliche Strategien entwickelt, um der Entdeckung durch Mustererkennungsrezeptoren und der Zerstörung durch Antikörper, das Komplementsystem und antimikrobielle Peptide zu entkommen	728

13.2.2	Intrazelluläre pathogene Bakterien können dem Immunsystem entkommen, indem sie innerhalb der Phagozyten Schutz suchen	732
13.2.3	Auch parasitische Protozoen können dem Immunsystem entkommen	734
13.2.4	RNA-Viren verfügen über verschiedene Mechanismen der Antigenvariabilität, durch die sie dem adaptiven Immunsystem immer einen Schritt voraus sind	735
13.2.5	DNA-Viren verfügen über mehrere Mechanismen, durch die sie Reaktionen der NK- und CTL-Zellen unterlaufen können	737
13.2.6	Einige latente Viren persistieren in den lebenden Zellen, indem sie aufhören sich zu replizieren, bis die Immunität abklingt	741
13.3	Das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS)	743
13.3.1	HIV ist ein Retrovirus, das eine chronische Infektion hervorruft, die langsam zu AIDS voranschreitet	746
13.3.2	HIV infiziert Zellen des Immunsystems und vermehrt sich darin	746
13.3.3	Aktivierte CD4-T-Zellen sind der wichtigste Ort für die Replikation von HIV	749
13.3.4	Es gibt verschiedene Wege, durch die HIV übertragen wird und eine Infektion etabliert	751
13.3.5	HIV-Varianten mit einem Tropismus für verschiedene Corezeptoren sind für die Ausbreitung und das Fortschreiten der Krankheit von unterschiedlicher Bedeutung	751
13.3.6	Aufgrund eines genetischen Defekts im Corezeptor CCR5 kommt es <i>in vivo</i> zu einer Resistenz gegenüber einer HIV-Infektion	754
13.3.7	Eine Immunantwort hält HIV zwar unter Kontrolle, beseitigt es aber nicht	755
13.3.8	Die Lymphgewebe sind das wichtigste Reservoir für eine HIV-Infektion	757
13.3.9	Durch die genetische Variabilität kann sich in einem Wirt die Geschwindigkeit verändern, mit der die Krankheit voranschreitet	758
13.3.10	Die Zerstörung der Immunfunktion als Folge einer HIV-Infektion führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Infektionen und schließlich zum Tod	760
13.3.11	Wirkstoffe, welche die HIV-Replikation blockieren, führen zu einer raschen Abnahme des Titers an infektiösen Viren und zu einer Zunahme der Anzahl von CD4-T-Zellen	761
13.3.12	Bei jedem HIV-Infizierten häuft das Virus im Verlauf der Infektion zahlreiche Mutationen an, sodass wirkstoffresistente Varianten des Virus entstehen können	764
13.3.13	Ein Impfstoff gegen HIV ist erstrebenswert, wirft aber auch viele Probleme auf	764

13.3.14 Prävention und Aufklärung sind eine Möglichkeit, die Ausbreitung von HIV und AIDS einzudämmen	766
Aufgaben	768
Literatur	770
14 Allergien und allergische Erkrankungen	783
14.1 IgE und IgE-abhängige allergische Erkrankungen	786
14.1.1 Bei einer Sensibilisierung kommt es beim ersten Kontakt mit dem Antigen zu einem Isotypwechsel zu IgE	786
14.1.2 Viele Arten von Antigenen können eine allergische Sensibilisierung hervorrufen, jedoch wirken häufig Proteasen als sensibilisierende Faktoren	789
14.1.3 Genetische Faktoren tragen zur Entwicklung von IgE-abhängigen allergischen Erkrankungen bei	791
14.1.4 Umweltfaktoren können mit der genetisch bedingten Anfälligkeit in Wechselwirkung treten und eine allergische Erkrankung hervorrufen	793
14.1.5 Regulatorische T-Zellen können allergische Reaktionen kontrollieren	795
14.2 Effektormechanismen bei IgE-abhängigen allergischen Reaktionen . .	796
14.2.1 IgE ist größtenteils an Zellen gebunden und bewirkt auf anderen Wegen als die übrigen Antikörperisotypen Effektormechanismen des Immunsystems	797
14.2.2 Mastzellen sind in Geweben lokalisiert und maßgeblich an allergischen Reaktionen beteiligt	798
14.2.3 Eosinophile und basophile Zellen verursachen bei allergischen Reaktionen Entzündungen und Gewebeschäden	801
14.2.4 IgE-abhängige allergische Reaktionen setzen schnell ein, können aber zu chronischen Reaktionen führen	803
14.2.5 Allergene, die in den Blutkreislauf gelangen, können eine Anaphylaxie hervorrufen	805
14.2.6 Das Einatmen von Allergenen führt zu Rhinitis und Asthma . .	807
14.2.7 Allergien gegen bestimmte Lebensmittel rufen systemische Reaktionen hervor, aber auch Symptome, die sich auf den Darm beschränken	809
14.2.8 IgE-abhängige allergische Krankheiten lassen sich durch Hemmung der Effektorwege behandeln, die die Symptome hervorrufen, oder durch Desensibilisierungsmethoden, die darauf abzielen, die biologische Toleranz gegenüber dem Allergen wiederherzustellen	811
14.3 Nicht-IgE-abhängige allergische Erkrankungen	814
14.3.1 Bei anfälligen Personen kann die Bindung eines Wirkstoffs an die Oberfläche zirkulierender Blutzellen nicht-IgE-abhängige wirkstoffinduzierte Hypersensitivitätsreaktionen hervorrufen	815

14.3.2	Die Aufnahme großer Mengen von unzureichend metabolisierten Antigenen kann aufgrund der Bildung von Immunkomplexen zu systemischen Krankheiten führen	815
14.3.3	Hypersensitivitätsreaktionen werden von T _H 1-Zellen und cytotoxischen CD8-T-Zellen vermittelt	817
14.3.4	Zöliakie besitzt Eigenschaften von allergischen Reaktionen und Autoimmunität	821
	Aufgaben	825
	Literatur	827
15	Autoimmunität und Transplantation	835
15.1	Das Entstehen und der Zusammenbruch der Selbst-Toleranz	836
15.1.1	Eine grundlegende Funktion des Immunsystems besteht darin, körpereigen und körperfremd zu unterscheiden	836
15.1.2	Vielfache Toleranzmechanismen verhindern normalerweise eine Autoimmunität	838
15.1.3	Die zentrale Deletion oder Inaktivierung von neu gebildeten Lymphocyten ist der erste Kontrollpunkt der Selbst-Toleranz	840
15.1.4	Lymphocyten, die körpereigene Antigene mit relativ geringer Affinität binden, ignorieren diese normalerweise, können aber unter bestimmten Bedingungen aktiviert werden	840
15.1.5	Antigene in immunologisch privilegierten Regionen induzieren zwar keine Immunreaktion, können jedoch zum Ziel eines Immunangriffs werden	843
15.1.6	Autoreaktive T-Zellen, die bestimmte Cytokine exprimieren, können nichtpathogen sein oder pathogene Lymphocyten unterdrücken	844
15.1.7	Autoimmunreaktionen können in verschiedenen Stadien durch regulatorische T-Zellen unter Kontrolle gebracht werden	845
15.2	Autoimmunerkrankungen und pathogene Mechanismen	847
15.2.1	Spezifische adaptive Immunreaktionen gegen körpereigene Antigene können Autoimmunerkrankungen verursachen	847
15.2.2	Autoimmunerkrankungen lassen sich in organspezifische und systemische Erkrankungen einteilen	848
15.2.3	Bei einer Autoimmunerkrankung werden im Allgemeinen mehrere Teilbereiche des Immunsystems aktiviert	849
15.2.4	Eine chronische Autoimmunerkrankung entwickelt sich durch eine positive Rückkopplung aus der Entzündung, da das körpereigene Antigen nicht vollständig beseitigt wird und sich die Autoimmunreaktion ausweitet	853
15.2.5	Sowohl Antikörper als auch T-Effektorzellen können bei Autoimmunerkrankungen das Gewebe schädigen	855
15.2.6	Autoantikörper gegen Blutzellen fördern deren Zerstörung	858

15.2.7	Die Bindung von geringen, nichtlytischen Mengen des Komplements an Gewebezellen führt zu starken Entzündungsreaktionen	859
15.2.8	Autoantikörper gegen Rezeptoren verursachen Krankheiten, indem sie die Rezeptoren stimulieren oder blockieren	859
15.2.9	Autoantikörper gegen extrazelluläre Antigene verursachen entzündliche Schädigungen	860
15.2.10	T-Zellen mit einer Spezifität für körpereigene Antigene können unmittelbar Gewebeschädigungen hervorrufen und bewirken die Aufrechterhaltung von Autoantikörperreaktionen	865
15.3	Die genetischen und umgebungsbedingten Ursachen der Autoimmunität	870
15.3.1	Autoimmunerkrankungen haben eine stark genetisch bedingte Komponente	870
15.3.2	Auf der Genomik basierende Herangehensweisen ermöglichen neue Einsichten in die immungenetischen Grundlagen der Autoimmunität	871
15.3.3	Viele Gene, die eine Prädisposition für Autoimmunität hervorrufen, gehören zu bestimmten Gengruppen, die einen oder mehrere Toleranzmechanismen beeinflussen	873
15.3.4	Monogene Defekte der Immuntoleranz	875
15.3.5	MHC-Gene sind bei der Kontrolle der Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen von großer Bedeutung	878
15.3.6	Genetische Varianten, die die angeborenen Immunantworten beeinträchtigen, können zu einer Prädisposition für eine T-Zell-vermittelte chronische Entzündungskrankheit führen	880
15.3.7	Äußere Faktoren können Autoimmunität auslösen	882
15.3.8	Eine Infektion kann zu einer Autoimmunerkrankung führen, indem sie Bedingungen schafft, welche die Lymphocytenaktivierung stimulieren	883
15.3.9	Kreuzreaktivität zwischen körperfremden Molekülen auf Pathogenen und körpereigenen Molekülen können zu Immunreaktionen gegen körpereigene Antigene und zu einer Autoimmunerkrankung führen	884
15.3.10	Wirkstoffe und Toxine können Autoimmunsyndrome hervorrufen	886
15.3.11	Beim Auslösen von Autoimmunität können zufällige Ereignisse ebenfalls von Bedeutung sein	886
15.4	Reaktionen auf Alloantigene und Transplantatabstoßung	887
15.4.1	Die Transplantatabstoßung ist eine immunologische Reaktion, die primär von T-Zellen vermittelt wird	887
15.4.2	Die Transplantatabstoßung ist vor allem auf die starke Immunantwort gegen Nicht-Selbst-MHC-Moleküle zurückzuführen	889

15.4.3	Bei MHC-identischen Transplantaten beruht die Abstoßung auf Peptiden von anderen Alloantigenen, die an die MHC-Moleküle des Transplantats gebunden sind	889
15.4.4	Alloantigene auf einem transplantiertem Spenderorgan werden den T-Lymphocyten des Empfängers auf zwei Arten präsentiert	891
15.4.5	Antikörper, die mit Endothelzellen reagieren, verursachen hyperakute Abstoßungsreaktionen	893
15.4.6	Ein spät einsetzendes Versagen transplantiertes Organe ist die Folge einer chronischen Schädigung des Organs	894
15.4.7	Viele verschiedene Organe werden heute routinemäßig transplantiert	895
15.4.8	Die umgekehrte Abstoßungsreaktion nennt man Graft-versus-Host-Krankheit	895
15.4.9	An der alloreaktiven Immunantwort sind regulatorische T-Zellen beteiligt	898
15.4.10	Der Fetus ist ein allogenes Transplantat, welches das Immunsystem immer wieder toleriert	898
	Aufgaben	901
	Literatur	903
16	Die gezielte Beeinflussung der Immunantwort	913
16.1	Therapie unerwünschter Immunreaktionen	914
16.1.1	Corticosteroide sind hochwirksame entzündungshemmende Mittel, welche die Transkription vieler Gene verändern	915
16.1.2	Cytotoxische Wirkstoffe führen zu einer Immunsuppression, indem sie Zellen während ihrer Teilung abtöten, und haben daher schwere Nebenwirkungen	916
16.1.3	Ciclosporin, Tacrolimus, Rapamycin und JAK-Inhibitoren sind wirksame Immunsuppressiva, die verschiedene Signalwege der T-Zellen stören	917
16.1.4	Mit Antikörpern gegen Zelloberflächenantigene kann man bestimmte Subpopulationen von Lymphocyten beseitigen oder ihre Funktion hemmen	920
16.1.5	Man kann Antikörper so konstruieren, dass ihre Immunogenität für den Menschen herabgesetzt wird	921
16.1.6	Monoklonale Antikörper lassen sich möglicherweise einsetzen, um Transplantatabstoßungen zu verhindern	922
16.1.7	Die Eliminierung von autoreaktiven Lymphocyten kann zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen beitragen	925
16.1.8	Biologika, die TNF- α , IL-1 oder IL-6 blockieren, eignen sich möglicherweise zur Linderung von Autoimmunerkrankungen	925
16.1.9	Biologika können die Wanderung der Zellen zu Entzündungsherden blockieren und die Immunantworten abschwächen	927

16.1.10	Durch die Blockade der costimulierenden Signalwege für die Aktivierung der Lymphocyten lassen sich möglicherweise Autoimmunerkrankungen behandeln	928
16.1.11	Einige der häufig angewendeten Wirkstoffe haben immunmodulierende Eigenschaften	929
16.1.12	Mit kontrollierten Antigengaben kann man die Art der antigenspezifischen Immunantwort beeinflussen	929
16.2	Der Einsatz der Immunreaktion zur Tumorbekämpfung	931
16.2.1	Die Entwicklung von transplantierbaren Tumoren bei Mäusen führte zur Entdeckung, dass Mäuse eine schützende Immunantwort gegen Tumoren entwickeln können	932
16.2.2	Tumoren werden während ihrer Entwicklung durch das Immunsystem „redigiert“ und können so auf vielfältige Weise der Abstoßung entgehen	932
16.2.3	T-Zellen können Tumorabstoßungsantigene erkennen, die für Immuntherapien die Grundlage bilden	937
16.2.4	Mit T-Zellen, die chimäre Antigenrezeptoren exprimieren, lassen sich einige Leukämieformen wirksam behandeln	940
16.2.5	Durch monoklonale Antikörper gegen Tumorantigene – allein oder an Toxine gekoppelt – lässt sich das Tumorwachstum beeinflussen	941
16.2.6	Die Verstärkung der Immunantwort gegen Tumoren durch eine Impfung ist ein vielversprechender Ansatz in der Krebstherapie	944
16.2.7	Eine Checkpoint-Blockade kann Immunreaktionen gegen bereits bestehende Tumoren verstärken	945
16.3	Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten durch Schutzimpfungen	947
16.3.1	Impfstoffe können auf attenuierten Krankheitserregern oder auf Material aus abgetöteten Organismen basieren	948
16.3.2	Die wirksamsten Impfstoffe führen zur Bildung von Antikörpern, die Schädigungen durch Toxine verhindern oder das Pathogen neutralisieren und die Infektion beenden	949
16.3.3	Ein wirksamer Impfstoff muss einen lang anhaltenden Immunschutz hervorrufen, außerdem muss er sicher und preisgünstig sein	950
16.3.4	Virale attenuierte Lebendimpfstoffe sind wirksamer als Impfstoffe aus „abgetöteten“ Viren und können mithilfe der Gentechnik noch sicherer gemacht werden	951
16.3.5	Attenuierte Lebendimpfstoffe lassen sich durch Selektion nichtpathogener Bakterien oder bakterieller Mangelmutanten oder durch Erzeugung genetisch abgeschwächter Parasiten (GAPs) gewinnen	953
16.3.6	Die Art der Verabreichung einer Impfung ist für ihren Erfolg wichtig	953

16.3.7	Die Keuchhustenimpfung zeigt, wie wichtig es ist, dass ein wirksamer Impfstoff auch sicher ist	955
16.3.8	Erkenntnisse über das Zusammenwirken von T- und B-Zellen bei der Immunantwort führten zur Entwicklung von Konjugatimpfstoffen	956
16.3.9	Auf Peptiden basierende Impfstoffe können einen Immunschutz herbeiführen, sie erfordern jedoch Adjuvanzen und müssen auf die geeigneten Zellen und Zellkompartimente ausgerichtet sein, um wirksam sein zu können	959
16.3.10	Adjuvanzen sind ein wichtiges Mittel, um die Immunogenität von Impfstoffen zu erhöhen, aber nur wenige sind für die Anwendung beim Menschen zugelassen	960
16.3.11	Durch Impfstoffe auf DNA-Basis lässt sich ein Immunschutz herbeiführen	961
16.3.12	Impfungen und Checkpoint-Blockaden eignen sich möglicherweise zur Bekämpfung etablierter chronischer Infektionen	961
	Aufgaben	964
	Literatur	965

Teil V Anhänge

17	Anhänge	979
17.1	Anhang I – Die Werkzeuge der Immunologen	980
17.1.1	Immunisierung	980
17.1.2	Antikörperreaktionen	983
17.1.3	Affinitätschromatographie	984
17.1.4	Radioimmunassay (RIA), enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (ELISA) und kompetitiver Bindungstest	985
17.1.5	Hämagglutination und Blutgruppenbestimmung	987
17.1.6	Die Coombs-Tests und der Nachweis der Rhesus-Inkompatibilität	988
17.1.7	Monoklonale Antikörper	990
17.1.8	Phage-Display-Bibliotheken für die Erzeugung von Antikörper-V-Regionen	992
17.1.9	Erzeugung von monoklonalen Antikörpern des Menschen mithilfe einer Impfung von Personen	993
17.1.10	Immunfluoreszenzmikroskopie	993
17.1.11	Immunelektronenmikroskopie	995
17.1.12	Immunhistochemie	995
17.1.13	Immun- und Coimmunpräzipitation	995
17.1.14	Western-Blot (Immunblot)	997

17.1.15	Verwendung von Antikörpern zur Isolierung und Charakterisierung von Multiproteinkomplexen durch Massenspektrometrie	997
17.1.16	Isolierung von Lymphocyten aus dem peripheren Blut mithilfe der Dichtegradientenzentrifugation	1000
17.1.17	Isolierung von Lymphocyten aus anderen Geweben	1001
17.1.18	Durchflusscytometrie und FACS-Analyse	1002
17.1.19	Isolierung von Lymphocyten mithilfe von antikörperbeschichteten magnetischen Partikeln	1004
17.1.20	Isolierung von homogenen T-Zell-Linien	1004
17.1.21	Limitierende Verdünnungskultur	1006
17.1.22	ELISPOT-Assay	1009
17.1.23	Identifizierung funktioneller Subpopulationen der T-Zellen aufgrund der Cytokinproduktion oder der Expression von Transkriptionsfaktoren	1009
17.1.24	Identifizierung der Spezifität von T-Zell-Rezeptoren mithilfe von Peptid:MHC-Tetrameren	1013
17.1.25	Biosensortests für die Bestimmung der Geschwindigkeit von Assoziation und Dissoziation zwischen Antigenrezeptoren und ihren Liganden	1013
17.1.26	Testmethoden für die Lymphocytenproliferation	1015
17.1.27	Messungen der Apoptose mit dem TUNEL-Test	1015
17.1.28	Tests für cytotoxische T-Zellen	1018
17.1.29	Tests für CD4-T-Zellen	1019
17.1.30	Übertragung der schützenden Immunität	1020
17.1.31	Adoptive Übertragung von Lymphocyten	1021
17.1.32	Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen	1022
17.1.33	Verabreichung von Antikörpern <i>in vivo</i>	1022
17.1.34	Transgene Mäuse	1023
17.1.35	Gen-Knockout durch gezielte Unterbrechung	1025
17.1.36	Ausschalten der Genexpression durch RNA-Interferenz (RNAi)	1030
17.2	Anhang II – Die CD-Antigene	1032
17.3	Anhang III – Cytokine und ihre Rezeptoren	1069
17.4	Anhang IV – Chemokine und ihre Rezeptoren	1078
17.5	Biografien	1081
17.6	Glossar	1084
	Stichwortverzeichnis	1177