

# Inhaltsverzeichnis

## Teil I Einführung in die Immunologie und die angeborene Immunität

<b>1</b>	<b>Grundbegriffe der Immunologie</b>	<b>3</b>
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	Senzoren exprimieren Mustererkennungsrezeptoren, die an einer ersten Unterscheidung zwischen körpereigenen und nicht körpereigenen beteiligt sind	12
1.2.6	Senzoren 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
<b>2</b>	<b>Die angeborene Immunität . . . . .</b>	<b>47</b>
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

<b>3</b>	<b>Die induzierten Reaktionen der angeborenen Immunität</b>	<b>95</b>
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 $\kappa$ 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- $\alpha$ 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**

<b>4</b>	<b>Antigenerkennung durch B-Zell- und T-Zell-Rezeptoren . . . . .</b>	<b>177</b>
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- $\alpha$ : $\beta$ -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 $\gamma$ - und einer $\delta$ -Kette . . . . .	210
	Aufgaben . . . . .	213
	Literatur . . . . .	214

<b>5</b>	<b>Die Entstehung von Antigenrezeptoren in Lymphocyten</b>	<b>221</b>
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	$\gamma$ : $\delta$ -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
<b>6</b>	<b>Wie Antigene den T-Lymphocyten präsentiert werden . . . . .</b>	<b>273</b>
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**

<b>7</b>	<b>Signalgebung durch Rezeptoren des Immunsystems . . . . .</b>	<b>329</b>
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- $\gamma$ erzeugt die Second Messenger Diacylglycerin und Inositoltrisphosphat, was zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren führt	346
7.2.8	Ca <sup>2+</sup> 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 $\kappa$ 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- $\gamma$ , 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
<b>8</b>	<b>Die Entwicklung der B- und T-Lymphocyten . . . . .</b>	<b>377</b>
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 $\beta$ -Kette ermöglicht die Produktion eines Prä-T-Zell-Rezeptors, der die Zellproliferation auslöst und die weitere Umlagerung des Gens für die $\beta$ -Kette blockiert . . . . .	413
8.2.9	Die Gene für die $\alpha$ -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**

<b>9 Die T-Zell-vermittelte Immunität</b>	<b>443</b>
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
<b>10 Die humorale Immunantwort . . . . .</b>	<b>517</b>
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 <sub>FH</sub> -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 <sub>FH</sub> -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 <sub>FH</sub> -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 <sub>H</sub> -Exon mit verschiedenen C <sub>H</sub> -Genen verknüpft wird . . . . .	540
10.1.12 Bei T-abhängigen Antikörperreaktionen steuern von T <sub>FH</sub> -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
<b>11</b>	<b>Die Dynamik der angeborenen und adaptiven Immunantwort . . . . .</b>	<b>581</b>
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 <sub>H</sub> 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 <sub>H</sub> 1-Zellen muss genau reguliert werden, damit eine Schädigung von Geweben vermieden wird . . . . .	599
11.2.5	Die chronische Aktivierung von Makrophagen durch T <sub>H</sub> 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 <sub>H</sub> 2-Zellen koordinieren Immunantworten vom Typ 2, durch Helminthen im Darm beseitigt werden . . . . .	601
11.2.8	T <sub>H</sub> 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
<b>12</b>	<b>Das mucosale Immunsystem . . . . .</b>	<b>641</b>
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**

<b>13</b>	<b>Das Versagen der Immunantwort . . . . .</b>	<b>695</b>
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
<b>14 Allergien und allergische Erkrankungen . . . . .</b>	<b>783</b>
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 <sub>H</sub> 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
<b>15</b>	<b>Autoimmunität und Transplantation . . . . .</b>	<b>835</b>
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 transplantiert 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
<b>16</b>	<b>Die gezielte Beeinflussung der Immunantwort . . . . .</b>	<b>913</b>
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- $\alpha$ , 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

<b>17</b>	<b>Anhänge . . . . .</b>	<b>979</b>
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
	<b>Stichwortverzeichnis . . . . .</b>	<b>1177</b>