

Inhaltsverzeichnis

Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung	XIII
Abkürzungsverzeichnis	XXI

I Das funktionierende Immunsystem

1 Was gehört zum Immunsystem?	3
1.1 Zellen und Organe des Immunsystems	4
1.1.1 Zellen des angeborenen Immunsystems	4
1.1.2 Zellen des adaptiven Immunsystems	5
1.1.3 Die CD-Nomenklatur	6
1.1.4 Primäre lymphatische Organe	7
1.1.5 Sekundäre lymphatische Organe	8
1.2 Antikörper	9
1.2.1 Struktur der Antikörper	9
1.2.2 Die Antigen/Antikörper-Bindung	11
1.2.3 Antikörperklassen	11
1.3 Komplementäre Abwehrmechanismen	15
1.3.1 Barrierefunktionen	15
1.3.2 Antimikrobielle Peptide, Opsonine und Co	16
1.3.3 Physiologische Bakterienbesiedlung	16
1.3.4 Akute-Phase-Proteine	17
1.3.5 Das Komplementsystem	18
2 Wie erkennen die Immunzellen ein Antigen?	27
2.1 Mustererkennungsrezeptoren (PRRs)	28
2.1.1 Prinzipien der Mustererkennung	29
2.1.2 Lipopolysaccharide	31
2.1.3 Formylierte Proteine	32
2.1.4 Nukleinsäuren	32
2.1.5 Kohlenhydrate	34
2.1.6 Scavengerrezeptoren	34
2.2 MHC-Moleküle	34
2.2.1 MHC-Klasse I	34
2.2.2 MHC-Klasse II	36
2.2.3 Der MHC-Polymorphismus	36
2.2.4 MHC-Klasse IB	37
2.3 Rezeptoren der natürlichen Killer-(NK-)Zellen	37
2.4 B-Zell-Rezeptoren (BCRs)	38
2.5 T-Zell-Rezeptoren (TCRs)	39
2.5.1 Struktur	39
2.5.2 Antigenbindung	39
2.5.3 Antigenprozessierung für die Erkennung durch T-Zellen	40
2.5.4 Besonderheiten bei der Antigenerkennung durch T-Zellen	42

3	Was versteht man unter einer klonalen Antwort?	47
3.1	Wie entsteht die große Antigenrezeptor-Diversität der B- und T-Zellen?	49
3.2	Der Aufbau der Immunglobulin- und T-Zellrezeptor-Genloci	50
3.3	Die somatische Rekombination	51
3.4	Vom rekombinierten Gen zum Rezeptor	54
4	Wie verarbeiten Immunzellen die Informationen?	55
4.1	Von der Membran zum Kern	56
4.2	Signaltransduktion durch den T-Zell-Rezeptor (TCR)	57
4.2.1	Tyrosinphosphorylierung	57
4.2.2	Adapterproteine	58
4.2.3	Phospholipase C γ	58
4.2.4	Ras	59
4.3	Signale durch Zytokinrezeptoren der Hämatoepoetin-Familie	59
4.4	Signale durch Toll-like-Rezeptoren	60
4.5	Bildung des Inflammasoms	61
4.6	Todessignale	63
4.7	Die Integration mehrerer Signale	65
4.8	Wie wird der Signalprozess abgeschlossen?	65
5	Welche Konsequenzen hat die Aktivierung der Immunzellen?	67
5.1	Antikörperbildung und Antikörperfunktionen	69
5.1.1	Komplementvermittelte Antikörperzytotoxizität	69
5.1.2	Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (<i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i> ADCC)	69
5.1.3	Opsonierende Antikörper	70
5.1.4	Blockierende Antikörper	70
5.1.5	Maskierende Antikörper	70
5.1.6	Sensibilisierende Antikörper	71
5.1.7	Neutralisierende Antikörper	72
5.1.8	Agonistische Antikörper	72
5.1.9	Antagonistische Antikörper	73
5.1.10	Regulation der B-Zellfunktion durch Antikörper	73
5.1.11	Rezeptor-vermittelter Antikörpertransport	74
5.1.12	Präzipitierende Antikörper	74
5.1.13	Agglutinierende Antikörper	75
5.2	Zelluläre Zytotoxizität	75
5.2.1	Zytotoxische T-Zellen (<i>cytotoxic T lymphocytes</i> , CTLs)	75
5.2.2	NK-Zell-Zytotoxizität	76
5.3	Freisetzung von Zytokinen	77
5.4	Gerichtete Zellmigration	77
5.5	Leistungen von Phagozyten	78
5.5.1	Phagozytose	78
5.5.2	Intrazelluläre Abtötung von Erregern	78
5.5.3	Extrazelluläre Abtötung von Erregern	79
5.5.4	Antigenpräsentation	79
5.5.5	Weitere Phagozytenleistungen	80

5.6	Mastzellsekretionsprodukte	80
5.7	Sekretionsprodukte eosinophiler Granulozyten	81
6	Wie kommt eine Immunreaktion in Gang?	83
6.1	Die primäre Immunantwort	84
6.1.1	Unmittelbar wirksame Abwehrmechanismen	84
6.1.2	Die Entzündungsreaktion	84
6.1.3	Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems	85
6.1.4	Die Aktivierung von T-Zellen – „It takes two to tango“	85
6.1.5	Die Aktivierung CD8+-T-Zellen und ihre Differenzierung zu CTLs	86
6.1.6	Die Aktivierung von B-Zellen	87
6.2	Die sekundäre Immunantwort	91
7	Zurück in die Homöostase	95
7.1	Die Begrenzung der adaptiven Immunantwort	96
7.1.1	Eliminierung des Antigens und Tod der Effektorzellen	96
7.1.2	Feedback-Hemmung bei Lymphozyten	97
7.2	Die Begrenzung der innaten Entzündung	97
7.3	Wundheilung	99
8	Wie funktioniert das Immungedächtnis?	101
8.1	B-Zell-Gedächtnis	102
8.2	T-Zell-Gedächtnis	103
8.3	Innates Gedächtnis	104
9	Wie vereinbart sich ein breites, zufällig entstandenes Antigenrezeptor-Repertoire mit immunologischer Selbsttoleranz?	107
9.1	Zentrale Toleranz	108
9.1.1	Die T-Zell-Entwicklung im Thymus	108
9.1.2	Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark	110
9.1.3	Zentrale NK-Zell-Toleranz	110
9.2	Periphere Toleranz	111
9.2.1	Ignoranz	111
9.2.2	Homöostatische Mechanismen	111
9.2.3	Deletion	111
9.2.4	Anergie	111
9.2.5	Suppression	112
9.2.6	Periphere B-Zell-Toleranz	113
10	Wie wird eine Immunantwort koordiniert?	115
10.1	Koordination durch lösliche Faktoren und ihre Rezeptoren	118
10.1.1	Zytokine und Zytokinrezeptoren	118
10.1.2	Chemokine und Chemokinrezeptoren	121
10.1.3	Immunglobuline und Fc-Rezeptoren	123
10.1.4	Komplement und Komplementrezeptoren	125

Inhaltsverzeichnis

10.2	Koordination durch Zellen	126
10.2.1	CD4 ⁺ -T-Zellen sind Knotenpunkte im immunologischen Regulationsnetzwerk	126
10.2.2	ILCs – die älteren Geschwister der T-Zellen?	128
10.2.3	Dendritische Zellen, die Feuermelder des Immunsystems	129
10.3	Wie kommen die Zellen zur richtigen Zeit an den richtigen Ort?	131
10.3.1	Wege der Immunzellen durch den Organismus	132
10.3.2	Postleitzahlen – oder die molekularen Grundlagen des <i>homing</i>	133
10.3.3	Treffen im Gewimmel	134
10.4	Neuroimmunoendokrine Regelkreise	135
10.5	Immunsystem und Metabolismus	138
11	Was passiert an den Grenzflächen?	143
11.1	Das mukosale Immunsystem	144
11.1.1	Wie ist der Darm aufgebaut?	145
11.1.2	Sekretorisches IgA – eine leise Waffe	146
11.1.3	Orale Nahrungsmitteltoleranz	147
11.1.4	Die Kontrolle des intestinalen Mikrobioms	147
11.1.5	Die Initiierung einer systemischen Infektabwehr	149
11.2	Das Immunsystem der Haut	150
11.2.1	Wie ist das Barriereorgan „Haut“ aufgebaut?	150
11.2.2	Wie orchestrieren die Keratinozyten die Immunantworten der Haut?	151
11.3	Was bestimmt die Qualität einer Immunantwort?	152

II Wichtige Aufgaben des Immunsystems

12	Wie schützt das Immunsystem bei Infektionen?	157
12.1	Das Habitat der Mikroorganismen bestimmt die optimale Abwehrstrategie	158
12.1.1	Extrazelluläre Bakterien	158
12.1.2	Intrazelluläre Bakterien	159
12.1.3	Viren	159
12.1.4	Pilze	160
12.1.5	Parasiten	160
12.2	Immunevasion – wie Erreger das Immunsystem austricksen	161
12.2.1	Immunzellen als Habitat	161
12.2.2	Unterwanderung der angeborenen Abwehrmechanismen	163
12.2.3	Unterwanderung des adaptiven Immunsystems	164
12.3	Das Konzept der Resilienz oder „Krankheitstoleranz“	165
12.4	Beispiele für Interaktionen wichtiger Pathogene mit dem Immunsystem	167
12.4.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	167
12.4.2	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	168
12.4.3	Influenzavirus	169
12.4.4	<i>Plasmodium falciparum</i>	170

13	Immunsystem gegen Tumoren	173
13.1	Wie kontrolliert das Immunsystem Tumoren?	174
13.2	Warum wachsen Tumoren in einem immunkompetenten Organismus?	178
13.2.1	Passive Mechanismen der Tumortoleranz	178
13.2.2	Aktive Toleranzinduktion durch Tumoren	178
13.2.3	Förderung von Tumorentstehung und Tumorwachstum durch das Immunsystem	179
13.3	Strategien für die immunologische Tumorthherapie	179
14	Von der Wiege bis zur Bahre	183
14.1	Immunsystem und Partnerwahl	184
14.2	Immunologie der Schwangerschaft und Geburt	184
14.3	Der Schutz des Neugeborenen	186
14.4	Ein Fenster der Möglichkeiten	187
14.5	Jugend und Erwachsenenalter	187
14.6	Das Immunsystem im Alter	188
15	Zwischenbilanz: Die Funktionen des Immunsystems in der Übersicht	191
15.1	Toleranz	192
15.2	Abgrenzung und Abwehr	193
15.3	Wiederherstellung	194
15.4	Weitere Aufgaben des Immunsystems	194
III	Krankheiten durch Fehlfunktionen des Immunsystems	
16	Immunpathologische Prozesse in der Übersicht	199
16.1	Welche Formen inflammatorischer Dysfunktion lassen sich unterscheiden?	200
16.2	Wie entstehen chronische Entzündungskrankheiten?	203
16.2.1	Allergien	204
16.2.2	Autoimmunkrankheiten	205
16.3	Warum sind Allergien und Autoimmunkrankheiten so häufig geworden?	207
17	Wie können körpereigene Antikörper oder T-Zellen krank machen?	209
17.1	IgE-vermittelte Allergien	210
17.1.1	Die molekularen Mechanismen einer Typ I-Hypersensitivität	211
17.1.2	Anaphylaxie	213
17.1.3	Weitere klinische Beispiele	213

Inhaltsverzeichnis

17.2	Autoreaktive IgG-Antikörper	214
17.2.1	Autoreaktive zytotoxische Antikörper	214
17.2.2	Agonistische Anti-Rezeptor-Antikörper.....	215
17.2.3	Antagonistische Anti-Rezeptor-Antikörper.....	216
17.3	Erkrankungen durch Immunkomplexe	216
17.4	Pathogene Wirkungen von T-Zellen	218
18	Beispiele für entzündliche Immunpathologien	221
18.1	Sepsis	222
18.2	Asthma	223
18.3	Diabetes mellitus Typ 1	224
18.4	Multiple Sklerose	225
18.5	Rheumatoide Arthritis	226
18.6	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	226
18.7	Zöliakie	227
19	Immundefekte	229
19.1	Angeborene Immundefekte	230
19.2	Erworbene Immundefekte	230
19.2.1	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)</i>	230
20	Therapiebedingte Immunopathien	235
20.1	Arzneimittelüberempfindlichkeit	236
20.2	Transplantatabstoßung und GvHD	237
20.2.1	Einführung in die Transplantationsimmunologie.....	237
20.2.2	Abstoßungsreaktionen gegen transplantierte Organe.....	238
20.2.3	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen und <i>graft-versus-host disease (GvHD)</i>	239
20.3	Transfusionszwischenfälle	240
IV	Interventionsmöglichkeiten	
21	Therapie mit monoklonalen Antikörpern	243
22	Immunisierung	247
22.1	Aktive und passive Immunisierung	248
22.2	Aktive Immunisierung gegen Infektionserreger	248
22.2.1	Wie funktioniert die Impfung?	249
22.2.2	Heterologe Vakzineeffekte.....	250
22.2.3	Reverse Vakzinologie.....	251
22.2.4	DNA-Vakzinierung	252
22.3	Passive Immunisierung gegen Infektionserreger	252
22.3.1	Hyperimmunen und monoklonale Antikörper.....	252
22.3.2	Immunglobulinsubstitution.....	252

Inhaltsverzeichnis

22.4	Tumorvakzinierung	253
22.5	Immunisierung zur Toleranzinduktion	253
22.5.1	Allergen-spezifische Immuntherapie	253
22.5.2	Orale Toleranzinduktion	253
23	Immunmodulation	255
23.1	Immunmodulation durch Antikörper	256
23.1.1	Rhesusprophylaxe	256
23.1.2	Immunsuppression mit Immunglobulinen	256
23.1.3	Immunadsorption	256
23.2	Immunmodulatorische Wirkstoffe	257
23.2.1	Glukokortikoide	257
23.2.2	Nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe (NSAIDs)	257
23.2.3	Zytostatika	259
23.2.4	Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus	259
23.2.5	Imiquimod und Fingolimod	259
23.2.6	Modulatoren der Tyrosinphosphorylierung	260
23.2.7	Biologische Immunmodulatoren	260
23.2.8	Beispiele für immunmodulatorische Therapiestrategien	261

V Immunologische Arbeitstechniken auf einen Blick

24	<i>In vitro</i>-Methoden	265
24.1	Quantitative Immunpräzipitation	267
24.2	Agglutinationstests	267
24.3	Gewinnung spezifischer Antiseren	268
24.4	Herstellung monoklonaler Antikörper	268
24.4.1	Hybridomtechnik	268
24.4.2	Phagendisplay	270
24.4.3	Genklonierung aus Einzelzellen	271
24.5	Western-Blotting	272
24.6	Enzym-Immunoassays (ELISA)	272
24.7	Affinitätschromatographie und Immunadsorption	274
24.8	Messung molekularer Interaktionen in Echtzeit	275
24.9	Mikroskopische Techniken	275
24.10	Durchflusszytometrie	277
24.11	Zellseparation mit antikörperbeladenen, magnetischen Partikeln	280
24.12	Tetramer-Technologie	280
24.13	Eli-spot	281
24.14	Messung der Zellproliferation oder Zytokinproduktion	282
24.15	Phagozytostest und oxidativer Burst	282
24.16	Zytotoxizitätstests	283
24.17	HLA-Typisierung	284

Inhaltsverzeichnis

24.18	Hybridisierungstechnologien	285
24.18.1	PCR	285
24.18.2	RT-PCR	287
24.18.3	Quantitative <i>real-time</i> -PCR (qPCR)	287
24.18.4	Southern-Blot und Restriktionsanalyse	287
24.18.5	Northern-Blot	289
24.18.6	<i>In situ</i> -Hybridisierung	290
24.18.7	<i>Small interfering</i> RNA (siRNA)	290
24.19	Die OMICs-Revolution	290
24.19.1	Genomsequenzierung	291
24.19.2	Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)	291
24.19.3	Transkriptomik, Proteomik, Immunproteomik	292
24.20	Rekombinante DNA-Technologie	292
24.20.1	Gentransfer und Herstellung rekombinanter Proteine	292
24.20.2	Gen-Knock-out	293
24.20.3	CRISPR/Cas	294
25	<i>In vivo</i>-Methoden	297
25.1	Hauttests	298
25.2	Adoptiver Zelltransfer	299
25.3	Transgene und gendefiziente Tiere	299
25.4	Intravitale Bildgebung	301
	Serviceteil	
	Anhang: Fakten und Zahlen	304
	Stichwortverzeichnis	327