

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	7
1.2	Antikörper	9
1.2.1	Struktur der Antikörper	9
1.2.2	Die Antigen/Antikörper-Bindung	11
1.2.3	Antikörperklassen	12
1.3	Komplementäre Abwehrmechanismen	17
1.3.1	Barrierefunktionen	17
1.3.2	Antimikrobielle Peptide, Opsonine und Co.	17
1.3.3	Physiologische Bakterienbesiedlung	18
1.3.4	Akute-Phase-Proteine	19
1.3.5	Das Komplementsystem	19
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	35
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	38
2.4	B-Zell-Rezeptoren (BCRs)	39
2.5	T-Zell-Rezeptoren (TCRs)	39
2.5.1	Struktur	39
2.5.2	Antigenbindung	40
2.5.3	Antigenprozessierung für die Erkennung durch T-Zellen	41
2.5.4	Besonderheiten bei der Antigenerkennung durch T-Zellen	43
3	Was versteht man unter einer klonalen Antwort?	47
3.1	Wie entsteht die große Antigenrezeptor-Diversität der B- und T-Zellen?	50

3.2 **Der Aufbau der Immunglobulin- und T-Zellrezeptor-Genloci** 50

3.3 **Die somatische Rekombination** 50

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 Hämatopoetin-Familie** 59

4.4 **Signale durch *Toll-like*-Rezeptoren** 60

4.5 **Bildung des Inflammasoms** 62

4.6 **Todessignale** 63

4.7 **Die Integration mehrerer Signale** 64

4.8 **Wie wird der Signalprozess abgeschlossen?** 65

5 **Welche Konsequenzen hat die Aktivierung der Immunzellen?** 67

5.1 **Antikörperbildung und Antikörperfunktionen** 68

5.1.1 Wirkungen der Bindung des Antikörpers 68

5.1.2 Wirkungen durch Aktivierung des Komplementsystems 69

5.1.3 Durch Fc-Rezeptoren vermittelte Wirkungen 71

5.2 **Zelluläre Zytotoxizität** 72

5.2.1 Zytotoxische T-Zellen (*cytotoxic T lymphocytes*, CTLs) 72

5.2.2 NK-Zell-Zytotoxizität 73

5.3 **Freisetzung von Zytokinen** 74

5.4 **Gerichtete Zellmigration** 74

5.5 **Leistungen von Phagozyten** 75

5.5.1 Phagozytose 75

5.5.2 Intrazelluläre Abtötung von Erregern 75

5.5.3 Extrazelluläre Abtötung von Erregern 76

5.5.4 Antigenpräsentation 76

5.5.5 Weitere Phagozytenleistungen 77

5.6 **Mastzellsekretionsprodukte** 77

5.7 **Sekretionsprodukte eosinophiler Granulozyten** 78

6 **Wie kommt eine Immunreaktion in Gang?** 81

6.1 **Die primäre Immunantwort** 82

6.1.1 Unmittelbar wirksame Abwehrmechanismen 82

6.1.2 Die Entzündungsreaktion 82

6.1.3 Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems 83

6.1.4 Die Aktivierung von T-Zellen – „It takes two to tango“ 84

6.1.5 Die Aktivierung CD8⁺-T-Zellen und ihre Differenzierung zu CTLs 85

6.1.6 Die Aktivierung von B-Zellen 86

6.2 **Die sekundäre Immunantwort** 90

7	Zurück in die Homöostase	93
7.1	Die Begrenzung der adaptiven Immunantwort	94
7.1.1	Eliminierung des Antigens und Tod der Effektorzellen	94
7.1.2	Feedback-Hemmung bei Lymphozyten	94
7.2	Die Begrenzung der innate Entzündung	95
7.3	Wundheilung	97
8	Wie funktioniert das Immungedächtnis?	99
8.1	B-Zell-Gedächtnis	100
8.2	T-Zell-Gedächtnis	101
8.3	Innates Gedächtnis	103
9	Wie vereinbart sich ein breites, zufällig entstandenes Antigenrezeptor-Repertoire mit immunologischer Selbsttoleranz?	105
9.1	Zentrale Toleranz	106
9.1.1	Die T-Zell-Entwicklung im Thymus	106
9.1.2	Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark	108
9.1.3	Zentrale NK-Zell-Toleranz	108
9.2	Periphere Toleranz	109
9.2.1	Ignoranz	109
9.2.2	Homöostatische Mechanismen	109
9.2.3	Deletion	109
9.2.4	Anergie	110
9.2.5	Suppression	111
9.2.6	Periphere B-Zell-Toleranz	112
10	Wie wird eine Immunantwort koordiniert?	113
10.1	Koordination durch lösliche Faktoren und ihre Rezeptoren	116
10.1.1	Zytokine und Zytokinrezeptoren	116
10.1.2	Chemokine und Chemokinrezeptoren	118
10.1.3	Immunglobuline und Fc-Rezeptoren	120
10.1.4	Komplement und Komplementrezeptoren	123
10.2	Koordination durch Zellen	125
10.2.1	CD4 ⁺ -T-Zellen sind Knotenpunkte im immunologischen Regulationsnetzwerk	125
10.2.2	ILCs – die älteren Geschwister der T-Zellen?	126
10.2.3	Dendritische Zellen, die Feuermelder des Immunsystems	127
10.3	Wie kommen die Zellen zur richtigen Zeit an den richtigen Ort?	129
10.3.1	Wege der Immunzellen durch den Organismus	130
10.3.2	Postleitzahlen – oder die molekularen Grundlagen des <i>homing</i>	131
10.3.3	Treffen im Gewimmel	132
10.4	Neuroimmunoendokrine Regelkreise	133
10.5	Immunsystem und Metabolismus	136
11	Was passiert an den Grenzflächen?	141
11.1	Das mukosale Immunsystem	142
11.1.1	Wie ist der Darm aufgebaut?	143

11.1.2	Sekretorisches IgA.....	144
11.1.3	Orale Nahrungsmitteltoleranz.....	145
11.1.4	Die Kontrolle des intestinalen Mikrobioms.....	146
11.1.5	Die Initiierung einer systemischen Infektabwehr.....	148
11.2	Das Immunsystem der Haut.....	148
11.2.1	Wie ist das Barriereorgan „Haut“ aufgebaut?.....	148
11.2.2	Wie orchestrieren die Keratinozyten die Immunantworten der Haut?.....	149
11.3	Was bestimmt die Qualität einer Immunantwort?.....	150

II Wichtige Aufgaben des Immunsystems

12	Wie schützt das Immunsystem bei Infektionen?.....	155
12.1	Das Habitat der Mikroorganismen bestimmt die optimale Abwehrstrategie.....	156
12.1.1	Extrazelluläre Bakterien.....	156
12.1.2	Intrazelluläre Bakterien.....	157
12.1.3	Viren.....	157
12.1.4	Pilze.....	158
12.1.5	Parasiten.....	158
12.2	Immunevasion – wie Erreger das Immunsystem austricksen.....	160
12.2.1	Immunzellen als Habitat.....	160
12.2.2	Unterwanderung der angeborenen Abwehrmechanismen.....	160
12.2.3	Unterwanderung des adaptiven Immunsystems.....	162
12.3	Das Konzept der Resilienz oder „Krankheitstoleranz“.....	164
12.4	Beispiele für Interaktionen wichtiger Pathogene mit dem Immunsystem.....	165
12.4.1	<i>Staphylococcus aureus</i>	165
12.4.2	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	167
12.4.3	Influenzavirus.....	167
12.4.4	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)</i>	168
12.4.5	<i>Plasmodium falciparum</i>	171
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.....	187

14.4	Ein Fenster der Möglichkeiten	187
14.5	Jugend und Erwachsenenalter	188
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?	204
16.2.1	Allergien	205
16.2.2	Autoimmunkrankheiten	206
16.3	Warum sind Allergien und Autoimmunkrankheiten so häufig geworden?	208
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	210
17.1.2	Anaphylaxie	212
17.1.3	Weitere klinische Beispiele	212
17.2	Autoreaktive IgG-Antikörper	213
17.2.1	Autoreaktive zytotoxische Antikörper	214
17.2.2	Agonistische Anti-Rezeptor-Antikörper	214
17.2.3	Antagonistische Anti-Rezeptor-Antikörper	215
17.3	Erkrankungen durch Immunkomplexe	216
17.4	Pathogene Wirkungen von T-Zellen	217
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</i> (GvHD)	239
20.3	Transfusionszwischenfälle	240

IV Interventionsmöglichkeiten

21	Therapie mit monoklonalen Antikörpern	245
22	Immunisierung	249
22.1	Aktive und passive Immunisierung	250
22.2	Aktive Immunisierung gegen Infektionserreger	250
22.2.1	Wie funktioniert die Impfung?	251
22.2.2	Heterologe Vakzineeffekte	253
22.2.3	Reverse Vakzinologie	254
22.2.4	Nukleinsäurebasierte Impfstoffe	254
22.3	Passive Immunisierung gegen Infektionserreger	257
22.3.1	Hyperimmunseren und monoklonale Antikörper	257
22.3.2	Immunglobulinsubstitution	258
22.4	Tumorstimmung	258
22.5	Immunisierung zur Toleranzinduktion	259
22.5.1	Allergen-spezifische Immuntherapie	259
22.5.2	Orale Toleranzinduktion	259
23	Immunmodulation	261
23.1	Immunmodulation durch Antikörper	262
23.1.1	Rhesusprophylaxe	262
23.1.2	Immunsuppression mit Immunglobulinen	262
23.1.3	Immunadsorption	263
23.2	Immunmodulatorische Wirkstoffe	263
23.2.1	Glukokortikoide	263
23.2.2	Nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe (NSAIDs)	263
23.2.3	Zytostatika	264
23.2.4	Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus	265
23.2.5	Imiquimod und Fingolimod	266
23.2.6	Modulatoren der Tyrosinphosphorylierung	266
23.2.7	Biologische Immunmodulatoren	266
23.2.8	Beispiele für immunmodulatorische Therapiestrategien	267

V Immunologische Arbeitstechniken auf einen Blick

24	In vitro-Methoden	271
24.1	Quantitative Immunpräzipitation	273
24.2	Agglutinationstests	273
24.3	Gewinnung spezifischer Antisera	274
24.4	Herstellung monoklonaler Antikörper	274
24.4.1	Hybridomtechnik	274
24.4.2	Phagendisplay	276
24.4.3	Genklonierung aus Einzelzellen	278
24.5	Western-Blotting	278
24.6	Enzym-Immunoassays (ELISA)	278
24.7	Lateral-Flow-Assay	280
24.8	Affinitätschromatographie und Immunadsorption	281
24.9	Messung molekularer Interaktionen in Echtzeit	283
24.10	Mikroskopische Techniken	284
24.11	Durchflusszytometrie	285
24.12	Zellseparation mit antikörperbeladenen, magnetischen Partikeln	288
24.13	Tetramer-Technologie	289
24.14	Eli-spot	290
24.15	Messung der Zellproliferation oder Zytokinproduktion	290
24.16	Phagozytostest und oxidativer Burst	291
24.17	Zytotoxizitätstests	292
24.18	HLA-Typisierung	292
24.19	Hybridisierungstechnologien	293
24.19.1	PCR	294
24.19.2	RT-PCR	294
24.19.3	Quantitative <i>real-time</i> -PCR (qPCR)	296
24.19.4	Southern-Blot und Restriktionsanalyse	296
24.19.5	Northern-Blot	298
24.19.6	<i>In situ</i> -Hybridisierung	298
24.19.7	<i>Small interfering</i> RNA (siRNA)	299
24.20	Die OMICs-Revolution	299
24.20.1	Genomsequenzierung	300
24.20.2	Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)	300
24.20.3	Transkriptomik, Proteomik, Immunproteomik	300
24.21	Rekombinante DNA-Technologie	301
24.21.1	Gentransfer und Herstellung rekombinanter Proteine	301
24.21.2	Gen-Knock-out	302
24.21.3	CRISPR/Cas	303
25	In vivo-Methoden	305
25.1	Hauttests	306
25.2	Adoptiver Zelltransfer	307
25.3	Transgene und gendefiziente Tiere	307
25.4	Intravitale Bildgebung	309

Serviceteil

Anhang: Fakten und Zahlen 312

Stichwortverzeichnis..... 333