

Inhaltsverzeichnis

Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung XI

DAS FUNKTIONIERENDE IMMUNSYSTEM

| | | | |
|--|----|--|----|
| 1 Was gehört zum Immunsystem? | 2 | 2.2 MHC-Moleküle | 24 |
| 1.1 Zellen und Organe des Immunsystems | 2 | 2.2.1 MHC-Klasse I | 25 |
| 1.1.1 Zellen des angeborenen Immunsystems | 2 | 2.2.2 MHC-Klasse II | 26 |
| 1.1.2 Zellen des adaptiven Immunsystems | 3 | 2.2.3 Der MHC-Polymorphismus | 26 |
| 1.1.3 Die CD-Nomenklatur | 4 | 2.2.4 MHC-Klasse IB | 26 |
| 1.1.4 Primäre lymphatische Organe | 4 | 2.3 Rezeptoren der natürlichen Killer(NK)-Zellen | 27 |
| 1.1.5 Sekundäre lymphatische Organe | 5 | 2.4 B-Zell-Rezeptoren (BCRs) | 28 |
| 1.2 Antikörper | 7 | 2.5 T-Zell-Rezeptoren (TCRs) | 28 |
| 1.2.1 Struktur der Antikörper | 7 | 2.5.1 Struktur | 28 |
| 1.2.2 Die Antigen/Antikörper-Bindung | 8 | 2.5.2 Antigenbindung | 29 |
| 1.2.3 Antikörperklassen | 10 | 2.5.3 Antigenprozessierung für die Erkennung durch T-Zellen | 29 |
| 1.3 Komplementäre Abwehrmechanismen | 12 | 2.5.4 Besonderheiten bei der Antigenerkennung durch T-Zellen | 31 |
| 1.3.1 Barrierefunktionen | 12 | 3 Was versteht man unter einer klonalen Antwort? | 34 |
| 1.3.2 Defensine, Opsonine und Co. | 13 | 3.1 Wie entsteht die große Antigenrezeptor-Diversität der B- und T-Zellen? | 35 |
| 1.3.3 Physiologische Bakterienbesiedlung | 14 | 3.2 Der Aufbau der Immunglobulin- und T-Zell-Rezeptor-Genloci | 36 |
| 1.3.4 Akute-Phase-Proteine | 14 | 3.3 Die somatische Rekombination | 37 |
| 1.3.5 Das Komplementsystem | 15 | 3.4 Vom rekombinierten Gen zum Rezeptor | 39 |
| 2 Wie erkennen die Immunzellen ein Antigen? | 22 | | |
| 2.1 Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) | 22 | | |

| | | | | | |
|----------|---|-----------|----------|--|----|
| 4 | Wie verarbeiten die Immunzellen die Information? | 41 | 5.5 | Phagozytose | 58 |
| 4.1 | Von der Membran zum Kern | 41 | 5.6 | Intrazelluläres Killing | 59 |
| 4.2 | Signaltransduktion durch den T-Zell-Rezeptor | 42 | 5.7 | Antigenpräsentation | 59 |
| | 4.2.1 Tyrosinphosphorylierung .. | 42 | 5.8 | Makrophagenleistungen | 60 |
| | 4.2.2 Adapterproteine | 43 | 5.9 | Mastzellsekretionsprodukte | 60 |
| | 4.2.3 Phopholipase C γ | 43 | 5.10 | Sekretionsprodukte eosinophiler Granulozyten | 61 |
| | 4.2.4 Ras | 44 | 6 | Wie kommt eine Immunreaktion in Gang? | 63 |
| 4.3 | Signale durch Zytokinrezeptoren der Hämatopoietin-Familie | 44 | 6.1 | Die primäre Immunantwort | 63 |
| 4.4 | Signale durch Toll-like-Rezeptoren ... | 46 | 6.1.1 | Unmittelbar wirksame Abwehrmechanismen | 63 |
| 4.5 | Todessignale | 46 | 6.1.2 | Die Entzündungsreaktion ... | 63 |
| 4.6 | Die Integration mehrerer Signale | 48 | 6.1.3 | Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems ... | 64 |
| 4.7 | Wie wird der Signalprozess abgeschlossen? | 49 | 6.1.4 | Die Kostimulation – „ <i>It takes two to tango</i> “ | 65 |
| 5 | Welche Konsequenzen hat die Aktivierung der Immunzellen? | 51 | 6.2 | Die sekundäre Immunantwort | 67 |
| 5.1 | Antikörpersynthese und Antikörperfunktionen | 51 | 6.2.1 | Die Keimzentrumsreaktion – koordinierte Immunität von B- und T-Zellen (und dendritischen Zellen) | 68 |
| | 5.1.1 Komplementvermittelte Antikörperzytotoxizität | 51 | 6.2.2 | Die T-Zell-unabhängige Antikörperproduktion | 69 |
| | 5.1.2 Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (<i>antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC</i>) | 51 | 6.3 | Das Mikromilieu entscheidet über die Qualität der Immunantwort | 69 |
| | 5.1.3 Opsonierende Antikörper ... | 52 | 7 | Wie wird eine Immunantwort koordiniert? | 71 |
| | 5.1.4 Blockierende Antikörper | 52 | | Zytokine und Zytokinrezeptoren | 71 |
| | 5.1.5 Maskierende Antikörper | 53 | | Dendritische Zellen im Zentrum der Macht | 74 |
| | 5.1.6 Sensibilisierende Antikörper | 53 | 7.2.1 | Die Feuermelder des Immunsystems | 74 |
| | 5.1.7 Neutralisierende Antikörper | 54 | 7.2.2 | Was T-Helferzellen alles können | 75 |
| | 5.1.8 Agonistische Antikörper | 54 | | Angeborene und erworbene Immunität – ein immunregulatorisches Netzwerk | 76 |
| | 5.1.9 Antagonistische Antikörper | 54 | 7.3.1 | Inflammation oder Antiinflammation? | 76 |
| | 5.1.10 Inhibierende Antikörper | 54 | 7.3.2 | Immunglobuline und Fc-Rezeptoren | 78 |
| | 5.1.11 Penetrierende Antikörper ... | 55 | 7.3.3 | Komplement und Komplementrezeptoren | 79 |
| | 5.1.12 Präzipitierende Antikörper | 56 | | | |
| | 5.1.13 Agglutinierende Antikörper | 56 | | | |
| 5.2 | Zytotoxische T-Zellen (<i>cytotoxic T lymphocytes, CTLs</i>) | 56 | | | |
| 5.3 | NK-Zell-Zytotoxizität | 57 | | | |
| 5.4 | Gerichtete Zellmigration | 58 | | | |

| | | | | | |
|-----------|--|------------|-------------|---|------------|
| 7.4 | Chemokine und Chemokinrezeptoren | 79 | 11.1.2 | Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark | 102 |
| 7.5 | Neuroimmunoendokrine Regelkreise | 81 | 11.1.3 | Zentrale NK-Zell-Toleranz | 102 |
| 8 | Wie wird eine Immunantwort wieder abgeschaltet? | 85 | 11.2 | Peripherie Toleranz | 103 |
| 9 | Kann das Immunsystem auf verschiedene Herausforderungen unterschiedlich reagieren? | 88 | 11.2.1 | Ignoranz | 103 |
| 9.1 | Abwehr von Infektionserreignern | 89 | 11.2.2 | Homöostatische Mechanismen | 103 |
| 9.2 | Elimination von nicht infektiösen Fremdantigenen | 89 | 11.2.3 | Deletion | 103 |
| 9.3 | Elimination fremder eukaryotischer Zellen | 89 | 11.2.4 | Anergie | 103 |
| 9.4 | Elimination körpereigener apoptotischer Zellen | 90 | 11.2.5 | Suppression | 104 |
| 9.5 | Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen | 90 | 11.2.6 | Peripherie B-Zell-Toleranz | 105 |
| 9.6 | Toleranz gegenüber Nahrungsmittelantigenen | 90 | 12 | Was passiert an den Grenzflächen? | 107 |
| 9.7 | Förderung des fötalen Wachstums | 90 | 12.1 | Das mukosale Immunsystem | 107 |
| 9.8 | Tumorerkennung und -abwehr | 92 | 12.1.1 | Die Spezialtruppe der intraepithelialen Lymphozyten | 108 |
| 9.9 | Wundheilung | 93 | 12.1.2 | Sekretorisches IgA – eine leise Waffe | 109 |
| 9.10 | Gewebereparatur durch Knochenmarkstammzellen | 94 | 12.2 | Orale Toleranz | 109 |
| 9.11 | Altersabhängige Immunkompetenz | 94 | 12.3 | Die Initiierung einer systemischen Infektabwehr | 111 |
| 10 | Wie funktioniert das Immungedächtnis? | 97 | 12.4 | Die Rolle der commensalen Darmflora | 111 |
| 10.1 | B-Zell-Gedächtnis | 97 | 13 | Wie kommen die Zellen zur richtigen Zeit an den richtigen Ort? | 113 |
| 10.2 | T-Zell-Gedächtnis | 97 | 13.1 | Wege der Immunzellen durch den Organismus | 113 |
| 11 | Wie vereinbart sich ein breites, zufällig entstandenes Antigenrezeptor-Repertoire mit immunologischer Selbsttoleranz? | 100 | 13.2 | Postleitzahlen – oder die molekularen Grundlagen des <i>homing</i> | 114 |
| 11.1 | Zentrale Toleranz | 100 | 13.3 | Treffen im Gewimmel | 115 |
| | 11.1.1 Die T-Zell-Entwicklung im Thymus | 100 | 14 | Die Funktionen des Immunsystems in der Übersicht | 118 |

IMMUNOLOGISCHE ARBEITSTECHNIKEN AUF EINEN BLICK

| | | | | |
|-----------|--|-----|-----------|--|
| 15 | <i>In vitro</i>-Methoden | 122 | | |
| 15.1 | Quantitative Immunpräzipitation ... | 122 | 15.16.1 | PCR |
| 15.2 | Agglutinationstests | 122 | 15.16.2 | RT-PCR |
| 15.3 | Herstellung monoklonaler Antikörper | 122 | 15.16.3 | Quantitative <i>real-time</i> PCR |
| 15.4 | Western-Blotting | 126 | 15.16.4 | Restriktionsanalyse und Southern-Blot |
| 15.5 | Enzym-Immunoassay (ELISA) | 126 | 15.16.5 | Northern-Blot |
| 15.6 | Immunfluoreszenz und Immunhistochemie | 128 | 15.16.6 | <i>In situ</i> -Hybridisierung |
| 15.7 | Durchflusszytometrie | 128 | 15.16.7 | Mikroarray-Technologie ... |
| 15.8 | Immunadsorption | 131 | 15.16.8 | <i>small interfering RNA</i> (siRNA) |
| 15.9 | Zellseparation mit antikörperbeladenen, magnetischen Partikeln | 131 | 15.17 | Rekombinante DNA-Technologien .. |
| 15.10 | HLA-Typisierung | 131 | 15.17.1 | Gentransfer und Herstellung rekombinanter Proteine |
| 15.11 | ELISPOT | 132 | 15.17.2 | Gen-Knock-out |
| 15.12 | Phagozytosetest und intrazelluläres Killing | 133 | | |
| 15.13 | Zytotoxizitätstests | 133 | 16 | <i>In vivo</i>-Methoden |
| 15.14 | Messung der Zellproliferation | 134 | 16.1 | Hauttests |
| 15.15 | Tetramer-Technologie | 135 | 16.2 | Adoptiver Zelltransfer |
| 15.16 | Hybridisierungstechnologien | 135 | 16.3 | Transgene und gendefizierte Tiere .. |

DAS DEFekte IMMUNSYMSTEM

| | | | | |
|-----------|---|-----|-----------|--|
| 17 | Immunpathologische Krankheitszustände in der Übersicht | 150 | 18.3 | Immunkomplexvermittelte Erkrankungen |
| | | | | 159 |
| 18 | Wann können körpereigene Antikörper krank machen? | 152 | 19 | Wann können Immunzellen körpereigene Zellen zerstören? .. |
| 18.1 | IgE-vermittelte Allergien | 152 | 19.1 | Autoreaktive CTLs |
| 18.1.1 | Systemische Anaphylaxie ... | 153 | 19.2 | TH1/TH17-vermittelte proinflammatorische Zellaktivierung |
| 18.1.2 | Asthma bronchiale, Urtikaria, atopisches Ekzem, Nahrungsmittelallergien | 154 | 19.3 | TH2-vermittelte Eosinophilenaktivierung |
| 18.2 | Autoreaktive IgG-Antikörper | 155 | 20 | Kann das Immunsystem unterwandert werden? |
| 18.2.1 | Kreuzreagierende, pathogen-spezifische Antikörper | 156 | 20.1 | Infektionserreger |
| 18.2.2 | Autoreaktive zytotoxische Antikörper | 156 | 20.1.1 | Immunzellen als Habitat ... |
| 18.2.3 | Agonistische Anti-Rezeptor-Antikörper | 157 | 20.1.2 | Unterwanderung der angeborenen Abwehrmechanismen |
| 18.2.4 | Antagonistische Anti-Rezeptor-Antikörper | 158 | 20.1.3 | Unterwanderung des adaptiven Immunsystems |

| | | | | | |
|-------------|---|-----|-----------|---|-----|
| 20.2 | Tumoren | 168 | 22 | Immundefekte | 174 |
| 20.2.1 | Passive Mechanismen der Tumortoleranz | 170 | 22.1 | Angeborene Immundefekte | 174 |
| 20.2.2 | Aktive Toleranzinduktion durch Tumoren | 170 | 22.2 | Erworbene Immundefekte | 174 |
| 20.2.3 | Förderung von Tumorgrowth durch das Immunsystem (Tumor-enhancement) | 171 | 23 | Therapiebedingte Immunopathien | 179 |
| | | | 23.1 | Arzneimittelnebenwirkungen | 179 |
| | | | 23.2 | Transplantatabstoßung/GvHD | 180 |
| | | | 23.2.1 | Transfusionszwischenfälle | 180 |
| | | | 23.2.2 | Transplantatabstoßung | 180 |
| | | | 23.2.3 | <i>Graft versus host disease</i> (GvHD) | 182 |
| 21 | Gefährliche Dysregulationen | 172 | | | |
| 21.1 | Sepsis | 172 | | | |
| 21.2 | Schlaganfall | 173 | | | |
| 21.3 | Fibrosierung | 173 | | | |

INTERVENTIONSMÖGLICHKEITEN

| | | | | | |
|-----------|---|-----|-----------------------|---|-----|
| 24 | Immunstimulation | 186 | 25.5 | Therapie mit monoklonalen Antikörpern | 193 |
| 24.1 | Aktive Immunisierung gegen Infektionserreger | 186 | 25.6 | Extrakorporale Immunadsorption .. | 194 |
| 24.2 | Tumorvakzinierung | 188 | 26 | Substitution | 196 |
| | | | 26.1 | Passive Immunisierung | 196 |
| 25 | Immunsuppression | 190 | 26.2 | Immunglobulinsubstitution | 196 |
| 25.1 | Toleranzinduktion | 190 | 26.3 | Einsatz rekombinanter Proteine | 196 |
| 25.2 | Immunsuppression mit Immun- globulinen | 191 | 26.4 | Transplantation von Knochen- markstammzellen | 196 |
| 25.3 | Rh-Prophylaxe | 191 | | | |
| 25.4 | Selektive Immunsuppression | 192 | Ausblick | | 197 |

Anhang: Fakten und Zahlen

| | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----|---------|---|------------|
| F & Z 1 | Komplement | 200 | F & Z 6 | Chemokine und ihre Rezeptoren | 249 |
| F & Z 2 | Die CD-Nomenklatur | 201 | F & Z 7 | NK-Zell-Rezeptoren | 252 |
| F & Z 3 | Signaltransduktionsmodule | 242 | F & Z 8 | Toll-like und NOD-like Rezeptoren und ihre Liganden ... | 253 |
| F & Z 4 | Selektine und ihre Liganden | 243 | | | |
| F & Z 5 | Zytokine und ihre Rezeptoren | 244 | F & Z 9 | Beispiele monogenetischer angeborener Immundefekte | 254 |
| Abkürzungsverzeichnis | | | | | 256 |
| Index | | | | | 260 |