

4.3

B-Zell Aktivierung

B-Zellen werden durch T-Helfer-2 (T_H^2) Zellen in lymphatischen Geweben aktiviert. Hier ist die Dichte von B-Zellen und T-Zellen am größten. Dadurch ist ebenfalls die Wahrscheinlichkeit am höchsten, dass eine antigenspezifische B-Zelle auf „ihre“ antigenspezifische T_H^2 Zelle trifft und von dieser aktiviert wird. B-Zellen können nicht durch naive T-Zellen aktiviert werden.

Während B-Lymphozyten zwischen Blut und Lymphe patrouillieren, können sie über ihren B-Zell Rezeptor (BCR) Antigene binden. Diese werden zusammen mit dem Rezeptor in die Zelle aufgenommen. Dieser Vorgang wird als Rezeptor vermittelte Endozytose bezeichnet. Die Antigene gelangen dadurch in die sauren endosomalen-/lysosomalen Zellkompartimente. Hier werden die Antigene durch saure Proteasen zu Peptiden gespalten und mit Hilfe des MHC Klasse-II ähnlichen Proteins HLA-DM auf MHC Klasse-II Moleküle geladen. Die Peptid beladenen MHC-II Komplexe werden anschließend auf die Zelloberfläche transportiert. Trifft nun eine antigenspezifische T_H^2 Zelle auf die B-Zelle, so kann die B-Zelle durch die T_H^2 Zelle aktiviert werden.

B-Zellen brauchen, ebenso wie T-Zellen, zwei Signale, um aktiviert zu werden. Das erste Signal bekommen sie über die Bindung des T-Zell Rezeptors an ihren MHC-II/Peptid Komplex (Abb. 4.3). Das zweite, kostimulatorische Signal über die Bindung des CD40L (auf der T_H^2 Zelle) an CD40. B-Zellen exprimieren konstitutiv das kostimulatorische Molekül CD40. Durch beide Signale stimuliert, beginnt die B-Zelle daraufhin sich zu teilen: Sie tritt in die klonale Expansion ein. Das kostimulatorische Signal (CD40L-CD40) führt auch dazu, dass die B-Zelle die Expression von B7 verstärkt. B-Zellen exprimieren als antigenpräsentierende Zellen das für T-Zellen kostimulatorische Molekül B7. Weiterhin wird die Expression von Interleukin-Rezeptoren (z.B. IL-4R) auf der B-Zelle induziert. Auf der anderen Seite schützt die T_H^2 Zelle als Folge der CD40L-CD40 Interaktion Cytokine wie beispielsweise Interleukin-4 (IL-4) aus. IL-4 ist ein Wachstumsfaktor für B-Zellen und regt u.a. einen Klassenwechsel in Richtung IgE an. Am Ende der Expansionsphase entstehen Antikörper sezernierende Plasmazellen sowie B-Gedächtnis Zellen (*B memory cells*) (Abb. 4.3).

Aktivierungsvorgänge im Lymphknoten

Dendritische Zellen (DC) nehmen in den peripheren Geweben (z.B. Haut) Antigene auf. Sie wandern anschließend aus den Geweben aus und in die umliegenden

Definition

Antigenspezifische T-Zelle Die T-Zelle trägt einen TCR, der spezifisch ein antigenes Peptid im Verbund mit dem körpereigenen MHC erkennt (bindet).

(regionalen) Lymphgefäße ein. Über die Lymphbahnen gelangen sie zu den regionalen Lymphknoten. Hier wandern sie durch Chemokine geleitet in die paracortikalen Bereiche des Lymphknotens, die ebenfalls naive T-Lymphozyten während ihrer Wanderung zwischen Blut und Lymphe passieren. In den paracortikalen Bereichen werden die dendritischen Zellen von den dortigen T-Lymphozyten „abgetastet“: Sie testen gewissermaßen, ob ihr T-Zell Rezeptor (TCR) spezifisch an die MHC/Peptidkomplexe bindet. Hat eine naive $CD4^+$ T-Zelle „ihr“ Antigen im Verbund mit dem MHC-Molekül gebunden, wird sie durch die dendritische Zelle aktiviert. Daraufhin tritt sie in die klonale Expansion ein. Die proliferierenden T-Zellen schieben sich an den Rand der paracortikalen Region (vgl. Kap. 1.4.1); hier wandern nun aktivierte T-Zellen (T-Helfer Zellen) und B-Zellen aufeinander zu. Die aktivierten T-Zellen durchmustern die B-Zellen, ob sie ihnen „ihr“ Antigen im Verbund mit MHC-II präsentieren. Hat eine aktivierte $CD4^+$ T-Zelle spezifisch an eine B-Zelle gebunden, so wird die B-Zelle durch sie aktiviert (Abb. 4.3); die B-Zelle tritt in die klonale Expansion ein, und es bildet sich ein Keimzentrum im Lymphfollikel des Lymphknotens. Die proliferierenden B-Zellen wandern in die Nähe zu follikulär dendritischen Zellen (FDC), an denen sie affinitätsreifen. Aus den proliferierenden B-Zellen gehen neben B-Gedächtniszellen Plasmazellen hervor, die in die Markregion des Lymphknotens oder in das Knochenmark einwandern und von dort aus ihren Antikörper in die Blutbahn und Lymphe sezernieren. Ihre Lebensdauer beträgt etwa 10–30 Tage.

Aktivierung von B-Zellen durch T-Gedächtniszellen

Werden naive T-Zellen durch dendritische Zellen aktiviert, treten sie in die klonale Expansion ein. Nach der Proliferationsphase entstehen aktivierte T-Zellen und Gedächtnis T-Zellen. Aktivierte T-Zellen besitzen den CD40L und können B-Zellen direkt aktivieren (vgl. B-Zell Aktivierung).

Definition

Transport von Antigenen Antigene, die von DCs aufgenommen wurden, werden in ihren sauren Kompartimenten durch Proteasen zu Peptiden abgebaut (prozessiert). Diese werden anschließend auf MHC Klasse-II Moleküle geladen und die MHC-II/Peptidkomplexe daraufhin auf die Zelloberfläche transportiert. Diese Komplexe haben auf der Zelloberfläche von antigenpräsentierenden Zellen eine Halbwertszeit von etwa drei Tagen. Auf diese Weise wird die Information über die aufgenommenen Antigene konserviert, und steht nun bereit, um von antgenspezifischen T-Zellen „gelesen“ zu werden. Ein „Transport von Antigenen“ durch DCs meint deshalb die „Konservierung“ der Antigeninformation in Form von prozessiertem und an MHC-I und -II gebundenem Antigen.

Der CD40L wird hingegen nicht auf der Zelloberfläche von T-Gedächtniszellen exprimiert. T-Gedächtniszellen brauchen bei einem zweiten Kontakt mit demselben Antigen aber trotzdem nicht von dendritischen Zellen aktiviert zu werden, da ihr Aktivierungspotential gegenüber naiven T-Zellen niedriger liegt. Sie

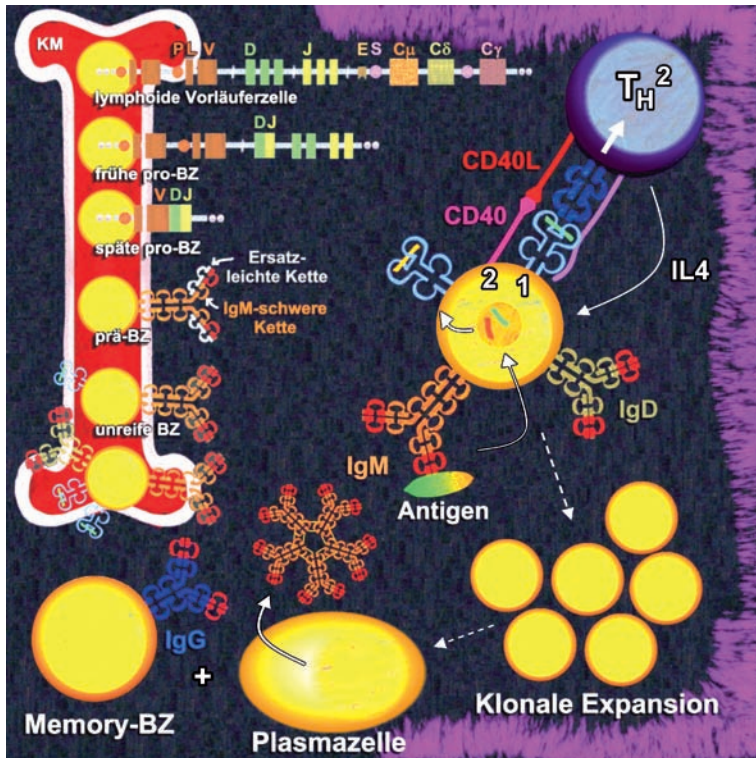


Abb. 4.3 B-Zell Aktivierung. Nachdem eine B-Zelle das Knochenmark verlassen hat, patrouilliert sie zwischen Blut und Lymphe. Hier hat sie Gelegenheit, über ihren B-Zell Rezeptor Antigene aufzunehmen und im weiteren Verlauf Peptide dieser Antigene im Verbund mit MHC-II auf ihrer Zelloberfläche zu präsentieren. Trifft sie nun in lymphatischen Organen (z.B. Lymphknoten) auf eine aktivierte CD4⁺ T-Zelle, die mit ihrem T-Zell Rezeptor spezifisch an den MHC-II/Peptid-Komplex bindet, so wird die B-Zelle durch die T-Zelle aktiviert. Hierfür benötigt die B-Zelle zwei Signale: das erste Signal bekommt sie über die Bindung des TCR an ihren MHC-II/Peptid Komplex; das zweite Signal ist ein kostimulatorisches Signal, das ihr die T-Zelle durch die Bindung des CD40L an CD40 gibt. Dieses Signal führt dazu, dass B7 auf der B-Zelle verstärkt exprimiert wird. Dadurch stellt die B-Zelle genügend B7 bereit, um Gedächtnis T-Zellen aktivieren zu können. Gedächtnis T-Zellen exprimieren keinen CD40L. Durch die Bindung von CD28 an B7 wird die Expression des CD40L in T-Gedächtniszellen erneut induziert. Nachdem die B-Zelle das kostimulatorische Signal (CD40L-CD40) erhalten hat, tritt sie in die klonale Expansion ein. Es entstehen Antikörper produzierende Plasmazellen und B-Gedächtniszellen. Auf der T-Zell Seite führt die Bindung des CD40L zu einer Produktion von Cytokinen, die zu einem Klassenwechsel beitragen können



<http://www.springer.com/978-3-540-72568-8>

Immunbiologie

Eine Einführung

Neumann, J.

2008, X, 286 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-72568-8