

LEHRBUCH

Barbara Bröker
Christine Schütt
Bernhard Fleischer

Grundwissen Immunologie

4. Auflage



Springer Spektrum

Grundwissen Immunologie

Barbara Bröker
Christine Schütt
Bernhard Fleischer

Grundwissen Immunologie

4. Auflage



Springer Spektrum

Barbara Bröker
Abteilung Immunologie
Universität Greifswald
Greifswald, Deutschland

Christine Schütt
Universität Greifswald
Greifswald, Deutschland

Bernhard Fleischer
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Hamburg, Deutschland

ISBN 978-3-662-58329-6 ISBN 978-3-662-58330-2 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-58330-2>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Spektrum

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2006, 2009, 2011, 2019

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Sarah Koch
Zeichnungen: VISUV, Greifswald

Springer Spektrum ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

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 Hämopoetin-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

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

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	Hyperimmunseren und monoklonale Antikörper	252
22.3.2	Immunglobulinsubstitution	252

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	In vitro-Methoden	265
24.1	Quantitative Immunpräzipitation	267
24.2	Agglutinationstests	267
24.3	Gewinnung spezifischer Antisera	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	Phagozytasetest und oxidativer Burst	282
24.16	Zytotoxizitätstests	283
24.17	HLA-Typisierung	284

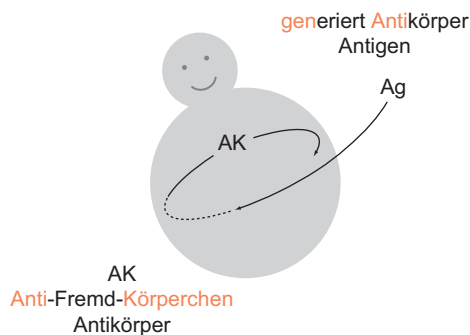
24.18	Hybridisierungstechnologien	285
24.18.1	PCR.....	285
24.18.2	RT-PCR	287
24.18.3	Quantitative <i>real-time</i> -PCR (qPCR).....	287
24.18.4	Southern-Blot und Restriktionsanalyse	287
24.18.5	Northern-Blot.....	289
24.18.6	<i>In situ</i> -Hybridisierung	290
24.18.7	<i>Small interfering</i> RNA (siRNA).....	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

Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung

Das Wort *immunis* steht für „frei sein von“. Politiker im alten Rom (und auch heute) verschafften sich diese vorteilhafte Situation. Wir benutzen den Begriff für Unverletzlichkeit und Unantastbarkeit. Eine Immunität im biologischen Sinne war ursprünglich ein Erfahrungswert, erst später entwickelten Gelehrte daraus ein Fachgebiet. Dieses Wissen verdanken wir Voltaire, der 1733 beschrieb, dass die alten Chinesen im 15. Jahrhundert den Schorf von Pocken zerrieben und wie Schnupftabak aufsoßen – aus der überlieferten Beobachtung heraus, dass diese Prozedur offenbar gegen eine Infektion schützte. Dieses nicht ganz ungefährliche Verfahren änderten Bauern in England durch die Verwendung von Kuhpocken ab. Benjamin Jesty aus Dorsetshire ging in die Geschichte ein. Er probierte 1774 den Einsatz von Kuhpockenmaterial (*vaccinus*: von der Kuh) mutig aus – an seiner Frau. Erst zweihundert Jahre später, am 9. Dezember 1976, erklärte die WHO die Pocken für ausgerottet.

Das Treiben der Bauern damals wurde von einem Landarzt registriert, der mit seiner Beschreibung dieser Vakzinierung (*reaction of immunity*) berühmt wurde: Edward Jenner. Den experimentellen Beleg für die Wirksamkeit einer solchen aktiven Immunisierung erbrachte 1885 Louis Pasteur in Paris. Durch ein Versehen beobachtete er, dass vergessene, durch langes Liegenbleiben abgeschwächte Hühnercholeraabakterien ebenfalls einen Impfeffekt haben, d. h. Hühner gegenüber virulenten Erregern schützen. Selbst totes Erregermaterial vermag nach Applikation im geimpften (wir verwenden bis heute den Ausdruck vakzinieren) Organismus innerhalb von zwei Wochen eine Veränderung hervorzurufen, die die Unantastbarkeit, die Immunität, ausmacht.

Eine Impfung ist spezifisch für einen Erreger. Eine Substanz, die eine spezifische Immunität induzieren kann, nannte man Antigen (■ Abb. 1).




■ **Abb. 1** Substanzen, die eine spezifische Immunantwort induzieren können, nennt man Antigene. Vor 100 Jahren war die Bildung spezifischer Antikörper, die mit dem Antigen reagieren können, als Ausdruck einer Immunreaktion bekannt.


Solches Wissen zu verbreiten, war damals äußerst schwierig. Marktplätze waren Orte wissenschaftlicher Demonstrationen. Pasteur zeigte an sechs Kühen, einer Ziege und 24 Schafen seinem interessierten Publikum sehr drastisch auf dem Marktplatz von Poilly le Fort den unterschiedlichen Ausgang einer Milzbrandinfektion bei ungeimpften und geimpften Tieren.

Eine Immunität nach einer überstandenen Infektion oder – viel bequemer – nach einer Impfung schützt das Individuum vor dem Ausbruch der Infektionskrankheit. Die Definition von *immunis* bezieht sich also auf Infektionen. Aber auch nicht infektiöse körperfremde Substanzen können eine Immunreaktion auslösen.

Robert Koch fand 15 Jahre nach Pasteur einen weiteren experimentellen Beleg für diesen erworbenen Zustand der Immunität. Nur geimpfte Tiere reagierten nach einigen Tagen mit einer Rötung und Schwellung an der Einstichstelle, wenn das entsprechende Antigen in die Haut gespritzt wurde. Diese Hautreaktion ist hoch spezifisch für das Antigen und wird noch heute z. B. als Tuberkulintest benutzt. Das Wirkprinzip dieses Tests konnte allerdings nicht mehr zu Lebzeiten von Robert Koch aufgeklärt werden. Wir werden diesem Test unter dem Begriff „Hauttest vom verzögerten Typ“ bei der Abhandlung der „zellulären Immunität“ wieder begegnen.

Auf der Suche nach dem biologischen Prinzip einer Immunantwort fand man im Serum Stoffe, sog. Antikörper, die eine spezifische Bindung mit dem Antigen eingehen. Diese „Körperchen“ tragen ihren Namen zu Unrecht. Es sind keine Partikel, sondern Eiweißmoleküle (Proteine).

Spätestens hier gilt es sicherzustellen, dass zwei Begriffe nicht verwechselt werden: Antigen und Antikörper. Die Wortentstehung ist in  Abb. 1 erklärt. Nach einer Impfung mit einem Antigen finden sich im Serum Antikörper, die an das Antigen binden können. Das komplette Serum nennt man Antiserum. Dabei machte Paul Ehrlich eine wesentliche Entdeckung: Er fand heraus, dass Antiserum ganz offensichtlich eine Mischung von verschiedenen Antikörperspezifitäten enthalten. Immunisierte er Kaninchen mit roten Blutkörperchen von Rindern, konnte er einen Teil der Antikörper durch Bindung an Ziegenerythrozyten aus dem gebildeten Antiserum entfernen, ohne die Reaktivität gegen Rindererythrozyten zu verlieren. Seren von nicht immunisierten Tieren reagierten weder mit Rinder- noch mit Ziegenzellen. Paul Ehrlich zeigte auch, dass die Antiseren Rindererythrozyten lysieren konnten. Im ersten Kapitel werden wir sehen, dass Antikörper selbst nicht zytotoxisch wirken, sondern komplementäre Serumfaktoren im Antiserum nach spezifischer Antikörperbindung für diese Effekte nötig sind. Kurz danach fand man auch, dass tierische Antiseren vor der biologischen Wirkung von toxischen Antigenen, wie z. B. Diphtherietoxin, Tetanustoxin oder Bienengift schützen.

Antiseren wurden an der Wende zum 20. Jahrhundert zu modernen Therapeutika. Emil von Behring erprobte die passive Übertragung der Immunität an Patienten. Der Patient generierte keine Immunantwort, sondern erhielt fertige Produkte (Antikörper) aus einem anderen Organismus. Ausgehend von Tierversuchen zur Erzeugung von Immunität entwickelte Behring ein Antiserum gegen Diphtherie, wofür er 1901 den ersten Nobelpreis für Medizin erhielt ( Tab. 1). Er war es, der den Begriff Antikörper prägte,

■ **Tab. 1** Meilensteine immunologischer Forschung

15. Jahrhundert	China	Schnüffeln von Pockenschorf schützt vor Erkrankung
1774	Bauer Benjamin Jesty	Kuhpockenvakzinierung
1798	Landarzt Edward Jenner	Erstbeschreibung der „Reaktion der Immunität“
1882	Elie Metschnikoff, 1908 ^a	Mechanismen der Phagozytose
1885	Louis Pasteur	Tollwutvakzinierung
1890	Robert Koch, 1905 ^a	Tuberkulinreaktion
1890	Emil von Behring, 1901 ^a	Antitoxine, passive Immunisierung
1898	Paul Ehrlich, 1908 ^a	Theorien der Antikörperbildung
1898	Jules Bordet, 1919 ^a	Mechanismen der komplementvermittelten Zellyse
1901	Karl Landsteiner, 1930 ^a	Entdeckung der Blutgruppen
1902	Charles Richet, 1913 ^a	Entdeckung der Anaphylaxie
1903	Clemens von Pirquet	Mechanismus der Serumkrankheit
1911	Leonard Noon	Hyposensibilisierung bei Allergien
1921	James L. Gowans	<i>cell-mediated immunity</i> (CMI)
1932	Hans Selye	Entdeckung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse; führt den Begriff „Stress“ ein
1939	Max Theiler, 1951 ^a	Impfstoff gegen Gelbfieber
1945	Robin Coombs	Herstellung von Anti-Immunglobulin-Antikörpern, Coombs-Tests
1945	Alexander S. Wiener Harry Wallenstein	Rh-Prophylaxe
1946	Merill Chase	Orale Toleranz
1948	Philip S. Hench, 1950 ^a Edward C. Kendall, 1950 ^a	Cortisolbehandlung bei Rheumatoidarthritis
1950	Daniel Bovet, 1957 ^a	Entwicklung von Antihistaminika
1951	Michael Heidelberger	Quantitative Immunchemie
1952	Ogden Bruton	Erstbeschreibung einer Agammaglobulinämie als genetischer Effekt
1955	Frank MacFarlane Burnet, 1960 ^a	Klonale Selektionstheorie
1955	Peter Medawar, 1960 ^a	Toleranz
1955	Niels Jerne, 1984 ^a	Idiotypische Netzwerktheorie
1957	Gertrude B. Elion 1988 ^a George H. Hitchings, 1988 ^a	Entwicklung von Immunsuppressiva
1957	Deborah Doniach Ernest Witebsky	Entdeckung von Autoantikörpern

(Fortsetzung)

■ Tab. 1 (Fortsetzung)

1958	Jean Dausset, 1981 ^a	<i>major histocompatibility complex</i> (MHC)
1959	Rosalyn Yalow, 1977 ^a	Radioimmunassay zum Peptidnachweis
1961	Joseph E. Murray, 1990 ^a	Beiträge zur allogenen Nierentransplantation
1962	Rodney Porter, 1972 ^a	Peptidstruktur der Antikörper
1963	Gerald Edelman, 1972 ^a	Erste komplette Antikörpersequenz
1965	Baruj Benacerraf, 1980 ^a	Entdeckung der <i>immune response genes</i>
1967	Christiaan Barnard	Erste Herztransplantation
1969	E. Donall Thomas, 1990 ^a	Erste Knochenmarktransplantation
1970	George Snell, 1980 ^a	Genetik des MHC
1973	Peter Doherty, 1996 ^a Rolf Zinkernagel, 1996 ^a	MHC-Restriktion der Antigenerkennung durch T-Zellen
1973	Ralph M. Steinman, 2011 ^a	Dendritische Zellen
1975	Georges Köhler, 1984 ^a Cesar Milstein, 1984 ^a	Hybridomtechnik zur Herstellung monoklonaler Antikörper
1976	Susumo Tonegawa, 1987 ^a	Antikörperdiversität durch somatische Rekombination
1984	Edward Blalock	Immunsystem als „sechster Sinn“ (Neuroimmunoendokrinologie)
1984	Harald zur Hausen, 2008 ^a	Impfung gegen virusinduzierte Tumoren
1985	^b	Erstzulassung eines monoklonalen Antikörpers für die Therapie
1986	Timothy R. Mosman	T _H 1-T _H 2-Subpopulationen
1989	Mario R. Capecchi, 2007 ^a Martin J. Evans, 2007 ^a Oliver Smithies, 2007 ^a	Knock-out-Mäuse
1989	Charles A. Janeway	Konzept der Mustererkennung durch das innate Immunsystem
1995/2003	Shimon Sakaguchi	Fop3 ⁺ regulatorische T-Zellen
1996	Jules A. Hoffmann, 2011 ^a	Funktion von Toll in <i>Drosophila</i>
1998	Bruce A. Beutler, 2011 ^a	Toll-like-Rezeptor 4
1998	Polly Matzinger	<i>danger</i> -Modell
1998	Gert Riethmüller	Postoperative, passive Anti-Tumor-Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern
1998	^b	Erste klinische Studie zur Tumorstimmung

(Fortsetzung)

■ Tab. 1 (Fortsetzung)

2001	^b	Regulatorische T-Zellen (Treg)
2002	Gregory P. Winter, 2018 ^a	Gerichtete molekulare Evolution von Antikörpern
2006	^b	T _H 17-Zellen
2011	James P. Allison, 2018 ^a	Anti-CTLA-4 als <i>Checkpoint</i> -Inhibitor für die Tumorthherapie (Klinische Zulassung)
2015	Tasuku Honjo, 2018 ^a	Anti-PD-1 als <i>Checkpoint</i> -Inhibitor für die Tumorthherapie (Klinische Zulassung)

^aVerleihung des Nobelpreises^bHeutzutage arbeiten oft mehrere Arbeitsgruppen zeitgleich an einem Problem

als er die Wirkung der „Antitoxine“ studierte, die im Blut eines Tieres nach Impfung erschienen. Im Gegensatz zur aktiven Immunisierung, die langfristig schützt, bietet eine solche Antikörpergabe nur vorübergehenden Schutz. Wir nennen diese Behandlung passive Immunisierung. Die Dauer dieses Schutzes hängt von der Verfügbarkeit der gespritzten Proteine, der sog. Halbwertszeit, ab. Diese beträgt für Antikörper in der Regel ca. drei Wochen. Sehr früh lernte man aber, dass eine Behandlung mit tierischen Antiseren nicht nur prophylaktisch (schützend), sondern auch anaphylaktisch wirken kann. Anaphylaxie ist das Gegenteil von Prophylaxie. Die Patienten, die wiederholte Gaben von tierischen Antiseren aus der gleichen Spezies erhielten, reagierten nämlich mit Kreislaufkollaps und Schockzuständen, denen wir unter dem Thema der „pathogenen Immunreaktionen“ später wieder begegnen. Die Erklärung ist, retrospektiv betrachtet, einfach: Proteine verschiedener Spezies weisen speziesspezifische molekulare Unterschiede auf. Deshalb werden Proteine einer fremden Spezies vom Immunsystem als fremd erkannt. Für das Immunsystem des Menschen sind also Pferdeantikörper gegen Diphtherietoxin fremde Antigene und lösen eine Antikörperantwort aus. Jetzt wird klar, warum ■ Abb. 1 für das Verständnis der Immunologie so elementar ist. Und noch etwas ergibt sich aus der Beobachtung der anaphylaktischen Reaktionen: Eine Immunantwort kann auch zum Nachteil eines Individuums ausgehen. Sie kann verschiedene Qualitäten besitzen und verschiedene Ausmaße annehmen. Diese Erkenntnisse spielen heute eine große Rolle bei der Erforschung aller Funktionen des Immunsystems, die in diesem Kompendium vorgestellt werden, und die weit über die Abwehr von Infektionen hinausgehen.

Bereits an dieser Stelle kann vorweggenommen werden, dass wir noch weit davon entfernt sind, alles verstehen zu können. Wir können z. B. bei einer Autoimmunerkrankung nicht die verloren gegangene Selbsttoleranz wiederherstellen oder etwa Allergien kausal therapieren. Aber zurück in die Zeit vor 100 Jahren. Emil von Behring erhielt den Nobelpreis, und bis in die 50er-Jahre stand die humorale Immunität im Mittelpunkt des Interesses. Es war die Zeit der molekularen Strukturaufklärung der Antikörper. Antikörper wurden zu Handwerkszeugen der Immunologen. Zwei wegweisende Forschungsergebnisse wurden zu Meilensteinen:

Susumu Tonegawa beantwortete am Basel Institute of Immunology die Frage, wie die enorme Vielfalt der spezifischen Antikörpermoleküle entsteht. Sie wird nämlich nicht durch das Antigen induziert, sondern – mehr oder weniger wie im Lotto – per Zufall durch somatisches Genrearrangement generiert.

Georges Köhler und Cesar Milstein benutzten eine Methode, die sie keineswegs erfanden, sondern „lediglich“ für ihre Anwendung modifizierten, um monoklonale Antikörper herzustellen.

Beide Leistungen wurden ebenfalls mit Nobelpreisen honoriert (■ Tab. 1). Die Hybridomtechnik zur Herstellung monoklonaler Antikörper ist so genial einfach, dass sich viele Immunologen hinterher fragten, warum sie nicht viel früher selbst auf diese Idee gekommen waren. Hier funkelt die Spannung wissenschaftlichen Arbeitens auf, die die Genialität Einzelner offenbart. Wer könnte schon von sich behaupten, wie Louis Pasteur gehandelt zu haben und nach der Sommerpause die versehentlich liegengelassenen Bakterienkulturen neugierig in ein Experiment zu nehmen, wie oben beschrieben. Die meisten hätten die Kulturschälchen entsorgt. Überhaupt ist die Geschichte der Immunologie spannend wie ein Krimi („The making of a modern science“ Gallagher RB, Salvatore G, Nossal GJV, Academic Press 1995).

Es dauerte lange, bis herausgefunden wurde, dass Immunität im Tierexperiment auch durch Milzzellen übertragbar ist. Dabei spielten Antikörper nachweislich keine Rolle. Dieser Zelltransfer vermittelt ungeimpften Tieren einen langfristigen Schutz, wenn die Zellen aus geimpften Tieren stammen, die genug Zeit hatten (ca. 14 Tage), eine spezifische Immunantwort zu etablieren. Das heißt im Klartext: Lymphozyten sind die Träger der erworbenen Immunität. Diese Erkenntnis war die Geburtsstunde der zellulären Immunität, die der lang erforschten humoralen Immunität, die sich auf Wirkungen von Proteinen (Antikörpern) bezog, gegenübergestellt wurde. Obwohl schnell klar wurde, dass die humorale Immunität auch von speziellen Lymphozyten (den Produzenten der Antikörper) geleistet wird, wird diese Zweiteilung bis heute benutzt.

Lymphozyten müssen also die Fähigkeit besitzen, Antigene spezifisch über Antigenrezeptoren zu erkennen. Es musste geklärt werden, worin diese Qualität einer spezifischen Immunität besteht und warum es so lange dauert, bis sie etabliert ist.

Daraus erwächst die brennende Frage, was denn eigentlich bis zur Etablierung der spezifischen Infektabwehr in einem nicht immunisierten (naiven) Organismus passiert. Über der Faszination der exquisiten Spezifität der Immunantwort, die von Lymphozyten getragen wird, sind die einfachen Fresszellen, die z. B. bakterielle Infektionserreger „abräumen“ und ganz offensichtlich diese zeitliche Lücke schließen, wenig beachtet worden. Es handelt sich um die Phagozyten, z. B. Neutrophile oder Makrophagen. Diese Zellen sind immer zum Fressen bereit und werden zum innaten (oder „angeborenen“) Immunsystem gerechnet. Bereits 1872 hat Elie Metschnikoff den Mechanismus der Phagozytose im Mikroskop beobachtet. Dieses phylogenetisch ältere Abwehrsystem sorgt dafür, dass ein Organismus sofort reagieren kann – ohne den Luxus eines

riesigen Repertoires an Antigenrezeptoren und ohne Adaptationsphase. Dabei blieb die spannende Frage, wie diese Straßenfeger-Leukozyten (*scavenger leukocytes*) die Infektionserreger eigentlich wahrnehmen, sehr lange unbeantwortet. Erst vor zwanzig Jahren durchschaute man das geniale Prinzip der Erkennung von molekularen Mustern auf Pathogenen. Toll-like-Rezeptoren wurden durch vergleichende Analysen mit Genen der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) entdeckt. Bezeichnenderweise steht Toll für „irre“. Mit verschiedenen Mustererkennungsrezeptoren unterscheiden Zellen der innatens Abwehr die Art der Gefahr und instruieren das adaptive Immunsystem, eine passende Antwort zu generieren.

Inzwischen haben wir eine gute Vorstellung von den Kommunikationswegen der Immunzellen untereinander und mit anderen Zellen im Organismus. Andererseits sind viele Fragen noch offen, denn das Immunsystem ist hoch integriert, und Untersuchungen einzelner Reaktionen fügen sich nicht von allein zu einem Gesamtbild. Um die komplexen Zusammenhänge zu entschlüsseln, müssen verschiedene Methoden kombiniert werden, zum Beispiel Zellkulturen, molekulare Analysen, epidemiologische Untersuchungen und Studien im lebenden Organismus. Tierversuche sind leider unverzichtbar, gerade wenn es darum geht, therapeutisch in das Immunsystem einzugreifen. Hierbei wurden in den letzten zwanzig Jahren entscheidende Fortschritte erzielt. Der Nobelpreis des Jahres 2018 für die immunologische Tumorbildung unterstreicht exemplarisch die Bedeutung der immunologischen Erkenntnisse für die Medizin.

Barbara Bröker, Christine Schütt und Bernhard Fleischer

P.S. Wir widmen dieses kleine Buch unseren Studentinnen und Studenten, die uns durch ihr Interesse inspirieren. Für die vierte Auflage haben wir es gründlich überarbeitet und bedanken uns sehr herzlich für die Begleitung durch Frau Dr. Sarah Koch vom Springer-Verlag. Wir bedanken uns auch bei Susann Mainka und Steffen Friedl von der Firma Visuv, die unsere Skizzen in die minimalistischen Grafiken umgesetzt haben, und bei Kilian Wietschel für die kritische Durchsicht.

Abkürzungsverzeichnis

Abl	abgeleitet von Abelson-Leukämie-Virus (Tyrosinkinase)	Cas	CRISPR-associated
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide	CCP	complement control protein
ACTH	adrenokortikotropes Hormon	CD	cluster of differentiation und auch cluster determinant
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity, antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität	cdiAMP	(cyclic) zyklisches di-Adenosin-Monophosphat
Ag	Antigen	cDNA	complementary DNA
AIDS	acquired immune deficiency syndrome	CDR	complementarity determining region
AIRE	autoimmune regulator	CFSE	5,6-Carboxyfluorescein-diacetat-succinimidylester; ein häufig verwendeter fluoreszierender Vitalfarbstoff
AIT	Allergen-spezifische Immuntherapie	cGAMP	(cyclic) zyklisches Guanosin-Adenin-Monophosphat
AK	Antikörper	cGAS	(cyclic) zyklische Guanosin-Adenin-Synthase
ALL	akute lymphatische Leukämie	C_H	konstante Domäne der schweren Ig-Kette
AMP	antimikrobielles Peptid oder Adenosinmonophosphat	CHO-Zellen	chinese hamster ovary cells
AMPK	AMP-Kinase	C_L	konstante Domäne der leichten Ig-Kette
Apaf	apoptosis-activating factor; apoptoseaktivierender Faktor	CLIP	class II-associated invariant chain peptide
APC	antigen-presenting cell; antigenpräsentierende Zelle	CLL	chronisch-lymphatische Leukämie
APP	Akute-Phase-Protein	CMI	cell-mediated immunity
ART	Anti-retrovirale Therapie	CMV	Cytomegalievirus
ATM	atomic force microscopy, Rasterkraftmikroskopie	COX	Cyclooxygenase
BALT	bronchus-associated lymphoid tissue	CpG	Cytosin-phospho-Guanin (Sequenzmotiv typisch für bakterielle DNA)
BCG	Bacillus Calmette-Guérin (attenuierter Stamm von <i>Mycobacterium bovis</i>)	CR	Komplementrezeptor
BCR	B cell receptor; B-Zell-Rezeptor	Cre	causing recombination, Rekombinase
BM	bone marrow; Knochenmark	CRF	corticotropin-releasing factor
Breg	regulatorische B-Zelle	CRISPR	clustered regularly interspaced short palindromic repeats
BTLA	B- and T-lymphocyte attenuator	CRP	C-reaktives Protein
c	cellular	CsA	Cyclosporin A
C	Komplementfaktor	CTL	cytotoxic T lymphocyte
CAD	caspase-activated DNase	CTLA	cytotoxic T lymphocyte activation-associated protein
CAR	chimeric antigen receptor	CU	Colitis ulcerosa
CARD	caspase-recruitment domain		

D	<i>diversity</i>		<i>interleukin 1β-converting enzyme</i> (älterer Name für Caspase 8)
DAF	<i>decay accelerating factor</i>		
DAMP	<i>damage-associated molecular pattern</i>	FLIP	<i>FLICE-inhibitory protein</i> (Caspase-8-Inhibitor)
DC	<i>dendritic cell, dendritische Zelle</i>	FoxP3	<i>forkhead box P3</i> (Transkriptionsfaktor)
DcR	<i>decoy receptor</i>	FPR	Formylpeptid-Rezeptor
DC-SIGN	<i>dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin</i>	FSC	<i>forward scattering</i>
DD	<i>death domain</i>	F&Z	Fakten und Zahlen (Tabellen im Anhang)
DED	<i>death effector domain</i>	Fyn	<i>fibroblast yes-related non-receptor kinase</i>
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung		
dsRNA	doppelsträngige RNA (typisch für Viren)	GALT	<i>gut-associated lymphatic tissue</i>
		GAP	<i>GTPase-activating protein</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus	GC	<i>germinal centre, Keimzentrum</i>
ECF	<i>eosinophil chemotactic factor</i>	G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
ECM	extrazelluläre Matrix	GEF	<i>guanine nucleotide exchange factor</i>
ECP	<i>eosinophil cationic protein</i>	GEM	<i>glycosphingolipid-enriched microdomain</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>	GFP	<i>green fluorescent protein</i>
Eo	eosinophiler Granulozyt	GM-CSF	Granulozyten/Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor
Ery	Erythrozyt		
ES	embryonale Stammzelle	GPI	Glykosylphosphatidylinositol
		GPI-Anker	Glykosylphosphatidylinositol-Anker
Fab	<i>fragment of antigen binding</i>	GPT	Gigapartikel; 10 ⁹ Partikel
FACS	<i>fluorescence activated cell sorter, Laborjargon für Durchflusszytometer</i>	GvHD	<i>graft-versus-host disease</i> („Transplantat gegen den Wirt“-Reaktion)
FADD	<i>Fas-associated adapter protein containing death domains</i>	GvLR	<i>graft-versus-leukaemia reaction</i> („Transplantat gegen die Leukämie“-Reaktion)
Fas	CD95	GWAS	genomweite Assoziationsstudie
Fc	<i>constant fragment</i> eines Antikörpers	H₂O₂	Wasserstoffperoxid
FcαR	Rezeptor für den konstanten Teil (Fc) von IgA	HCMV	humanes Cytomegalievirus
FcγR	Rezeptor für den konstanten Teil (Fc) von IgG	HEV	<i>high endothelial venule</i> , Venole mit kubischem Endothel
FcϵR	Rezeptor für den konstanten Teil (Fc) von IgE	HGPRT	Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase
FcRn	neonataler IgG-Transportrezeptor	HIB	<i>Haemophilus influenzae</i> B
FDC	<i>follicular dendritic cell; follikuläre dendritische Zelle</i>	HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>	HLA	<i>human leukocyte antigen</i>
FITC	Fluoresceinisothiocyanat (ein Fluoreszenzfarbstoff)	HPV	humanes Papillomvirus
FLICE	<i>Fas-associated death domain protein like</i>	HSP	<i>heat shock protein</i>

i. c.	<i>intracellular</i>	LFA	<i>leukocyte function-associated antigen</i>
ICAD	<i>inhibitor of caspase-activated DNase</i>	LIF	<i>leukaemia inhibitory factor</i>
ICAM	<i>intercellular adhesion molecule</i>	loxP	<i>locus of X-ing-(crossing-)over in phage P1</i>
ICOS	<i>inducible co-stimulator</i>	LPS	<i>Lipopolysaccharid</i>
iDC	<i>immature DC, unreife DC</i>	LRR	<i>leucine-rich repeat</i>
IDDM	<i>insulinabhängiger Diabetes mellitus</i>	LT	<i>Leukotrien</i>
IDO	<i>Indolamin 2,3-dioxygenase</i>	LTT	<i>Lymphozytentransformationstest</i>
IEL	<i>intraepithelialer Lymphozyt</i>	MAdCAM	<i>mucosal addressin cell adhesion molecule</i>
IFN	<i>Interferon</i>	MAIT	<i>mucosa-associated invariant T cell</i>
IFNAR	<i>IFNα-Rezeptor</i>	MALT	<i>mucosa-associated lymphatic tissue</i>
Ig	<i>Immunglobulin</i>	MAMP	<i>microbe-associated molecular pattern</i>
IGF	<i>interferon-γ-inducing factor</i>	MAP-Kinase	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
IK	<i>Immunkomplex</i>	MASP	<i>MBL-assoziierte Serinprotease</i>
IKB	<i>Inhibitor of NFκB</i>	MBP	<i>major basic protein (eosinophile Granulozyten) oder myelin basic protein (ZNS)</i>
IKK	<i>IKB-Kinase</i>	MBL	<i>mannanbindendes Lektin</i>
IL	<i>Interleukin</i>	MC	<i>Morbus Crohn</i>
IL1Ra	<i>IL1-Rezeptor-Antagonist</i>	MCP	<i>membrane cofactor of proteolysis</i>
ILC	<i>innate lymphoid cell</i>	MCP1	<i>macrophage chemoattractant protein 1</i>
iNKT	<i>invariante NKT-Zelle</i>	MD2	<i>myeloid differentiation antigen 2</i>
iNOS	<i>induzierbare Stickoxidsynthetase</i>	mDC	<i>myeloide dendritische Zelle</i>
IP₃	<i>Inositoltrisphosphat</i>	MDSC	<i>myeloid-derived suppressor cell</i>
IPEX	<i>Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome</i>	Mϕ	<i>Makrophage</i>
IRAK	<i>IL1-receptor-associated kinase</i>	MHC	<i>major histocompatibility complex; Haupthistokompatibilitätskomplex</i>
IRF	<i>interferon-regulatory factor</i>	MIP	<i>macrophage inflammatory cytokine</i>
ITAM	<i>immunoreceptor tyrosine-based activation motif</i>	moAK	<i>monoklonaler Antikörper</i>
ITIM	<i>immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif</i>	MOG	<i>myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>
J	<i>joining</i>	MRI	<i>magnetic resonance imaging; Magnetresonanztomographie</i>
JAK	<i>Januskinase</i>	mRNA	<i>messenger-Ribonukleinsäure</i>
J-Kette	<i>joining-Kette, verbindet Ig-Monomere</i>	MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
KIR	<i>killer cell immunoglobulin-like receptors</i>	mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
L	<i>Ligand</i>	MyD88	<i>myeloleukaemic differentiation factor</i>
LBP	<i>lipopolysaccharidbindendes Protein</i>	NADPH	<i>Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat</i>
LC	<i>Langerhans-Zelle</i>	neo	<i>Neomycinresistenzgen</i>
Lck	<i>lymphocyte kinase</i>		
LDH	<i>Laktatdehydrogenase</i>		

NFAT	<i>nuclear factor of activated T cells</i>	qPCR	quantitative PCR (<i>real-time</i> -PCR)
NFκB	<i>nuclear factor κ of B cells</i> (ubiquitärer Transkriptionsfaktor)	R	Rezeptor
NK-Zelle	natürliche Killerzelle	Rag	<i>recombination activating gene</i>
NLR	<i>NOD-like receptor</i>	Ras	abgeleitet von <i>rat sarcoma</i>
NOD	<i>nucleotide-binding oligomerization domain</i>	RIG-I	<i>retinoic acid inducible gene I</i>
NSAID	<i>non-steroidal anti-inflammatory drug</i>	RISC	<i>RNA-induced silencing complex</i>
		RNAseq	RNA-Sequenzierung
		ROS	<i>reactive oxygen species</i>
O₂	Sauerstoff	RSV	<i>respiratory syncytial virus</i>
O₂⁻	Superoxidanion	RT-PCR	in diesem Buch stets <i>reverse transcriptase</i> PCR, in der Literatur sonst manchmal auch <i>real-time</i> PCR
OH⁻	Hydroxylradikal		
ori	<i>origin of replication</i>		
P	<i>platelet</i> ; Thrombozyt	s	<i>soluble</i> ; löslich
PAF	<i>platelet activating factor</i>	SAG	Superantigen
PAG	<i>phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains</i>	SARS	<i>severe acute respiratory syndrome</i>
PAMP	<i>pathogen-associated molecular pattern</i> ; pathogenassoziiertes molekulares Muster	sCD95L	<i>soluble CD95 ligand</i>
PAR	proteaseaktivierbare Rezeptoren	SCFA	<i>short chain fatty acid</i> ; kurzkettige Fettsäure
PCR	<i>polymerase chain reaction</i> ; Polymerase-Kettenreaktion	SDS-PAGE	<i>sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis</i>
PD	<i>programmed cell death</i>	SEA	<i>staphylococcal enterotoxin A</i>
pDC	plasmazytoide dendritische Zelle	sgRNA	single guide RNA
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>	SH	<i>Src homology</i>
PERV	<i>porcine endogenous retrovirus</i> ; endogenes Retrovirus im Schwein	SHP	<i>src homology2 domain-containing phosphatase</i>
PEP	Post-Expositions-Prophylaxe (bei möglichem HIV-Kontakt)	siRNA	<i>small interfering RNA</i>
PI	Phosphoinositol	SIT	(Allergen)-spezifische Immuntherapie
PIR	<i>paired Ig-like receptors</i>	SIV	<i>simian immunodeficiency virus</i>
PKC	Proteinkinase C	SMAC	<i>supramolecular activation cluster</i>
PLC	Phospholipase C	SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
PNAD	<i>peripheral node addressin</i>	SOCS	<i>suppressor of cytokine signalling</i>
PP	Peyer'sche Plaques	Sos	<i>son of sevenless</i> (nach einer Mutation in <i>Drosophila melanogaster</i>)
PrEP	Prä-Expositions-Prophylaxe (bei möglicher HIV-Exposition)	Src	<i>sarcoma-associated kinase</i>
PRR	<i>pattern recognition receptor</i> ; Mustererkennungszrezeptor	SRL	Sirolimus (Rapamycin)
PS	Phosphatidylserin	SSC	<i>side scattering</i>
PTB	<i>phosphotyrosine-binding</i>	STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
PTK	<i>protein tyrosine kinase</i>	STING	<i>stimulator of interferon genes</i>
pTreg	periphere Treg	T1D	Diabetes Typ 1
		TAP	<i>transporter associated with antigen processing</i>

Abkürzungsverzeichnis

TBSM	<i>tyrosine-based signalling motif</i>	TSLP	<i>thymic stromal lymphopoietin</i>
TCA	<i>tricarmonic acid, Trikarbonsäure</i>	TSS	toxisches Schock-Syndrom
T_{CM}	<i>central memory T cells</i>	TSST-1	<i>toxic shock syndrome toxin-1</i>
TCR	<i>T cell receptor, T-Zell-Rezeptor</i>	tTreg	thymische Treg
Teff	<i>effector T cells</i>	TX	Thromboxan
T_{EM}	<i>effector memory T cells</i>	v	<i>viral</i>
T_{FH}	<i>follicular helper T cells</i>	VEGF	<i>vascular endothelial cell growth factor</i>
TGF	<i>transforming growth factor</i>	V_H	variable Domäne der schweren Ig-Kette
T_H	T-Helferzellen	V_L	variable Domäne der leichten Ig-Kette
TIL	Tumor-infiltrierende Lymphozyten	VSV	<i>vesicular stomatitis virus</i>
TIR	<i>toll/IL1 -receptor domain</i>	VZV	Varicella-Zoster-Virus
TK	Thymidinkinase	WHO	<i>World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation</i>
TLR	<i>toll-like receptor</i>	Zap70	<i>ζ-associated protein of 70 kDa</i>
TNF	Tumornekrosefaktor	ZNS	Zentralnervensystem
tracrRNA	<i>trans-activating crRNA</i>		
TRAF	<i>TNF-receptor-associated factor</i>		
TRAIL	<i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>		
TRAP	Transmembran-Adapterprotein		
Treg	regulatorische T-Helferzelle		
TRL	Tacrolimus, FK506		
T_{RM}	<i>tissue resident memory T cells</i>		
TSH	thyreostimulierendes Hormon		

Das funktionierende Immunsystem

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1	Was gehört zum Immunsystem? – 3
Kapitel 2	Wie erkennen die Immunzellen ein Antigen? – 27
Kapitel 3	Was versteht man unter einer klonalen Antwort? – 47
Kapitel 4	Wie verarbeiten Immunzellen die Informationen? – 55
Kapitel 5	Welche Konsequenzen hat die Aktivierung der Immunzellen? – 67
Kapitel 6	Wie kommt eine Immunreaktion in Gang? – 83
Kapitel 7	Zurück in die Homöostase – 95
Kapitel 8	Wie funktioniert das Immungedächtnis? – 101
Kapitel 9	Wie vereinbart sich ein breites, zufällig entstandenes Antigenrezeptor-Repertoire mit immunologischer Selbsttoleranz? – 107
Kapitel 10	Wie wird eine Immunantwort koordiniert? – 115
Kapitel 11	Was passiert an den Grenzflächen? – 143



Was gehört zum Immunsystem?

- 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

1.1 Zellen und Organe des Immunsystems

Eine von 10 Zellen ist eine Immunzelle! Mit einer Masse von 2–3 kg gehört das Immunsystem also zu den großen Organen. Dies fällt aber nicht auf den ersten Blick auf, weil Immunzellen und lymphatische Gewebe im gesamten Organismus verteilt sind. Neben seiner Komplexität – da wird das Immunsystem gern mit dem zentralen Nervensystem verglichen – ist eine beeindruckende Dynamik charakteristisch für dieses System: Zellteilung und Zelltod, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen, Veränderungen durch Differenzierung sind hier nicht die Ausnahme, sondern die Regel.

Klassisch ist die Einteilung in angeborenes und adaptives Immunsystem.

1.1.1 Zellen des angeborenen Immunsystems

■ Monozyten und Makrophagen

Bereits Metschnikoff beobachtete in lebenden transparenten Wasserflöhen Fresszellen, welche diese Tierchen vor Infektionen schützen, indem sie die Infektionserreger verschlingen und verdauen. Er nannte sie Makrophagen (= große Fresser). Vorläufer der Makrophagen finden sich auch im Blut des Menschen, wo sie wegen ihres großen ungelappten Kerns als Monozyten bezeichnet werden (im Gegensatz zu den polymorphkernigen Granulozyten). Monozyten halten sich nur kurze Zeit im Blut auf, bevor sie in die Gewebe einwandern und sich dort zu Makrophagen differenzieren. In verschiedenen Geweben prägen Makrophagen verschiedene Eigenschaften aus. Gewebetypische Formen heißen in der Leber Kupffer'sche Sternzellen, im Gehirn Mikrogliazellen. Osteoklasten im Knochen und alveolare Makrophagen in der Lunge sind weitere Formen der Makrophagen. Gewebeständige Makrophagen nehmen tote Zellen sowie Reste toter Zellen und von extrazellulärer Matrix auf

und erhalten so die Homöostase der Gewebe. Da sich Makrophagen in allen Geweben befinden, gehören sie meist zu den ersten, die eingedrungene Infektionserreger erkennen. Sie nehmen diese dann in intrazelluläre Phagosomen auf, wo die Erreger nach deren Fusion mit Lysosomen abgetötet und verdaut werden. Toxische Substanzen können von Makrophagen aber auch sezerniert werden. Außerdem warnen die Zellen den Organismus durch die Sekretion von Zytokinen, Botenstoffen des Immunsystems, und setzen dadurch eine Immunantwort in Gang.

■ Polymorphkernige Granulozyten

Die polymorphkernigen Granulozyten, kurz Granulozyten, heißen so nach ihrem gelappten Kern und ihren vielen zytoplasmatischen Granula. Bereits aufgrund ihres Färbeverhaltens im Blutausstrich lassen sich drei Typen dieser kurzlebigen Zellen unterscheiden, **neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten**. Während diese Zellen in gesunden Geweben kaum anzutreffen sind, werden sie bei Infektionen im Knochenmark vermehrt gebildet und in großer Zahl an den Entzündungsherd rekrutiert. Neutrophile Granulozyten nehmen dort Infektionserreger in intrazelluläre Vesikel auf oder töten sie durch die Bildung und Freisetzung von Sauerstoffradikalen und anderen toxischen Substanzen. Selbst im Tod können Neutrophile noch wesentliche Abwehrleistungen erbringen: Sie schleudern *neutrophil extracellular traps* (NETs) aus, an denen Mikroorganismen haften und zum Teil abgetötet werden (► Abschn. 5.5.3).

Basophile und eosinophile Granulozyten, kurz: Basophile und Eosinophile, wirken vor allem durch die Sekretion toxischer Substanzen, wobei Eosinophile besonders bei der Abwehr großer Parasiten, wie z. B. Würmern, ihre Rolle spielen.

■ Mastzellen

Mastzellen, große Zellen, deren Zytoplasma „bis zum Bersten“ mit elektronendichten Granula gefüllt ist, findet man nur in

Gewebe, besonders in der Haut und in den Schleimhäuten. Wenn sie Infektionserreger erkennen oder andere Aktivierungsreize erhalten, setzen sie die toxischen Inhaltsstoffe dieser Granula innerhalb von Sekunden nach außen frei. Durch Zytokinsekretion sind sie auch in der Lage, weitere Zellen anzulocken und eine Entzündung zu starten.

■ Interdigitierende dendritische Zellen

Die interdigitierenden dendritischen Zellen werden meist nur kurz dendritische Zellen genannt (*dendritic cells*, DCs). Als unreife Zellen wandern sie aus dem Blut in die Gewebe ein und bilden dort zahlreiche zarte Verästelungen aus, denen sie ihren Namen verdanken. In der Haut werden sie Langerhans-Zellen genannt und bilden mit diesen Fortsätzen ein dichtes Netz in der Epidermis. Im Gewebe nehmen dendritische Zellen durch Makropinozytose ständig Substanzen aus ihrer Umgebung auf. Werden sie durch Infektionserreger aktiviert, hören sie auf zu pinozytieren, wandern mit dem Lymphstrom in die Lymphknoten und präsentieren dort Lymphozyten die Antigene, die sie zuletzt im Gewebe aufgenommen haben. Neben diesen myeloiden DCs kennt man auch plasmazytoide DCs, welche direkt aus dem Blut in die lymphatischen Organe wandern und sich dort ausdifferenzieren. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Viren.

■ Follikuläre dendritische Zellen

Die follikulären dendritischen Zellen (*follicular dendritic cells*, FDCs) bilden Netzwerke in den B-Zell-Follikeln der sekundären lymphatischen Organe. Sie sind darauf spezialisiert, antigene Substanzen, die sie mit dem Lymphstrom erreichen, aufzunehmen und den B-Zellen zu präsentieren (► Abschn. 6.1.6.2).

■ Innate lymphoide Zellen

Zum innaten Immunsystem gehören auch Lymphozyten, die innaten lymphoiden Zellen (ILCs). Lymphozyten besitzen einen großen, fast runden Kern, umgeben von einem schmalen Zytoplasmasaum. ILCs sind negativ

definiert: Sie ähneln morphologisch und auch funktionell den Zellen des adaptiven Immunsystems, doch fehlen ihnen die klonal verteilten Antigenrezeptoren, die das adaptive System charakterisieren (T-Zell-Rezeptoren und B-Zell-Rezeptoren; siehe unten). Man unterscheidet verschiedene Typen: ILC1, ILC2, ILC3 und natürliche Killerzellen (NK) (► Abschn. 5.2). Während die drei erstgenannten vor allem durch die Freisetzung von Zytokinen – immunologischen Botenstoffen – wirken, sind NK-Zellen darauf spezialisiert, infizierte Zellen, Tumorzellen und durch Antikörper markierte Zellen zu töten.

1.1.2 Zellen des adaptiven Immunsystems

Die Zellen des adaptiven Immunsystems sind Lymphozyten mit großem Kern und im nicht aktivierten Zustand mit wenig Zytoplasma. Man unterscheidet B-Zellen und T-Zellen. Beide zeichnen sich durch klonal verteilte Rezeptoren für Antigene aus. Ein Klon ist die Nachkommenschaft einer einzigen Zelle. Dies bedeutet, dass sich die Antigenrezeptoren individueller B- bzw. T-Zellen (genauer: verschiedener B-Zell- und T-Zell-Klone) voneinander unterscheiden. Das große Repertoire verschiedener, klonal verteilter Antigenrezeptoren bildet die molekulare Grundlage einer außerordentlichen Unterscheidungsfähigkeit des adaptiven Immunsystems.

■ B-Zellen

B-Lymphozyten erhielten ihren Namen von dem lymphatischen Organ, in dem sie sich bei Vögeln entwickeln, der Bursa fabricius. Beim Menschen reifen die B-Zellen im Knochenmark (*bone marrow*). Ihre Antigenrezeptoren heißen B-Zell-Rezeptoren (*B-cell receptors*, BCRs). Molekular betrachtet handelt es sich dabei um membranverankerte Immunglobuline (Ig) oder Antikörper (Ak). Wenn B-Zellen aktiviert werden, differenzieren sie sich zu **Plasmazellen**. Diese Zellen sind darauf spezialisiert, große Mengen von Immunglobulin zu synthetisieren

und in löslicher Form zu sezernieren. In Hochform produziert eine Plasmazelle 2000 Antikörpermoleküle pro Sekunde.

Immunglobulin, BCR, Antikörper

Die Begriffe „Immunglobulin“, „BCR“ und „Antikörper“ bezeichnen die gleichen Moleküle und heben dabei auf verschiedene Aspekte ab: Immunglobulin auf ihre chemische Beschaffenheit, BCR auf ihre Funktion als zellulärer Rezeptor und Antikörper (Ak) auf die Fähigkeit, Antigene spezifisch zu binden.

Immunglobuline kommen in zwei Formen vor, als Rezeptoren verankert in einer B-Zell-Membran oder löslich in den Körperflüssigkeiten.

■ T-Zellen

T-Lymphozyten reifen im Thymus. Man kann zwei Hauptpopulationen unterscheiden: T-Helferzellen und zytotoxische T-Zellen (*cytotoxic T-lymphocytes*, CTLs). Ihre Antigene erkennen die T-Zellen mit ihren klonal verteilten T-Zell-Rezeptoren (*T-cell receptors*, TCRs). T-Helferzellen optimieren die Immunantwort: Sie können zum Beispiel B-Zellen zur Antikörperproduktion aktivieren und Makrophagen dabei helfen, aufgenommene Mikroorganismen abzutöten. Regulatorische T-Helferzellen (T_{reg}) wirken anti-entzündlich und supprimieren entzündliche Immunantworten. Sie haben die lebenswichtige Funktion, den Organismus selbst vor Angriffen des Immunsystems zu schützen, indem sie die Immunreaktionen und damit auch den Schaden durch die aggressiven Effektormechanismen des Immunsystems begrenzen. Wie ihr Name sagt, sind die CTLs darauf spezialisiert, infizierte Zellen zu töten.

1.1.3 Die CD-Nomenklatur

Lymphozyten lassen sich morphologisch nicht voneinander unterscheiden. Sie exprimieren aber abhängig von ihrem Differenzierungs- oder Aktivierungszustand ein charakteristisches

Profil von Oberflächenmolekülen, das ihre diagnostische Differenzierung erlaubt. Die Oberflächenmoleküle werden deshalb auch Differenzierungsmarker genannt. Um diese sichtbar zu machen und damit verschiedene Populationen von Immunzellen zu unterscheiden, nutzen Immunologen die exquisite Unterscheidungsfähigkeit des adaptiven Immunsystems als Mittel zum Zweck: Sie stellen spezifische monoklonale Antikörper her (► Abschn. 24.4), welche jeweils nur einen bestimmten molekularen Differenzierungsmarker binden. Diese hoch selektive Antikörperbindung kann man dann mit verschiedenen Methoden sichtbar machen (► Kap. 24), dadurch Differenzierungsmarker auf Immunzellen nachweisen und diese so unterscheiden. Die Immunologen gaben diesen Molekülen schlicht laufende Nummern und sprechen von CD1, CD2, CD3 usw. Und das kam so: Nachdem Immunologen in verschiedenen Laboratorien Hunderte solcher Reagenzien hergestellt hatten, verglichen sie diese in einer konzentrierten Aktion miteinander, um festzustellen, welche monoklonalen Antikörper die gleichen Moleküle auf der Oberfläche von Immunzellen binden. Diese Antikörper wurden jeweils zu einem *cluster of differentiation* zusammengefasst. Die Cluster bekamen laufende Nummern. Das jeweils gebundene Molekül heißt **cluster determinant**, **CD**. Eine CD-Nummer bezeichnet also ein bestimmtes Molekül, welche von einer Immunzellpopulation exprimiert wird. Diese CD-Nomenklatur mag zu Beginn wenig einladend wirken, aber sie hat Ordnung in die vorher herrschende babylonische Sprachverwirrung gebracht und erleichtert die Kommunikation in der Immunologie wesentlich. Anhand der CD-Nummer können Immunologen sofort erkennen, welches Molekül von einem bestimmten Antikörper gebunden wird. T-Helferzellen und CTLs lassen sich zum Beispiel dadurch unterscheiden, dass T-Helferzellen CD4 exprimieren, während CTLs CD8-„positiv“ (CD8⁺) sind. Ohne die Hilfe spezifischer monoklonaler Antikörper gegen CD4 und CD8 ließen sich diese beiden wichtigen Zellpopulationen nicht unterscheiden. Im Anhang werden unter

F&Z 2 wichtige Oberflächenmoleküle auf Immunzellen in der CD-Nomenklatur aufgelistet.

1.1.4 Primäre lymphatische Organe

In den primären lymphatischen Organen, dem Knochenmark und dem Thymus, findet die Reifung der Immunzellen statt.

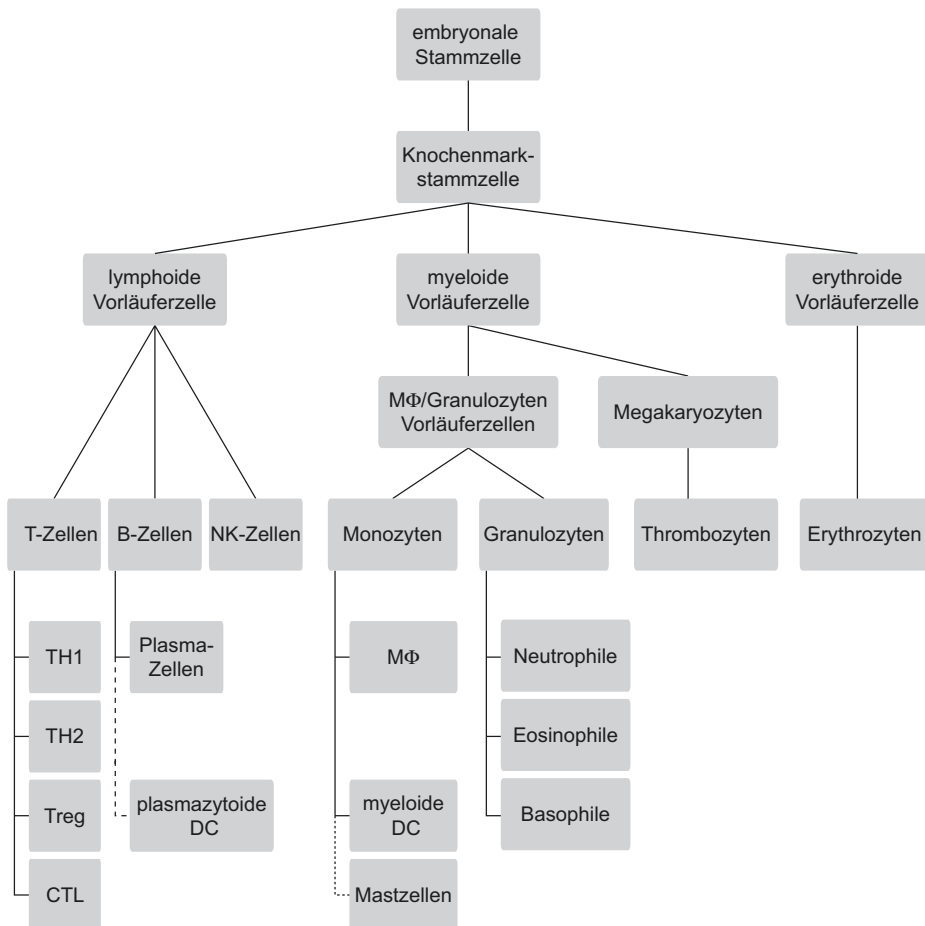
■ Knochenmark

Die Zellen des Immunsystems stammen von pluripotenten Stammzellen aus dem Knochenmark ab. Dies erkennt man daran, dass sich

nach Transplantation von isolierten Knochenmarkstammzellen ein funktionsfähiges Immunsystem regenerieren kann. Durch fortschreitende Differenzierung entstehen aus diesen Stammzellen die oben beschriebenen Zellen des Immunsystems (■ Abb. 1.1).

■ Thymus

Der Thymus befindet sich hinter dem Brustbein. In diesem lymphatischen Organ reifen die T-Zellen. Sie verlassen bereits in einem frühen Vorläuferstadium das Knochenmark, um in den Thymus einzuwandern. Das Organ ist durch Bindegewebe in Läppchen gegliedert, welche einen homogenen Aufbau



■ **Abb. 1.1** Alle hämatopoietischen Zellen, d. h. auch alle Immunzellen (außer den FDCs), entwickeln sich aus Knochenmarkstammzellen

haben: Man kann darin bereits lichtmikroskopisch jeweils **Kortex** (Rinde) und **Medulla** (Mark) unterscheiden. Die reifenden T-Zellen im Thymus bezeichnet man als **Thymozyten**. Dem Prozess der T-Zell-Reifung ist ein eigener Abschnitt gewidmet (► Abschn. 9.1).

1.1.5 Sekundäre lymphatische Organe

Reife Immunzellen besiedeln die sekundären lymphatischen Organe: Lymphknoten, Milz und das mukosaassoziierte lymphatische Gewebe (*mucosa-associated lymphatic tissue*, MALT). Antigene gelangen in die Lymphknoten bevorzugt über die Lymphgefäße, in die Milz mit dem Blut und in das MALT direkt durch die Schleimhaut.

■ Lymphknoten

Durch den Blutdruck werden täglich etwa zwölf Liter Plasma aus den Kapillaren und Venolen in den Extravasalraum gepresst. Der Großteil dieser Flüssigkeit wird von den Gefäßen wieder resorbiert, aber etwa zwei Liter täglich werden als Lymphe in ein eigenes Gefäßsystem aufgenommen und auf diesem Weg schließlich in das Blutgefäßsystem zurücktransportiert. Das Immunsystem nutzt diese Notwendigkeit zur Überwachung des Organismus, denn in der Lymphe fließen Antigene aus dem Extrazellulärraum der Gewebe und Organe, und auch Immunzellen nutzen das Lymphgefäßsystem zum Transit. Auf dem Weg aus der Peripherie zurück ins Blut strömt die Lymphe durch die Lymphknoten, wichtige Kommunikationszentren des Immunsystems. Verschiedene Populationen von Immunzellen nehmen im Lymphknoten Kontakt untereinander und mit den Antigenen auf, und sie kooperieren eng miteinander, um antigenspezifische Immunantworten in Gang zu setzen.

Lymphknoten sind kleine bohnenförmige Organe, umgeben von einer Bindegewebe kapsel, in die die afferenten

Lymphgefäße einmünden, welche die Lymphe herantransportieren. Diese sickert dann durch ein dichtes Maschenwerk aus Zellen und verlässt das Organ wieder durch ein efferentes Lymphgefäß. Nach mehreren Lymphknotenstationen sammeln sich die meisten großen Lymphgefäße schließlich im *Ductus thoracicus*, und dieser mündet in den linken Venenwinkel, der von *Vena subclavia sinistra* und *Vena jugularis interna* gebildet wird. Die Lymphe des rechten oberen Körperquadranten wird durch den *Ductus thoracicus dexter* in den *Angulus venosus dexter* geführt. Die Lymphknoten werden durch Arterie und Vene mit Blut versorgt. Viele kleine Venolen des Lymphknotens sind mit einem ungewöhnlichen kuboiden Epithel ausgekleidet und heißen deshalb *high endothelial venules* (HEVs). Hier gelangen Immunzellen aus dem Blut in den Lymphknoten. Im Lymphknoten kann man Kortex (Rinde) und Medulla (Mark) unterscheiden; im Kortex erkennt man **T-Zell-Areale** und rundliche **B-Zell-Follikel**.

Wenn sich primäre B-Zell-Follikel bei einer Immunreaktion vergrößern und umstrukturieren, spricht man von Keimzentren bzw. sekundären B-Zell-Follikeln. In der Medulla findet man viele Plasmazellen (■ Abb. 1.2).

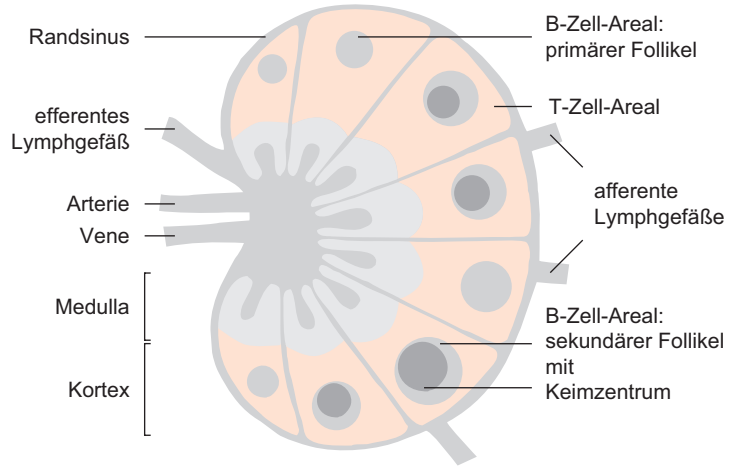
■ Milz

In der Milz kann man zwei Areale unterscheiden: In der **roten Pulpa** werden gealterte Erythrozyten aus dem Blut entfernt, die **weiße Pulpa** hat eine ähnliche Funktion wie die Lymphknoten. Man kann dort ebenfalls T-Zell-Areale und B-Zell-Follikel unterscheiden. Antigene und Immunzellen erreichen die weiße Pulpa über den Blutstrom, denn die Milz ist nicht in das lymphatische System eingebunden.

■ Mukosales lymphatisches System

Weit mehr als die Hälfte aller Immunzellen ist mit den großen Schleimhautoberflächen assoziiert. Dem mukosaassoziierten lymphatischen System ist deshalb ein eigener Abschnitt gewidmet (► Abschn. 11.1).

■ **Abb. 1.2** Schematischer Querschnitt durch einen Lymphknoten



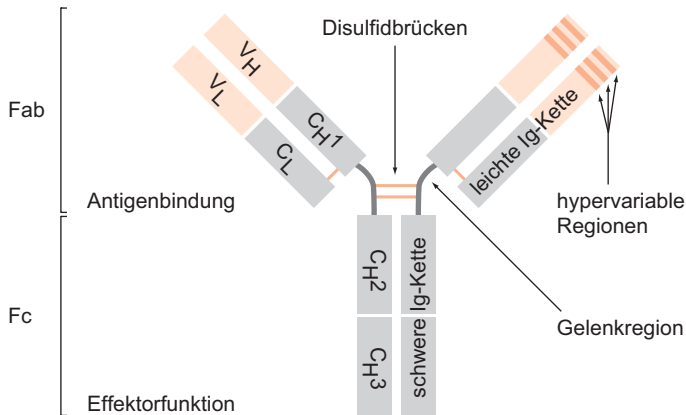
1.2 Antikörper

1.2.1 Struktur der Antikörper

Die Antikörper, chemisch Immunglobuline (Ig), sind Stars des adaptiven Immunsystems. Antikörper kommen zunächst als Transmembranrezeptoren auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten vor und werden dort als B-Zell-Rezeptoren (BCR) bezeichnet. Im Verlauf einer Immunreaktion können sich B-Zellen zu Plasmazellen differenzieren, und diese sind darauf spezialisiert, lösliche Antikörper (ohne Transmembrandomäne) in großen Mengen in die Körperflüssigkeiten zu sezernieren. Es handelt sich bei den Antikörpern bzw. Immunglobulinen um große Y-förmige Proteine, die zwei Funktionen besitzen: Sie erkennen einerseits verschiedenste Antigene mit sehr hoher Spezifität und Affinität und lösen andererseits immunologische Effektormechanismen gegen das erkannte Antigen aus. Die beiden Arme der Y-Struktur tragen an ihren Enden die Bindungsstellen für die Antigene, der Stamm vermittelt die Effektorfunktionen. Antikörper wirken also als Adapter: Sie verknüpfen die hochselektive Antigenerkennung mit einer biologischen Wirkung (► Kap. 5). ■ Abb. 1.3 zeigt prototypisch den Aufbau eines Antikörpers vom IgG-Typ. Molekular gesehen ist

das Y ein achsensymmetrisches Heterotetramer bestehend aus zwei molekular identischen schweren Ig-Ketten und zwei identischen leichten Ig-Ketten. Disulfidbrücken verknüpfen jeweils eine leichte Kette mit einer schweren Kette kovalent miteinander. Aus der Symmetrie der Immunglobuline wird verständlich, dass beide Antigenbindungsstellen dieselbe molekulare Feinstruktur aufweisen und deshalb auch dieselbe Bindungsspezifität für Antigene besitzen. Ein IgG-Molekül ist also divalent.

Könnte man einzelne Antikörpermoleküle aus dem Blut herausfischen und sie miteinander vergleichen, fiele sofort die riesige Vielfalt ihrer Antigenbindungsstellen auf. Man schätzt, dass jeder Mensch mindestens 10^7 verschiedene Antikörperspezifitäten besitzt. Die Arme des Y, besonders deren Enden, sind also hoch variabel. Sie werden durch die Verknüpfung von leichter und schwerer Kette gebildet und als **Fab** (*fragment of antigen binding*) bezeichnet. Die Stämme der Y-Strukturen, zuständig für die Auslösung der biologischen Funktion, kommen dagegen nur in fünf Varianten vor (■ Abb. 1.6) und werden **Fc** (*constant fragment*) genannt. Wenn man genauer hinschaut, kann man in jeder Ig-Kette mehrere Domänen erkennen; das sind Bereiche eines Proteins, die sich unabhängig voneinander falten und bei den



■ **Abb. 1.3 Struktur eines Antikörpers bzw. Immunglobulins am Beispiel von IgG.** Das Heterotetramer ist achsensymmetrisch aus je zwei leichten und zwei schweren Ig-Ketten aufgebaut. Diese bestehen aus einer variablen und einer (leichte Kette) bzw. drei konstanten Regionen (schwere Kette). Zwischen der ersten und zweiten konstanten Region der schweren Kette befindet sich eine Gelenkregion, welche die sog. Fab- und Fc-Fragmente verbindet. Hypervariable Bereiche der leichten und schweren Kette bilden in der dreidimensionalen Struktur des Moleküls gemeinsam die Antigenbindungsstellen, von denen der AK zwei identische besitzt; die Fc-Fragmente vermitteln die biologischen Effektorfunktionen. C: konstante Domäne; Fab: fragment of antigen binding; Fc: constant fragment; H: schwere Ig-Kette; L: leichte Ig-Kette; V: variable Domäne

Immunglobulinen durch interne Disulfidbrücken stabilisiert werden. Jede Domäne hat eine molekulare Masse von etwa 12,5 kDa. Man unterscheidet zwei Typen: konstante und variable Ig-Domänen. Wie ihr Name sagt, wurden Ig-Domänen zuerst bei den Immunglobulinen beschrieben; sie sind als molekulare Bauelemente aber offensichtlich vielseitig einsetzbar und kommen auch in zahlreichen anderen Molekülen vor. Diese gehören alle zur Superfamilie der Immunglobuline. Bei der Beschreibung des Immunsystems werden wir noch weiteren Mitgliedern dieser ausgedehnten Verwandtschaft der Antikörper begegnen.

Leichte Ig-Ketten bestehen aus einer variablen und einer konstanten Domäne, **schwere Ig-Ketten** besitzen eine variable und drei oder vier konstante Domänen. Zwischen der ersten und zweiten konstanten Domäne der schweren Ketten befindet sich ein wenig strukturierter Bereich (*hinge region*), der wie ein Gelenk für eine große räumliche Flexibilität zwischen Fab- und Fc-Fragmenten sorgt. Angesichts der Vielfalt der Antikörperspezifitäten erstaunt nicht, dass es die variab-

len Domänen der leichten und schweren Ketten sind, welche gemeinsam die Antigenbindungsstellen der Immunglobuline bilden. Vergleicht man die Aminosäuresequenzen dieser variablen Domänen bei verschiedenen Antikörpern, kann man jeweils drei kurze Abschnitte ausmachen, in denen die Sequenzunterschiede besonders ausgeprägt sind, sogenannte **hypervariable Regionen**. Bei der dreidimensionalen Faltung der Antikörperproteine kommen die hypervariablen Bereiche von leichter und schwerer Kette dicht nebeneinander an der Moleküloberfläche zu liegen und bilden zusammen die Kontaktzone für das Antigen. Häufig findet man auch die Bezeichnung *complementarity determining regions* (**CDR**) für die hypervariablen Bereiche, weil Antikörper und Antigen an der Kontaktstelle zueinander komplementär sind. **Idiotyp** (griech. *idio*: eigen) ist eine ältere Bezeichnung für die Antigenbindungsstelle. Sie betont deren Einzigartigkeit. Die konstanten Bereiche eines Antikörpers werden in dieser Nomenklatur als **Isotyp** (griech. *iso*: gleich) bezeichnet (Anwendungsbeispiele in ► Abschn. 5.1.4 und 17.2.2).

1.2.2 Die Antigen/ Antikörper-Bindung

Als **Antigen** bezeichnet man Substanzen, die durch das Immunsystem erkannt werden. Dies können zum Beispiel Viren, Bakterien oder große Moleküle sein. Antikörper binden auf solchen Antigenen immer nur an kleine Bereiche, die man als **Epitope** oder antigene Determinanten bezeichnet. Ein Antigen kann viele gleichartige Epitope besitzen; dies ist typisch für repetitive Strukturen wie Virushüllen oder Polysaccharidkapseln von Bakterien. Die meisten Antigene besitzen auch verschiedene Epitope, und eine Immunreaktion ist meist gegen mehrere antigene Determinanten gerichtet (■ Abb. 1.4). **Haptene**, schließlich, sind kleine Moleküle, an welche Antikörper spezifisch binden, die aber allein keine Immunantwort auslösen können (► Abschn. 6.1.6.3).

Die Bindung eines Antikörpers an sein Epitop beruht auf physikochemischen Wechselwirkungen und ist reversibel. Antigene Determinanten müssen auf der Antigenoberfläche zugänglich sein; eine passende komplementäre dreidimensionale Struktur von Epitop und Antigenbindungsstelle ist eine weitere Voraussetzung für eine starke Bindung. Als Bindungskräfte wirken dann Wasserstoffbrücken, komplementäre elektrische Ladungen, hydrophobe Wechselwirkungen und van-der-



■ **Abb. 1.4 Antigen und Epitope.** Ein Antigen kann viele Epitope tragen; es kann auch verschiedene Epitope besitzen

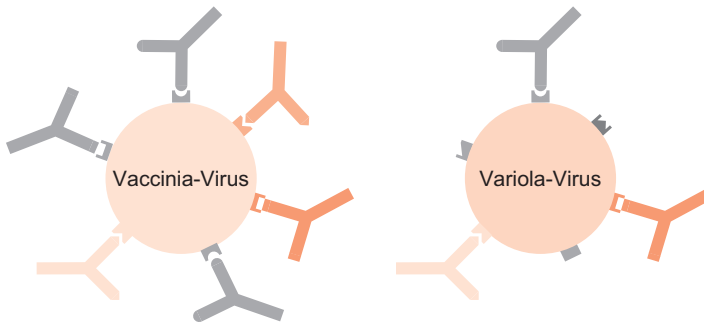
Waals-Kräfte zusammen und führen dazu, dass die Antigen/Antikörper-Bindung eine sehr hohe **Affinität** erreichen kann ($K_D = 10^{-6} - 10^{-11}$ M). Antikörper können an verschiedenste Substanzklassen binden, wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind: an Proteine, Kohlenhydrate, Lipide, Nukleinsäuren und sogar an viele Kunststoffe. Dabei ist die Antikörperbindung hoch spezifisch, und winzige Veränderungen des Epitops bewirken eine starke Abnahme der Affinität der Antikörperbindung. Deshalb nutzt man die Antigen/Antikörper-Bindung für sehr effiziente und spezifische Nachweis- und Anreicherungsverfahren, die auch in der medizinischen Diagnostik breite Anwendung finden. Beispiele dafür sind die handelsüblichen Schwangerschaftstests und verschiedene serologische Nachweismethoden. Weitere Beispiele finden sich in ► Kap. 24.

Es kommt aber auch vor, dass verschiedene Antigene ähnliche Epitope tragen. In diesem Fall kann ein spezifischer Antikörper an unterschiedliche Antigene binden. Man spricht von einer **Kreuzreaktion**. Kreuzreaktionen sind manchmal sehr erwünscht und bei vielen Impfungen die Grundlage der therapeutischen Wirkung: Bei der Impfung mit Kuhpockenviren (*Vaccinia*) erzeugte man zum Beispiel eine Antikörperantwort, die auch gegen den viel gefährlicheren Erreger der echten Pocken (*Variola*) schützt. Der Grund für diese Kreuzreaktivität ist die Ähnlichkeit vieler Epitope auf den beiden verwandten Viren.

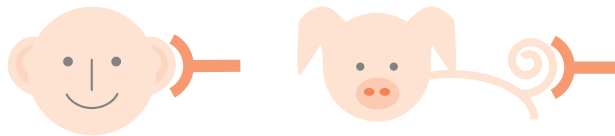
Manchmal sind Kreuzreaktionen hinderlich, wenn Antikörper als spezifische Nachweisreagenzien eingesetzt werden. Denn auch auf nicht verwandten Mikroorganismen und sogar auf Molekülen verschiedener Substanzklassen können sich Bereiche befinden, die für einen Antikörper „gleich aussehen“. Dies führt dann zu falsch-positiven Reaktionen (■ Abb. 1.5).

1.2.3 Antikörperklassen

Antikörper werden in verschiedene Klassen (Isotypen) unterteilt, welche sich in ihrer Struktur, ihrer Verteilung im Organismus und



Erwartete Kreuzreaktivität von Antikörpern bei konservierten Epitopen



Unerwartete Kreuzreaktivität von Antikörpern bei zufälliger Ähnlichkeit von Epitopen

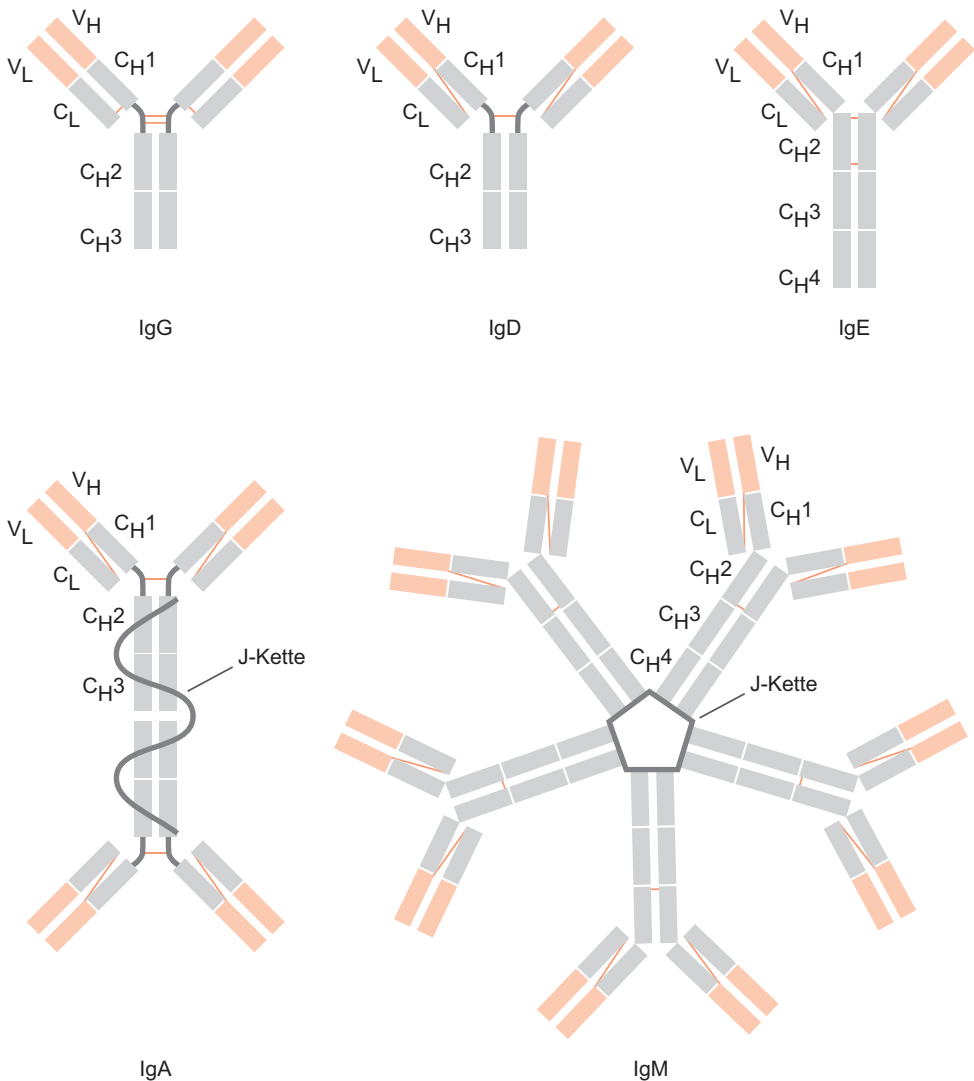
■ Abb. 1.5 Kreuzreagierende Antikörper

in ihren Effektorfunktionen unterscheiden. Allen Antikörperklassen ist gemeinsam, dass sie eine große Vielfalt von Antigenbindungsstellen ausprägen und dadurch mit ihren Fab-Abschnitten verschiedenste Substanzen spezifisch binden können. Es gibt beim Menschen zwei verschiedene Typen von leichten Ig-Ketten, κ und λ , und fünf verschiedene Typen von schweren Ig-Ketten, μ , δ , γ , α und ϵ . Die Immunglobulinklassen sind durch die konstanten Abschnitte der schweren Ketten charakterisiert, und man unterscheidet deshalb ebenfalls fünf: IgM, IgD, IgG, IgA und IgE. Wichtige Eigenschaften der verschiedenen Antikörperklassen sind in ■ Abb. 1.6 und ■ Tab. 1.1 zusammengefasst. Sie werden im folgenden Abschnitt in Form einer kurzen Übersicht dargestellt und später genauer erklärt.

■ IgM (schwere Kette: μ)

Alle naiven B-Zellen, d. h. solche, die noch keinen Antigenkontakt hatten, tragen IgM als B-Zell-Rezeptor auf ihrer Oberfläche; IgM

ist deshalb das erste Immunglobulin, das im Verlauf einer Immunreaktion sezerniert wird. Lösliches IgM ist ein Pentamer oder Hexamer, weil die μ -Ketten von fünf oder sechs IgM-Monomeren durch eine J-Kette (*J für joining*) miteinander verbunden sind. Diese riesigen Komplexe mit einer molekularen Masse von etwa 1000 kDa verlassen die Blutbahn kaum. Jedes IgM-Molekül hat 10–12 identische Bindungsstellen für Antigen (von denen fünf gleichzeitig genutzt werden können) und kann Strukturen mit vielen gleichartigen Epitopen, wie zum Beispiel Polysaccharide, mit hoher Avidität (Bindungsstärke bei multivalenten Molekülinteraktionen) binden. IgM ist außerordentlich effektiv in der Auslösung der **Komplementaktivierung** (► Abschn. 1.3.5); bereits die Bindung eines einzigen IgM-Moleküls an sein Antigen genügt, um die Kaskade in Gang zu setzen. Durch die Fixierung von Komplementfaktoren vermittelt IgM die Phagozytose des gebundenen Antigens, denn Makrophagen tragen auf ihrer Oberfläche viele Komplementrezeptoren.



■ **Abb. 1.6 Struktureller Aufbau der Immunglobulinklassen.** Sie unterscheiden sich durch ihre schweren Ketten in der Anzahl der konstanten Domänen, der An- bzw. Abwesenheit von Gelenkregionen, der Anzahl und Lage der Disulfidbrücken. Fünf oder sechs IgM-Monomere werden durch eine J-Kette zu einem Penta- oder Hexamer verbunden. IgA liegt meist als Dimer vor. V: variable Domäne; C: konstante Domäne; H: schwere Ig-Kette; L: leichte Ig-Kette

■ IgD (schwere Kette: δ)

IgD kommt auf der Oberfläche von B-Zellen vor. Diese Immunglobulinklasse hat als BCR Signalfunktion für B-Zellen und wird kaum sezerniert.

■ IgG (schwere Kette: γ)

Mengenmäßig ist IgG die dominante Immunglobulinklasse im Serum, wo es mit ca. 10 g L^{-1} etwa 75 % der Serumimmunglobuline ausmacht. Als Monomer mit einer molekularen

Tab. 1.1 Eigenschaften der verschiedenen Ig-Klassen (Isotypen)

	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Schwere Kette	μ	δ	γ	α	ϵ
Molekulare Masse (kDa)	970	184	~150	160 ^a	188
Serumkonzentration (g L ⁻¹)	1,5	0,03	10	3,5	5×10^{-5}
Halbwertszeit im Serum (Tage)	10	2	~21	6	3
Neutralisierung	+	–	++	++	–
Klassischer Weg der Komplementaktivierung	++++	–	++	–	–
Bindung an Fc-Rezeptoren	–	–	+	+	+
Opsonierung	+++ ^b	–	+ / +++ ^c	+	–
Bindung an Mastzellen und basophile Granulozyten	–	–	–	–	+++
Aktiver Transport über Plazenta	–	–	+ / +++ ^c	–	–
Aktiver Transport durch Epithelien	+	–	–	+++	–
Diffusion in den Extrazellulärraum	–	–	+	–	–

^aIgA Monomer, IgA Dimere haben eine molekulare Masse von 390 kDa

^büber Komplementrezeptoren

^cüber Komplement- und Fc γ -Rezeptoren

Masse von 150 kDa gelangt es auch in die Extrazellulärflüssigkeit und erreicht dort ähnliche Konzentrationen wie im Serum. Von allen Antikörperklassen hat IgG mit etwa **drei Wochen** die längste Halbwertszeit, und das ist einer der Gründe, weshalb es sich besonders gut zur Substitutionstherapie bei Antikörpermangel eignet (► Abschn. 22.3.2). IgG ist der einzige Ig-Isotyp, der von der Mutter durch die **Plazenta** in den kindlichen Kreislauf übertreten kann. So bekommen der Fetus und später das Neugeborene eine Leihimmunität mit auf den Lebensweg, die das Kind in den ersten Wochen vor vielen Gefahren schützt. Leider gibt es Situationen, in denen mütterliches IgG die Gesundheit des Feten auch gefährden kann. Das bekannteste Beispiel dafür ist die Inkompatibilität der Rhesusfaktoren zwischen Mutter und Kind (► Abschn. 23.1.1). Zu den wichtigen Effektorfunktionen des IgG gehört die Neutralisierung, d. h., IgG blockiert die Bindung des Antigens an seine Zielstrukturen. So wird z. B. eine Toxinwirkung in einem Organismus verhindert. Die Spezialfunktionen der Immunglobuline der Klasse G finden sich in ► Abschn. 5.1. Es soll hier nur kurz darauf

hingewiesen werden, dass man beim menschlichen IgG vier Subklassen unterscheiden kann: IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4. Für weitere Details verweisen wir auf dickere Lehrbücher.

■ IgA (schwere Kette: α)

IgA existiert in drei Formen: als Monomer, als Dimer mit J-Kette und als sekretorisches IgA (► Abb. 1.6 und 5.12). Sekretorisches IgA hat eine molekulare Masse von etwa 400 kDa. Die Serumkonzentration von IgA erscheint wenig beeindruckend und lässt die große Bedeutung dieser Ig-Klasse nicht erkennen. Von allen Immunglobulinklassen wird IgA am meisten produziert und kommt in höchster Konzentration auf den äußeren Oberflächen des Organismus vor: auf den **Schleimhäuten** der Atemwege, des Verdauungstrakts und des Genitaltrakts, in Speichel und Tränen sowie in der Muttermilch. Hier gilt es, die ausgedehnten äußeren und inneren Körperoberflächen vor dem konstanten Ansturm von Mikroorganismen zu schützen. An seinen Wirkungsort gelangt das **sekretorische IgA (sIgA)** durch einen ungewöhnlichen Mechanismus (► Abb. 5.12). Die wichtigste Funktion des

sIgA ist die Neutralisierung, d. h., die Invasion von Mikroorganismen in den Organismus wird dadurch verhindert, dass die großen sIgA-Moleküle ihre Bindung an die Zellen blockieren (■ Abb. 5.8). Auch beim IgA gibt es zwei Subklassen: IgA1 und IgA2.

■ IgE (schwere Kette: ε)

IgE kommt nur in äußerst geringen Mengen im Serum vor. Denn es gibt auf **Mastzellen** einen Rezeptor für diese Ig-Klasse, den Fcε-Rezeptor, welcher die Antikörper mit sehr hoher Affinität über ihren Fc-Teil bindet. Auch eosinophile Granulozyten exprimieren diesen Rezeptor nach Aktivierung. So wirkt

das IgE praktisch als „erworbener“ Mastzellrezeptor und verleiht diesen Zellen seine jeweilige Antigenspezifität. IgE auf Mastzellen und eosinophilen Granulozyten spielt eine wichtige Rolle bei der Abwehr multi-zellulärer Parasiten, vor allem Würmern, aber auch Zecken (► Abschn. 17.1). Außerdem ist IgE für allergische Reaktionen vom Soforttyp verantwortlich (z. B. Heuschnupfen, allergisches Asthma, Insektengiftallergie, viele Lebensmittelallergien). Diese Allergien stellen in der industrialisierten Welt ein großes Problem dar, denn sie sind sehr häufig und ihre Inzidenz nimmt aus verschiedenen Gründen weiter zu ► Abschn. 16.3).

MEMO-BOX Antigene und Antikörper

Antigene

1. Ein Antigen ist eine Substanz, die eine Immunantwort auslöst.
2. Ein Epitop bzw. eine antigene Determinante ist der Bereich eines Antigens, an den ein Antikörper (oder T-Zell-Rezeptor) bindet.
3. Haptene sind kleine Moleküle, an welche Antikörper spezifisch binden können, die aber allein keine Immunantwort auslösen können.

Antikörper

4. Antikörper binden hoch spezifisch an antigene Epitope und lösen dann immunologische Effektorfunktionen gegen das gebundene Antigen aus.
5. Antikörper erkennen Antigene (präziser: Epitope) in ihrer dreidimensionalen Konformation.
6. Antikörper können verschiedene chemische Substanzklassen binden.
7. Das theoretisch mögliche Repertoire der Antigenbindungsstellen auf den Antikörpern eines Individuums ist außerordentlich groß. Realisiert werden in jedem Individuum etwa 10^7 verschiedene Spezifitäten.
8. Die Antikörperbindung ist hoch spezifisch; trotzdem kommen Kreuzreaktionen vor.
9. Es gibt fünf Immunglobulinklassen, welche sich in ihrer Struktur, ihrer Verteilung im Organismus und in den Effektorfunktionen unterscheiden, die sie auslösen.

1.3 Komplementäre Abwehrmechanismen

Die Aufrechterhaltung der Integrität eines Organismus ist eine wesentliche Aufgabe des Immunsystems. Sie ist für das Überleben essenziell und wird durch zusätzliche, komplementäre Mechanismen abgesichert, die eine spezifische Immunantwort nicht selten überflüssig machen. In anderen Fällen unterstützen oder verstärken sie diese. Die komplementären Abwehrmechanismen werden im weitesten Sinne zur angeborenen Abwehr gerechnet und hier vorgestellt, da sie zum Teil eine

herausragende Rolle im Konzert der immunologischen Effektormechanismen spielen.

1.3.1 Barrierefunktionen

Haut und Schleimhäute bilden die Barriere des Organismus nach außen. Pathogene können nur in den Organismus eindringen, wenn ihnen eine Kolonisierung (Adhärenz) auf Oberflächen gelingt und sie danach die Epithelzellschicht penetrieren können. Bei Verletzungen, Verbrennungen, Durchblutungsstörungen oder Strahlenschäden wird die Bedeutung dieser

Barrierefunktion offensichtlich. Ein 70 kg schwerer Mensch wird von knapp 2 m² **Haut** bedeckt. Haarfollikel sowie die Ausführungsgänge von Schweiß- und Talgdrüsen unterbrechen die dichte, mehrlagige Epithelzellschicht der Keratinozyten sowie die äußere Hornschicht. Einen weitaus größeren Anteil der Grenzschichten machen jedoch die **Schleimhäute** aus. Allein die – im wörtlichen Sinne – vielfältige Schleimhaut des Darms eines Erwachsenen dürfte die Fläche eines Volleyballfelds einnehmen. Die Epithelzellen der **Schleimhäute** sind durch **tight junctions** fest miteinander verbunden und bilden eine einlagige Grenzschicht, die ein extrem hohes Regenerationspotenzial besitzt. Die Schleimhäute sind mit **Mukus** überzogen, dessen Zusammensetzung sich ändern kann. Hauptbestandteile dieses Schleims sind Glykoproteine (Mucine), die einen direkten Kontakt der Oberfläche zu Pathogenen verhindern sollen. Mechanische Reinigungssysteme wie ein Luftstrom oder longitudinaler Flüssigkeitsstrom auf den Schleimhäuten, die Ziliarbewegung in den Atemwegen und die Darmperistaltik erschweren die Besiedlung der Oberfläche.

1.3.2 Antimikrobielle Peptide, Opsonine und Co

Die Drüsenausführungsgänge im Verdauungs-, Respirations- und Urogenitaltrakt verfügen zusätzlich über ein enzymatisches oder bakteriostatisches Equipment zur Abwehr von Pathogenen. Wenn Erreger das saure Milieu des Magens (pH 1,5) lebend passiert haben und den Darm besiedeln wollen, sezernieren spezialisierte Zellen am Kryptengrund der Fältchen (Villi) der Dünndarmschleimhaut antimikrobielle Peptide (AMPs), z. B. Kryptidine und α -Defensine, die antimykotisch bzw. bakteriostatisch oder bakterizid wirken.

Epithelzellen der Haut, Lunge und Darm sezernieren β -Defensine. Diese kationischen, amphiphilen AMPs zerstören Bakterienwände und -membranen.

In der Lunge wirken die Surfactant-Proteine A und D. Ihre Fähigkeit, an Bakterienoberflächen zu binden und diese damit für Phagozyten – in diesem Falle Alveolarmakrophagen – zu markieren (*coating*) und besser zugänglich zu machen, nennt man **Opsonierung** („für das Mahl zubereiten“). Viele Serumproteine, die ständig präsent sind, haben ebenfalls die Fähigkeit, eingedrungene Erreger zu umhüllen und zu opsonieren (■ Tab. 1.2).

1.3.3 Physiologische Bakterienbesiedlung

Die meisten äußeren und inneren Oberflächen des Körpers sind mit Mikroorganismen besiedelt. Die harmlosen Bakterien, Pilze und Protozoen bilden die **kommensale Flora**, wobei Besiedlungsdichte und Keimspektrum sehr variabel und charakteristisch für die verschiedenen Mikromilieus sind.

■ **Tab. 1.2** Opsonine binden Erregerstrukturen, nicht aber körpereigene Zellen

Surfactant-Protein A, D ^a	Kollektine
C-reaktives Protein (CRP) ^a	Pentraxin
Antikörper (IgG)	
C1q	Kollektin
Mannanbindendes Lektin (MBL) ^a	Kollektin
Serumamyloid A ^a	Pentraxin
C4b, C3b	Homolog zueinander

^aSie sind häufig Akute-Phase-Proteine

10^3 Bakterien findet man auf jedem cm^2 der Haut; in den Achselhöhlen und der Leisten-
gegend sind es schon 10^6 , in jedem Milli-
liter Speichel etwa 10^9 . Auch der Rachen
und der Genitaltrakt besitzen eine typische
Mikroflora. Fast steril sind dagegen der
Magen ($<10 \text{ ml}^{-1}$), die unteren Atemwege
und die oberen Harnwege. Die kommensa-
len Mikroorganismen stehen miteinander
und mit gefährlichen (pathogenen) Erregern
im Wettbewerb um die begrenzten öko-
logischen Nischen des Organismus und tra-
gen so zur Abwehr der Krankheitserreger
bei. Dies wird am Beispiel des Dickdarms
näher erläutert: Ein Erwachsener beherbergt
ca. 1 kg Darmbakterien. In Symbiose opti-
mieren diese die Aufspaltung der Nahrungs-
bestandteile, da die mikrobiellen Enzyme
die Enzymausstattung des Menschen
ergänzen. Die physiologische Besiedlung des
Darms mit den kommensalen Keimen ist
zudem wichtig für die Abwehr von Patho-
genen. Das Prinzip ist Konkurrenz um
Nährstoffe und Besiedlungsräume. Häu-
fige Antibiotikatherapien zerstören diese
kommensale Flora und öffnen Pathogenen
Lebensräume. Die Zusammensetzung der
mikrobiellen Gemeinschaften und deren
Bedeutung für die Gesundheit wird sehr
intensiv erforscht. Die rasante Entwicklung
der Sequenzierungstechniken ermöglicht
inzwischen die Untersuchung des gesam-
ten Mikrobioms, einschließlich der Spezies,
die sich mit klassischen mikrobiologischen
Methoden nicht kultivieren lassen und des-
halb früher der Aufmerksamkeit entgangen
sind. Wir erkennen nun, dass wir über Jahr-
zehnte nur die Spitze eines Eisbergs wahr-
nehmen konnten. Für Details verweisen wir
auf Lehrbücher der Mikrobiologie.

MEMO-BOX Barrierefunktionen zur Infektabwehr

1. Mechanisch	Geschlossene Epithel- zellschicht Schleimfluss
	Reinigender Luft- oder Flüssigkeitsstrom auf der Außenseite
	Ziliarbewegung im Respirationstrakt
2. Chemisch	Husten
	Sekretfluss, Darm- peristaltik
	Fettsäuren auf der Haut und im Schweiß
	Lysozym in Speichel, Schweiß und Tränen Laktoferrin in der Milch
	Niedriger pH-Wert im Magen
	Pepsin im Magen
	Schleimproduktion
3. Physio- logische Bakterienflora/ Mikrobiom	Antimikrobielle Peptide (Defensine) in Haut, Lunge und Darm
	Konkurrenz um Nährstoffe und Kolonisationsmöglich- keiten

1.3.4 Akute-Phase-Proteine

Eine Akute-Phase-Reaktion ist ein Anstieg der
Plasmakonzentration verschiedener Proteine,
die Akute-Phase-Proteine (APPs) genannt

Tab. 1.3 Akute-Phase-Proteine

Gruppe	Protein	Funktion
Gerinnungsfaktoren	Fibrinogen, Prothrombin	Koagulation, Gewebereparatur
Komplementfaktoren	C1-C9, MBL	Opsonisierung
Kallikrein-Kinin-System	Präkallikrein	Vasodilatation, Permeabilität
Proteinaseinhibitoren	α_1 -Antitrypsin	Hemmung der Proteolyse
Opsonine	CRP	Opsonierung, Komplementaktivierung
Transporter	Coeruloplasmin, Haptoglobin, Serumamyloid A, LBP	Radikalfänger, Hämoglobinfänger, Cholesterintransporter

CRP: C-reaktives Protein; MBL: mannanbindendes Lektin; LBP: Lipopolysaccharid-bindendes Protein

werden. APPs werden vor allem in der Leber gebildet, und einige erreichen bei einer Infektion oder Entzündung eine bis zu 100fache Konzentration im Blut. Diese Reaktion ist Bestandteil der frühen angeborenen Abwehr von Pathogenen. Obwohl schon 1914 das Phänomen der Konzentrationserhöhung von Fibrinogen und 1930 das von C-reaktivem Protein (CRP) beschrieben wurde, wurde die Akute-Phase-Reaktion erst 1980 definiert, weil die molekularen Wirkmechanismen und die Regulation der Reaktion sehr komplex sind. **Tab. 1.3** zeigt eine kleine Auswahl der APPs und ihrer Funktionen, die erkennen lässt, dass nicht nur die Immunabwehr durch eine Akute-Phase-Reaktion verstärkt wird, sondern dass sich der ganze Organismus nach Erregererkennung auf diese Akutsituation einstellt. CRP beispielsweise besitzt die Fähigkeit, an das C-Typ Polysaccharid von Pneumokokken, an DNA, Chromatin und Histone zu binden. Es bindet aber auch Phosphorylcholin bestimmter Lipopolysaccharide auf Erregeroberflächen. Zusätzlich bindet es C1q und verstärkt durch Komplementaktivierung, die im Folgenden beschrieben wird, die antibakterielle Abwehr und die Abwehr von Phosphorylcholin exprimierenden Pilzen.

1.3.5 Das Komplementsystem

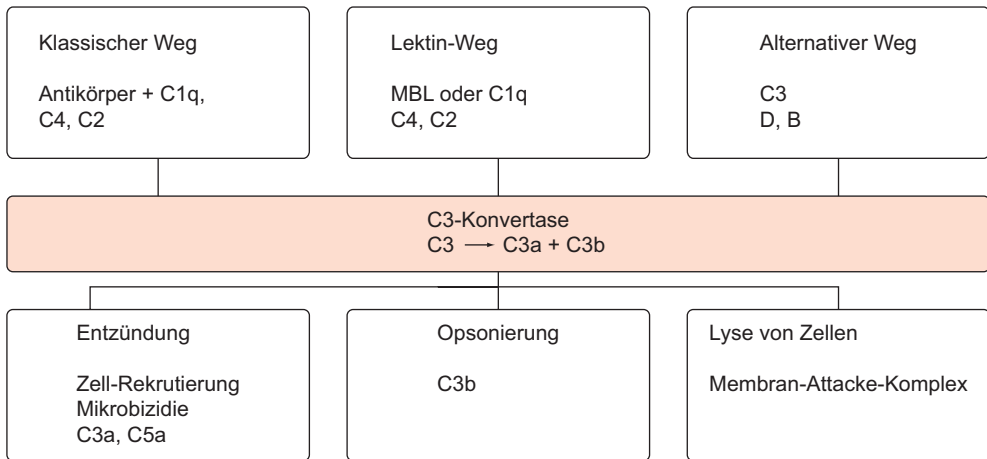
Wird ein Antiserum für 30 min auf 56 °C erhitzt, so bleiben die Antikörpermoleküle

noch intakt, es verschwindet aber ein „Faktor“, der nötig ist, um Antikörpern zu mancher biologischen Funktion zu verhelfen. Diesen Faktor nannten die Entdecker Komplement. Zum Entsetzen von Generationen von Studenten im Prüfungsstress entpuppte sich dieser „Faktor“ als eine Familie von mehr als 25 Serumproteinen, die in Konzentrationen von 0,05–1200 mg L⁻¹ vorkommen. Zum Teil sind sie auch Akute-Phase-Proteine (**Tab. 1.3**). Wiederum war die Namensgebung nicht sehr glücklich – wer vermag als Uneingeweihter schon einem Redner zu folgen, der von C3bBb spricht, ohne zu argwöhnen, dass hier vielleicht nicht alles stimmt. Wenn der Leser diesen Faktor einmal laut ausspricht, hat er aber bereits ein wesentliches Molekül im Munde gehabt.

Eben dieses Komplementsystem ist im Spiel, wenn es darum geht, auch ohne spezifische Antikörper sofort Bakterien oder andere Erreger zu binden und der Elimination zuzuführen, den Infektionsort zum Entzündungs-ort umzuwandeln, aber körpereigene Zellen dabei zu schützen. Ohne Kenntnisse über das Komplementsystem würden wir auch anaphylaktische Reaktionen nicht verstehen und Gendefekte wie das angioneurotische Ödem (Quincke-Ödem) nicht therapieren können (F&Z 8, ▶ Abschn. 17.1.2).

Das Komplementsystem ist der humorale Arm des innate Immunsystems. Ähnlich dem Gerinnungssystem besteht es aus Proteinen, die kaskadenartig nach dem

1.3 • Komplementäre Abwehrmechanismen



■ **Abb. 1.7** Die drei Wege der Komplementaktivierung und deren Konsequenzen

Dominoprinzip aktiviert werden. Proenzyme (Zymogene) werden in **aktive Proteasen** umgewandelt, die andere Proenzyme spalten und dadurch neue Enzymaktivitäten generieren. Daraus ergeben sich zwei Kardinalfragen:

Wie (und wo) wird die Kaskade angeschoben, d. h., wie erkennt das Komplementsystem Gefahren? Wie wird es zeitgerecht und sicher wieder abgeschaltet?

Zunächst müssen wir noch einmal zur Nomenklatur zurückkehren. Die Komplementfaktoren werden mit Großbuchstaben und Zahlen bezeichnet, z. B. C3 oder C4. Nach enzymatischer Spaltung werden die größeren Spaltprodukte, die kovalent an Zelloberflächen binden und Proteaseaktivität besitzen, mit dem Kleinbuchstaben ‚b‘ bezeichnet (z. B. C3b). Sie sichern durch ihre Fixierung, dass das nächste Proenzym in der Kaskade ebenfalls auf der Oberfläche des Erregers gespalten wird, und garantieren, dass die resultierenden Ereignisse auch tatsächlich die Zielstrukturen treffen, die diese Kaskade ins Rollen gebracht haben. Die kleineren Peptidfragmente, mit dem Kleinbuchstaben ‚a‘ (z. B. C5a) bezeichnet, werden ins Mikromilieu freigesetzt, wo sie als lösliche Mediatoren ebenfalls funktionell wirksam werden.

Es gibt prinzipiell drei Aktivierungswege des Komplementsystems (■ Abb. 1.7), die drei

verschiedene Konsequenzen haben können: Opsonierung, Entzündung und Zellyse.

■ Komplementaktivierung

Die beiden Plasmaproteine C1q und mannanbindendes Lektin (MBL) gehören zur Familie der Kollektine und haben homologe Strukturen. Sie binden an Kohlehydratstrukturen auf der Oberfläche von eingedrungenen Keimen und initiieren mit ihrer Bindung durch Konformationsänderung die Aktivierung von Serinproteasen im klassischen und im lektin-induzierten Weg der Komplementaktivierung (■ Abb. 1.7). Im Falle von C1q ist dies C1s, im Falle von MBL sind es zwei MBL-assoziierte Serinproteasen (MASP1, MASP2).

C1q kann auch an konstante Regionen der **Antikörperklassen G und M** binden, aber nur – und das ist wichtig – wenn vorher die Antigenbindung zu einer Konformationsänderung im Antikörpermolekül geführt hat. Antikörper und Komplementfaktoren kommen ansonsten in hohen Konzentrationen nebeneinander im Serum vor, ohne dass es zu Aktivierungen kommt. C1q schlägt eine wichtige Brücke zwischen angeborener und erworbener Immunantwort und macht deutlich, dass eine erworbene Immunabwehr durch spezifische Antikörper die Pathogenabwehr beschleunigen kann. Historisch gesehen wurde zuerst die

„Komplementierung“ spezifischer Antikörperwirkungen auf Bakterien entdeckt, was auch zur Namensgebung „Komplement“ geführt hat. Diese Komplementwirkung wurde als „klassischer“ Weg bezeichnet, als ein anderer, der „alternative“, identifiziert wurde (■ Abb. 1.7). Auch diese Begriffsbildung trägt leider wenig zum Verständnis bei, zumal alternativer Weg und Lektinweg evolutionsbiologisch wesentlich älter als der klassische Weg sind.

Komplementaktivierung kann auch durch lösliche Immunkomplexe ausgelöst werden. Die Antikörper binden in diesem Falle keine partikulären Strukturen wie Bakterien, sondern lösliche Antigene. Durch Komplement werden lösliche Immunkomplexe opsoniert und über Komplementrezeptorbindung einer beschleunigten Phagozytose zugeführt. Das bedeutet u. U. aber auch, dass Komplementaktivierung auf Zelloberflächen ablaufen kann, auf denen sich die löslichen Immunkomplexe unspezifisch abgelagert haben. Diesem Phänomen werden wir bei den pathogenen Immunreaktionen wieder begegnen.

■ Der klassische Weg

Am Beispiel des zuerst entdeckten klassischen Wegs soll der Ablauf der Komplementaktivierung im Detail mit seinen Konsequenzen abgehandelt werden. C1q ist ein 450 kDa-Hexamer und besitzt kollagen-ähnliche und Lektindomänen, mit denen es Zuckerstrukturen binden kann. Es ist in einer Konzentration von 100–150 mg L⁻¹ im Serum verfügbar. Wenn C1q über eine spezifische **Antikörperbindung** auf einer Bakterienzelloberfläche fixiert wird, bildet sich der C1-Komplex. Dessen Formation verursacht am beteiligten C1r eine Konformationsänderung (Autokatalyse) sowie die Spaltung und Aktivierung des C1s-Proenzym.

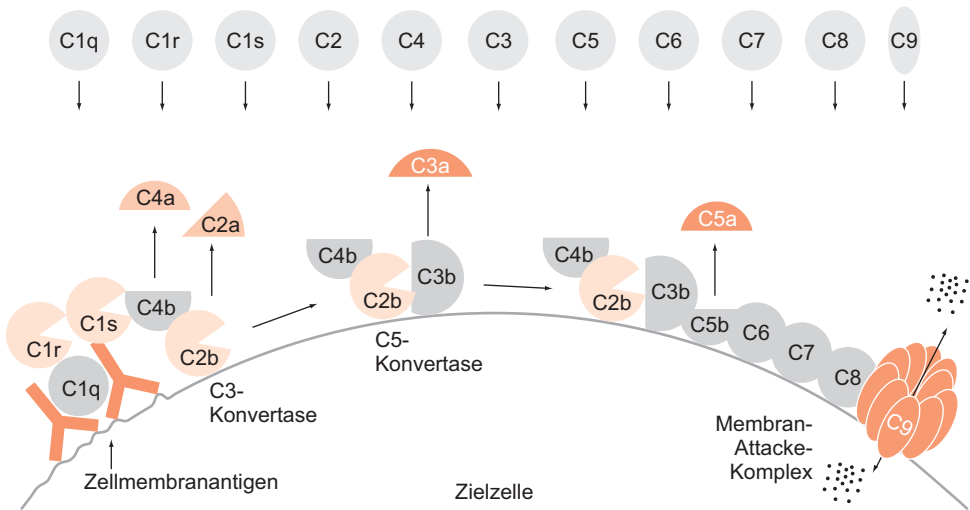
C1s spaltet C4 und C2. C4a und C2a werden als Peptide freigesetzt¹, C4b2b ist eine zellgebundene aktive C3-Konvertase. Im Serum ist C3 in sehr hoher Konzentration (1,2 g L⁻¹) verfügbar. Ein Komplex C4b2b kann mehr als 1000 C3-Moleküle spalten. Auch C3b wird kovalent auf der Zelloberfläche fixiert, so dass eine Komplementaktivierung in Sekunden zur Ummantelung der betroffenen Zelloberflächen mit C3b führen kann. Da Phagozyten C3b-Rezeptoren exprimieren, wirkt C3b als wichtiges Opsonin. Am Konzentrationsgradienten der abgespaltenen C3a-Moleküle können sich Neutrophile bei ihrer Wanderung chemotaktisch orientieren, ebenso alle anderen Zellen, die einen C3a-Rezeptor besitzen. Die Entzündung ist eingeläutet.

Die C3-Konvertase bindet selbst C3b und wird damit zur C5-Konvertase (jetzt heißt das Enzym C4b2b3b). Diese aktive Serinprotease spaltet von C5 C5a ab, den wichtigsten Entzündungsmediator. C5b verbleibt auf der Membran und initiiert die Endphase der Kaskade. C6, C7, C8 und C9 werden rekrutiert und bilden den **Membran-Attacke-Komplex**. Polymerisierte C9-Moleküle formen eine Pore in der Membran, und die Zelle wird osmotisch lysiert (■ Abb. 1.8). Durch C5a werden die angelockten Entzündungszellen aktiviert und produzieren weitere pro-inflammatorische Mediatoren und toxische Moleküle. Am Beispiel des klassischen Weges wird klar, dass die Komplementaktivierung innerhalb von Sekunden eine Batterie von Abwehrmechanismen initiiert, so dass der Wirtsorganismus die Chance hat, auch solche Pathogene zurückzudrängen, deren Reproduktionszeit bei weniger als 20 min liegt.

■ Der Lektinweg

Der Lektinweg unterscheidet sich in den ersten Schritten vom klassischen Weg (■ Abb. 1.7 und 1.9). Er ist antikörperunabhängig und beruht auf der direkten Erkennung von Erregerstrukturen durch Proteine der innate Abwehr, d. h. er funktioniert **unabhängig** von einer adaptiven Immunantwort. Das **mannan-bindende Lektin (MBL)** bindet selektiv an

1 Historisch wurden das größere C2-Fragment C2a und das kleinere C2b genannt, doch nutzen viele Autoren inzwischen eine vereinheitlichte Nomenklatur wie in diesem Buch, die alle kleinen Fragmente mit „a“ und alle großen mit „b“ bezeichnet.



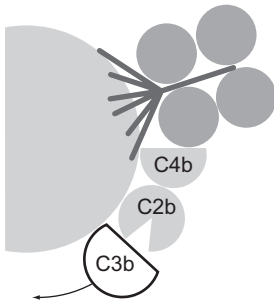
■ **Abb. 1.8 Der klassische Weg der Komplementaktivierung.** Antikörper selbst sind nicht zytotoxisch. Nach Bindung an ein Antigen ermöglichen sie aber durch eine Konformationsänderung die Bindung von C1q. Die auf der Oberfläche der bakteriellen Zielzelle ablaufende Enzymkaskade führt zur Freisetzung von biologisch aktiven Spaltprodukten und bis zum lytischen Membran-Attacke-Komplex

Mannosereste auf mikrobiellen Zuckerstrukturen. Auf Wirbeltierzellen ist Mannose durch Sialinsäure abgedeckt. MBL besitzt bis zu sechs lektinähnliche Mannosebindungsstellen sowie kollagenähnliche Strukturen und ist dem C1q sehr ähnlich. Die Mannosebindung der einzelnen Lektindomänen ist relativ schwach, so dass zur Aktivierung der Komplementkaskade eine multivalente Bindung nötig ist. Auf diese Weise „misst“ MBL die Dichte freier Mannose auf einer Oberfläche. Das Hexamer bildet Komplexe mit MBL-assoziierten Serinproteasen (MASP1, MASP2). Letztere besitzen Homologien zu C1r und C1s, so dass der Komplex aus MBL/MASP1/MASP2 dem C1-Komplex ähnelt und ebenfalls C4 und C2 spalten kann (■ Abb. 1.9). Ebenso wie die Komplementfaktoren C1-C9 gehört MBL zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Produktion in der Leber hochreguliert werden kann.

Auch C1q kann ohne Vermittlung durch Antikörper direkt auf Pathogenoberflächen binden und den Lektinweg aktivieren.

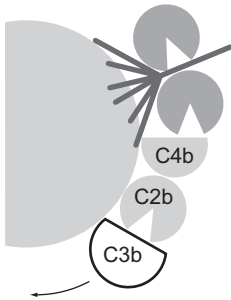
■ Der alternative Weg

Der dritte Weg der Komplementaktivierung wird nicht von pathogenbindenden Proteinen initiiert. C3 unterliegt einer **spontanen Hydrolyse** seiner Thioesterbindung. Die resultierende Konformationsänderung erlaubt die Bindung von Faktor B (diese Bezeichnung stammt aus einer Zeit, in der Komplementfaktoren mit verschiedenen Großbuchstaben belegt wurden). Der Initialvorgang spielt sich in löslicher Phase ab. Die Plasmaphorase Faktor D (die als einzige in aktiver Form zirkuliert und nicht als Proenzym vorliegt) kann von diesem löslichen Komplex Ba abgespalten. Es entsteht $C3(H_2O)Bb$ als *fluidphase C3 convertase*. Ihr Produkt, lösliches C3b, ist hochreaktiv und wird deshalb sofort hydrolysiert, es sei denn, es kann mit seiner reaktiven Thioestergruppe kovalent an Zellmembranen von Pathogenen (oder Wirtszellen) binden. Dort bindet es Faktor B, der wieder durch Faktor D gespalten werden kann, diesmal auf einer Zelloberfläche (■ Abb. 1.9). C3bBb ist also kein Versprecher (wie oben geargwöhnt), sondern die Bezeichnung für die C3-Konvertase



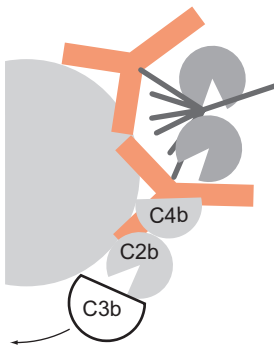
Lektinweg I

1. MBL-Bindung
2. assoziierte Proteasen
3. C3-Konvertase



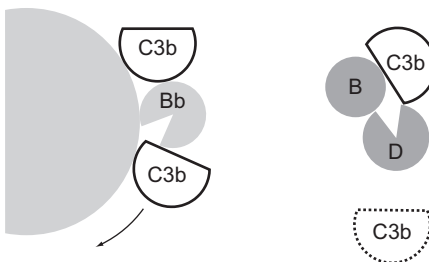
Lektinweg II

1. C1q-Bindung
2. assoziierte Proteasen
3. C3-Konvertase



klassischer Weg

1. Antikörperbindung
2. C1q und assoziierte Proteasen
3. C3-Konvertase




alternativer Weg

1. Spontanhydrolyse C3
2. Bindung von Faktor B
3. Spaltung von B durch D
4. C3-Konvertase

Abb. 1.9 Die Initialzündungen des Komplementsystems. Sie dienen der Früherkennung von Pathogenen und führen alle zu einer zellständigen C3-Konvertase, deren Produkt u. a. C3b ist. Lektine (C1q, MBL) binden an Kohlenhydratstrukturen, die auf Pathogenen, aber nicht auf körpereigenen Strukturen exprimiert werden. Sind spezifische Antikörper vorhanden und binden an eine Pathogenoberfläche, initiieren sie dort – durch C1q vermittelt – ebenfalls die Komplementkaskade. Die Spontanhydrolyse von C3 erzeugt mithilfe der Faktoren B und D die C3-Konvertase des alternativen Wegs, C3bBb. Die Pfeile deuten auf den weiteren Ablauf der Komplementkaskade hin (Abb. 1.8)



des alternativen Weges. Jetzt wird mehr C3 gespalten und noch mehr C3b auf der Oberfläche der Zielzelle deponiert. Auch C3b, das über den klassischen Weg oder den Lektinweg generiert wird, kann Bb binden. Hier wird erkennbar, dass der alternative Weg als **Verstärkerschleife** für alle Komplementwege wirkt. C3bBb3b (wir haben uns dem Höhepunkt der Nomenklatur genähert) ist schließlich die C5-Konvertase des alternativen Weges.

■ Die komplementvermittelte Entzündung

Aus  wurde bereits ersichtlich, dass die Komplementaktivierung vielfältige Effekte setzt. C3b opsoniert, der Membran-Attacke-Komplex lysiert betroffene Zellen (z. B. Bakterien). Bei der enzymatischen Spaltung entstehen aber auch C4a, C2a, C3a und C5a, welche Entzündungsprozesse fördern. Insbesondere **C5a** besitzt einen direkten Effekt auf Gefäßendothelien: Adhäsionsmoleküle werden hochreguliert, die Permeabilität der Gefäße erhöht. So stimuliert das Peptid die Adhärenz von Neutrophilen am Gefäßendothel und ferner ihre gerichtete Lokomotion und Aktivierung zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen. C5a aktiviert auch Mastzellen zur Mediatorfreisetzung (weshalb C5a Anaphylatoxin genannt wird). Diese Effekte werden durch C5a-Rezeptoren vermittelt, die nicht nur auf Neutrophilen, Mastzellen, Endothelzellen, sondern auch auf Makrophagen, Eosinophilen, Basophilen, Monozyten, glatten Muskelzellen, Astrozyten und Epithelzellen exprimiert werden. Das erklärt die Komplexität der Wirkmöglichkeiten eines einzigen Komplementspaltprodukts. Bei der Mastzelldegranulation wirkt C5a 20fach potenter als C3a. C4a spielt dabei kaum eine Rolle.

■ Inhibition des Komplementsystems

Lösliches C3b ist hochreaktiv, kann sowohl an Pathogenoberflächen als auch an Wirtszellmembranen binden. Der Faktor bleibt

dann vor Hydrolyse geschützt und treibt die Komplementaktivierung im alternativen Weg voran. Um Komplementattacken gegen **körpereigene Zellen zu verhindern**, haben sich in der Evolution zusätzliche Faktoren entwickelt, die die Pathogenmarkierung promovieren und körpereigene Zellen protegieren. Es handelt sich entweder um Serumproteine oder membranständige Moleküle, die nur auf Säugerzellen vorkommen. Sie können entweder die Formation der C3-Konvertasen blockieren oder diese schnell wieder dissoziieren ( Tab. 1.4). Kernlose Zellen (Thrombozyten und Erythrozyten) können keine Schutzproteine synthetisieren und sind demzufolge ohne Schutz ( Kap. 21). Der lösliche Faktor I spaltet u. a. C3b in iC3b, C3d und C3dg. Diese Spaltprodukte spielen keine Rolle in der Komplementkaskade, wohl aber bei der Aktivierung von Zellen mit entsprechenden Rezeptoren. Auch der klassische Weg besitzt Inhibitoren. Der C1-Inhibitor sorgt dafür, dass sehr geringe Aktivierungen ohne weitreichende Konsequenzen bleiben.

Auf Pathogenoberflächen fehlen diese Inhibitoren, ebenso die Sialinsäurereste. Die dort favorisierte Komplementaktivierung wird zusätzlich durch einen Serumfaktor, das Properdin (oder Faktor P), positiv reguliert. Faktor P bindet selbst an Bakterienoberflächen und stabilisiert die C3-Konvertase C3bBb. Die komplizierten Zusammenhänge sind als F&Z 1 im Anhang nochmals zusammengefasst.

Wichtig: Die Komplementinhibitoren wirken **speziesspezifisch**. Im Experiment können deshalb humane Antikörper in Anwesenheit von Kaninchenkomplement humane Zellen lysieren, wenn sie dort spezifisch binden.

■ Wie erkennt das Komplementsystem Gefahren?

Nun können wir die Eingangsfrage beantworten. Gefahrensignale für das Komplementsystem

Tab. 1.4 Komplementinhibitoren

Inhibitor	Zielmoleküle	Funktion
C1-Inhibitor	C1r, C1s	Dissoziiert C1r und C1s von C1q (Serinproteaseinhibitor)
Faktor I	C3b, C4b	Spaltet C3b in iC3b, C3d (Serinprotease)
Faktor H	C3b	Bindet C3b und verdrängt Bb
C4-bindendes Protein (C4BP)	C4b	Verdrängt C2
Membran-Komplement-Protein (MCP, CD46) ^a	C3b, C4b	Kofaktor für Faktor I
<i>decay accelerating factor</i> (DAF) ^a	C4b2b, C3bBb	Dissoziation beider C3-Konvertasen
CD59 ^a	C7, C8	Verhindert C9-Bindung

^aAls membranständige Proteine auf allen kernhaltigen Blutzellen, Endothelzellen und Epithelzellen exprimiert

sind zunächst bakterientypische Kohlenhydratstrukturen, wie z. B. freie Mannose in hoher Dichte. Diese werden durch MBL oder C1q erkannt, die dann den Lektinweg initiieren. Der klassische Weg bildet eine Schnittstelle zwischen innatem und adaptivem Immunsystem. Hier signalisiert die spezifische Antikörperbindung dem Komplementsystem Gefahr. So nutzt das Komplementsystem Erkennungsmoleküle des

adaptiven Immunsystems als Aktivierungssignale und wirkt als dessen Effektormechanismus. Der alternative Weg schließlich wird negativ reguliert: Er kann auf allen Zelloberflächen ablaufen, es sei denn, die Zellen besitzen speziesspezifische Komplementinhibitoren, mit denen sie sich als ungefährlich bzw. als Selbst „ausweisen“. Der alternative Weg der Komplementaktivierung reagiert folglich auf „missing self“.

MEMO-BOX Komplement

1. Das Komplementsystem besteht aus 25 Serumproteinen (Konzentrationen: 1–1200 mg L⁻¹).
2. Es dient als Frühwarnsystem und erkennt Pathogene durch Bindung an Zuckerstrukturen auf deren Oberflächen (C1q, MBL).
3. Eine kaskadenartige Proenzymaktivierung wandelt die jeweiligen Substrate in Serinproteasen.
4. Ein Molekülkomplex C3-Konvertase kann auf Bakterienoberflächen 1000 C3-Moleküle spalten und C3b auf deren Oberflächen deponieren.
5. C3b aktiviert eine Verstärkerschleife des alternativen Weges.
6. Der komplette Durchlauf der Kaskade lysiert Zellen durch den terminalen Membran-Attacke-Komplex.
7. Freigesetzte Komplementspaltprodukte (C5a >> C3a > C4a) initiieren eine lokale Entzündung (Chemotaxis, Zellaktivierung).
8. Komplementspaltprodukte, die auf der Zellmembran binden (C4b, C3b), opsonieren die Zielzellen.
9. Der klassische Weg der Komplementaktivierung verbindet die angeborene Immunabwehr mit der adaptiven: C1q bindet sich an Fc-Teile von IgG oder IgM, nachdem diese ihr Antigen spezifisch gebunden haben.

10. Viele Komplementspaltprodukte werden von zellulären Komplementrezeptoren erkannt (Opsonierung für Phagozytose, zelluläre Aktivierung zur Migration oder Mediatorproduktion).
11. Inhibitorproteine regulieren die Komplementkaskaden herunter. Sie schützen kernhaltige körpereigene Zellen vor Lyse.
12. Komplementdefekte können zu schwerwiegenden Abwehrstörungen oder lebensbedrohlichen Erkrankungen führen.
13. Die Komplementaktivierung spielt eine Rolle bei zahlreichen pathologischen Effekten von Immunreaktionen wie bei anaphylaktischen Reaktionen, Thrombosen, Transplantatabstoßung und Autoimmunerkrankungen.

Wie erkennen die Immunzellen ein Antigen?

- 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

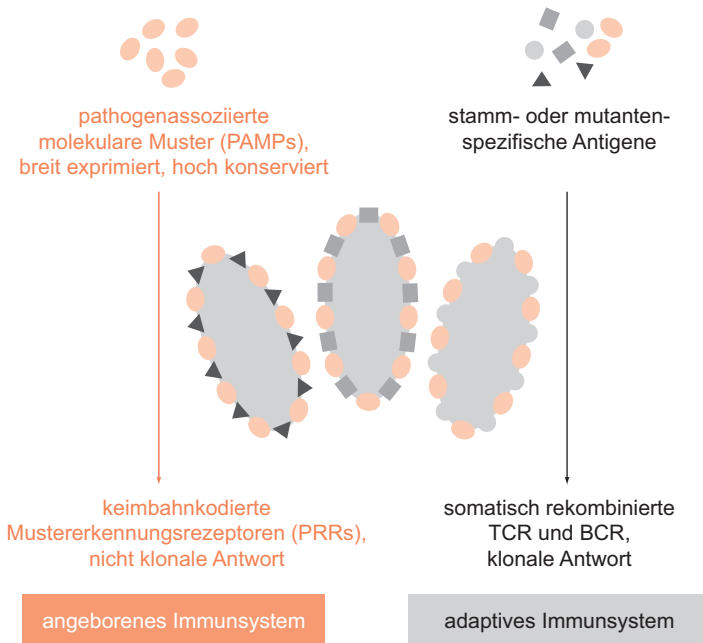


Abb. 2.1 Angeborenes (innates) und adaptives Immunsystem erkennen Antigene auf verschiedene Weise. Die Antigene sind durch die drei Bakterien im Zentrum symbolisiert. Das adaptive Immunsystem kann spezifisch auf ganz unterschiedliche molekulare Strukturen reagieren, so auch auf PAMPs

Im Zentrum der **Abb. 2.1** sieht man drei Bakterienstämme mit verschiedenen Antigenen auf ihrer Oberfläche. Leicht lassen sich zwei Typen von Oberflächenmolekülen unterscheiden: Manche sind konserviert und bei allen Stämmen vorhanden, andere machen gerade die Unterschiede aus. Die Erkennung der konservierten Strukturen ist die Domäne des angeborenen, die Unterscheidung der variablen die des adaptiven Immunsystems.

2.1 Mustererkennungsrezeptoren (PRRs)

Das innate Immunsystem muss die Integrität des Organismus schützen. Sowohl das Eindringen von Erregern (*stranger*) als auch die Schädigung von Zellen und Geweben (*damage*) signalisieren dem System, dass

diese Integrität in Gefahr ist. Beides kann eng zusammenhängen, denn Infektionen und Infektionsabwehrmechanismen schädigen Zellen und Gewebe, und umgekehrt begünstigt Gewebeschaden Infektionen. Nun ist die Welt der Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten außerordentlich divers und dynamisch. Verletzung wiederum bedeutet, dass Moleküle aus dem Zellinneren nach außen gelangen. In beiden Fällen ist das Erkennungssystem mit einer sehr großen molekularen Vielfalt konfrontiert. Wie begegnet das innate Immunsystem dieser Herausforderung?

Konzepte zur Lösung des Problems verdanken wir Charles Janeway und Polly Matzinger (Tab. 1). Charles Janeway machte die Immunologen darauf aufmerksam, dass es Strukturen gibt, die für den Lebenszyklus von Mikroorganismen essenziell sind, sodass

2.1 • Mustererkennungsrezeptoren (PRRs)

sie nicht ohne Schaden für den Erreger verändert werden können. Diese konservierten molekularen Strukturen, so argumentierte er, müssten ideale Erkennungsstrukturen für ein Abwehrsystem sein, und er nannte sie Pathogen-assoziierte molekulare Muster (**pathogen associated molecular patterns, PAMPs**). Das angeborene Immunsystem hat im Lauf der Evolution spezifische Sensoren für diese molekularen Muster entwickelt, die Charles Janeway Mustererkennungsrezeptoren (**pattern recognition receptors, PRRs**) nannte. Sie werden im Genom nach der Regel „ein Gen – ein Rezeptor“ kodiert.

Zunächst in Abgrenzung von Janeways Konzept betonte Polly Matzinger die Bedeutung der Gefahrensignale infolge von Zell- und Gewebeverletzung als Auslöser einer Immunantwort. Zellschaden ist immunologisch durch Auflösung der Kompartimentierung gekennzeichnet, und Bestandteile des Zytoplasmas oder gar des Zellkerns können von sterbenden Zellen freigesetzt werden. Wir sprechen heute von Schaden-assoziierten molekularen Mustern (**damage associated molecular patterns, DAMPs**). Mit der Entdeckung von Mustererkennungsrezeptoren für DAMPs wurden die beiden Konzepte versöhnt. Nicht selten können sogar die gleichen PRRs sowohl PAMPs als auch DAMPs binden.

2.1.1 Prinzipien der Mustererkennung

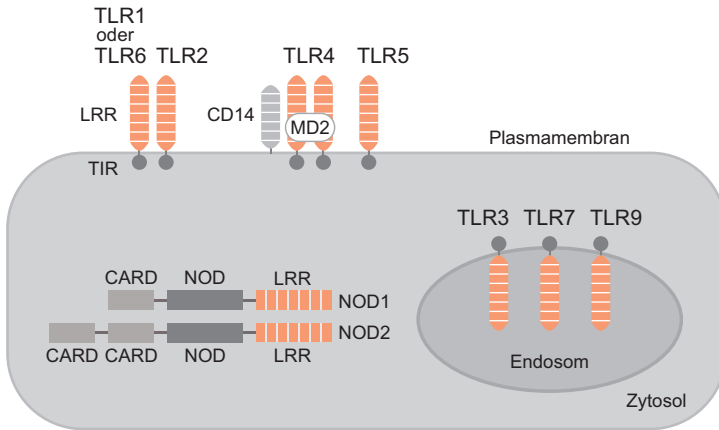
Von Charles Janeways und Polly Matzingers Konzepten geleitet, wurde die Erforschung der Antigenerkennung durch das innate Immunsystem in den letzten Jahrzehnten sehr erfolgreich. Zahlreiche Mustererkennungsrezeptoren mit den korrespondierenden PAMPs und DAMPs wurden entdeckt, die zellulären Reaktionen auf diese Signale aufgeklärt und die ausgelösten Effektormechanismen beschrieben. Dieser Erkenntnisprozess ist noch in vollem Gang.

Es stellte sich heraus, dass die Mustererkennung durch das innate Immunsystem ein hochdifferenzierter, komplexer Vorgang ist. Wenn wir die evolutionären Zeiträume bedenken und uns die Mechanismen bewusst machen, die das innate Immunsystem prägten, leuchtet dies ein. Die meisten Organismen besitzen ja kein adaptives Immunsystem, sondern können voll auf ihr innates System setzen. Es ist nicht ganz einfach, dieses leistungsfähige System in geschlossener Form darzustellen: Jedes Ordnungsprinzip beleuchtet interessante Aspekte, doch werden sie letztlich alle durch das System gesprengt.

Ordnet man nach den molekularen Strukturen der erkannten **antigenen Muster**, wird deutlich, dass das innate System Sensoren (PRR) für Kohlenhydrate, Proteine, Nukleinsäuren und Lipide bereithält. Dabei kann die Bindung zwischen Ligand (PAMP, DAMP) und PRR **hoch spezifisch** sein und dem Immunsystem erlauben, chemisch eng verwandte Moleküle zu differenzieren (■ Abb. 2.2). Die Vorstellung, das innate Immunsystem reagiere „unspezifisch“, beruht auf einem Missverständnis und ist durch die Forschung überholt.

Die **molekularen Strukturen der PRRs** bieten sich als Klassifikationssystem ebenfalls an. PRRs mit Lektindomänen oder Leucin-reichen *Repeats* kommen ebenso vor wie G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und Enzyme. Allerdings besteht keine feste Beziehung zwischen der molekularen Struktur der PAMPs und DAMPs einerseits und der ihrer Rezeptoren andererseits. Im Gegenteil, die durch Leucin-reiche *Repeats* charakterisierten Rezeptoren – Toll-like und NOD-like Rezeptoren (► Kap. 4) – zeichnen sich gerade dadurch aus, dass sie Liganden ganz unterschiedlicher Substanzgruppen spezifisch binden können.

Mit den PRRs überwacht das innate Immunsystem die verschiedenen **räumlichen Kompartimente** der Zellen sowie den extrazellulären Raum: Rezeptoren auf der Zellmembran binden Liganden aus dem Extrazellulärraum, während Rezeptoren in



■ **Abb. 2.2 Struktur und zelluläre Lokalisation von TLRs, NOD1 und NOD2.** Alle Moleküle binden ihre Liganden mit *leucine-rich repeats* (LRRs). TLRs sind membranassoziiert und fungieren als Rezeptoren an der Zelloberfläche oder in endosomalen Kompartimenten. NOD1 und NOD2 sind zytosolische Proteine

intrazellulären Vesikeln, wie Phagosomen und Phagolysosomen, durch Gefahren alarmiert werden, die von internalisierten löslichen Substanzen und Partikeln ausgehen. Auch im Zytoplasma befinden sich zahlreiche PRRs und reagieren auf virale, bakterielle oder zelleigene Produkte, die dort nicht hingehören. So nimmt das Immunsystem Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten wahr, die sich verschiedene Habitats im Organismus erschlossen haben, und erkennt zudem, wo die Integrität von Zellen und Geweben verletzt ist und zelluläre Substanzen in den falschen Kompartimenten auftauchen. **Verschiedene Zelltypen** exprimieren bestimmte PRRs selektiv. Dadurch werden zelluläre Spezialfunktionen situationsgerecht zum Einsatz gebracht und eine passgenaue innate Reaktion auf verschiedene Gefahren gewährleistet. Schließlich triggern PRRs nach Ligandenbindung verschiedene **Signalwege** und setzen **Wirkmechanismen** in Gang, die der Schadensbegrenzung und der Kontrolle der mikrobiellen Umwelt dienen. Diese werden in ► Kap. 4 und 5 thematisiert.

Einen Überblick über die Vielfalt der PAMPs, DAMPs, PRRs und die ausgelösten zellulären Funktionen vermittelt ■ Tab. 2.1.

Der Rest dieses Abschnitts ist wichtigen, illustrativen Beispielen gewidmet.

■ PAMPs oder MAMPs?

Die Bezeichnung „**Pathogen**-assoziiertes molekulares Muster (PAMP)“ trifft die Sache nicht ganz, wie ■ Tab. 2.1 verdeutlicht. Denn nicht nur typische Krankheitserreger bzw. Pathogene, sondern auch harmlose, kommensale Bakterien besitzen PAMPs, beispielsweise freiliegende Mannose, LPS, Flagellin oder Lipopeptide. Deshalb bevorzugen viele Immunologen den Begriff „**Mikroben**-assoziiertes molekulares Muster (MAMP)“. Doch auch dieser erfasst das Gemeinte nicht perfekt, da beispielsweise Viren nicht zu den Mikroben zählen, ihre molekularen Muster jedoch vom Immunsystem erkannt werden. Hinter dieser Begriffsdiskussion steckt eine zentrale Frage: Wie unterscheidet das Immunsystem Pathogene von Kommensalen, wenn doch beide ähnliche molekulare Muster besitzen, die an PRRs binden? Die Antwort lautet: an ihrem Verhalten. Bleiben Mikroorganismen auf der Oberfläche der Haut oder der Schleimhäute, werden sie als kommensal toleriert, sobald sie jedoch die Barrieren des Organismus überwinden und invasiv werden,

Tab. 2.1 Übersicht über die Erkennung molekularer Muster durch das innate Immunsystem

Molekulare Muster	PRRs, innate Sensoren	Ausgelöste Funktionen
Kohlenhydrate – Mannose – β -Glukan Proteine, Peptide – Formylierte Peptide – Flagellin Lipide – LPS Nukleinsäuren – ssRNA – dsRNA – ssDNA – dsDNA Harnsäurekristalle extrazelluläres ATP	PRRs mit Leucin-reichen <i>Repeat</i> -Domänen – Toll-like Rezeptoren (TLR) – NOD-like Rezeptoren (NLR) RIG-like PRRs – RIG-I – MDA5 Enzyme – cGAS & STING G-Protein-gekoppelte PRRs – Formylpeptidrezeptoren 1–3 (FPR 1–3) PRRs mit Lektindomänen – Mannoserezeptor – Dectin-1 Scavengerrezeptoren	Phagozytose Entzündung – Migration von Immunzellen – Oxidativer Burst, d. h. Produktion reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffmetabolite – Sekretion von pro-inflammatorischen Zytokinen – Aktivierung von Inflammasomen Induktion eines anti-viralen Status Zelltod

werden sie als Gefahr erkannt und abgewehrt. Nach dieser Vorbemerkung werden wir in diesem Buch beide Begriffe verwenden, PAMP und MAMP.

2.1.2 Lipopolysaccharide

Das wohl berühmteste Beispiel für PAMPs sind die Lipopolysaccharide (LPS), Hauptbestandteile der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien. LPS ist seit langem berüchtigt als hochpotentes Endotoxin, denn bereits geringste Konzentrationen führen zu einer starken Aktivierung von Monozyten und Makrophagen, die daraufhin Entzündungsfaktoren sezernieren (inflammatorische Zytokine, ► Abschn. 10.1.1). Wenn diese Reaktion bei einer generalisierten Infektion systemisch wird, d. h. im ganzen Organismus synchron abläuft, können die Entzündungsmediatoren extrem hohe Konzentrationen erreichen und letztlich zum Organversagen führen. Man spricht dann von einer Sepsis, und der Ausgang dieses schweren Krankheitsbildes ist für den Patienten oft tödlich (► Abschn. 18.1).

Das Beispiel des LPS, welches Gram-negative Bakterien kennzeichnet, zeigt, dass der Begriff „molekulares Muster“ eine gute Wahl war, stellte es sich doch heraus, dass viele PAMPs in der mikrobiellen Welt weit verbreitet sind. Nur so ist erklärlich, wie das innate Immunsystem mit einem begrenzten Repertoire von PRRs ein sehr breites Gefahrenspektrum abdecken kann.

Entsprechend seiner großen klinischen Bedeutung wurde jahrzehntelang mit großem Einsatz nach dem LPS-Rezeptor gesucht. Die Suche erwies sich als unerwartet schwierig; erst 1998 konnte man sich ein vollständiges Bild machen. Es stellte sich heraus, dass mindestens drei Proteine an der Erkennung von LPS durch Monozyten beteiligt sind, darunter das Lipopolysaccharid-bindende Protein (LBP), ein lösliches Akute-Phase-Protein (► Abschn. 1.3.4). In wässriger Lösung bildet LPS Micellen, da die Moleküle stark hydrophobe (Lipid A) und hydrophile (Polysaccharid) Bereiche haben. In diesen Micellen liegen die Polysaccharide außen, während sich Lipid A, das eigentliche PAMP, im Inneren befindet. LBP bindet LPS und macht Lipid A dem LPS-Signalrezeptor zugänglich. Dessen

Entdeckung war ein Meilenstein der immunologischen Forschung. Es handelt sich um den **Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4)**, welcher – unter Beteiligung eines weiteren Faktors, MD2¹ genannt – das LPS-Signal in die Zelle leitet (► Abschn. 4.4).

Ähnlich wie die PAMPs bei Bakterien sind auch die TLRs in der Evolution hoch konserviert. Ihr Name wurde vom Toll-Rezeptor der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* abgeleitet, welcher ebenfalls wichtig für die Infektionsbekämpfung ist. Die Entdeckung des Toll-Rezeptors und des TLR4 wurde 2011 mit der Verleihung des Nobelpreises an Jules Hoffmann und Bruce Beutler gewürdigt (Tab. 1).

Inzwischen kennt man beim Menschen zehn Mitglieder der TLR-Familie. Einige werden auf der Zelloberfläche exprimiert, wo sie extrazelluläre Mikroorganismen binden, andere befinden sich in endolysosomalen Kompartimenten. Auch im Zytoplasma befinden sich strukturverwandte PRRs mit Leucin-reichen *repeats*. NOD-like Rezeptoren (NLRs), strukturell verwandt mit den TLRs, sind an der Überwachung dieses Kompartiments beteiligt (► Abb. 2.2, F&Z 7).

2.1.3 Formylierte Proteine

Während Eukaryonten bei der Proteinsynthese Methionin als Starter-Aminosäure nutzen, verwenden Prokaryonten Formyl-Methionin, so dass formylierte Proteine entstehen – ein perfektes Unterscheidungsmerkmal! In der Tat besitzt das Immunsystem passende PRR, die Formylpeptidrezeptoren. Es handelt sich dabei um G-Protein-gekoppelte 7-Transmembranrezeptoren, die in Struktur und Funktion den Chemokinrezeptoren (► Abschn. 10.1.3) und den Komplementrezeptoren für C3a und C5a (► Abschn. 10.1.4) ähneln. Bei Aktivierung lösen solche Rezeptoren Chemotaxis aus, locken die Rezeptor-tragenden Immunzellen

zum Ort des Geschehens, wo die Liganden entstehen, und fördern dort die Entzündung.

Auch Mitochondrien nutzen Formyl-Methionin als Starter-Aminosäure, ein gewichtiges Argument für die Endosymbiontentheorie, die postuliert, dass Mitochondrien sich aus endozytierten Prokaryonten entwickelt haben. Gelangen bei Zellschädigung Mitochondrienproteine nach außen, aktivieren sie ebenfalls die Formylpeptidrezeptoren. Formylierte Proteine können folglich sowohl PAMPs als auch DAMPs sein.

2.1.4 Nukleinsäuren

Fremde Nukleinsäuren sind äußerst gefährlich, denn sie können Informationen übertragen, die die Integrität eines Organismus zerstören. Deshalb haben alle Organismen Abwehrsysteme dagegen entwickelt: Bakterien nutzen Restriktionsenzyme und das Crispr/Cas-System, um fremde DNA sequenzspezifisch zu zerstören; Pflanzen, Würmer und Insekten setzen auf RNA-Interferenz. Wie lösen Vertebraten das Problem? Wie unterscheiden sie fremde von eigenen Nukleinsäuren? Dies gelingt durch das Zusammenspiel zahlreicher PRRs, die als Sensoren für gefährliche DNA- und RNA-Spezies dienen und dabei vor allem Struktur und Lokalisation als Unterscheidungskriterien nutzen (► Tab. 2.2). Zusätzlich kann die Menge der Nukleinsäuren bedeutsam sein.

Viele Viren kodieren ihre Proteine mit Einzel- oder Doppelstrang-RNA. In endozytischen Vesikeln wird Doppelstrang-RNA durch TLR7 erkannt, Einzelstrang-RNA durch TLR8. Da RNA im Zytoplasma physiologisch ist, muss das Immunsystem dort zur Erkennung fremder RNA vor allem auf Strukturinformation setzen, beispielsweise auf die Länge der RNA-Spezies: Sehr lange Doppelstrang-RNA aktiviert MDA5, kurze RIG-I. Weitere Strukturmerkmale viraler RNA sind phosphorylierte Enden frei von Überhängen und die Abwesenheit methylierter Cap-Strukturen. Sie erlauben dem System

1 MD-2: Myeloid differentiation protein 2.

Tab. 2.2 PRRs für Nukleinsäuren

PRR, Nukleinsäuresensor	Lokalisation des PRR	Expression	Liganden
TLR3	Zellmembran, endozytotische Vesikel	Breit	dsRNA (>35 bp) Extrazellulär oder endolysosomal
TLR7	Endozytotische Vesikel	B, pDC	dsRNA in endolysosomalen Kompartimenten, keine 2'-O-Methylierung
TLR 8	Endozytotische Vesikel	Mo, Mph, DC	ssRNA in endolysosomalen Kompartimenten
TLR9	Endozytotische Vesikel	B, pDC	DNA in endolysosomalen Kompartimenten, Einzelstränge, un-methylierte CpG-Motive, kurze DNA-RNA-Hybride
RIG-I	Zytosol		Kurze dsRNA (>24 bp), <i>blunt end</i> mit 5' Phosphorylierung, kein Cap, keine Methylierung an N1
MDA5	Zytosol		Lange dsRNA (>500 bp)
AIM2	Zytosol		dsDNA
cGAS	Zytosol	Myeloide Zellen	dsDNA , ssDNA mit doppelsträngigen Abschnitten, Lange DNA-RNA-Hybride
STING	Zytosol, in intrazellulären Membranen verankert	Myeloide Zellen	cGAMP; bakterielle zyklische Dinukleotide

die Differenzierung von zelleigener *messenger*-RNA (mRNA) – charakterisiert durch methylierte Cap-Strukturen –, welche von RIG-I nicht gebunden werden kann.

Bei der Erkennung von DNA ist vor allem die Lokalisation von Bedeutung, denn zell-eigene DNA gehört in den Kern. Im Zytoplasma und in endozytotischen Vesikeln signalisiert ihre Anwesenheit Gefahr. TLR9, der vesikuläre DNA-Sensor, nutzt zusätzlich Strukturinformationen, indem er bevorzugt unmethylierte CpG-Motive bindet. Diese Motive kennzeichnen bakterielle DNA, während im eukaryotischen Wirtsgenom die Basenfolge CG stark abgereichert und zudem häufig methyliert ist. Im Zytosol kann doppelsträngige DNA an den PRR AIM2 binden und dadurch die Bildung und Aktivierung von Inflammasomen zur IL1-Produktion bewirken. Außerdem aktiviert DNA

im Zytoplasma das Enzym zyklische Guanosin-Adenin-Synthase (cGAS), die aus GTP und ATP das zyklische Di-Nukleotid cGAMP erzeugt. Dieses wirkt als *second messenger* auf zytoplasmatische STING-Rezeptoren, welche die Sekretion von Interferonen vom Typ 1, d. h., IFN α und IFN β , auslösen. Auch manche Bakterien bilden zyklische Dinukleotide (cdi-AMP), welche STING direkt aktivieren und dadurch als PAMP fungieren.

Immunzellen reagieren auf lebende Bakterien viel heftiger als auf tote. Das ist adäquat, da vitale Pathogene viel gefährlicher sind als tote. Doch wie lassen sich beide unterscheiden? Bestimmte PAMPs wirken als **Vita-PAMPs**, denn sie werden von aktiven Erregern gebildet und nach deren Tod schnell abgebaut. Bei Gram-negativen Bakterien wurde RNA, bei Gram-positiven zyklische Dinukleotide als Vita-PAMP identifiziert.

2.1.5 Kohlenhydrate

Da sich Glykosylierungsmuster von Vertebraten und Mikroorganismen unterscheiden, eignen sich Kohlenhydratstrukturen auf der Zelloberfläche als Gefahrensignal. Mannose ist typisch für Bakterienoberflächen, β -Glukan, ein Polymer aus Glukose (β -1,3-Glukanbindung), konstituiert die Zellwand pathogener Pilze wie *Candida albicans*. Die passenden PRRs sind die C-Typ Lektine² Mannoserezeptor und Dectin-1. Dectin-1 ist Gegenstand intensiver Forschung, da Aktivierung dieses Rezeptors das innate Immunsystem „trainieren“ kann, d. h., eine anhaltende pro-inflammatorische Wirkung ausübt, die von manchen Immunologen als innates Immungedächtnis aufgefasst wird (► Abschn. 8.3).

2.1.6 Scavengerrezeptoren

Scavengerrezeptoren³, schließlich, sind eine heterogene Gruppe von Rezeptoren auf Phagozytenoberflächen und binden Liganden verschiedener Substanzklassen. Bindung an Scavengerrezeptoren opsoniert die Liganden, fördert also deren Aufnahme durch die Fresszellen des innate Immunsystems. Im weiteren Sinne zählen auch die opsonierenden Komplementrezeptoren und Ig-Fc-Rezeptoren zu den Scavengerrezeptoren (► Abschn. 10.1).

2.2 MHC-Moleküle

Während Antikörper ihre antigenen Epitope (antigene Determinanten) in der nativen dreidimensionalen Konformation binden, müssen Antigene für die Erkennung durch T-Lymphozyten prozessiert, also aufbereitet werden (► Abschn. 2.5.3). Dies leisten

antigenpräsentierende Zellen (APCs), z. B. dendritische Zellen. Die Produkte der Antigenprozessierung, kurze Peptide, werden den T-Zellen dann im Komplex mit spezialisierten zelleigenen Oberflächenmolekülen präsentiert. Diese sind an einem Genort kodiert, von dem man seit langem weiß, dass er eine wichtige Rolle bei der Entscheidung über Transplantatabstoßung oder -akzeptanz (Gewebeverträglichkeit) spielt. Der Locus wurde deshalb Haupthistokompatibilitätskomplex (**major histocompatibility complex, MHC**) genannt (► Abb. 2.3).

Die dort kodierten MHC-Moleküle gehören zur Immunglobulin-Superfamilie und lassen sich aufgrund von Struktur- und Funktionsunterschieden in zwei Klassen einteilen: MHC-I und MHC-II (► Tab. 2.3). Alle MHC-Moleküle sind durch eine Furche gekennzeichnet, die am Boden von einer β -Faltblattstruktur und an den Seiten von zwei α -Helices begrenzt wird. In diese Furche werden die prozessierten antigenen Peptide eingelagert. Im Boden der MHC-Furchen befinden sich „Taschen“. Peptide, die an passender Stelle Aminosäuren besitzen, deren Reste in diese Taschen passen, können dort mit sehr hoher Affinität binden. Man spricht von Ankerpositionen der Peptide. Andere Aminosäurereste ragen nach oben aus der Furche und nehmen Kontakt mit dem T-Zell-Rezeptor auf (► Abb. 2.4; ► Abschn. 2.5.3). Neben den *major histocompatibility antigens* gibt es *minor histocompatibility antigens*, welche die Entscheidung über eine Transplantatakzeptanz mit beeinflussen. Diese beruhen auf individuellen Unterschieden im Spektrum der MHC-gebundenen Peptide, die ihren Ursprung in Polymorphismen der kodierenden Gene haben.

2.2.1 MHC-Klasse I

Der MHC-Locus des Menschen liegt auf dem Chromosom 6 und kodiert die sog. **HLA-Antigene** (*human leukocyte antigens*). Er kodiert drei Typen von MHC-I-Molekülen,

2 Lektine sind Kohlenhydrat-bindende Moleküle.

3 Scavenger bedeutet Aasfresser oder Müllsammler. In der Immunologie sind mit diesem Begriff Phagozyten gemeint.

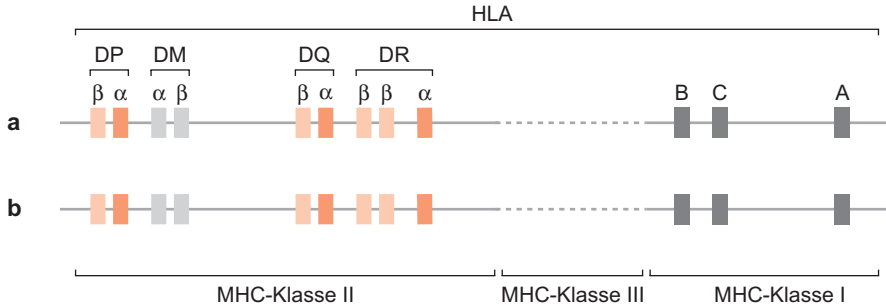


Abb. 2.3 Stark vereinfachte schematische Darstellung des menschlichen MHC-Genlocus auf Chromosom 6. Dargestellt sind der mütterliche **a** und väterliche **b** Haplotyp. Von HLA-A, HLA-B und HLA-C (schwarz) ist jeweils die α -Kette im MHC-Genlocus kodiert, β_2 -Mikroglobulin außerhalb auf Chromosom 15. Die MHC-I-Moleküle sowie die MHC-II-Moleküle HLA-DR, -DP und -DQ (rot) werden auf der Zellmembran exprimiert. HLA-DM hat eine katalytische Funktion bei der Peptidbeladung der MHC-II-Komplexe in endosomalen Kompartimenten. MHC-Klasse-III-Gene kodieren andere wichtige Proteine des Immunsystems. Man erkennt, dass ein Individuum jeweils maximal sechs verschiedene MHC-I-Allele und sechs MHC-II-Allele (bezogen auf deren hoch variable β -Ketten) auf den Zelloberflächen exprimieren kann. Bei Homozygotie für einzelne Allele vermindert sich die Vielfalt entsprechend

Tab. 2.3 Vergleich der MHC-I- und MHC-II-Moleküle

	MHC-Klasse I	MHC-Klasse II
Genloci beim Menschen	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ
Expression	Auf allen Zellen außer Erythrozyten	Nur auf professionellen antigen-präsentierenden Zellen: – Dendritische Zellen – Monozyten/Makrophagen – B-Zellen
Antigenpräsentation für	CD8 ⁺ -T-Zellen, zytotoxische T-Zellen	CD4 ⁺ -T-Zellen, T-Helferzellen
Typische präsentierte Antigene	Zytoplasmatische Antigene: körpereigene Proteine und z. B. virale Proteine	Extrazelluläre Antigene: körpereigene Proteine und z. B. viele Bakterien und Toxine
Struktur der MHC-Moleküle	α -Kette zusammen mit β_2 -Mikroglobulin	α - und β -Kette
Struktur der präsentierten Peptide	Peptide definierter Länge (8–10 AS), definierte Ankerpositionen	Peptide variabler Länge (12–25 AS), definierte Ankerpositionen

AS: Aminosäure; HLA: human leukocyte antigen

HLA-A, HLA-B und HLA-C. Sie werden von allen kernhaltigen Zellen des Organismus exprimiert. MHC-I-Moleküle bestehen aus einer MHC-kodierten α -Kette, die in der Zellmembran verankert ist, und dem assoziierten β_2 -Mikroglobulin, welches außerhalb des

MHC-Locus auf Chromosom 15 kodiert wird. Bei den α -Ketten lassen sich drei Domänen unterscheiden: $\alpha 1$ und $\alpha 2$ bilden zusammen die Peptidbindungsfurche, $\alpha 3$ ist eine Immunoglobulindomäne, welche eine Bindungsstelle für CD8 besitzt. MHC-I-Moleküle

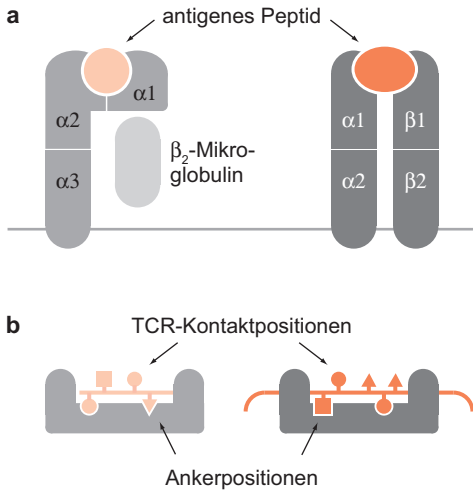


Abb. 2.4 Struktur der MHC-I- und MHC-II-Moleküle. a Im Querschnitt erkennt man, wie bei MHC-I (links) die α -Kette allein und bei MHC-II (rechts) die α - und β -Ketten gemeinsam eine Peptidbindungsfurche formen. b Der Längsschnitt durch die Bindungsfurche zeigt, dass diese bei MHC-I an den Enden geschlossen ist, so dass die Länge des gebundenen Peptids eng begrenzt ist. Dagegen ist die Bindungsfurche der MHC-II-Komplexe offen, und die gebundenen Peptide können an beiden Enden hinausragen. Die Ankerpositionen, mit denen sich bestimmte Aminosäurereste der antigenen Peptide in „Taschen“ am Boden der Bindungsfurche einpassen, sowie die Aminosäurereste, welche aus der Furche hinausragen und Kontakt mit dem TCR aufnehmen können, sind ebenfalls erkennbar

präsentieren Peptide für $CD8^+$ -T-Zellen. Die Peptidbindungsfurche der MHC-I-Moleküle ist an den Enden geschlossen, so dass im Komplex mit MHC-I Peptide einer definierten Länge von 8–10 Aminosäuren präsentiert werden (Abb. 2.4).

2.2.2 MHC-Klasse II

Die MHC-II-Moleküle des Menschen heißen **HLA-DR**, **HLA-DP** und **HLA-DQ**. Sie bestehen aus je einer membranverankerten α - und β -Kette, welche miteinander assoziieren, aber keine kovalente Bindung ausbilden. Beide Ketten haben zwei Domänen. Die $\alpha 1$ -Domäne bildet zusammen mit der $\beta 1$ -Domäne die

Peptidbindungsfurche. Diese ist an den Enden offen, so dass längere Peptide (12–25 Aminosäuren) binden können, die dann mit ihren Enden aus der Furche herausragen (Abb. 2.4). Auf der $\beta 2$ -Domäne befindet sich eine Bindungsstelle für CD4, und MHC-II-Moleküle präsentieren antigenen Peptide für die $CD4^+$ -T-Helferzellen. Die Expression von MHC-II-Molekülen ist beschränkt auf sogenannte professionelle APC, vor allem dendritische Zellen, Monozyten, Makrophagen und B-Zellen. Tab. 2.3 fasst die Unterschiede zwischen MHC-I und MHC-II zusammen.

2.2.3 Der MHC-Polymorphismus

Der menschliche MHC-Komplex ist außerordentlich polymorph. An jedem Genort sind zahlreiche Allele bekannt (z. B. für HLA-B mehr als 2500, für HLA-DR β mehr als 1200), und durch die Sequenzierung dieses Genkomplexes bei weiteren Bevölkerungsgruppen werden ständig neue Varianten entdeckt. Die Variabilität betrifft besonders die Peptidbindungsfurche, und verschiedene MHC-Allele präsentieren deshalb verschiedene Peptidspektren mit jeweils charakteristischen Ankeramino-säuren. Es ist wichtig zu verstehen, dass im Unterschied zu den Antikörpern (und T-Zell-Rezeptoren) die **MHC-Vielfalt** nicht in jedem einzelnen Individuum, sondern auf der **Ebene der Population** ausgeprägt ist. Dabei ist die Variabilität so groß, dass zwei nicht verwandte Menschen fast immer unterschiedliche MHC-Genausstattungen haben. Der ausgeprägte MHC-Polymorphismus, die enorme Vielfalt der MHC-Moleküle auf Populationsebene, hat zur Folge, dass manche Individuen die Peptide von bestimmten Erregern nicht oder schlechter präsentieren können und so gegenüber dieser Infektionskrankheit anfälliger sind als andere. Die Situation kann bei einer anderen Endemie-Infektion dann natürlich auch umgekehrt sein. Für die Population ist dies von Vorteil, für die empfindlichen Individuen leider nicht.

Wegen ihrer räumlichen Nähe werden die Allele der einzelnen MHC-Loci nicht unabhängig voneinander vererbt, sondern als gesamter **Haplotyp**; so bezeichnet man die Allelkombination, die sich zusammen auf einem Chromosom befindet (■ Abb. 2.3). MHC-Moleküle werden kodominant exprimiert, so dass ein Mensch auf seinen kernhaltigen Zellen maximal sechs verschiedene MHC-I-Moleküle besitzt, je drei kodiert auf dem mütterlichen und dem väterlichen Haplotyp. Auf professionellen APCs kommen noch einmal maximal sechs MHC-II-Moleküle hinzu. Besitzt eine Person zwei Gene für die β -Kette des HLA-DR, erhöht sich diese Zahl sogar auf acht. Bei Homozygotie für einzelne Loci oder den ganzen Haplotyp ist die individuell ausgeprägte Vielfalt entsprechend geringer. Eineiige Zwillinge haben natürlich identische HLA-Antigene.

2.2.4 MHC-Klasse IB

Neben den oben beschriebenen „klassischen“ MHC-I-Molekülen (MHC-IA) werden innerhalb und außerhalb des MHC-Locus weitere Proteine mit ähnlicher Struktur kodiert, die ebenfalls mit β_2 -Mikroglobulin assoziiert auf der Zellmembran exprimiert werden: die MHC-Moleküle der Klasse IB. Diese sind weniger polymorph als MHC-IA-Moleküle und haben diverse Funktionen.

HLA-E bindet ein sehr enges Peptidspektrum, bevorzugt Motive aus den Signalpeptiden der klassischen MHC-IA-Moleküle. Die HLA-E-Expression ist deshalb ein Maß für die Syntheserate von MHC-IA-Molekülen. HLA-E ist ein Ligand inhibitorischer NK-Rezeptoren (► Abschn. 2.3).

Die Plazentazellen fetalen Ursprungs, welche in den Uterus einwandern, exprimieren keine MHC-IA-Moleküle, sondern stattdessen **HLA-G**, ebenfalls ein Ligand inhibitorischer NK-Rezeptoren (► Abschn. 2.3 und 14.2).

Die Moleküle **CD1a-e** werden auf dendritischen Zellen, Monozyten und Thymusepithelzellen exprimiert und präsentieren neben

Peptiden auch bakterielle Lipide und Glykolipide, z. B. Mykolsäure, Glukosemykolat, Phosphoinositolmannosid und Lipoarabinomannan. Anders als bei MHC-IA-Molekülen findet die Beladung nicht im endoplasmatischen Retikulum statt, sondern, vergleichbar den MHC-II-Molekülen, in endosomalen Kompartimenten (► Abschn. 2.5.3). Dorthin werden Antigene aus dem Extrazellulärraum transportiert, zum Beispiel nach Bindung an den Mannanrezeptor. Die CD1-Lipidkomplexe werden bevorzugt von $\gamma\delta$ -T-Zellen und NKT-Zellen als Antigene erkannt (► Abschn. 2.5.4).

MIC-A und **MIC-B** werden von Fibroblasten und Epithelzellen unter Stressbedingungen vermehrt exprimiert, zum Beispiel bei Infektionen und auch von vielen Tumoren. Diese MHC-IB-Moleküle binden aktivierende NK-Rezeptoren.

2.3 Rezeptoren der natürlichen Killer-(NK-)Zellen

NK-Zellen erkennen und lysieren infizierte Zellen, Tumorzellen sowie Zellen, welche durch IgG markiert sind. Dabei spielt die Bindung ihrer Rezeptoren an bestimmte MHC-I-Allele eine zentrale Rolle. NK-Zellen besitzen aktivierende und inhibierende Rezeptoren. Erstere sind mit weiteren Proteinketten assoziiert, welche ITAMs (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs*) besitzen (► Kap. 4), letztere weisen in ihrem eigenen zytoplasmatischen Teil ein ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*) auf. Strukturell gehören die NK-Zell-Rezeptoren entweder zur Immunglobulinsuperfamilie, oder es sind Lektine. Während die inhibierenden NK-Zell-Rezeptoren MHC-IA-Allele, HLA-E oder HLA-G binden, ist das Spektrum der bekannten aktivierenden NK-Rezeptorliganden sehr divers und enthält Moleküle, die von gestressten Zellen hochreguliert werden, ebenso wie mikrobielle Substanzen (F&Z 6).

Die große Familie der **KIRs** (*killer cell immunoglobulinlike receptors*), welche in einem Gencluster auf dem menschlichen Chromosom 19

kodiert ist, hat sowohl aktivierende als auch inhibitorische Mitglieder. Der Name verrät, wen man vor sich hat. Betrachten wir als Beispiel den Rezeptor KIR2L1. Die Ziffer 2 bedeutet, dass das Molekül zwei Immunglobulindomänen besitzt; es gibt auch KIR, welche drei haben und dann KIR3 heißen. Der Buchstabe L zeigt an, dass der Rezeptor einen langen zytoplasmatischen Teil hat, auf dem sich ein ITIM befindet. Es handelt sich also um einen inhibierenden Rezeptor (► Kap. 4). Aktivierende KIR haben eine kurze intrazytoplasmatische Domäne (S) und assoziieren mit weiteren Proteinketten, welche ITAMs besitzen und aktivierende Signale vermitteln. Die letzte Ziffer besagt, um welchen der drei bekannten KIR2L es sich handelt.

Weitere NK-Zell-Rezeptoren mit Immunglobulin-Domänen sind die drei „natürlichen“ zytotoxischen Rezeptoren (NCRs), NKp30, NKp40 und NKp46. Sie besitzen jeweils zwei Ig-Domänen und wirken aktivierend. ILT-2-Rezeptoren besitzen vier Immunglobulin-Domänen, binden ein breites Spektrum von MHC-I-Molekülen und wirken inhibitorisch.

Die lektinähnlichen NK-Zell-Rezeptoren sind Heterodimere aus CD94 und einer von sechs bekannten **NKG2**-Ketten (A-F), die auf dem Chromosom 12 kodiert sind. Nur NKG2D ist aktivierend. Inhibierende NK-Zell-Rezeptoren binden an bestimmte MHC-IA-Allele, an HLA-E oder HLA-G. Diese Rezeptoren werden auch auf manchen T-Zell-Subpopulationen exprimiert, deren Aktivität dadurch moduliert werden kann. Die aktivierenden NKG2D-Rezeptoren binden an die MHC-IB-Moleküle MIC-A, MIC-B, deren Expression bei „gestressten“ Zellen ansteigt.

Es war nicht leicht, die Spielregeln der NK-Zell-Aktivierung zu enträtseln. Nach aktuellem Kenntnisstand lauten sie wie folgt:

1. NK-Zell-Rezeptoren und MHC werden unabhängig voneinander vererbt.
2. NK-Zell-Rezeptoren werden klonal exprimiert, d. h. verschiedene NK-Zellen eines Organismus können sich in ihrem Rezeptorrepertoire unterscheiden.

3. Jede NK-Zelle exprimiert mindestens einen inhibitorischen Rezeptor, welcher an mindestens ein MHC-I-Allel des Organismus binden kann. Bei normaler MHC-I-Expression sind also alle NK-Zellen gehemmt.
4. Wenn Zellen einzelne MHC-I-Allele verlieren oder vermindert exprimieren (*missing self*), was bei Tumoren und Virusinfektionen häufig vorkommt, werden einzelne NK-Zellklone enthemmt (■ Abb. 5.16).
5. Aber nur dann, wenn eine NK-Zelle zusätzlich ein aktivierendes Signal erhält, zum Beispiel, weil die Tumorzelle bzw. die infizierte Zelle „gestresst“ ist und Liganden der aktivierenden NK-Rezeptoren exprimiert, wird sie lytisch aktiv.

Schließlich wird der FcγRIII (CD16) in hoher Dichte auf NK-Zellen exprimiert und ist ein bedeutender aktivierender NK-Zell-Rezeptor. CD16 bindet an den Fc-Teil von IgG, das an Zelloberflächen gebunden hat. Dadurch werden NK-Zellen zur Lyse der IgG-markierten Zielzellen aktiviert, ein Prozess, der als *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) bekannt ist (► Kap. 5).

2.4 B-Zell-Rezeptoren (BCRs)

Die Antigenrezeptoren der B-Lymphozyten sind membrangebundene Antikörper. Die Immunglobuline aller Spezifitäten und aller Klassen sind zu Beginn ihrer „Karriere“ immer mit einer Transmembrandomäne versehen, die sie in der Zellmembran einer B-Zelle verankert, so dass sie dort als Rezeptor wirken können. Dabei unterscheiden sich die B-Zell-Rezeptoren (BCRs) einzelner B-Zellen voneinander in ihrer Antigenspezifität (► Kap. 3). Das Repertoire verschiedener BCRs entspricht dem Antikörperrepertoire und wird beim Menschen auf etwa 10^7 (von theoretisch mehr als 10^{13} möglichen) Spezifitäten geschätzt. Dieser Vielfalt entspricht

2.5 · T-Zell-Rezeptoren (TCRs)

die Vielfalt der Strukturen, die B-Zellen als Antigene erkennen können. Diese Vielfalt unterscheidet die BCRs (Antikörper) von den PRRs, bei denen die verschiedenen Typen jeweils molekular identisch sind und molekular definierte PAMPs oder DAMPs spezifisch binden. Bei der Differenzierung einer B-Zelle zur Plasmazelle wird auf der Ebene der Antikörper-RNA die Transmembrandomäne der BCRs durch *splicing* entfernt, und die Plasmazelle sezerniert dann lösliche Antikörper derselben Spezifität und derselben Klasse wie die BCRs.

2.5 T-Zell-Rezeptoren (TCRs)

2.5.1 Struktur

Die Antigenrezeptoren der T-Zellen sind die T-Zell-Rezeptoren (TCRs). Strukturell ähneln sie Antikörper-Fab-Fragmenten. Sie bestehen aus zwei Ketten mit jeweils einer konstanten und einer variablen Ig-Domäne. Beide Ketten sind in der T-Zell-Membran verankert und durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Bei etwa 95 % der T-Zellen im Blut wird dieser Antigenrezeptor aus einer α - und einer β -Kette gebildet ($\alpha\beta$ -T-Zellen), bei den restlichen aus einer γ - und einer δ -TCR-Kette. Ähnlich wie bei den Antikörpern befinden sich auch in den variablen Domänen der TCRs hypervariable Bereiche, welche die Antigenbindungsstelle bilden. Dabei gibt es auch hier ein riesiges Repertoire von schätzungsweise 10^7 (von 10^{18} theoretisch möglichen) verschiedenen Spezifitäten in jedem Organismus, wobei sich individuelle T-Zellen in ihren TCRs voneinander unterscheiden. Hierin ähneln die T-Zellen den B-Zellen.

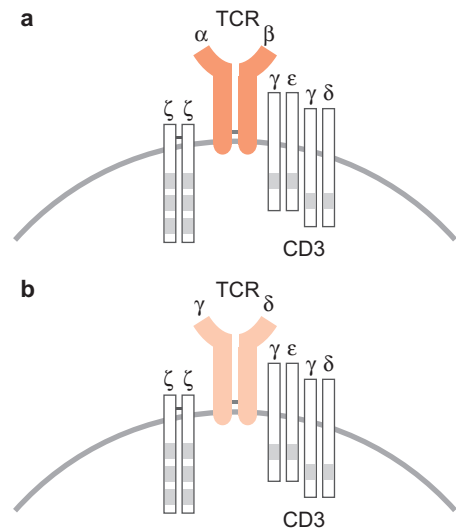
Anders als Antikörper kommen die TCRs jedoch nur in membrangebundener Form vor, sie werden nicht sezerniert. Die variablen Antigenrezeptoren der T-Zellen, die $\alpha\beta$ -TCRs und die $\gamma\delta$ -TCRs, sind auf der Zelloberfläche stets assoziiert mit weiteren Membranproteinen,

dem CD3-Komplex, bestehend aus CD3 γ -, CD3 δ - und CD3 ϵ -Ketten in der Form von Heterodimeren, und einem Homodimer aus ζ -Ketten (■ Abb. 2.5). Dass neben den klonal variablen TCR-Ketten auch zwei der konservierten Ketten des CD3-Komplexes mit den Buchstaben γ und ϵ bezeichnet werden, hat historische Gründe.

Das charakterisierende Merkmal der T-Zellen ist ihr TCR. Da dieser ohne CD3 und ζ - ζ nicht auf die Membranoberfläche gelangen kann, eignet sich der monomorphe CD3-Komplex für den diagnostischen T-Zell-Nachweis.

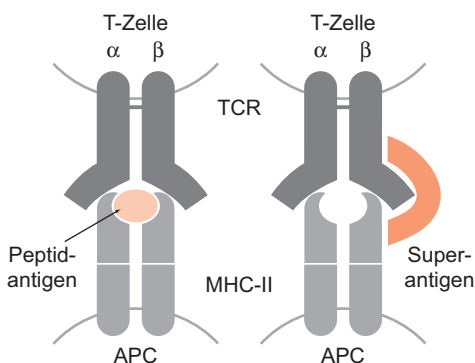
2.5.2 Antigenbindung

Die Antigenerkennung durch die $\alpha\beta$ -TCRs unterscheidet sich grundlegend von der durch BCRs (und Antikörper), trotz der nahen strukturellen Verwandtschaft beider Rezeptortypen. Während im Repertoire der BCRs Spezifitäten



■ **Abb. 2.5** Aufbau des TCR-Komplexes bei $\alpha\beta$ -T-Zellen (a) und $\gamma\delta$ -T-Zellen (b). Mit dem variablen Antigenenerkennungsrezeptor (rot bzw. rosa) sind die konservierten Proteine des CD3-Komplexes sowie ein Homodimer aus ζ -Ketten assoziiert. Diese Moleküle tragen Signalmotive in ihrem zytoplasmatischen Teil (ITAM, grau), deren Bedeutung in ► Kap. 4 erläutert wird

für die verschiedensten Substanzklassen vorkommen und die dreidimensionale Struktur der Epitope entscheidend für die Bindungsstärke ist, sind die T-Zellen spezialisiert auf die Erkennung von Proteinantigenen und dabei angewiesen auf die Kooperation mit antigenpräsentierenden Zellen (APCs, siehe auch ► Abschn. 5.5.4). Denn ein TCR bindet mit seiner Antigenbindungsstelle gleichzeitig an ein MHC-Molekül und das darin verankerte antigene Peptid. Nur wenn beides passt, das MHC-Allel und das Peptidepitop, wird die Affinität des Komplexes zum TCR so hoch, dass die Bindung bei den T-Zellen ein Aktivierungssignal auslöst (■ Abb. 2.6). Man spricht deshalb von der **MHC-Restriktion** bei der Antigenerkennung durch T-Zellen. Die Bindung der TCR an die MHC/Peptid-Komplexe auf der Oberfläche der APCs wird durch CD8 oder CD4 verstärkt, die an konservierte Bereiche auf MHC-I bzw. MHC-II binden können. CD8⁺-T-Zellen sind in der Regel MHC-I-restringiert, CD4⁺-T-Zellen dagegen MHC-II-restringiert, d. h., die Expression dieser akzessorischen Moleküle passt zur Spezifität der TCR. In ■ Tab. 2.4 sind wichtige



■ Abb. 2.6 T-Zellen erkennen mit ihrem Rezeptor einen Komplex aus antigenem Peptid und MHC. Dargestellt ist eine CD4⁺-T-Zelle, die MHC-II-restringiert ist (links). Superantigene umgehen Proteinprozessierung und Peptidpräsentation, indem sie außerhalb der Peptidbindungsstelle binden und den TCR mit MHC-II-Molekülen vernetzen (rechts, ► Abschn. 2.5.4)

Unterschiede zwischen Antikörpern und TCRs zusammengefasst.

2.5.3 Antigenprozessierung für die Erkennung durch T-Zellen

Die Peptide, die den T-Zellen von den APCs auf MHC-Molekülen präsentiert werden, entstehen aus Proteinantigenen durch Prozessierung. Sowohl MHC-I- als auch MHC-II-Moleküle werden im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert. Die typischen Wege der Antigenprozessierung und Peptidbeladung von MHC-I und MHC-II unterscheiden sich jedoch (■ Abb. 2.7).

Auf **MHC-I** gelangen hauptsächlich Peptidepitope von Proteinen, welche im Zytoplasma der APC synthetisiert werden, zum Beispiel virale Proteine, aber auch zelleigene Proteine. Ein Teil dieser Proteine wird noch im Zytoplasma von einer multimolekularen „Enzymmaschine“, dem **Proteasom**, in Peptide zerlegt. Dies geschieht vor allem dann, wenn diese Proteine fehlgefaltet sind und „Abbausignale“ exponieren. Die resultierenden Peptide werden unter Verbrauch von ATP durch Transportmoleküle (*transporter associated with antigen processing*, **TAP**) in das endoplasmatische Retikulum verlagert und dort auf frisch synthetisierte MHC-I-Moleküle geladen. Durch die Peptidbindung werden die kurzlebigen Komplexe aus MHC-I- α -Kette und β_2 -Mikroglobulin stabilisiert und können über den Golgi-Apparat auf die Zellmembran transportiert werden (■ Abb. 2.7). Da CD8⁺-T-Zellen ihre antigenen Peptide auf MHC-I-Molekülen erkennen, sind diese Zellen besonders befähigt zur Wahrnehmung und Bekämpfung von Virusinfektionen (► Abschn. 12.1.3).

Die **MHC-II**-Moleküle entstehen zwar ebenfalls im endoplasmatischen Retikulum, können dort aber nicht mit Peptiden beladen werden, da ihre Peptidbindungsfurche zunächst durch eine dritte **invariante Kette** blockiert ist. Die invariante Kette sorgt auch dafür, dass die MHC-II-Moleküle in den Zellen einen

Tab. 2.4 Vergleich von Antikörpern und T-Zell-Rezeptoren

Antikörper	T-Zell-Rezeptoren
Werden sezerniert	Stets membrangebunden
Binden verschiedene chemische Substanzklassen	Binden Peptide ^a im Kontext von MHC-Molekülen
Binden native, dreidimensionale Struktur des Antigens	Binden Primärsequenz
Mittlere bis sehr hohe Affinität $K_D = 10^{-7} - 10^{-11}$ M	niedrige Affinität $K_D = 10^{-5} - 10^{-7}$ M
Schnelle Assoziationsrate, variable Dissoziationsrate	Langsame Assoziations- und Dissoziationsraten
Somatische Hypermutation	Keine somatische Hypermutation

^aAusnahmen siehe ► Abschn. 2.5.4

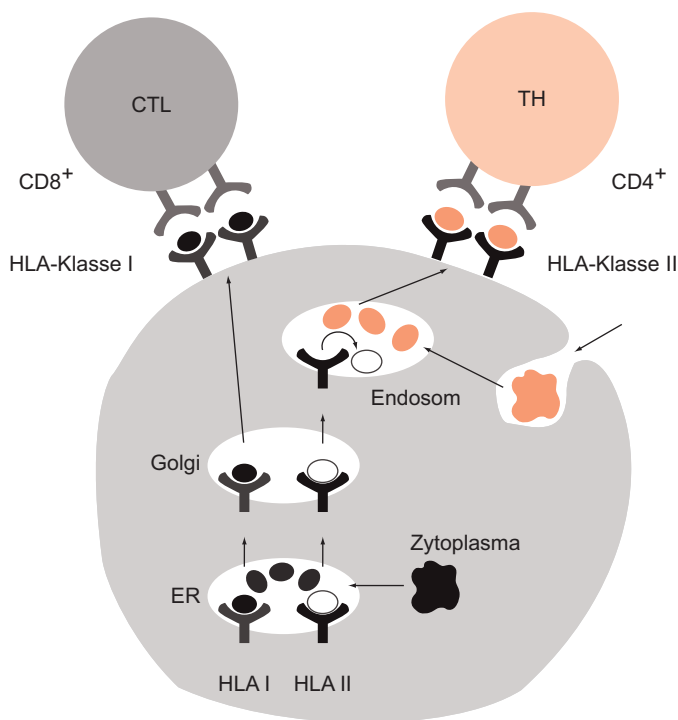


Abb. 2.7 T-Zellen erkennen mit ihrem TCR aufbereitete antigene Peptidbruchstücke, die ihnen präsentiert werden. T-Helferzellen erkennen bevorzugt phagozytierte Antigene, CTLs intrazelluläre Antigene

anderen Weg einschlagen als die MHC-I-Komplexe. Sie werden in ein spezialisiertes endosomales Kompartiment sortiert. Hier treffen sie auf Peptide, welche von Protein-

antigenen im Extrazellularraum stammen, aus dem sie von der APC aktiv aufgenommen wurden. Es herrscht ein saures Milieu, in dem Proteasen aktiv sind und die Antigene

in Peptidbruchstücke zerlegen. Auch die invariante Kette wird proteolytisch degradiert, bis nur noch ein kleines Peptid in der Furche übrigbleibt (*class II-associated invariant chain peptide*, CLIP). Dieses kann gegen ein antigenes Peptid ausgetauscht werden, und danach wird der MHC-II/Peptid-Komplex an die Zelloberfläche gebracht (■ Abb. 2.7). Im Komplex mit MHC-II werden also bevorzugt Epitope extrazellulärer Antigene präsentiert. Das sind zum Beispiel viele Bakterien, Viren (solange diese noch keine Zelle infiziert haben) und natürlich körpereigene Plasmaproteine. Die Effektorfunktionen der CD4⁺-T-Zellen, welche MHC-II-restringiert sind, zielen deshalb auf Erreger im Extrazellulärraum und in endosomalen Kompartimenten (Phagosom und Phagolysosom).

Es gibt auch Wege, auf denen extrazelluläre Antigene zur Präsentation auf MHC-I prozessiert werden können. Man spricht hier von **Kreuzpräsentation**. Sie spielt besonders bei der Initiierung der Tumorablewehr eine wichtige Rolle. Auch der umgekehrte Weg ist möglich, wenn z. B. zytoplasmatische Antigene durch Autophagie in endosomale Kompartimente gelangen, so dass ihre Peptide auf MHC-II präsentiert werden.

Man sollte sich deutlich vor Augen führen, dass auf MHC-I- und auch auf MHC-II-Molekülen Peptidepitope sowohl von körperfremden als auch von körpereigenen Proteinantigenen präsentiert werden. Die APCs besitzen keinen Mechanismus, mit dem sie bei der Antigenprozessierung zwischen fremd und selbst unterscheiden könnten.

2.5.4 Besonderheiten bei der Antigenerkennung durch T-Zellen

2.5.4.1 Allo-MHC

Die MHC-Moleküle und ihr ausgeprägter Polymorphismus wurden bei Transplantationsversuchen entdeckt. Tatsächlich lösen Organtransplantate, deren MHC-Ausstattung nicht

vollständig mit der des Empfängers übereinstimmt (*MHC-mismatch*), heftige Abstoßungsreaktionen aus. Selbst wenn zwei Individuen die gleiche MHC-Ausstattung besitzen, können sich ihre MHC/Peptid-Komplexe unterscheiden. Die Ursache dafür sind genetische Polymorphismen anderer Moleküle, z. B. Isoformen von Enzymen, wodurch nach Prozessierung leicht unterschiedliche Peptidspektren entstehen, die *minor histocompatibility antigens*. Auch dies kann sich auf den Erfolg einer Transplantation auswirken, allerdings in geringerem Maße als ein *MHC-mismatch*.

Die Abstoßungsreaktionen werden durch alloreaktive T-Zellen vermittelt, welche Komplexe aus fremden MHC-Allelen (allo-MHC) und Peptiden als Antigen erkennen (für die Nomenklatur der Transplantationsimmunologie vergl. ▶ Abschn. 20.2). 1–10 % aller T-Zellen sind durch Zellen eines anderen Individuums derselben Spezies aktivierbar. Es leuchtet zunächst nicht ein, weshalb so viele T-Zellen fremde MHC-Moleküle erkennen; Transplantationen haben ja in der Evolution des Immunsystems keine Rolle gespielt. Inzwischen verstehen wir, dass die Transplantatabstoßung auf einer Kreuzreaktion der TCR zwischen eigenen und fremden MHC-Molekülen beruht. T-Zellen nutzen MHC-Moleküle als Restriktionselemente bei der Antigenerkennung (▶ Abschn. 2.5.3); eine gewisse Affinität für MHC-Moleküle ist bereits in den TCR-Genen kodiert. Während ihrer Entwicklung im Thymus werden sie weiter auf die Erkennung von MHC „geprägt“, denn dort können sich nur die Zellen zu reifen T-Zellen entwickeln, deren TCR mit den ortsständigen MHC-Molekülen interagieren. Weshalb werden dann die körpereigenen Gewebe nicht abgestoßen? Dies garantiert ein weiterer Selektionsmechanismus, der im Thymus die Zellen eliminiert, die aufgrund ihrer besonders hohen Affinität zu Selbst-MHC mit Selbst-Peptid später als reife T-Zellen durch die körpereigenen MHC/Peptid-Komplexe aktiviert würden (▶ Abschn. 9.1). T-Zellen, die eine mittlere Affinität zu eigenen, dabei aber zufällig eine hohe Affinität zu fremden MHC/Peptid-Komplexen besitzen, werden durch diesen

Tab. 2.5 Vergleich zwischen „konventionellen“ Peptidantigenen und Superantigenen

Peptidantigene	Superantigene (SAg)
Kurze Peptide	Proteine von 22–28 kDa
Prozessierung notwendig	Keine Prozessierung, dreidimensionale Struktur des SAg wichtig
CD8 ⁺ : MHC-I-restringiert CD4 ⁺ : MHC-II-restringiert	MHC-II ist notwendig, aber kein bestimmtes Allel Aktivieren CD4 ⁺ - und CD8 ⁺ -T-Zellen
Peptide binden in der MHC-Bindungsfurche	SAg binden außerhalb der Bindungsfurche an MHC-II außerdem an konservierte Bereiche der TCR β -Kette (bzw. der TCR α -Kette)
Etwa 1 von 10 ⁵ T-Zellen antwortet	Polyklonale Aktivierung von T-Zellen mit bestimmten V β /(Va)-Elementen, etwa 1 von 10 T-Zellen antwortet

Prozess nicht erfasst, denn im Thymus werden ja nur Selbst-MHC-Allele exprimiert. Ein TCR kann also z. B. ein Viruspeptid auf dem eigenen MHC-Molekül erkennen und zugleich kreuz-reagieren mit einem fremden MHC-Molekül, das ein Peptid eines körpereigenen Proteins präsentiert.

2.5.4.2 Superantigene

Bestimmte mikrobielle Toxine, zum Beispiel das *toxic shock syndrome toxin-1* (TSST1) oder Enterotoxine, die von Staphylokokken sezerniert werden können, aktivieren sehr große Subpopulationen von T-Lymphozyten und werden deshalb Superantigene genannt. Superantigene umgehen die Antigenprozessierungs- und -präsentationswege, indem sie MHC-II und TCR direkt vernetzen. Dabei binden sie sowohl MHC-II als auch den TCR außerhalb der Peptidbindungsstellen (■ Abb. 2.6). Superantigene aktivieren alle T-Zellen, welche in ihrem TCR bestimmte V β -Elemente benutzen (■ Abb. 3.3), dies können bis zu 10 % der T-Zellen sein. Wenn man bedenkt, dass nur etwa eine von 10⁴–10⁵ T-Zellen auf ein konventionell präsentiertes antigenes Peptid reagiert, tragen die Superantigene ihren Namen zu Recht. Dabei wirken einige dieser Toxine bereits in femtomolaren Konzentrationen und gehören damit zu den potentesten bekannten T-Zell-Mitogenen

(■ Tab. 2.5). Superantigene werden als Exotoxine von verschiedenen Stämmen von *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* sowie von *Mycoplasma arthritidis* sezerniert. Es gibt aber auch membrangebundene Superantigene, welche im Genom des *mouse mammary tumour virus* kodiert sind. Dies deutet darauf hin, dass sich superantigene Toxine in der Evolution unabhängig voneinander in sehr weit voneinander entfernten Mikroorganismen entwickelt haben. Wenn bei einer bakteriellen Infektion größere Mengen Superantigen in die Zirkulation gelangen, kann dies durch die starke T-Zell-Aktivierung mit massiver Zytokinausschüttung einen lebensgefährlichen Zustand verursachen, das toxische Schocksyndrom (TSS).

2.5.4.3 Zwitterionische Polysaccharide

T-Zellen können offenbar auch Kohlenhydratstrukturen als Antigen erkennen, wenn diese von den antigenpräsentierenden Zellen auf MHC-II als zwitterionische (alternierend positiv und negativ geladene) Oligosaccharide präsentiert werden. Dies trifft z. B. für bakterielle Polysaccharide von *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Bacteroides fragilis* zu, die vor der Präsentation durch reaktive Stickstoffradikale depolymerisiert werden (► Abschn. 5.5.2).

2.5.4.4 Unkonventionelle T-Zellen

Neben den oben beschriebenen konventionellen $\alpha\beta$ -T-Zellen kennen wir unkonventionelle T-Zell-Populationen, deren Funktion sich auf der Schnittstelle zwischen innater und adaptiver Immunantwort verorten lässt, denn sie sind „echte“ T-Zellen mit TCRs, weisen aber folgende Besonderheiten auf: 1) Sie erkennen konservierte mikrobielle Substanzen mit einem eingeschränkten TCR-Repertoire, und 2) sie reagieren auf Aktivierung sehr schnell. Diese T-Zellen tragen zur Immunüberwachung gegen Infektionen und Tumoren bei. Die bekannten antigenen TCR-Liganden dieser Zellen sind keine Proteine. Nicht zuletzt deshalb ist die Suche danach schwierig, und es bleibt viel zu entdecken.

■ $\gamma\delta$ -T-Zellen

Etwa 2–5 % der T-Zellen im peripheren Blut nutzen anstelle der α - und β -Ketten einen TCR, der aus γ - und δ -Ketten besteht. Es gibt gute Hinweise, dass sie für die Immunüberwachung gegen Infektionen und Tumoren wichtig sind. Sie sind an den Grenzflächen des Organismus angereichert, z. B. in der Darmschleimhaut, der Leber und bei Mäusen auch in der Haut. Die TCRs dieser Zellen gelten als semi-invariant, d. h. ihr im Genom kodiertes kombinatorisches TCR-Repertoire⁴ ist wesentlich kleiner als das der $\alpha\beta$ -T-Zellen. Allerdings sind die CDR3-Schleifen der $\gamma\delta$ -T-Zellen sehr lang und weisen eine ausgeprägte junktionale Variabilität auf. Die Hauptpopulation humaner $\gamma\delta$ -T-Zellen erkennt Phosphatantigene, die von Mikroben, aber auch von Tumorzellen vermehrt freigesetzt werden können. Die Erkennung erfolgt unabhängig von klassischen MHC-Molekülen und von CD1; stattdessen interagieren die kleinen „antigenen“ Moleküle mit Butyrophilin 3. Butyrophiline sind Zelloberflächenrezeptoren der Ig-Superfamilie.

Sie werden von zahlreichen Immunzellen, aber auch Epithelzellen exprimiert und wirken regulatorisch. Für die schnelle Aktivierung der $\gamma\delta$ -T-Zellen sind beide Komponenten notwendig, Phosphatantigene und Butyrophilin 3. Andere $\gamma\delta$ -T-Zellen binden mit ihren TCRs Phospholipide, die nicht auf MHC-Molekülen, sondern auf CD1 präsentiert werden. So reagieren sie stark auf bestimmte Bakterienpezies, besonders auch auf Mykobakterien. In beiden Fällen binden die TCRs nicht mit den extrem hypervariablen Bereichen, die in den CDR3-Regionen konzentriert sind, sondern mit konservierten Strukturen. Was sie mit ihren großen CDR3-Schleifen binden, ist noch unbekannt. Werden $\gamma\delta$ -T-Zellen aktiviert, so reagieren sie ähnlich wie $\alpha\beta$ -T-Zellen, jedoch besonders schnell: Sie sezernieren Zytokine und sind potente Killerzellen (► Abschn. 5.2, 6.1.5).

■ Invariante $\alpha\beta$ -T-Zellen

Invariante $\alpha\beta$ -T-Zellen nutzen ein eingeschränktes Repertoire von TCR α - und β -Ketten. Diese Zellen sind stark konserviert und erkennen Nicht-Proteinliganden im Komplex mit ebenfalls konservierten MHC-IB-Molekülen.

Invariante NKT-Zellen (iNKT) exprimieren neben ihrem T-Zell-Rezeptor das Oberflächenmolekül NK1.1, welches auch NK-Zellen charakterisiert. Das TCR-Repertoire dieser Zellen ist stark eingeschränkt, denn alle humanen iNKT-Zellen benutzen in ihrer TCR α -Kette die Elemente V α 24 und J α 18. Auch in ihrer Antigenerkennung sind diese T-Zellen unkonventionell. Sie reagieren bevorzugt auf bakterielle Glykolipide im Kontext mit CD1d, einem MHC-IB-Molekül. Bei Aktivierung können die Zellen die Zytokine IFN γ , IL17 und/oder IL4 in großen Mengen freisetzen.

Mukosa-assoziierte invariante T-Zellen (MAIT) nutzen für ihre TCR α -Ketten die Elemente V α 7.2 und J α 33 häufig in Kombination mit V β 2 oder V β 13 in der TCR β -Kette. MAIT-Zellen, die CD4 oder CD8 exprimieren

4 Die Erklärung der Begriffe „kombinatorische“ und „junktionale“ Diversität erfolgt in ► Kap. 3.

können, erkennen bakterielle Produkte des Vitamin B₂-Stoffwechsels im Kontext mit einem nicht-polymorphen MHC-ähnlichen Molekül M1, das auf B-Zell-Oberflächen

vorkommt. Wie ihr Name sagt, akkumulieren MAIT-Zellen in den Schleimhäuten, aber auch in der Leber. Sie reagieren auf DCs, die mit Bakterien infiziert sind.

MEMO-BOX Antigenerkennung

Antigenerkennung durch das innate Immunsystem

1. Zellen des angeborenen Immunsystems besitzen Rezeptoren (*pattern recognition receptors*, PRRs), mit denen sie konservierte molekulare Muster (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) von Erregern binden.
2. Diese Mustererkennungsrezeptoren überwachen den extrazellulären Raum, zelluläre Vesikel wie z. B. Phagosomen und das Zytoplasma.
3. Wird die Zell- und Gewebeintegrität gestört, gelangen zelleigene Moleküle in falsche Kompartimente oder in den extrazellulären Raum. Dort werden sie mit PRRs erkannt und wirken so als Gefahrensignale (*damage-associated molecular patterns*; DAMPs).
4. Die PRRs sind nicht klonal verteilt, sondern auf den Zellen des angeborenen Immunsystems breit exprimiert. Sie werden nach der Regel „ein Gen – ein Rezeptor“ im Genom kodiert.
5. NK-Zellen tragen auf ihrer Oberfläche aktivierende und inhibierende Rezeptoren.
6. Die inhibierenden NK-Zell-Rezeptoren binden bestimmte MHC-Allele.
7. NK-Zellen werden stimuliert, wenn sie ein aktivierendes Signal erhalten und gleichzeitig durch MHC-Verluste auf der Zielzelle enthemmt werden (*missing self*).

Antigenerkennung durch das adaptive Immunsystem

1. Die Antigenerkennung der B-Zellen erfolgt durch die BCRs, die membrangebundene Immunglobuline sind.
2. Die meisten T-Zellen binden mit ihren TCRs MHC/Peptid-Komplexe, die sich auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (APCs) befinden.
3. MHC-Moleküle präsentieren Peptide auf der Zelloberfläche. Diese stammen im Fall von MHC-I bevorzugt aus dem Zytoplasma, bei MHC-II vor allem von Antigenen, die von der APC aus dem Extrazellularraum in endozytotische Vesikel aufgenommen wurden.
4. Der MHC-Genlocus ist außerordentlich polymorph, d. h. zwei Individuen unterscheiden sich in der Regel in ihren MHC-Allelen.
5. Die Antigenerkennung durch T-Zellen ist an Voraussetzungen gebunden:
 - Das Proteinantigen muss Peptidsequenzen besitzen, welche an mindestens ein MHC-Allel des Individuums mit hoher Affinität binden können.
 - Diese Peptidsequenzen dürfen bei der Prozessierung nicht durch Proteolyse zerstört werden.
 - Es müssen T-Zellen vorhanden sein, deren TCRs den Komplex aus MHC-Allel und Peptid epitop binden. CD4⁺-T-Zellen erkennen ihre Peptid epitope auf MHC-II-, CD8⁺-T-Zellen dagegen auf MHC-I-Molekülen.



Was versteht man unter einer klonalen Antwort?

- 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

Es fasziniert immer wieder, dass das Immunsystem gegen fast alles eine adaptive Immunreaktion entwickeln kann. Aber als Karl Landsteiner vor fast 100 Jahren entdeckte, dass er bei Tieren sogar gegen Anilinfarbstoffe – frisch synthetisiert in den Laboratorien der aufstrebenden chemischen Industrie – spezifische Antikörperantworten auslösen konnte, war er perplex: Diese Substanzen waren ja neu auf der Welt! Mechanismen der evolutionären Anpassung konnten das Phänomen deshalb nicht erklären.

Das Immunsystem scheint auf alles vorbereitet zu sein. Wie ist das möglich? Auf diese Frage erschien den meisten Immunologen lange nur eine Antwort plausibel: Bei einer Immunreaktion werden die spezifischen Antikörper an der Struktur der Antigene geformt, sozusagen „maßgeschneidert“. Wir wissen heute, dass dies nicht stimmen kann. Antikörper sind Proteine; ihre Form, und damit ihre Antigenspezifität, beruht auf ihrer Aminosäuresequenz, und diese muss als genetische Information in der DNA verankert sein. Nach dem sogenannten klassischen „Dogma der Molekularbiologie“ fließt aber die Information von der DNA zum Protein und nicht umgekehrt.

Aber schon bevor die Mechanismen der Gentranskription und ihrer Translation in Proteine aufgeklärt waren, entwickelte Frank MacFarlane Burnet in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts eine kühne neue Erklärung für die Anpassungsfähigkeit des adaptiven Immunsystems. Er bezog sich dabei auf die B-Zellen und Antikörper, T-Zellen waren damals noch unbekannt. Nach Burnets Theorie hält das Immunsystem schon **vor** jedem Antigenkontakt ein riesiges Repertoire an BCR-Spezifitäten bereit. Das ist gleichbedeutend mit einem riesigen Repertoire an Antikörperspezifitäten, die im Bedarfsfalle zur Verfügung stünden. Dabei ist wichtig, dass jede B-Zelle nur einen Typ molekular identischer Antikörper exprimiert. Es wird geschätzt, dass ein Mensch etwa 10^7 B-Zell-Varianten haben muss, die sich in der Spezifität der Antikörper auf ihrer Oberfläche unterscheiden.

Jede B-Zell-Variante kommt zunächst nur als Einzelzelle vor. Ein eindringendes Antigen bindet an die BCRs der wenigen B-Zellen, welche passende Epitopspezifitäten besitzen. Die Antigenbindung ist für die B-Zellen ein Aktivierungssignal: Sie teilen sich mehrfach und bilden einen **Klon** – mit diesem Begriff werden die Nachkommen einer einzigen Zelle bezeichnet. Alle B-Zellen des Klons tragen auf ihrer Oberfläche BCRs derselben Spezifität wie die Mutterzelle. Nach ihrer Differenzierung zu Plasmazellen sezernieren sie große Mengen dieser Antikörper in löslicher Form; die spezifische Antikörperantwort wird jetzt wirksam und messbar (■ Abb. 3.1).

Burnets Theorie erklärt nicht nur, wie eine adaptive Immunantwort möglich ist, sondern auch, weshalb sie Zeit braucht, denn für Teilung und Differenzierung benötigen die B-Zellen einige Tage. Sein Erklärungsmodell wurde berühmt als **Theorie der klonalen Selektion**: Das **Antigen selektioniert die B-Zellen mit passender Antikörperspezifität**, welche sich daraufhin vermehren und Klone bilden. Seine Theorie wurde mit einem Nobelpreis (Tab. 1) gewürdigt und hat sich bis heute glänzend bewährt. Sinngemäß gilt sie auch für T-Lymphozyten und ihre antigenspezifischen TCRs.

■ Die Axiome der Theorie der klonalen Selektion

- Die Antikörperdiversität entsteht unabhängig vom Antigenkontakt.
- Jede B-Zelle exprimiert Antikörper einer einzigen Spezifität.
- Nur B-Zellen, welche Antigen binden, vermehren sich (bilden einen Klon) und differenzieren zu Plasmazellen.
- Die Plasmazellen eines Klons sezernieren Antikörper derselben Spezifität.
- Wenn unreife B-Zellen ihr Antigen binden, werden sie eliminiert (► Abschn. 9.1).

Diese Axiome gelten sinngemäß auch für T-Zellen, allerdings bleiben die TCRs der expandierten T-Zellklone membrangebunden und werden nicht freigesetzt.

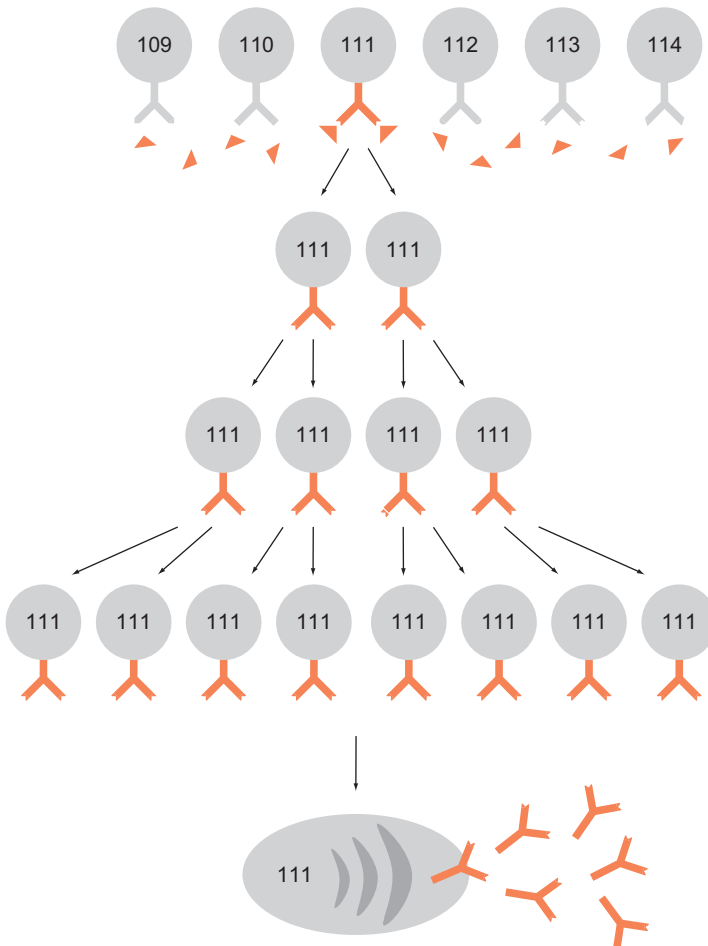


Abb. 3.1 Regulation der Antikörperproduktion durch klonale Selektion. Antigenbindung aktiviert die wenigen B-Zellen, deren BCRs das Antigen mit hoher Affinität binden. Von den mehr als 10^7 verschiedenen BCR-Spezifitäten sind hier nur sechs abgebildet. Die aktivierte B-Zelle teilt sich das erste Mal innerhalb von 18–24 h, dann noch schneller und bildet einen Klon, der schließlich aus Millionen von B-Zellen derselben Spezifität bestehen kann. Ein Teil dieser B-Zellen differenziert sich zu Plasmazellen, welche Antikörper dieser Spezifität in löslicher Form sezernieren

3.1 Wie entsteht die große Antigenrezeptor-Diversität der B- und T-Zellen?

Burnets Theorie der klonalen Selektion beantwortete schwierige Fragen, warf aber ihrerseits neue auf: Wenn die Antikörper- und TCR-Diversität unabhängig vom Antigenkontakt entsteht, werden unvermeidlich


auch Rezeptoren gebildet, die auf Autoantigene passen, also körpereigene Strukturen erkennen. Wie verhindert wird, dass das adaptive Immunsystem den Organismus selbst angreift, wird in ► Kap. 9 erörtert.


Seit das humane Genom vollständig sequenziert ist, wissen wir, dass der Mensch nur etwa 20.000 Gene besitzt. Wir müssen also die Frage beantworten, wie diese wenigen

Gene so viele verschiedene Antikörper und TCRs kodieren. Das biologische Prinzip, das sich dahinter verbirgt, wurde von Susumo Tonegawa (Tab. 1) entdeckt.

3

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

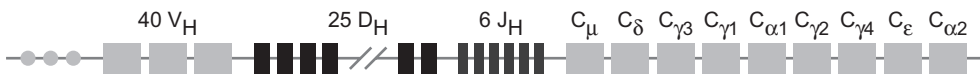
Die Genloci der schweren und leichten Ig-Ketten befinden sich beim Menschen auf verschiedenen Chromosomen;  Abb. 3.2 zeigt ihre Struktur in der **Keimbahnkonfiguration**, d. h. so wie ein Individuum sie erbt. Es ist erkennbar, dass diese Gencluster keine fertigen Immunglobulinketten kodieren, sondern vielmehr einen Bausatz verschiedener Teilelemente bereithalten.

Es gibt verschiedene Typen dieser Genebausteine, die mit Buchstaben bezeichnet werden: **V** steht für *variable*, **D** für *diversity*, **J** für *joining* und **C** für *constant*. Ganz ähnlich ist die Situation bei den T-Zell-Rezeptor-Genen ( Abb. 3.3) mit der Besonderheit, dass die Genelemente der α - und der δ -Kette gemeinsam auf einem Genort auf dem Chromosom 14

kodiert werden. Bei der Differenzierung der B-Zellen im Knochenmark und der T-Zellen im Thymus müssen die Gene für die Immunglobulin- und T-Zell-Rezeptor-Ketten aus diesen Elementen zusammengefügt werden.

Die Gene für die variablen Domänen der schweren Immunglobulinketten sowie für die TCR β - und δ -Ketten bestehen aus jeweils einem V-, einem D- und einem J-Element; für die leichten Ketten sowie die TCR α - und γ -Ketten wird ein V-Element direkt mit einem J-Element verbunden. Dieses „Genpuzzle“ erfolgt durch **somatische Rekombination**, einen Prozess, der die DNA irreversibel verändert. Dabei spielt der **Zufall** eine große Rolle, denn es ist nicht vorher festgelegt, welches V-Element mit welchem D- bzw. J-Element verknüpft wird. Die somatische Rekombination der Immunglobulin- und TCR-Gene ist im Organismus ein einzigartiger Mechanismus, der unter hohem Aufwand mit limitiertem Genmaterial eine riesige Vielfalt erzeugt. Seine Prinzipien sollen hier am Beispiel der B-Zell-Entwicklung erläutert werden, die im Knochenmark stattfindet. Sie sind bei der T-Zell-Entwicklung im Thymus aber sehr ähnlich.

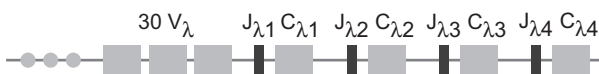
schwere Kette, Chromosom 14




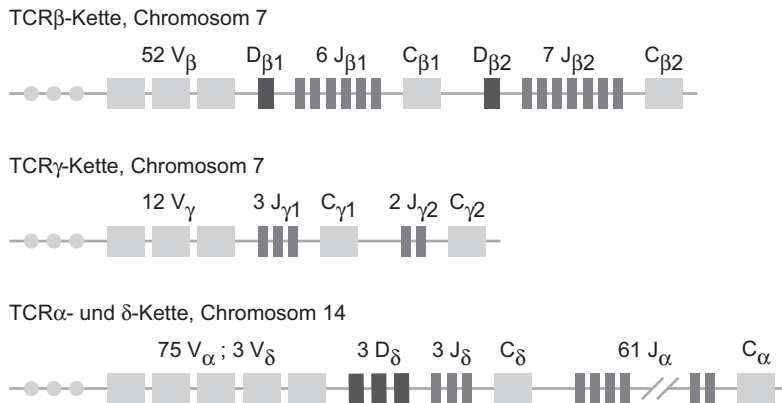
κ -leichte Kette, Chromosom 2



λ -leichte Kette, Chromosom 22



 **Abb. 3.2 Schematische Darstellung der Keimbahnkonfiguration der Ig-Genloci.** Sie stellen „Baukastensysteme“ mit Genelementen für die variablen (V, D und J) und die konstanten (C) Domänen der Ig-Ketten dar. V: *variable*; D: *diversity*; J: *joining*; C: *constant*

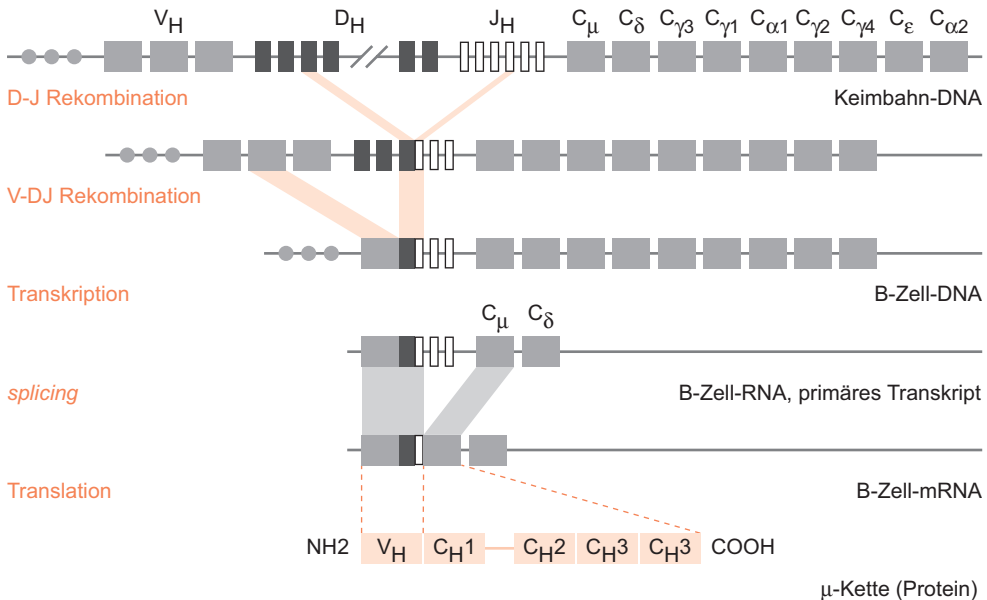


■ **Abb. 3.3** Schematische Darstellung der Keimbahnkonfiguration der TCR-Genloci. Die Loci stellen „Baukastensysteme“ von Genelementen für die variablen (V, D und J) und die konstanten (C) Domänen der TCR-Ketten dar. Die Gene der α - und γ -Ketten entsprechen im Aufbau denen der leichten Ig-Ketten, die β - und γ -Kettengene ähneln eher den variablen Genelementen für die schwere Ig-Kette. V: variable; D: diversity; J: joining; C: constant

3.3 Die somatische Rekombination

Eine B-Vorläuferzelle besitzt jeweils zwei Allele der Gene für die schwere und die beiden Typen von leichten Ketten (κ und λ) der Immunglobuline, eines erbt von der Mutter und eines vom Vater. Diese befinden sich zunächst in der Keimbahnkonfiguration. Zu Beginn ihrer Entwicklung zur B-Zelle rekombiniert die Vorläuferzelle ein Allel der schweren Kette, indem sie auf einem Chromosom ein beliebiges D-Element mit einem beliebigen J-Element verknüpft und danach den entstandenen **DJ-Komplex** mit einem zufällig ausgewählten **V-Element** verbindet (■ Abb. 3.4). Dies wird durch eine komplexe Maschinerie aus spezialisierten Enzymen bewirkt, welche an konservierte Signalsequenzen vor den Genelementen binden. In einem vielschrittigen Prozess schneiden sie die Genabschnitte heraus, die zum Beispiel beim Genlocus der leichten Kette die betroffenen V- und J-Elemente voneinander trennen, und stellen die VJ-Verknüpfung her (■ Abb. 3.5). Die bekanntesten der beteiligten

Enzyme heißen RAG1 und RAG2, *rag* steht für *recombination activating gene*. Sie werden im Immunsystem nur in der B- und der T-Zell-Entwicklung aktiv. Signalsequenzen leiten die somatische Rekombination. Die einzelnen Genelemente der Antigenrezeptoren sind durch konservierte Signalsequenzen markiert. Diese bestehen stets aus einem Heptamer (sieben Basen, roter Pfeil in ■ Abb. 3.5), das von einem Nonamer (neun Basen, rosa Pfeil) durch entweder 12 oder 23 beliebige Basen getrennt ist. Die RAG-Enzyme binden an diese Signalsequenzen und bringen zwei von ihnen in räumliche Nähe. Da alle Heptamer- und Nonamersequenzen identisch sind, erfolgen diese Paarungen zufällig. Es gilt jedoch die „12–23-Regel“, d. h. Signalsequenzen mit 12 Spacerbasen werden stets mit Signalsequenzen assoziiert, deren Heptamer und Nonamer durch 23 Basen getrennt sind. Nun werden durch die Enzyme in beiden DNA-Strängen Doppelstrangbrüche erzeugt und die DNA-Fragmente danach so zusammengefügt, dass auf dem Chromosom eine VJ-Rekombination erfolgt, während der dazwischenliegende



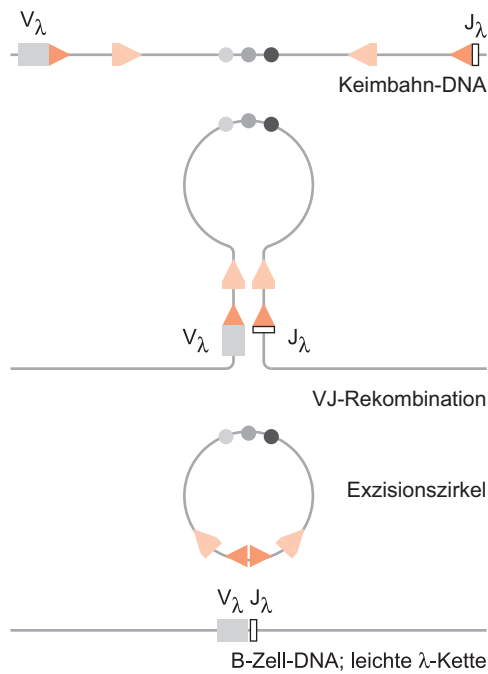
■ Abb. 3.4 Somatische Rekombination, Transkription, Spleißen und Translation einer schweren Ig-Kette. Die Abbildung stellt die Prinzipien dar, ist jedoch nicht maßstabsgetreu

DNA-Abschnitt als zirkuläre DNA aus dem Chromosom ausgeschnitten wird. Dieser sogenannten Exzisionszirkel liegt nun frei im Zellkern (■ Abb. 3.5). Bei einer Zellteilung wird er nicht repliziert, sondern gelangt unverändert in eine der beiden Tochterzellen. Die Anzahl der Exzisionszirkel in einer B- oder T-Zell-Population gibt also Aufschluss über die Zahl der nach der somatischen Rekombination erfolgten Zellteilungen. Je mehr Exzisionszirkel vorhanden sind, desto „jünger“ ist im Durchschnitt diese Population. Tatsächlich findet man bei Kindern deutlich mehr T-Zell-Rezeptor-Exzisionszirkel als bei alten Menschen (► Abschn. 14.6).

Bei der somatischen Rekombination wirken regelhafte und zufallsgesteuerte Prozesse zusammen: Regelhaft werden nur Genelemente eines Chromosoms rekombiniert; auch wird bei der schweren Ig-Kette die Reihenfolge VDJ immer eingehalten. Der Zufall jedoch bestimmt, welches V-Element mit welchem D- und J-Element verknüpft wird,

dabei werden in jeder Zelle „die Karten neu gemischt“. So entsteht **kombinatorische Vielfalt** (■ Tab. 3.1). Sie erhöht sich noch dadurch, dass schwere und leichte Ketten in einer B-Zelle zufällig gepaart werden und beide zusammen die Antigenbindungsstelle bilden.

Außerdem werden, anders als zum Beispiel beim RNA-*splicing*, bei der somatischen Rekombination die Verbindungen zwischen den Genelementen nicht präzise geknüpft, sondern einzelne Nukleinsäuren können entfernt oder beliebig, d. h. ohne *template*, hinzugefügt werden. Die **junktionale Diversität**, die dadurch entsteht, erhöht die Antikörpervielfalt wesentlich (■ Tab. 3.1). Sie hat jedoch einen hohen Preis: Drei Nukleotide kodieren jeweils eine Aminosäure. Wenn nun an den Verknüpfungsstellen durch Zufall nicht Vielfache von drei Nukleotiden hinzugefügt oder entfernt werden, verschiebt sich das Leseraster, und bei der Translation entsteht keine Immunoglobulinkette, sondern ein „Nonsense“-Protein. Dies ist rein rechnerisch bei zwei von drei



■ **Abb. 3.5** Mechanismen der somatischen Rekombination am Beispiel der VJ-Rekombination der leichten λ-Ig-Kette

Rekombinationsereignissen der Fall, so dass das Ergebnis des Rekombinationsprozesses auf seine Qualität kontrolliert werden muss. Dies leistet die Zelle mit zwei nicht variablen Proteinen, VpreB und λ5, die zusammen die noch nicht vorhandene leichte Ig-Kette ersetzen (Ersatz-Leichtkette; *surrogate light chain*). Falls diese mit der frisch rekombinierten schweren Kette assoziieren können, bilden die drei Moleküle einen Prä-B-Zellrezeptor, und dieser wird auf die Zelloberfläche gebracht. Bereits ohne Ligandenbindung signalisieren Prä-B-Zellrezeptoren der Zelle die erfolgreiche Rekombination einer schweren Ig-Kette. Dieses Signal löst die somatische Rekombination des Gens für die leichte Kette aus. War die Rekombination der schweren Kette hingegen nicht produktiv, hat die B-Zelle eine zweite Chance und rekombiniert das zweite Allel der schweren Kette. Sollte dies ebenfalls erfolglos bleiben, muss die Zelle sterben. Sobald die Gene für **eine** schwere und **eine** leichte Kette produktiv rekombiniert sind, d. h. sobald die Zelle einen funktionierenden Antikörper

■ Tab. 3.1 Theoretisch mögliche Diversität bei humanen B- und T-Zell-Rezeptoren							
	Antikörper			T-Zell-Rezeptor			
	Leichte Ketten		Schwere Kette	α-Kette	β-Kette	γ-Kette	δ-Kette
	κ	λ	H				
Variable (V)	~ 40	~ 30	~ 40	~ 70	52	12	4
Diversity (D)	0	0	25	0	2	0	3
Joining (J)	5	4	6	61	13	5	3
Verschiedene Ketten	200	120	6000	4200	1352	60	36
Kombinatorische Diversität	~ 2 × 10 ⁶			~ 5.8 × 10 ⁶		2160	
Mit junctionaler Diversität	~ 5 × 10 ¹³			~ 10 ¹⁸		~ 10 ¹⁸	

synthetisieren kann und sie damit zu einer reifen B-Zelle geworden ist, beendet sie den Vorgang und schaltet die RAG-Enzyme ab. Diese sogenannte **allele Exklusion** – jeweils nur ein Allel für die schwere bzw. leichte Kette wird genutzt – garantiert, dass jede B-Zelle molekular identische, d. h. klon spezifische Antikörper nur einer Spezifität exprimiert. Dies ist, wie bereits diskutiert, eine wichtige Voraussetzung für die klonale Selektion und damit für die Spezifität der adaptiven Immunantwort.

3.4 Vom rekombinierten Gen zum Rezeptor

Wie wir gesehen haben, wird die genetische Vielfalt der Immunglobulin- und TCR-Ketten durch einen Prozess der somatischen Rekombination erzeugt, der die DNA der B- und T-Zellen irreversibel verändert. Dies betrifft jedoch nur die Genabschnitte für die variablen Domänen. Die VDJ- bzw.

VJ-Schnittstellen mit ihrer ausgeprägten kombinatorischen und junktionalen Diversität kodieren hypervariable Bereiche der Proteine (CDR3), welche später direkt in der Antigenkontaktstelle liegen (■ Abb. 1.3). Die konstanten Domänen der Antikörperketten (bzw. TCR-Ketten) sind in den C-Elementen kodiert (■ Abb. 3.2 und 3.3). Diese C-Elemente werden erst nach der Transkription, auf der Ebene der RNA, durch präzises Gen-Spleißen direkt mit dem rekombinierten Genbereich verbunden. Erst jetzt kann durch Translation ein funktionales Protein synthetisiert werden (■ Abb. 3.4). Bei den B-Zellen gibt es noch zwei Besonderheiten: Durch differenzielles Spleißen kann in einer B-Zelle gleichzeitig IgM und IgD gebildet werden. Spleißvorgänge bewirken auch, dass Immunglobuline bei B-Zellen mit einer Transmembrandomäne versehen und als BCR in der Zellmembran verankert werden, während sie von Plasmazellen als lösliche Antikörper sezerniert werden.

MEMO-BOX Entstehung der Antigenrezeptoren des adaptiven Immunsystems

1. In jedem Individuum entsteht unabhängig vom Antigenkontakt eine große Vielfalt verschiedener BCRs (Antikörper) und TCRs.
2. Die Vielfalt besteht auf der Ebene der Zellpopulationen, denn jede B-Zelle (bzw. T-Zelle) exprimiert nur einen Typ molekular identischer BCRs (bzw. TCRs).
3. Bei Antigenkontakt teilen und differenzieren sich nur die B-Zellen (bzw. T-Zellen), deren Rezeptoren eine hohe Affinität zu diesem Antigen besitzen.
4. Die Gene der BCRs und TCRs kodieren keine fertigen Rezeptoren, sondern deren Elemente (Baukastenprinzip).
5. Durch somatische Rekombination auf DNA-Ebene werden in B- und T-Zellen die Gene für die variablen Domänen der Immunglobulin- und TCR-Ketten zusammengesetzt. Dieser Vorgang ist irreversibel.
6. Durch RNA-*splicing* werden an die rekombinierten Genabschnitte für die variablen Domänen die Gensegmente der konstanten Domänen angefügt.
7. Bei B- und Plasmazellen erzeugen Spleißvorgänge aus den Immunglobulinsequenzen membrangebundene BCRs einerseits und andererseits lösliche Antikörper.
8. Die Expression funktionaler Antikörperketten (bzw. TCR-Ketten) unterdrückt die somatische Rekombination weiterer Allele, so dass einzelne B- und T-Zellen nur **einen** klonalen Antigenrezeptor exprimieren (allele Exklusion).

Wie verarbeiten Immunzellen die Informationen?

- 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 Hämatoopoetin-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

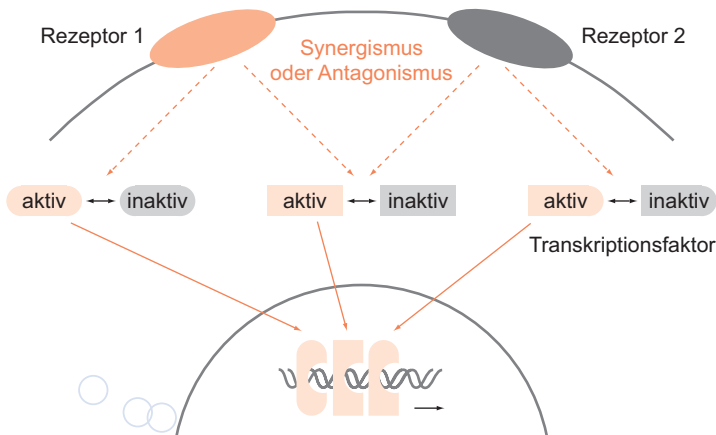
4.1 Von der Membran zum Kern

Auf die Vielfalt der Informationen, die Immunzellen über ihre verschiedenen Membranrezeptoren aus ihrer Umgebung aufnehmen, reagieren sie mit einer passenden Antwort, zum Beispiel mit Entleerung ihrer Granula, Zellteilung, Differenzierung zu Effektorzellen, Sekretion von Zytokinen oder auch mit programmiertem Zelltod (Apoptose). Häufig ist dafür die Übersetzung der Membransignale in ein genetisches Programm erforderlich, Gene müssen an- oder abgeschaltet werden. Wie gelangen die Signale von der Membran in den Kern, und wie werden die Informationen von der Zelle dabei integriert?

Dieses Kapitel soll wichtige Prinzipien der räumlich-zeitlichen Choreographie der Signaltransduktion erklären, die den nur wenige Mikrometer weiten Weg von der Membran in den Kern überbrückt (■ Abb. 4.1), und einige charakteristische Beispiele beschreiben. Weil man sich therapeutische Einflussmöglichkeiten erhofft, wird die Signaltransduktion in

Immunzellen sehr intensiv erforscht. Die erste Frage lautet: Wie wird die Information, zum Beispiel, dass ein Antigen an seinen Rezeptor gebunden hat, durch die Zellmembran geleitet? **Konformationsänderungen** des Rezeptors als Folge der Ligandenbindung oder **Clusterbildung** von Rezeptoren durch Bindung an multivalente Liganden sind hierbei wichtige Prinzipien.

Diese Vorgänge haben eine Änderung der räumlichen Anordnung und/oder Konformation von **rezeptorassoziierten Signalmolekülen** im Zellinneren zur Folge. Häufig sind dies **Enzyme**, welche nun aktiviert werden und intrazelluläre Proteine posttranslational modifizieren. Phosphorylierung und Dephosphorylierung an Tyrosin- oder Serin- bzw. Threoninresten, enzymatische Spaltung, Ubiquitinierung und Degradation von Proteinen sind Beispiele für solche Enzymaktivitäten. Die posttranslationalen Modifikationen verändern das Verhalten der Signalmoleküle: Die **Assoziation weiterer Moleküle** oder im Gegenteil die **Dissoziation molekularer Komplexe**, die Aktivierung weiterer Enzyme in



■ Abb. 4.1 Von der Membran zum Kern. Ein Rezeptor kann mehrere Signalwege aktivieren. Signalwege verschiedener Rezeptoren können konvergieren und sich gegenseitig verstärken (Synergismus) oder abschwächen (Antagonismus). Die Wege führen zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, welche in den Kern translozieren und dort an DNA-Sequenzmotive in den Genpromotoren binden. Da die Promotorbereiche meist mehrere Bindungsmotive für Transkriptionsfaktoren besitzen, können dort die Informationen verschiedener Signalwege integriert werden

Form einer Kaskade oder die Freisetzung von sogenannten **second messengers**, die durch das Zytoplasma diffundieren, sind mögliche Konsequenzen.

Schließlich erfassen diese Veränderungen **Transkriptionsfaktoren** – Proteine, die sich zunächst im Zytoplasma befinden. Durch die Signaltransduktionsvorgänge werden sie modifiziert, so dass sie nukleäre Transportsignale exponieren. Sie werden nun durch die Kernporen **in den Zellkern transportiert**, binden dort an bestimmte DNA-Sequenzmotive in den Promotor- bzw. Enhancer-Regionen der Gene und aktivieren oder reprimieren deren Transkription. Da sich oft eine Vielzahl von Bindungsmotiven für Transkriptionsfaktoren in den Promotorregionen befinden, sind diese wichtige Orte der Informationsbündelung in einer Zelle: Denn nur, wenn hier die verschiedenen passenden Transkriptionsfaktoren synchron binden, wird der RNA-Polymerase-Komplex mit hoher Effizienz rekrutiert und die Transkription beginnt.

Wenn man **Zelldifferenzierungsvorgänge** verstehen möchte, taucht eine weitere Frage auf: Wie „erinnert“ sich eine Zelle auch nach mehreren Zellteilungen an ihr genetisches Programm? Im Verlauf der Zelldifferenzierung wird dieses durch Modifikationen der Chromatinstruktur **epigenetisch fixiert**. Histoneacetylierung und DNA-Demethylierung öffnen einen Genort für die Transkription, Deacetylierung und Methylierung führen zu einer geschlossenen DNA-Konformation, die eine Transkription verhindert. Die DNA-Methylierungsmuster wirken nach einer Zellteilung wie Lesezeichen für den Transkriptionsapparat der Zelle.

Signaltransduktion ist ein Thema mit Variationen. Signalfaktoren bilden oft große **Familien homologer Moleküle**, welche ihrerseits **modular** aufgebaut sind: **Typische Sequenzmotive und Domänen** kommen mit Variationen in verschiedenen Signalmolekülen vor und bestimmen die Spezifität der Interaktionen. So binden allgemein SH2-Domänen an phosphorylierte Tyrosinreste, doch die

Aminosäuresequenz in deren Nachbarschaft beeinflusst die Affinität eines bestimmten Phosphotyrosinrestes zu verschiedenen SH2-Domänen stark.

4.2 Signaltransduktion durch den T-Zell-Rezeptor (TCR)

Der TCR ist das klassische Beispiel für aktivierende Rezeptoren auf Immunzellen. An ihm zeigen sich die Prinzipien der Signalgebung durch Antigen-Rezeptoren, die u. a. auch beim Oberflächen-Immunglobulin auf B-Zellen (B-Zell-Rezeptor), dem Fcε-Rezeptor auf Mastzellen und Eosinophilen und dem Fcγ-Rezeptor CD16 auf NK-Zellen zu finden sind: signaltransduzierende, mit dem eigentlichen Rezeptor assoziierte Transmembranproteine mit zytoplasmatischen aktivierenden Sequenzmotiven, Tyrosin-Phosphorylierungen, Rekrutierung von weiteren Adapterproteinen und Enzymen, die verschiedene Signalwege aktivieren.

4.2.1 Tyrosinphosphorylierung

Die α- und β-Ketten des antigenspezifischen T-Zell-Rezeptors haben nur sehr kurze intrazytoplasmatische Abschnitte ohne Enzymaktivität oder bekannte Signaltransduktionsmodule. Sie sind aber auf der Zellmembran stets assoziiert mit den γ-, δ- und ε-Ketten des CD3-Komplexes, welche jeweils ein **ITAM-Sequenzmotiv** (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) besitzen, sowie mit dem ζ-Homodimer, dessen Ketten jeweils sogar drei ITAMs¹ aufweisen (■ Abb. 2.5). Innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten nach der Bindung der TCRs an ihr Antigen beobachtet man eine Phosphorylierung dieser ITAMs an ihren Tyrosinresten. Verantwortlich dafür sind

1 Konsensussequenz der ITAMs: YXXL/VX₈YXXL/V.

zwei Tyrosinkinasen der Src-Familie, **Fyn** (*fibroblast yes-related non-receptor kinase*) und **Lck** (*lymphocyte kinase*).

Die interessante Geschichte der Bezeichnung Src (sprich: Sark, *sarcoma-associated kinase*) rechtfertigt einen kleinen Exkurs: Gefunden wurde Src im Genom des Rous-Sarcomavirus als ein Onkogen, welches bei Hühnern nach Infektion mit diesem Virus Tumorstadium verursacht. Groß waren Überraschung und Beunruhigung, als man auch in nicht infizierten Zellen ein Homolog dieses Moleküls entdeckte, dessen Gen als Protoonkogen bezeichnet wurde. Es stellte sich später heraus, dass die virale Tyrosinkinase vSrc im Gegensatz zu ihrem zellulären Homolog cSrc nicht regulierbar ist. Aus dieser Geschichte lassen sich zwei Dinge lernen: Eine stringente Regulation der Signaltransduktionsvorgänge ist essenziell für geordnetes Zellwachstum. Und Tumoren sind nicht grundsätzlich verschieden von normalen Zellen, sondern nutzen physiologische Signalwege aus.

In ruhenden Zellen kommen Lck und Fyn mit ihrem Substrat, den ITAMs, kaum in Kontakt, denn TCR und Src-Kinasen befinden sich bevorzugt in verschiedenen Bereichen der Zellmembran. Diese ist nicht homogen, sondern besitzt Mikrodomänen unterschiedlicher Lipidzusammensetzung, welche als **rafts** (Flöße) oder GEMs (*glycosphingolipid-enriched microdomains*) bezeichnet werden. In diesen cholesterin- und glykosphingolipidreichen Domänen konzentrieren sich bestimmte Membranzusammensetzungen, die sich zum Beispiel von außen mit Glykosylphosphatidylinositol (GPI) oder von innen mit Fettsäureresten (Prenylierung) darin verankern – wie die Src-Kinasen und viele andere Signalmoleküle. Andere Membranzusammensetzungen, so etwa die TCRs, sind in den **rafts** dagegen abgereichert. Nach Antigenbindung ändert sich dies, und die TCRs gelangen nun ebenfalls in die **rafts**. Außerdem kann Lck mit CD4 bzw. CD8 assoziieren, und diese Moleküle binden bei der Antigenerkennung an konservierte Strukturen auf den MHC-Molekülen (► Abschn. 2.2), die das antigene Peptid präsentieren. So gelangt Lck in die Nähe des

TCR/CD3-Komplexes, wird auf bisher nicht völlig geklärte Weise aktiviert und phosphoryliert die Tyrosinreste der ITAMs. Die großen negativ geladenen Phosphatgruppen an den Tyrosinen sind Bindungsstellen für SH2-Domänen (*src homology 2*), von denen die zytosolische Tyrosinkinase **Zap70** (*ζ-associated protein of 70 kDa*) gleich zwei besitzt. Zap70 wird an die Membran rekrutiert und dort durch Lck aktiviert. Eine Mutation der Zap70-Kinase führt zu einem schweren Immundefekt (F&Z 8).

4.2.2 Adapterproteine

Die aktivierte Tyrosinkinase Zap70 phosphoryliert weitere Tyrosinsignalmotive, welche sich auf Transmembran-Adapterproteinen (**TRAPs**) befinden. Adaptermoleküle besitzen weder enzymatische noch transkriptionsregulatorische Aktivität, können jedoch mit Hilfe ihrer Bindungsmotive bzw. -domänen Signalfaktoren in räumliche Nähe zueinander bringen. Auf den sieben bekannten TRAPs der T-Zellen befinden sich insgesamt 50 Tyrosinsignalmotive! Dies lässt die Komplexität, Spezifität und Flexibilität der Signalvorgänge in T-Zellen erahnen. Werden die TRAPs nun tyrosinphosphoryliert, rekrutieren sie zytosolische Proteine mit SH2-Domänen an die Membran, sowohl **zytosolische Adapterproteine** als auch weitere Enzyme, darunter Phospholipase C_γ, Proteinkinase C (PKC) und Ras.

4.2.3 Phospholipase C_γ

Dieses Enzym kann mittels einer SH2-Domäne in seiner regulatorischen Untereinheit an phosphorylierte Tyrosinmotive in der Membran binden, wo es sein Substrat Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (**PIP2**) findet und dieses in Inositoltrisphosphat (**IP3**) und Diacylglycerol spaltet. Diacylglycerol bleibt in der Membran verankert und bindet die zytosolische Serin/Threonin-Kinase PKC, welche

Signalwege aktiviert, die bewirken, dass der Transkriptionsfaktor **NFκB** aktiviert wird und in den Kern transloziert.

Das stark geladene IP₃ ist wasserlöslich, diffundiert als *second messenger* durch das Zytoplasma und bindet an seinen Rezeptor, einen Kalziumkanal in der Membran des endoplasmatischen Retikulums. Dieser öffnet sich, so dass Kalzium-Ionen in das Zytoplasma strömen und die Konzentration freien Kalziums dort ansteigt. Das interagiert mit zytoplasmatischen Proteinen, unter anderem mit Calmodulin, welches nach Kalziumbindung die Serinphosphatase Calcineurin aktiviert. Calcineurin dephosphoryliert den Transkriptionsfaktor **NFAT** (*nuclear factor of activated T cells*), der dann in den Kern transloziert und dort zum Beispiel die Transkription des IL2-Gens aktiviert. Die Immunsuppressiva Cyclosporin A und Tacrolimus (FK506) greifen in diesen Signalweg ein und verhindern die Aktivierung von Calcineurin und NFAT (► Abschn. 23.2.4).

4.2.4 Ras

Ras (von *rat sarcoma*) ist ein kleines G-Protein, d. h. eine GTPase, die GTP bindet, einen Phosphatrest abspaltet, danach das resultierende GDP freisetzt und erneut GTP aus dem Zytoplasma bindet. GTP-Ras löst weitere Signalvorgänge aus, GDP-Ras ist dagegen inaktiv. Das Gleichgewicht zwischen der GTP- und der GDP-bindenden Form im Ras-Zyklus kann auf zwei Arten verschoben werden: GEFs (*guanine nucleotide exchange factors*) erleichtern die Freisetzung von GDP und erhöhen deshalb die Menge von GTP-Ras, während GAPs (*GTPase-activating proteins*) die enzymatische Ras-Aktivität steigern, wodurch die Konzentration von GDP-Ras ansteigt. Nach T-Zell-Ligandenbindung wird Ras durch den GEF SOS (*son of sevenless*) aktiviert und stimuliert seinerseits eine Kaskade von Serinkinasen, den **MAP-(mitogen-activated protein)-Kinase-Weg**, welcher schließlich

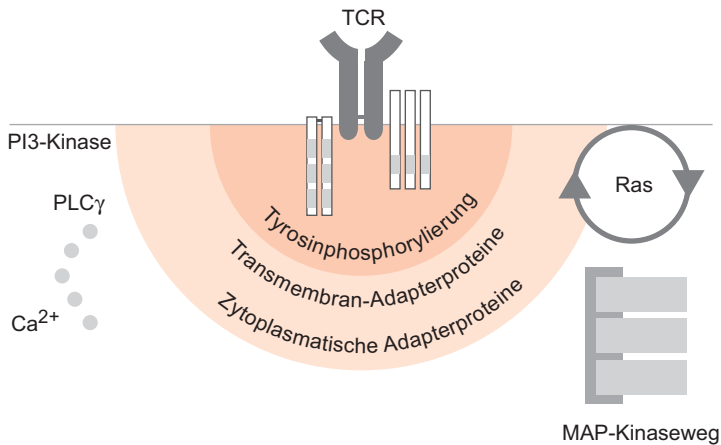
zur Aktivierung des Transkriptionsfaktorkomplexes **AP1** führt.

Die Bindung von T-Zell-Rezeptoren an antigene MHC/Peptid-Komplexe löst also zunächst Tyrosinphosphorylierungsvorgänge aus, die von Adapterproteinen an evolutionär ältere, weniger spezifische und zwischen verschiedenen Zelltypen stark konservierte Signaltransduktionssysteme gekoppelt sind. Diese aktivieren ihrerseits verschiedene Transkriptionsfaktoren (■ Abb. 4.2).

Neben der Änderung des genetischen Programms beeinflusst die Signaltransduktion auch das Zytoskelett und dadurch Form und Bewegung der Zelle. An der Kontaktstelle zwischen T-Zelle und APC bildet sich eine charakteristische, mikroskopisch sichtbare multimolekulare Struktur aus, der **SMAC** (*supramolecular activation cluster*), der etwa eine Stunde lang stabil bleibt und so hoch organisiert ist, dass man ihn auch als **immunologische Synapse** bezeichnet.

4.3 Signale durch Zytokinrezeptoren der Hämatopoetin-Familie

Auch die löslichen Kommunikationsmoleküle des Immunsystems, die Zytokine (► Abschn. 10.1.1), lösen nach Bindung an ihre Rezeptoren auf der Zelloberfläche ein genetisches Programm in den Zellen aus. Viele Zytokinsignale (z. B. von IL2, IL4, IL12) werden auf einem sehr kurzen und eleganten Weg in den Kern vermittelt. Die Rezeptoren bestehen hier aus mehreren Transmembranketten mit intrazytoplasmatischen Tyrosin-signalmotiven. Mindestens zwei dieser Ketten sind im Zytoplasma mit einer Tyrosinproteinkinase der **JAK-Familie** (Janus-Kinase) assoziiert. Bindung des Zytokins führt zur Clusterbildung der Rezeptorketten, so dass sich die JAKs gegenseitig phosphorylieren und dadurch aktivieren können (Transphosphorylierung). Sie phosphorylieren danach die Tyrosinreste der Rezeptorketten.



■ **Abb. 4.2** Adapterproteine verbinden Tyrosinphosphorylierungssignale mit phylogenetisch älteren Signaltransduktionswegen. Ca: Kalzium; MAP: mitogen-activated protein; PI: Phosphoinositol; Ras: Name abgeleitet von *rat sarcoma virus*

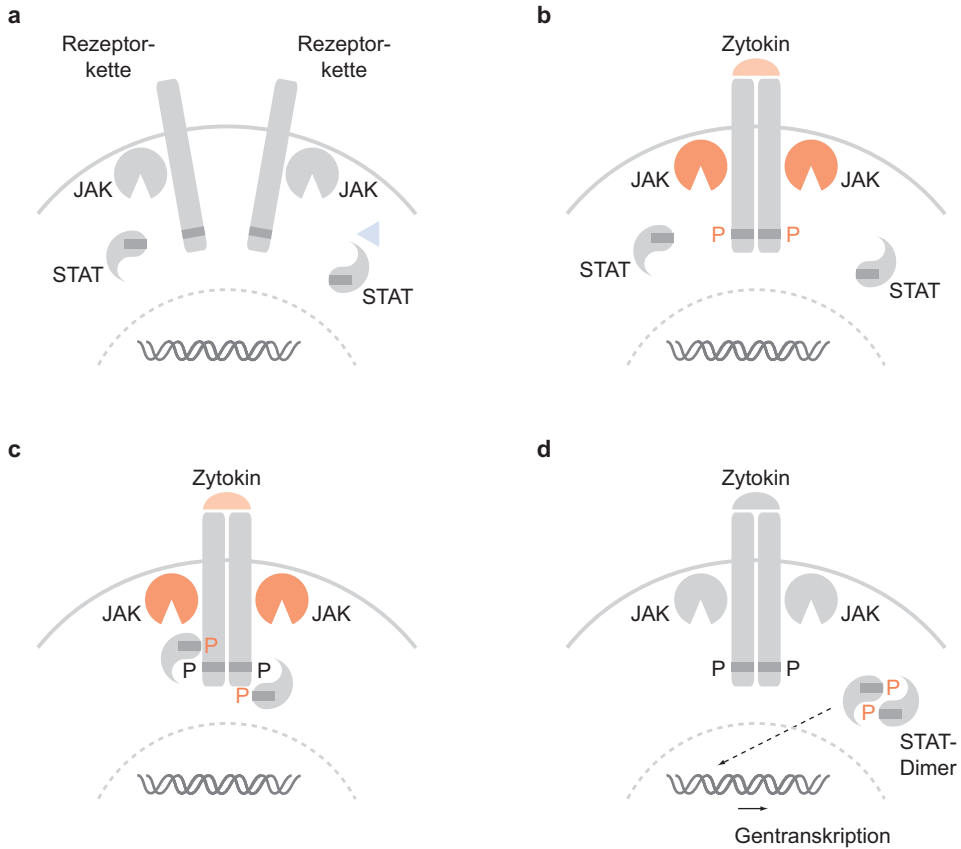
Diese phosphorylierten Tyrosinmotive sind Bindungsstellen für die SH2-Domänen zytosmatischer **STAT**-Proteine (*signal transducer and activator of transcription*). Sobald diese in die Nähe der aktivierten JAKs gelangen, werden auch ihre Tyrosinsignalmotive phosphoryliert. Nun dimerisieren die STAT-Faktoren, indem sie mit ihren SH2-Domänen jeweils an einen Phosphotyrosinrest des gegenüberliegenden STAT-Faktors binden. Im Gegensatz zu STAT-Monomeren translozieren die Dimere in den Zellkern und binden dort an die DNA (■ Abb. 4.3).

4.4 Signale durch Toll-like-Rezeptoren

TLRs sind PRRs (► Abschn. 2.1), und die Pathogenerkennung durch sie initiiert die angeborene Immunabwehr und hilft, die spezifische Immunantwort zu optimieren. Ein Prototyp der Signaltransduktion ist in ■ Abb. 4.4 dargestellt. Mehrere Adapterproteine und eine Serin/Threonin-Kinase führen nach Ligandenbindung an TLRs einerseits

zur Aktivierung des MAP- Kinasewegs und andererseits zur Aktivierung der Serin/Threonin-Kinase IKKβ (*inhibitor of NFκB kinase*). Diese phosphoryliert IκB, das mit NFκB komplexiert vorliegt und diesen Transkriptionsfaktor dadurch im Zytoplasma festhält. Die Phosphorylierung ist das Signal für die Ubiquitinierung und **Degradation von IκB**. NFκB wird dadurch frei, kann in **den Zellkern translozieren** und dort pro-inflammatorische Zytokine anschalten. Die Stimulation der zytosmatischen NOD-like Rezeptoren hat ähnliche Konsequenzen, denn sie steuern über einen anderen Signalweg ebenfalls NFκB an.

Manche TLRs können auch einen alternativen Signalweg nutzen, der Transkriptionsfaktoren aus der Familie der Interferon-regulierenden Faktoren (IRFs) aktiviert (TLR3, 4, 7, 8, 9). Diese schalten im Kern die Gene der Typ-1 Interferone (IFNα und IFNβ) an. Dies ist auch der Fall bei den zytosmatischen Nukleinsäure-erkennenden Rezeptoren: Das DNA-aktivierte Enzym cGAS aktiviert über cGAMP das Protein STING, das wiederum über IRF3 die Typ-I-Interferon-Gene



■ **Abb. 4.3** Der JAK/STAT-Signaltransduktionsweg. Ligandenbindung auf einer ruhenden Zelle (a) führt zur Transphosphorylierung rezeptorassoziierter Janus-Kinasen. Diese werden dadurch aktiviert und phosphorylieren TBSMs (*tyrosin-based signalling motifs*) auf den Rezeptoren (b), welche als Bindungsstelle für die SH2-Domänen von STAT-Faktoren dienen (c). Diese werden nun ebenfalls von den JAKs phosphoryliert (c), bilden Dimere und translozieren in dieser Form in den Kern (d). JAK: Janus-Kinase; STAT: *signal transducer and activator of transcription*; P: Phosphat

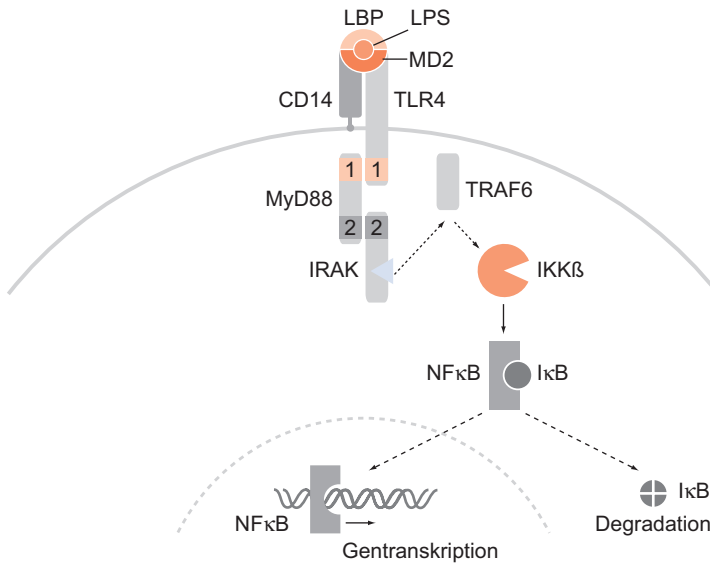
anschaltet. Die Rezeptoren RIG-I und MDA5 induzieren nach Erkennung viraler RNA Typ-I-Interferone ► Abschn. 2.1.4.

Diese Aktivierungen haben drastische Konsequenzen und sind deshalb streng kontrolliert, um eine Hyper-Inflammation zu vermeiden. So existieren z. B. lösliche TLRs (sTLR2 oder sTLR4), welche die Ligandenbindung verhindern, sowie negative Regulatoren wie z. B. IRAKM, welches IRAK (siehe ■ Abb. 4.4) inhibiert. Andere alternative NF- κ B-Signalwege können sogar

anti-inflammatorische Immunantworten einleiten: So kann z. B. in DCs eine TLR9-Ligation über IKK α -Aktivierung zur Induktion von IDO führen (► Abschn. 13.2.2 und 14.2).

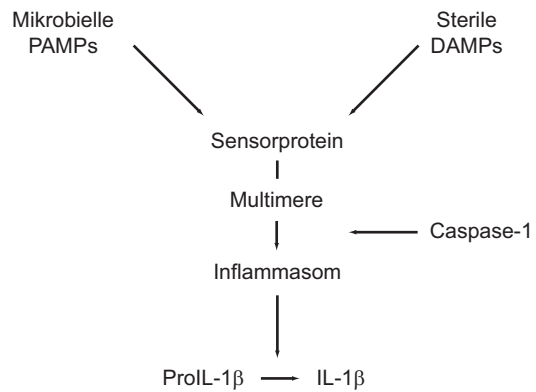
4.5 Bildung des Inflammasoms

Inflammasomen sind zytoplasmatische Multiprotein-Komplexe, deren Funktion die Produktion der pro-inflammatorischen Zytokine IL1 β und IL18 ist. Sie bilden sich, wenn



■ **Abb. 4.4** LPS-sensing durch TLR4 führt über NFκB-Translokation in den Kern zur Anschaltung pro-inflammatorischer Gene. 1: TIR-Domäne (Toll/IL1-receptor domain); 2: death domain; IκB: inhibitor of NFκB; IKK: IκB-kinase; IRAK: IL1-receptor-associated kinase; LBP: LPS-binding protein; LPS: Lipopolysaccharid; MD2: myeloid differentiation protein; MyD88: myeloleukemic differentiation factor; NF: nuclear factor; TLR: toll-like receptor; TRAF: TNF-receptor-associated factor

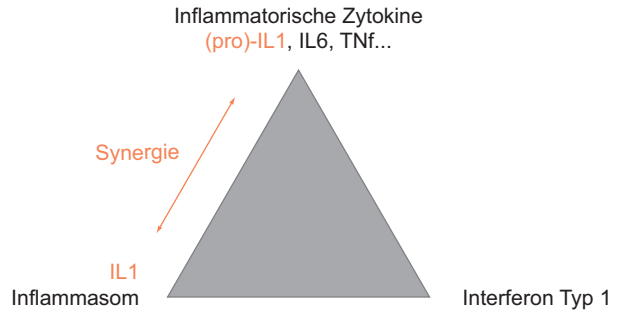
■ **Abb. 4.5** Bildung des Inflammasoms



bestimmte NOD-like Rezeptoren (NLR) PAMPs oder DAMPs erkennen und sich über ihre Oligomerisierungsdomänen zu Multimeren zusammenlagern, wodurch sie inaktive Moleküle der Protease Caspase-1 binden und aktivieren. Als **Caspasen** bezeichnet man

Cysteinproteasen, welche Proteine hinter Asparaginsäuren spalten. Caspase-1 überführt die beiden Zytokine in eine aktive Form, so dass sie von der Zelle sezerniert werden und eine inflammatorische Reaktion bewirken (■ Abb. 4.5). Die NLRs erkennen als Sensoren

■ **Abb. 4.6** Durch TLRs und NLRs getriggerte Effektorfunktionen



bakterielle Bestandteile, wie Flagellin, aber auch Kristalle (z. B. von Harnsäure oder Cholesterin), freie Fettsäuren, bakterielle Toxine, Silikate oder Asbest. Aber auch manche Sensoren für Nukleinsäuren, wie AIM2, können Inflammasomen bilden.

Die Aktivität der Inflammasomen ist ein essenzieller Bestandteil der Infektionsabwehr, aber sie spielen auch eine wichtige Rolle bei vielen entzündlichen Erkrankungen, so z. B. bei der Gicht (Uratkristalle), der Atherosklerose, der Silikose, dem Typ 2-Diabetes und anderen Entzündungen. Mutationen in NLRs können dazu führen, dass Inflammasomen unkontrolliert entstehen und die Patienten an Attacken von Fieber und Entzündung verschiedener Organe leiden. Diese autosomal dominanten sog. Autoinflammationssyndrome, so genannt, da die Entzündung spontan auftritt, werden mit Antikörpern gegen IL1 oder mit IL1 β -Antagonisten (IL-1Ra) behandelt ► Abschn. 16.1; ■ Abb. 16.3.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Wahrnehmung von Gefahrensignalen durch die TLRs und NLRs drei wichtige Effektorwege triggern kann: Aktivierung von NF κ B mit Synthese pro-inflammatorischer Zytokine, Bildung von Inflammasomen sowie die Sekretion von Typ 1-Interferonen. Da NF κ B-Aktivierung die Bildung von Pro-IL1 stimuliert, welches durch Inflammasomen proteolytisch zum funktionalen IL1 β umgesetzt wird, wirken diese beiden Signalwege synergistisch (■ Abb. 4.6). Welche

dieser Effektorfunktionen jeweils ausgelöst werden und in welcher Kombination hängt von den angesprochenen Rezeptoren ab.

4.6 Todessignale

Ebenso wie die Zellteilung spielt auch der Zelltod eine wichtige Rolle in der Regulation der Immunantwort. Dabei handelt es sich überwiegend um die **Apoptose**, den aktiven „Selbstmord“ der Zelle, der durch Todessignale oder durch das Ausbleiben von Überlebenssignalen (Tod durch Vernachlässigung) ausgelöst wird. Durch Todessignale treiben zum Beispiel CTLs ihre Zielzellen in den Selbstmord, Beispiele für Zelltod durch Vernachlässigung sind die Apoptose der Thymozyten, die nicht durch positive Signale selektioniert werden, und die klonale Kontraktion am Ende einer adaptiven Immunantwort (► Abschn. 7.1).

Apoptose ist eine aktive und Energie verbrauchende Leistung der sterbenden Zelle. Die auslösenden **Todesrezeptoren** auf der Zelloberfläche gehören zur Familie der TNF-Rezeptoren, ihr bekanntester Vertreter ist **Fas** (CD95, ■ Tab. 4.1), das hier als Beispiel dienen soll.

Fas-Liganden kommen als membran-gebundene Moleküle und in löslicher Form vor. Sie bilden Trimere, so dass sie bei Bindung auch die Fas-Rezeptoren trimerisieren. Der zytoplasmatische Teil von Fas besitzt eine Todesdomäne (*death domain*, DD), welche mit

Tab. 4.1 Fas, Fas-Ligand und einige homologe Rezeptor-Liganden-Paare

Fas (CD95)	Fas-Ligand (CD95L)
TNFR-I (p55)	TNF; LT α , LT β
TNFR-II (p75)	
CD40	CD40L/CD154
TRAILR1/DR4 TRAILR2/DR5 TRAILR3/DcR1 TRAILR4/DcR2	TRAIL

DR: death receptor; DcR: decoy receptor;
LT: Lymphotoxin; R: Rezeptor; TNF: Tumornekrosefaktor; TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

der DD des Adaptermoleküls FADD (*Fas-associated adaptor protein containing death domains*) assoziiert. FADD besitzt außerdem eine DED (*death effector domain*), an welche die Protease Caspase 8 mit ihrer DED bindet. Da sie über ihre DED durch extrazelluläre Signale regulierbar ist, zählt man Caspase

8 zu den Regulatorcaspasen. Sie liegt in der Zelle zunächst als Proenzym vor. Durch die **Trimerisierung von Fas** kommt es zur räumlichen Annäherung der Caspasen, welche sich nun gegenseitig spalten und dadurch aktivieren. Dies löst eine **proteolytische Kettenreaktion** aus, vergleichbar der Aktivierung des Komplement- oder Gerinnungssystems. Caspase 8 wird gespalten und aktiviert die Effektorcaspase 3, die weitere intrazelluläre Substrate proteolytisch spaltet: PKC, Gelso- lin, Aktin und viele andere. Ein interessantes Substrat der Caspase 3 ist der Inhibitor der *caspase-activated DNase* (ICAD), der mit der DNase CAD einen Komplex bildet und das Enzym im Zytoplasma festhält. Die Spaltung von ICAD erlaubt CAD die Translokation in den Kern, wo sie an der DNA ihr tödliches Werk vollbringt. Sie induziert Doppelstrangbrüche zwischen den Nukleosomen, so dass DNA-Bruchstücke einer charakteristischen Länge entstehen, jeweils Vielfache von 200 Basenpaaren. Die Zelle ist tot (■ Abb. 4.7). Allerdings ist die DNA-Zerlegung durch CAD

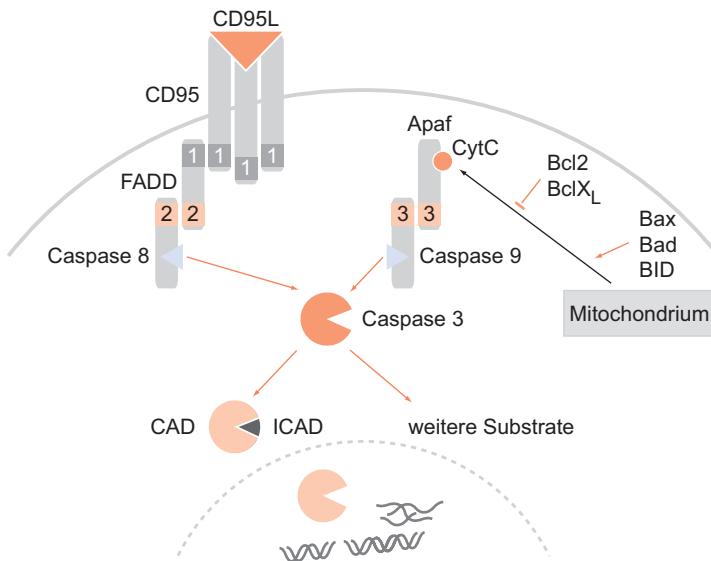





Abb. 4.7 Rezeptorvermittelte und mitochondriale Signalwege in die Apoptose. 1: death domain; 2: death effector domain; 3: caspase-recruiting domain; Apaf: apoptosis-activating factor; CAD: caspase-activated DNase; Cyt: Cytochrom; FADD: Fas-associated adaptor protein containing a death domain; ICAD: inhibitor of CAD


4.8 • Wie wird der Signalprozess abgeschlossen?

für die Apoptose zwar hinreichend, aber nicht unbedingt notwendig. Was mit den toten Zellen passiert, ist in  Abb. 10.9 dargestellt).

Der **Zelltod durch Vernachlässigung** tritt ein, wenn wichtige Überlebenssignale, etwa in Form von Wachstumsfaktoren oder Zytokinen, ausbleiben. Hierbei wird die Mitochondrienmembran gestört und **Cytochrom C** tritt ins Zytosol aus. Cytochrom C bindet an Apaf (*apoptosis-activating factor*), wodurch die assoziierte Caspase 9 aktiviert wird, welche wiederum Caspase 3 durch Spaltung aktiviert – mit den bekannten tödlichen Folgen ( Abb. 4.7). Die Stabilität der Mitochondrienmembran wird durch Mitglieder der **Bcl2**-Familie beeinflusst, von denen einige pro-apoptotisch wirken, z. B. Bax und Bad, während andere, wie Bcl2 und BclX_L, die Apoptose hemmen. Die Balance zwischen pro- und anti-apoptotischen Bcl2-Proteinen entscheidet oft zwischen Leben und Tod der Zellen; ihre Expression ist deshalb stringent reguliert.

4.7 Die Integration mehrerer Signale

Die beschriebenen Beispiele zeigen, dass ein Rezeptor mehrere Signalwege einschalten kann. Die Signalwege verschiedener Rezeptoren können konvergieren und sich gegenseitig verstärken (Synergismus) oder abschwächen (Antagonismus) ( Abb. 4.1). Häufig ist es dazu erforderlich, dass die beiden Rezeptoren durch ihre Liganden in räumliche Nähe gebracht werden; man spricht von *Clustering* oder Kreuzvernetzung. Ein klassisches Beispiel ist die Hemmung von B-Zellen durch synchrone Ligation des B-Zell-Rezeptors (ITAM) mit dem Fcγ-Rezeptor IIB, welcher ein ITIM² (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*) besitzt. Der Antagonismus zwischen aktivierenden Rezeptoren mit ITAM- und

inhibitorischen Rezeptoren mit ITIM-Sequenzen ist ebenfalls ein Thema mit Variationen in der Signaltransduktion der Immunzellen, denn diese Motive kommen in vielen verschiedenen Oberflächenrezeptoren vor ( Tab. 4.2). „Unter dem Strich“ wird durch die Signalvorgänge ein „Cocktail“ von Transkriptionsfaktoren aktiviert, der das Transkriptionsprofil der Zelle ändert, d. h., als Antwort auf die aufgenommenen Signale ein genetisches Programm anschaltet. So ändern Zellen ihr Produktionsprogramm für lösliche Mediatoren oder regeln Rezeptorexpressionen auf ihrer Oberfläche.

4.8 Wie wird der Signalprozess abgeschlossen?

Die Begrenzung und Beendigung der Signalvorgänge ist für die Regulation der Zellaktivität ebenso wichtig wie deren Aktivierung; dennoch ist darüber weit weniger bekannt. Eine zentrale Rolle spielen Tyrosinphosphatasen, wie die Rezeptortyrosinphosphatase CD45 sowie zytoplasmatische Tyrosinphosphatasen SHP1 und SHP2 (*src homology2 domain-containing phosphatases*). Viele Transmembranrezeptoren besitzen ITIM-Motive (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs*), deren Tyrosinreste bei der Zellaktivierung ebenfalls durch Kinasen phosphoryliert werden. Dann können die SH2-Domänen der zytoplasmatischen Phosphatasen daran binden und ins Zentrum der Aktivierung gelangen, wo sie die phosphorylierten Tyrosinreste wieder dephosphorylieren. In vielen Zellen werden ITIM-enthaltende Rezeptoren nach Aktivierung verstärkt exprimiert.

Ein weiterer Mechanismus, durch den die Tyrosinphosphorylierung abgeschaltet werden kann, ist die Induktion von Transkription und Expression von SOCS-Proteinen (*suppressor of cytokine signalling*), die an verschiedenen Stellen mit dem JAK/STAT-Signalweg interferieren.

2 Konsensussequenz der ITIMs: V/IXYXXL/V.

Tab. 4.2 ITAM und ITIM, Yin und Yang der Signaltransduktion

Aktivierende Rezeptoren mit ITAM

CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ

ζ -Homodimer (3 ITAM); assoziiert mit dem TCR/CD3-Komplex und manchmal mit dem Fc γ RIII (CD16)

Ig α « (CD79a) und Ig β (CD79b)

γ -Kette des Fc γ RI (CD64), Fc γ RIII (CD16), Fc α RI (CD89) und des Fc ϵ RI

Fc ϵ RI- β -Kette

DAP12 und DAP10; assoziiert mit aktivierenden NK-Rezeptoren (*killer cell immunoglobulin-like* Rezeptoren, *killer cell lectin-like* Rezeptoren und anderen)

Inhibierende Rezeptoren mit ITIM

Fc γ RIIB (CD32)

CD22

PIR (*paired Ig-like receptors*)

PAG (*phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains*)

Inhibierende NK-Rezeptoren (*killer cell immunoglobulin-like* Rezeptoren und *killer cell lectin-like* Rezeptoren)

PD1 (**programmed cell death-1**, Mitglied der CD28-Familie)

BTLA (*B and T lymphocyte attenuator*, Mitglied der CD28-Familie)

Kalziumpumpen sind ständig aktiv und befördern zytoplasmatisches Kalzium zurück in die intrazellulären Speicherräume, zum Beispiel das endoplasmatische Retikulum.

Und schließlich spielt bei der Abschaltung von Signalen die Degradation von Zelloberflächenrezeptoren und Signalmolekülen eine wichtige Rolle.

MEMO-BOX Signaltransduktion von der Membran zum Kern

1. Durch Signaltransduktion und Transkriptionsregulation integrieren Zellen die Vielfalt der Signale, die sie aus ihrem Mikromilieu aufnehmen, und übersetzen sie in ein genetisches Programm.
2. Bei der Zelldifferenzierung werden genetische Programme epigenetisch fixiert und können nach Zellteilung erneut abgerufen werden.
3. Von einem Membranrezeptor können mehrere Signalwege angestoßen werden.
4. Verschiedene Rezeptoren können gleiche Signalwege nutzen.
5. Signaltransduktion erfolgt in der Regel durch eine Kaskade von posttranslationalen Modifikationen zytoplasmatischer Signalfaktoren.
6. Transkriptionsfaktoren liegen im Zytoplasma vor und translozieren nach Aktivierung (infolge von Signaltransduktionsvorgängen) in den Kern.
7. In den Promotorbereichen der Gene befinden sich zahlreiche Bindungsstellen für verschiedene Transkriptionsfaktoren. Deshalb sind sie wichtige Orte der Signalintegration.
8. Signalfaktoren sind modular aufgebaut.

Welche Konsequenzen hat die Aktivierung der Immunzellen?

5.1 Antikörperbildung und Antikörperfunktionen – 69

- 5.1.1 Komplementvermittelte Antikörperzytotoxizität – 69
- 5.1.2 Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity* 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 (*cytotoxic T lymphocytes*, 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

Immunzellen erlangen während ihrer Reifung und Differenzierung Spezialfunktionen. Sie wandern in verschiedene Kompartimente des Organismus, üben verschiedene **Effektorfunktionen** aus und haben eine sehr unterschiedliche Lebensspanne. Verschiedene Effektorfunktionen dienen der Abwehr von Infektionen oder Tumoren (inflammatorisch) und der Erhaltung der Homöostase des Immunsystems sowie der Beseitigung von Zell- und Gewebeschäden (anti-inflammatorisch). Dieses Kapitel bietet einen Überblick.

5.1 Antikörperbildung und Antikörperfunktionen

B-Zellen können nach Aktivierung in Plasmazellen ausdifferenzieren und Antikörper freisetzen. Dies ist ihre wichtigste Effektorfunktion. Im Folgenden werden Antikörperfunktionen erörtert. Sie setzen voraus, dass der Antikörper ein Antigen spezifisch bindet, und hängen dann vor allem von der Struktur seines Fc-Teils ab (► Abschn. 1.2.3). Insbesondere die Interaktion der Antikörper mit Fc-Rezeptoren (FcRs) auf verschiedensten Zellen und ihre unterschiedliche Fähigkeit, den Komplementfaktor C1q zu binden, sind hier von Interesse.

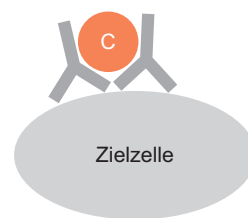
5.1.1 Komplementvermittelte Antikörperzytotoxizität

Wenn ein Antikörper eine Oberflächenstruktur auf einer Zelle „erkennt“, d. h. sich spezifisch bindet, kann er nur dann zytotoxische Effekte einleiten, wenn er zur Klasse IgG oder IgM gehört. Nach Antigenbindung – und nur dann! – macht ein IgG-Antikörper eine leichte Konformationsänderung durch. Nun können zwei benachbarte IgG-Moleküle an ihren CH2-Domänen eine „Andock“-Möglichkeit für C1q bieten. Was danach passiert, ist in ► Abschn. 1.3.5 im

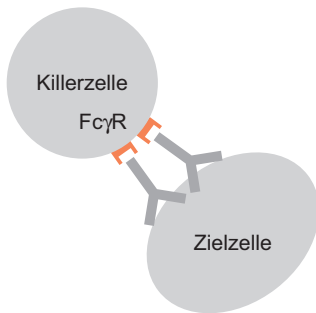
Detail beschrieben: Die Komplementkaskade läuft auf der Oberfläche der betroffenen Zelle ab. Am Ende wird die Zelle durch Porenbildung abgetötet (► Abb. 5.1). IgM kann bereits als Einzelmolekül nach Antigenbindung das Komplement aktivieren.

5.1.2 Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (*antibody-dependent cellular cytotoxicity ADCC*)

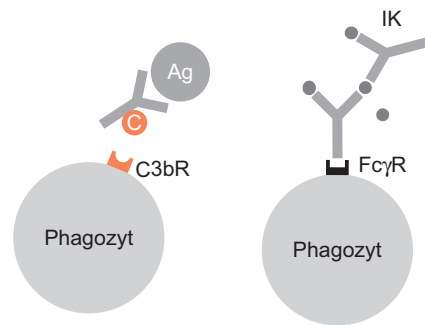
Einer mit spezifischen IgG-Antikörpern markierten Zelle droht noch ein anderes Schicksal: Die „frei nach außen“ ragenden Fc-Teile von IgG-Molekülen ermöglichen **NK-Zellen** oder anderen Killerzellen, welche spezifische Rezeptoren für den Fc-Teil von IgG tragen (► Abschn. 10.1.4), sich zu binden. Werden die **Fc-Rezeptoren** dabei **kreuzvernetzt** (*cross-linking*), wird die Zelle zur Ausschüttung zytotoxischer Mediatoren veranlasst. Diese zytotoxische Effektorfunktion der Killerzellen trifft nur Zielzellen, die durch spezifische Bindung von Antikörpern markiert wurden (► Abb. 5.2).



► **Abb. 5.1** Spezifische Antikörper zerstören mithilfe des Komplements eine Zielzelle, z. B. ein Bakterium. Die molekularen Vorgänge sind ► Abb. 1.8 zu entnehmen. Körpereigene Zellen werden in der Regel nicht lysiert, da sie durch Komplementinhibitoren geschützt sind. Ausnahme: Thrombozyten, Verweis auf ► Tab. 1.4). Die Komplementaktivierung führt aber auch zu Entzündung und Aktivierung anderer Zellen (z. B. durch C5a), so dass körpereigene Zellen und Gewebe indirekt Schaden nehmen (► Abschn. 10.1.4 und 17.2)



■ **Abb. 5.2** Spezifische Antikörper zerstören mithilfe einer unspezifischen Killerzelle eine Zielzelle. Hiervon können auch körpereigene Zellen betroffen sein, falls Autoantikörper gebildet wurden (► Abschn. 17.2). Dieser Mechanismus kann auch im Zusammenhang mit Medikamentenüberempfindlichkeit Bedeutung erlangen (► Abschn. 20.1)



■ **Abb. 5.3** Spezifische Antikörper beschleunigen die Phagozytose von Antigenen oder Immunkomplexen (IK) vermittelt durch Fcγ- oder Komplementrezeptoren

5.1.3 Opsonierende Antikörper

Opsonieren heißt „für das Mahl zubereiten“. Ist bereits eine spezifische Immunantwort vorhanden, können IgG-Antikörper ein Bakterium markieren, d. h. mit ihrer Antigenbindungsstelle (Fab) binden. Mit dem freien Fc-Teil bieten sie Andockstellen für Phagozyten, welche Rezeptoren für Fc-Teile von IgG (FcγR) besitzen. Die Opsonierung der Bakterien sorgt für eine optimierte, d. h. beschleunigte Phagozytose und eine effizientere Eliminierung der Erreger. Wenn die gebundenen Antikörper der Klassen IgM oder IgG auf der Bakterienoberfläche bereits Komplement aktiviert haben, können die Phagozyten die „zubereiteten“ Bakterien auch mit Komplementrezeptoren, zum Beispiel für C3b, erkennen und schneller internalisieren (■ Abb. 5.3).

5.1.4 Blockierende Antikörper

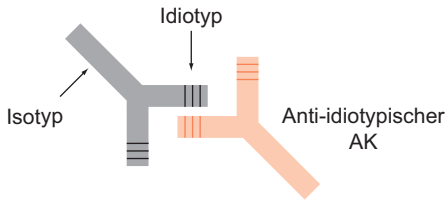
Antigenspezifische IgG-Moleküle sind körpereigene Proteine. An den hypervariablen Regionen bilden sie mit den *complementary determining regions* (CDRs) einen kleinen

dreidimensionalen Abschnitt, der das „Spiegelbild“ des Epitops ist und an dieses binden kann, ihren **Idiotyp**. Dieser ist durch somatische Rekombination (► Abschn. 3.3) entstanden und stellt eine neue – quasi „fremde“ – Struktur dar. Deshalb können Antikörper-Idiotypen auf das Immunsystem als Antigen wirken und eine Antikörperantwort auslösen: **anti-idiotypische Antikörper**. Die Anti-Idiotyp-Antikörper blockieren die jeweiligen Funktionen der idiotypischen Antikörper, da sie sich spezifisch an deren Antigenbindungsstellen (CDRs) binden (■ Abb. 5.4) und mit ihnen Immunkomplexe bilden, die durch Phagozytose eliminiert werden (► Abschn. 5.5.1). Dieser Mechanismus kann die Wirkung therapeutischer monoklonaler Antikörper abschwächen (► Kap. 21).

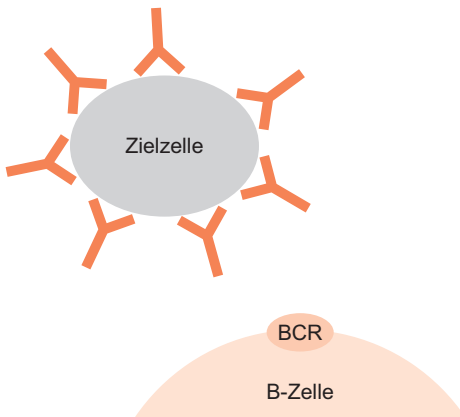
Binden Antikörper an Rezeptorstrukturen, können sie diese für Liganden blockieren. Diese Spezialfunktion wird in ► Abschn. 5.1.9 und in ■ Abb. 5.10 erläutert. Sie spielt bei bestimmten Autoantikörpererkrankungen wie Pemphigus oder Myasthenie eine Rolle (► Abschn. 17.2).

5.1.5 Maskierende Antikörper

Antikörperbindung maskiert die Epitope für andere Immunzellen oder Antikörper.

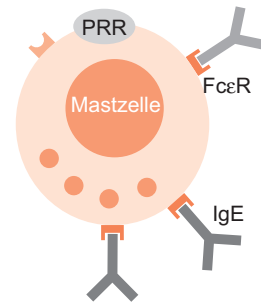


■ **Abb. 5.4** Antiidiotypische Antikörper (rot) besitzen eine Spezifität für Antigenbindungsstellen eines anderen Antikörpers. Sie können durch eine Immunantwort auf natürliche gebildete oder therapeutisch applizierte Antikörper (grauer Antikörper) entstehen



■ **Abb. 5.5** Wenn Antikörper an ihre Epitope binden, maskieren sie diese für Immunzellen oder weitere Antikörper

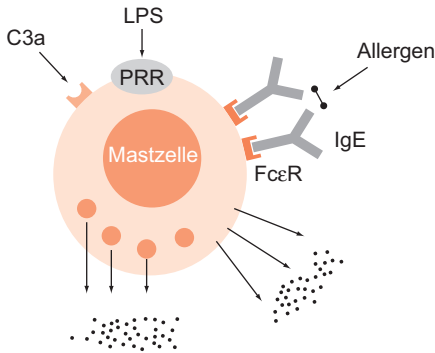
Dies ist ein Wirkprinzip der Rhesusprophylaxe, bei der Antikörper appliziert werden, die an die Rhesus-Blutgruppenantigene binden und sie dadurch für spezifische B-Zellen maskieren. Die Bildung von anti-Rhesus-Antikörpern wird so verhindert (■ Abb. 5.5; ► Abschn. 23.1.1).



■ **Abb. 5.6** Mastzellen, die mit spezifischen IgE-Molekülen besetzt sind, sind für entsprechende Antigene sensibilisiert

5.1.6 Sensibilisierende Antikörper

Nur Antikörper der Klasse **IgE** können ohne vorherige Antigenbindung, d. h. ohne Konformationsänderung, an einen **FcεR** binden. **FcεRI** hat eine sehr hohe Affinität für IgE und kommt zum Beispiel auf Mastzellen vor. Die Mastzellen reagieren auf die Rezeptorbesetzung durch IgE **nicht** (■ Abb. 5.6). Gelangt jedoch ein Antigen in das Mikromilieu der derart „**sensibilisierten**“ Mastzellen, für das zwei oder mehrere in benachbarten **FcεR**-Rezeptoren sitzende IgE-Moleküle eine Spezifität besitzen, wird das Antigen gebunden und schlägt eine Brücke zwischen den Antikörpern. Der Brückenschlag setzt sich in einem *cross-linking* der davon mit betroffenen **FcεR**-Rezeptoren fort, und dies führt zur Aktivierung der Mastzelle (■ Abb. 5.7). Eine Mastzelle reagiert auf ein Antigen folglich nur dann mit einer Degranulation, wenn auf ihrer Oberfläche, entsprechend der Größe des Antigens, ausreichend viele IgE-Moleküle mit der relevanten Spezifität sitzen. Diese



■ **Abb. 5.7** Durch IgE sensibilisierte Mastzellen können durch einen antigenen Brückenschlag zur Degranulation gebracht werden. Mastzellen können aber auch von LPS oder den Komplementfaktoren C3a und C5a aktiviert werden

Spezialfunktion spielt bei der Abwehr von Würmern (Helminthen) eine wichtige Rolle (► Abschn. 12.1.5). Pathophysiologisch relevant wird der IgE-vermittelte Mechanismus bei Allergien (► Abschn. 16.2.1).

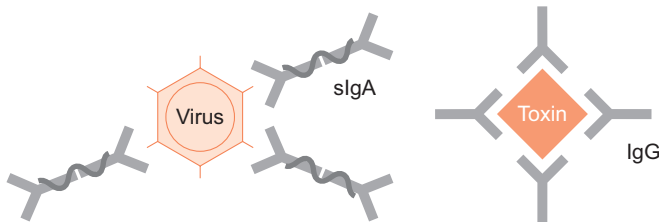
5.1.7 Neutralisierende Antikörper

Spezifische IgG-Antikörper gegen Toxine, z. B. Wespengift oder Tetanustoxin, neutralisieren deren biologische Wirkung, weil ihre Bindung die Toxinbindung an zelluläre Rezeptoren verhindert. Da Viren ebenfalls spezifische Rezeptoren „missbrauchen“, um in Zellen einzudringen,

können Antikörper durch Neutralisierung Virusinfektionen verhindern. Neutralisierung trägt wesentlich zum Impfschutz bei (► Kap. 22). Es gibt eine ganze Immunglobulinklasse, deren wichtigste Effektorfunktion in der Neutralisierung liegt: sekretorische IgA-Moleküle (sIgA). Nicht zuletzt durch ihr großes Molekulargewicht von ca. 400 kDa können sie auf den Schleimhäuten äußerst effektiv die Invasion, z. B. von Viruspartikeln oder Bakterien, in die Zellen des Organismus verhindern (■ Abb. 5.8).

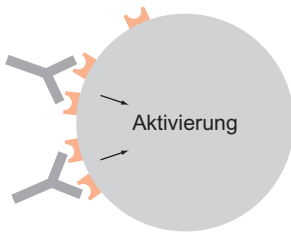
5.1.8 Agonistische Antikörper

Antikörper, die gegen Rezeptorproteine gerichtet sind, können prinzipiell drei Effekte haben: 1) ohne Wirkung binden, 2) den Ligandenzugang blockieren (► Abschn. 5.1.4) oder 3) die Wirkung der physiologischen Liganden imitieren, wie z. B. bei Morbus Basedow¹, einer Überfunktion der Schilddrüse (■ Abb. 5.9; ► Abschn. 17.2.3). Der letztgenannte Tatbestand wird nur bei Autoimmunerkrankungen relevant und hat kein physiologisches Pendant. Autoantikörper gegen Hormonrezeptoren können agonistische Wirkungen nur dann entfalten und Symptome nur auslösen, wenn die Zielzellen die Rezeptoren in großer Dichte exprimieren (Größenordnung: 100.000 pro Zelle), da das *cross-linking* der Rezeptoren durch die bispezifischen IgG-Moleküle gewährleistet sein muss (■ Abb. 5.9). Eine zehnfach geringere Rezeptordichte kann den Antikörpern bereits ihre



■ **Abb. 5.8** Neutralisierung: Spezifische Antikörper können biologische Wirkungen von Antigenen verhindern, zum Beispiel die Invasion von Viren durch die Schleimhäute in den Wirtsorganismus (sIgA) oder die Wirkung von Toxinen in der Zirkulation (IgG)

¹ Englisch: Graves' disease.



■ **Abb. 5.9** Anti-Rezeptor-Antikörper imitieren u. U. den physiologischen Liganden

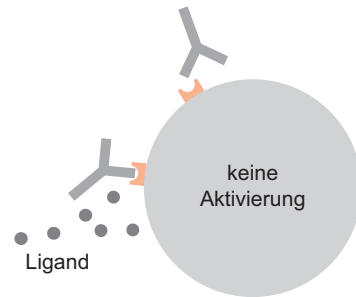
agonistische Wirkung nehmen. Fab-Fragmente eines agonistischen Anti-Rezeptor-Antikörpers entfalten nur antagonistische Wirkungen, weil sie monovalent sind und die Rezeptoren nicht kreuzvernetzen können (*in vitro*-Experimente).

5.1.9 Antagonistische Antikörper

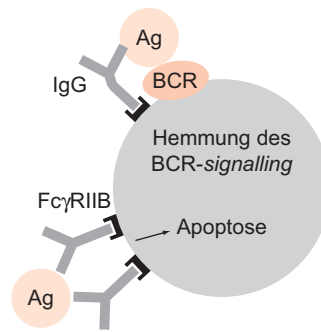
Anti-Rezeptor-Antikörper können auch die Zugänglichkeit des Rezeptors für seinen physiologischen Liganden blockieren (■ Abb. 5.10). Es handelt sich hier um eine **Spezialform blockierender Antikörper**, die wegen der klinischen Bedeutung bei Autoimmunkrankheiten (► Abschn. 17.2.3; ■ Abb. 17.3) separat vorgestellt wird. Die IgG-Moleküle sind im Vergleich zu ihren Liganden, z. B., Peptidhormonen riesig.

5.1.10 Regulation der B-Zellfunktion durch Antikörper

Lösliche Immunkomplexe aus Antigen mit IgG besitzen die Potenz, entweder über *cross-linking* von FcγR und BCR oder über *cross-linking* zweier Fcγ-Rezeptoren auf einer B-Zelle deren weitere Aktivierung zu inhibieren. Diese inhibitorische Funktion

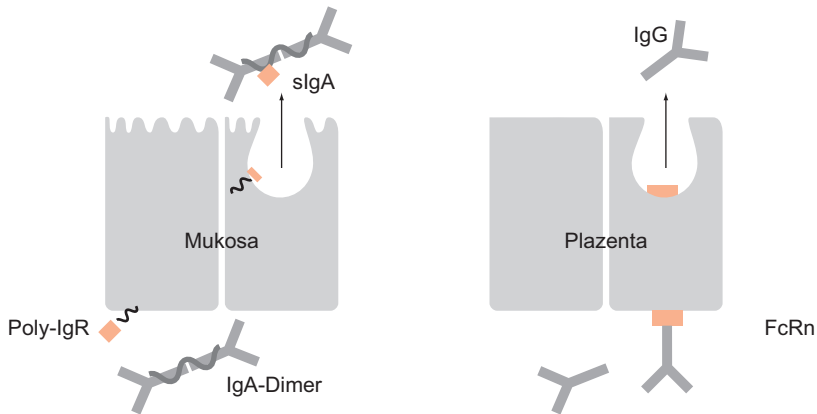


■ **Abb. 5.10** Anti-Rezeptor-Antikörper können die Bindung des physiologischen Liganden blockieren



■ **Abb. 5.11** Die Besetzung von FcγRIIB durch IgG-Immunkomplexe löst in B-Zellen ein inhibitorisches Signal aus

ist allerdings an einen ganz speziellen Fc-Rezeptortyp (**FcγRIIB**, ► Abschn. 10.1.3) gebunden (■ Abb. 5.11). Im ersten Fall handelt es sich um ein Rückregulationsprinzip zur Begrenzung einer antigenspezifischen B-Zell-Antwort. Ist bereits spezifisches IgG vorhanden, bildet es mit dem Antigen Immunkomplexe, welche gleichzeitig BCR und FcγRIIB auf antigenspezifischen B-Zellklonen besetzen können. Diese B-Zellen werden gehemmt, und die Produktion weiterer, überflüssiger Antikörper der gleichen Spezifität wird verhindert. Der zweite Fall wird in den ► Abschn. 10.1.3 und 23.1.2 erläutert.



■ Abb. 5.12 Spezielle Rezeptoren vermitteln den Transport von Immunglobulinen durch intakte Epithelschichten. Details finden sich in ► Abschn. 11.1.3 und ► Kap. 14

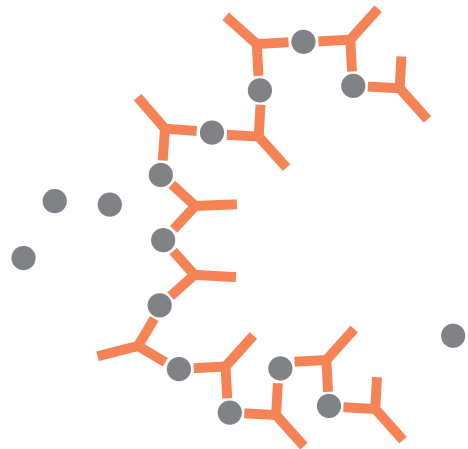
5.1.11 Rezeptor-vermittelter Antikörpertransport

Antikörper können intakte Epithelschichten nur passieren, indem sie über spezielle Rezeptoren durch die Epithelzelle „hindurchgeschleust“ werden. In ► Abschn. 5.1.7 sind die sekretorischen IgA-Antikörper bereits erwähnt worden. Poly-Ig-Rezeptoren der Epithelzellen binden basolateral IgA-Dimere und entlassen die Moleküle apikal, d. h. ins Lumen. Ähnlich selektiv wird beim Menschen die Plazentagängigkeit ausschließlich für Immunglobuline der Klasse IgG realisiert (■ Abb. 5.12). Bei anderen Spezies, z. B. bei Rind und Schwein, werden mütterliche IgG-Moleküle erst nach der Geburt beim Säugen mit der Muttermilch aufgenommen und durch das Darmepithel transportiert.

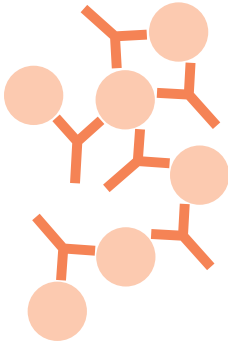
5.1.12 Präzipitierende Antikörper

Binden Antikörper lösliche Antigene mit mehreren Epitopen, kann es zur Komplexbildung und Ausfällung der Komplexe (Präzipitate) kommen. Die Bildung löslicher (kleinerer) Immunkomplexe ist die Vorstufe

der Präzipitation. Dabei ist wesentlich, dass die Antigene und die Antikörper in stöchiometrischen Verhältnissen vorliegen, die eine Kreuzvernetzung der Antigene durch die Antikörper erlauben (■ Abb. 5.13). Nur IgG- und IgM-Antikörper können präzipitieren. Die Präzipitation kann im Labor zum Nachweis von Antigenen benutzt werden. Die Formation löslicher Immunkomplexe



■ Abb. 5.13 Bivalente IgG-Moleküle können lösliche Antigene ausfällen. Geschieht das *in vivo*, kommt es auch zur Komplementaktivierung



■ **Abb. 5.14** Bivalente IgG-Moleküle (und auch spezifische IgM-Moleküle; nicht gezeigt) können Zellen und Partikel verklumpen. In der Zirkulation kommt es dabei zur Komplementaktivierung

kommt auch im Organismus vor. Dort aktivieren Immunkomplexe das Komplement, und sie werden von Phagozyten mit Fcγ- und Komplementrezeptoren erkannt und abgeräumt.

5.1.13 Agglutinierende Antikörper

Immunglobuline der Klassen IgG und IgM können agglutinieren, d. h. partikuläre Antigene wie Zellen verklumpen (■ Abb. 5.14). Das Prinzip ist das gleiche wie bei der Präzipitation, wo allerdings lösliche Antigene komplexiert werden. Die Agglutination kann in vielfältiger

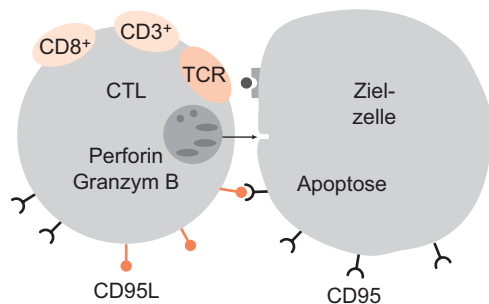
■ **Abb. 5.15** Zytotoxische T-Zellen (CTLs) können Zielzellen töten. Im Spezialfall können auch CTLs selber die Zielzellen sein, da sie, wie viele andere Zellen auch, konstitutiv CD95 exprimieren

Weise als Nachweisprinzip immunologischer Labormethoden ausgenutzt werden; ein prominentes Beispiel ist die Bestimmung der AB0-Blutgruppen (► Abschn. 24.2).

5.2 Zelluläre Zytotoxizität

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

Ausdifferenzierte CD8⁺-CTLs – nicht jedoch naive CD8⁺-T-Zellen! – können körpereigene Zielzellen töten, wenn diese ihnen MHC-I/Peptid-Komplexe präsentieren, die sie mit ihrem TCR als ihr Antigen erkennen können (■ Abb. 2.6 und 5.15). Weil die T-Zellpopulation selbst-tolerant ist, fallen den CTLs nicht gesunde Zellen, sondern nur Tumorzellen, virusinfizierte Zellen und Zellen mit zytoplasmatischen bakteriellen Infektionen zum Opfer. Durch die Antigenerkennung werden CTLs aktiviert. Es gibt zwei Mechanismen der zellulären Zytotoxizität: Erstens werden zytoplasmatische Granula mit der Zellmembran fusioniert und schütten zytotoxische Moleküle nach außen. Perforin polymerisiert auf der Membran der gebundenen Zielzelle zu einer Pore. Es besitzt strukturelle Homologie zum Komplementfaktor C9 (■ Abb. 1.8, F&Z 1). Granzym B wird



Fas = CD95

FasL = CD95L wird erst nach T-Zell-Aktivierung exprimiert

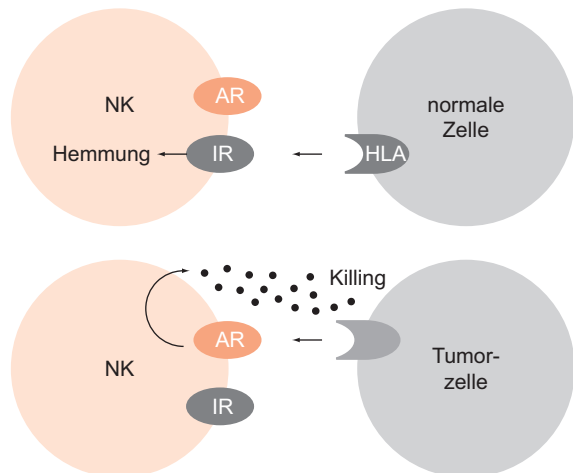
ebenfalls aus den Granula freigesetzt, dringt über die perforininduzierte Pore in die Zielzelle und aktiviert dort als Serinprotease ein kaskadenartig arbeitendes Enzymsystem, die Caspasen. Diese leiten in der Zielzelle die Apoptose ein (► Abschn. 4.6). Zweitens exprimieren aktivierte CTLs Fas-Ligand (FasL, CD95L) auf ihrer Oberfläche, was sie im Ruhezustand nicht tun. So bewaffnet werden sie gefährlich für alle Fas- (CD95-)positiven Zellen. CD95 wird auf nahezu allen Zellen konstitutiv exprimiert. Für diese ist CD95L ein Todessignal und induziert bei ihnen die Apoptose, einen programmierten Zelltod. Außerdem können Metalloproteasen die membranständigen CD95L-Moleküle abspalten. Lösliche FasL- (sCD95L-)Trimere können im Mikromilieu auch Zellen töten, die nicht von den spezifischen CTLs erkannt wurden. Das Fas/FasL-System spielt bei Induktion von Immuntoleranz, bei Virusinfektionen und bei Autoimmunerkrankungen eine zentrale Rolle (► Kap. 9 und 12; ► Abschn. 16.2). Nachdem ein CTL ihre Zielzelle in den Tod geschickt hat, löst er sich von ihr und attackiert weitere Zielzellen. CTL-Klone besitzen eine beachtliche Effizienz und Effektivität. Die Differenzierung naiver, harmloser CD8⁺-T-Zellen zu CTLs mit „Lizenz zum Töten“,

muss folglich streng kontrolliert werden (► Abschn. 6.1.5).

5.2.2 NK-Zell-Zytotoxizität

NK-Zellen haben keine antigenspezifischen Rezeptoren. Sie besitzen aktivierende NK-Zell-Rezeptoren, die eine Art „Breitbandspezifität“ besitzen und onkofetale Antigene oder stressinduzierte zelluläre Moleküle erkennen. Die Rezeptoren sind in ► Abschn. 2.3 und F&Z 6 ausführlich dargestellt. Die aktivierenden Rezeptoren werden jedoch nur dann wirksam, wenn Veränderungen oder das Fehlen von MHC-Klasse-I-Molekülen auf den potenziellen Zielzellen die Signale durch die inhibitorischen NK-Zell-Rezeptoren vermindern, so dass die Zielzellen durch *missing self* sozusagen „zum Abschuss freigegeben“ werden (■ Abb. 5.16). Dies ist bei infizierten Zellen und bei Tumorzellen häufig der Fall (► Abschn. 12.1.3 und 13.1). Spezifische IgG-Antikörper können das Repertoire der NK-Zellspezifitäten erheblich erweitern, weil sie den NK-Zellen, die den FcγRIII (CD16) exprimieren, ihre Spezifität „verleihen“ (ADCC, ■ Abb. 5.2).

■ Abb. 5.16 NK-Zellen töten Zielzellen nach Erkennung über NK-Zell-Rezeptoren (► Abschn. 2.3). AR steht hier für einen aktivierenden Rezeptor, IR für einen inhibitorischen Rezeptor. NK-Zellen können aber auch antikörpervermittelt Zielzellen zerstören (■ Abb. 5.2)



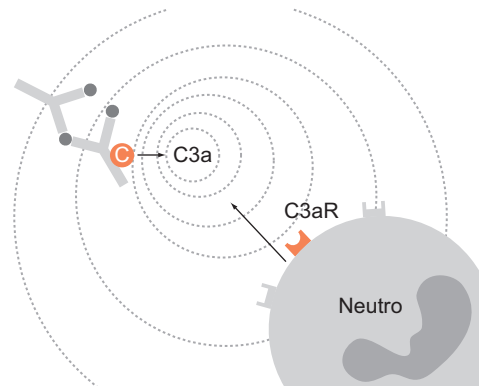
Die zytotoxischen Mechanismen der NK-Zellen ähneln denen der CTLs. In ihren zytotoxischen Granula befindet sich ebenfalls Perforin. NK-Zellen schütten auch ein antimikrobielles Peptid, Granulyisin, in die Zielzelle aus, das intrazelluläre Erreger abtötet. Außerdem vermitteln aktivierte NK-Zellen Todessignale durch membranständiges TRAIL, welches Homologie zum Fas-Liganden besitzt. Die TRAIL-Rezeptoren 4 und 5 nehmen die TRAIL-Signale auf und lösen in der Zielzelle die Apoptose aus. Fas und die TRAIL-Rezeptoren gehören zur TNF-Rezeptor-Superfamilie (TNFRSF), während FasL und TRAIL zur Superfamilie der TNF-Liganden (TNFLSF) gehören (F&Z 2).

5.3 Freisetzung von Zytokinen

Alle Zellen des Immunsystems können Zytokine freisetzen, lösliche Botenstoffe des Immunsystems. Es gibt sie in großer Vielfalt, und entsprechend vielfältig ist ihre Wirkung auf Immunzellen und auf alle anderen Zellen des Körpers, die spezifische Rezeptoren besitzen. In ► Abschn. 10.1.1 wird dieses wichtige Kommunikationssystem der Immunzellen thematisiert. Doch schon an dieser Stelle soll betont werden, dass das Zytokinsystem pro- und anti-inflammatorisch wirken kann und sowohl für die Immunhomöostase als auch für Abwehrleistungen des Immunsystems unverzichtbar ist. Bei ILCs und CD4⁺-T-Helferzellen ist Zytokinfreisetzung die wichtigste Effektorfunktion. Aber auch zytotoxische Zellen, Phagozyten und dendritische Zellen produzieren nach Aktivierung Zytokine. Als Beispiel seien aktivierte CTLs genannt. Sie sezernieren TNF, der über TNF-Rezeptor I (TNFR-I) Zielzellen apoptotisch töten kann. Produzieren sie IFN γ , sorgen sie dafür, dass MHC-Klasse-I-Moleküle auf den Zielzellen hochreguliert werden, wodurch die Antigenerkennung durch CTLs gesteigert wird.

5.4 Gerichtete Zellmigration

Um eine optimale Immunantwort zu leisten, müssen Immunzellen zur Migration befähigt sein und darüber hinaus in die richtige Richtung wandern. Die notwendigen Informationen dafür erhalten sie über Konzentrationsgradienten chemotaktisch aktiver Moleküle. Komplementspaltprodukte zum Beispiel „locken“ Zellen zum Ort des Geschehens, indem sie ins Mikromilieu diffundieren. Zellen mit entsprechenden C3a- oder C5a-Rezeptoren können sich an dem entstehenden Konzentrationsgradienten orientieren (► Abb. 5.17). Ähnlich wirken Chemokine, eine Gruppe von Zytokinen, die sich durch chemotaktische Aktivität auszeichnen. Die Zellmigration ist ein zytoskelett- und energieabhängiger Vorgang. Diesem wichtigen Koordinationssystem sind ► Abschn. 10.1.3 und 10.3 gewidmet.



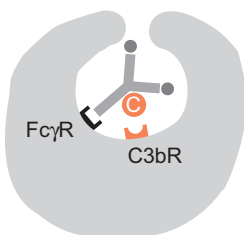
■ Abb. 5.17 Zellen können sich an Konzentrationsgradienten kleiner Peptide orientieren, wenn sie dafür Rezeptoren exprimieren. Hier hat ein Immunkomplex das Komplement aktiviert. Ein neutrophiler Granulozyt wird von C3a zum Ort des Geschehens gelockt

5.5 Leistungen von Phagozyten

5.5.1 Phagozytose

Phagozytose ist ein energie- und zytoskelett-abhängiger rezeptorvermittelter „Fressvorgang“, bei dem größere Partikel, z. B. lebende Bakterien, von der Zytoplasmamembran umschlossen und dadurch internalisiert werden (■ Abb. 5.18). So entsteht eine Einstülpung der Zellmembran und nach deren Abschnürung ein intrazelluläres Vesikel, das Phagosom. Die Fresszellen, im Vordergrund Makrophagen und Neutrophile, gehören zur innate Abwehr. Durch Mannose-rezeptor, Fc γ -Rezeptoren für IgG oder Komplementrezeptoren (z. B. für C3b) wird die Phagozytose beschleunigt, da die Bindung forciert und stabilisiert wird. Außerdem erhalten die Phagozyten Signale durch die genannten Rezeptoren. Man spricht von Opsonierung oder auch Opsonophagozytose.

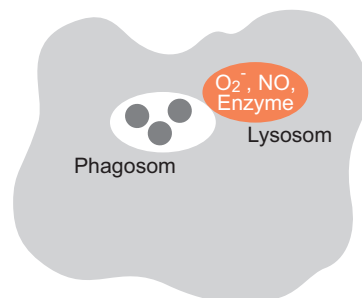
Nach einer Impfung oder Infektion tragen spezifische Antikörper – diese müssen der Klasse IgG angehören – durch Opsonierung (■ Abb. 5.3) zur Optimierung der Abräumfunktion bei. Die „Straßenfeger“ unter den Fresszellen sind die neutrophilen Granulozyten. Phagozyten sorgen auch für die Eliminierung abgestorbener körpereigener Zellen, die sie erkennen können (► Abschn. 15.2).



■ Abb. 5.18 Phagozyten internalisieren Zellen oder Antigene. Hier ist eine antikörperverstärkte Phagozytose gezeigt

5.5.2 Intrazelluläre Abtötung von Erregern

Fresszellen besitzen eine große Batterie toxischer oder mikrobizider Moleküle, die in den Lysosomen vorgehalten werden. Die Fusion von Phagosom und Lysosom zum Phagolysosom leitet die intrazelluläre Attacke gegen die aufgenommenen Erreger ein. Die Senkung des pH-Wertes auf $<4,0$ wirkt bakterizid oder bakteriostatisch, antimikrobielle Proteine ebenfalls. Das eisenbindende Laktotferrin entzieht den phagozytierten Mikroorganismen einen lebensnotwendigen Faktor. Proteolytische Enzyme wie Elastase, saure Hydrolasen und Lysozym zerstören Bakterien und andere gefressene Zellen. Neutrophile und Monozyten oder Makrophagen besitzen darüber hinaus zwei induzierbare Enzymsysteme: Das NADPH-abhängige Oxidasesystem, das reaktive Sauerstoffradikale (*reactive oxygen species*, ROS) generiert, und das stickoxidgenerierende Enzym iNOS (induzierbare Stickoxidsynthase). Man spricht vom **oxidativen Burst**. Die hoch reaktiven, leicht diffusiblen Radikale sind toxisch für gefressene Bakterien, da sie deren Moleküle oxidieren und dadurch funktionsunfähig machen (■ Abb. 5.19). Bakterielle Produkte, wie zum Beispiel



■ Abb. 5.19 Werden Bakterien von Phagozyten internalisiert, werden sie im Idealfall intrazellulär abgetötet. Dazu fusionieren Phagosom und Lysosom

Lipopolysaccharide Gram-negativer Bakterien, oder aber Zytokine, die während der Immunantwort gebildet werden, induzieren diese Enzymsysteme. Der potenteste Makrophagenaktivator darunter ist IFN γ .

Zum Teil besitzen die lysosomalen Enzyme eine solch herausragende Funktion, dass Mutationen zu angeborenen Immungelerkrankungen führen, wie zum Beispiel zum Unvermögen, Bakterien abzutöten (chronische Granulomatose, F&Z 8). Manche Mikroorganismen haben phylogenetisch Strategien entwickelt, solche Wirtsabwehrstrategien zu unterwandern (► Abschn. 12.2). Umgekehrt ist es wichtig zu verstehen, dass die Abtötungsmechanismen der Phagozyten nicht nur Infektionserreger, sondern auch körpereigene Zellen und Gewebe schädigen oder zerstören können. Eine stringente Regulation dieser Prozesse ist der Schlüssel zur zielgenauen, effektiven Wirkung gegen die Eindringlinge mit minimalen Begleitschäden.

5.5.3 Extrazelluläre Abtötung von Erregern

Neutrophile können auch extrazellulär töten. Sie werfen „Fangnetze“ (*neutrophil extracellular traps*, NETs) aus, die aus DNA, Histonen und Proteasen (z. B. Elastase) bestehen und Bakterien und Pilze binden und abtöten. Es handelt sich um eine besondere Form des Zelltods, die NETose. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass sich Kern und zytotoxische Granula in der sterbenden Zelle auflösen und deren Inhalte die fädigen Strukturen der NETs bilden. Diese werden dann unter Auflösung der Zytoplasmamembran explosionsartig ausgeschleudert. Auch die antimikrobiellen Peptide, die von Zellen des Immunsystems und z. B. Panethzellen des Dünndarms in großen Mengen freigesetzt werden, müssen beim Thema extrazelluläre Abtötung von Erregern erwähnt werden (► Abschn. 1.3.2). Wie sich körpereigene Zellen gegen die Wirkung

antibakterieller Peptide schützen, ist Gegenstand der Forschung. Die proteolytischen lysosomalen Enzyme, wie z. B. die **Neutrophil-elastase**, zerstören aber auch körpereigene Gewebe, wenn sie die Zelle verlassen können. Das kann zu einer Abszessbildung führen. Dessen Inhalt besteht aus Zellbruchstücken sowie toten Neutrophilen und ihren NETs (Eiter) und muss oft chirurgisch entleert werden.

5.5.4 Antigenpräsentation

T-Zellen können ohne „fremde Hilfe“ keine Antigene erkennen. Diese müssen ihnen wie auf einem Tablett serviert werden. Dies leisten vor allem DCs, professionelle antigenpräsentierende Zellen (APCs), die zur Pinozytose und auch Phagozytose befähigt sind. Sie können antigene Peptide gebunden an MHC-II für CD4⁺-T-Helferzellen präsentieren und außerdem die notwendigen kostimulatorischen Signale für die Einleitung einer adaptiven Immunantwort liefern. Durch Freisetzung von Zytokinen steuern sie die Qualität der Immunantwort. Folglich hängt die antigenspezifische Immunantwort nicht nur vom TCR, sondern auch von den maximal sechs verschiedenen MHC-Klasse-II-Molekülen auf den APCs eines Individuums ab. Diese bestimmen die präferenzielle Präsentation von Peptiden, die in die jeweilige Peptidbindungsfurche passen. Im Gegensatz zu den T-Helferzellen, die Peptide auf MHC-II erkennen und die Qualität der Immunantwort orchestrieren, werden den CTLs antigene Peptide über MHC-I-Moleküle präsentiert. Auch Monozyten/Makrophagen und B-Zellen tragen MHC-II auf ihrer Oberfläche und können antigene Peptide für CD4⁺-T-Helferzellen präsentieren. Für das Priming naiver T-Zellen sind jedoch in aller Regel DCs gefragt. Die Bahnung einer adaptiven Immunantwort durch Antigenpräsentation wird in den ► Kap. 2 und 6 ausführlich dargestellt.

5.5.5 Weitere Phagozytenleistungen

Eine Übersicht über die Makrophagenleistungen unterstreicht die vielfältigen Effektorfunktionen dieses Zelltyps. Monozyten und vor allem Makrophagen imponieren durch eine Fülle möglicher Sekretionsprodukte. Sie reagieren differenziell auf verschiedenste äußere Stimuli im Gewebe und können sogar gegenläufige Effekte setzen, indem sie pro- (TNF) oder anti-inflammatorische Zytokine (IL10) produzieren, pro- oder antikoagulatorische Gerinnungsfaktoren sezernieren, Produkte des Cyclooxygenase- (Prostaglandine) und des Lipoxigenaseweges (Leukotriene) produzieren, angiogenesefördernde Faktoren (z. B. VEGF) freisetzen, Thrombozyten aktivieren (PAF) oder nach Aktivierung auch toxische Radikale freisetzen. Nicht zuletzt tragen sie durch die Sezernierung von Wachstumsfaktoren zur Wundheilung und Gewebereparatur bei und fördern die Bildung hämatopoetischer Zellen im Knochenmark über die Produktion von *colony-stimulating factors* (CSFs). Als Beispiele für Signale, auf die Makrophagen reagieren, sind in **Abb. 5.20** potente Makrophagenaktivatoren dargestellt. Lipopolysaccharide (LPS) aus

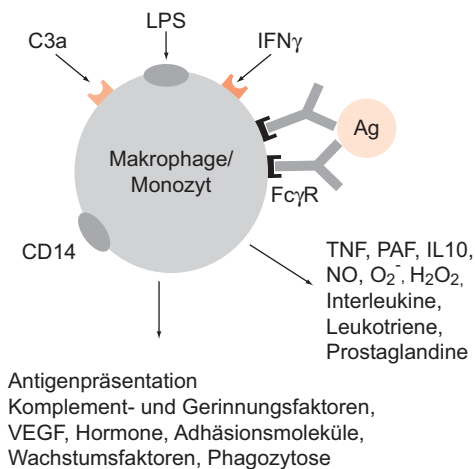
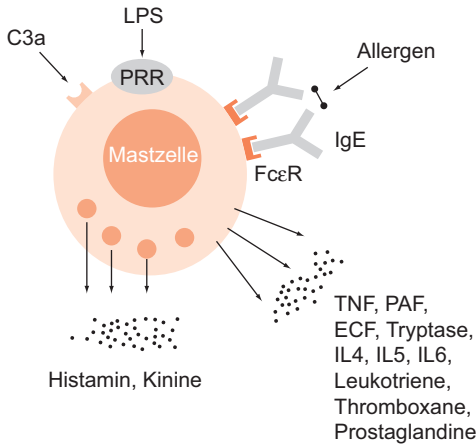


Abb. 5.20 Makrophagen besitzen ein großes Repertoire verschiedener Produkte. Sie können durch viele verschiedene Moleküle aktiviert werden (siehe Text)

Gram-negativen Bakterien binden an den TLR4-Komplex. Damit wird eine sehr frühe und hoch sensitive Erkennung einer Gram-negativen Infektion gewährleistet. Interferon- γ (IFN γ) gilt als der wichtigste Makrophagenaktivator, was wir bereits bei der Beschreibung der intrazellulären Abtötung festgestellt hatten. Makrophagen werden aber auch durch Ligation ihrer Fc γ -Rezeptoren (in diesem Falle Fc γ RIII) durch Immunkomplexe stark aktiviert. Weiterhin tragen sie Komplementrezeptoren.

5.6 Mastzellsekretionsprodukte

Mastzellen besiedeln die Gewebe, besonders die Barriereorgane. Ihr Pendant im Blut sind die basophilen Granulozyten. Sensibilisierte Mastzellen (**Abb. 5.6**) haben IgE-Moleküle aus dem Repertoire des Individuums in ihren Fc ϵ -Rezeptoren verankert. Das wird erst bedeutsam, wenn ein relevantes Antigen erneut in den Organismus eindringt und nun auf spezifische IgE-Moleküle auf der Mastzelloberfläche trifft. Befinden sich auf der Zelloberfläche spezifische IgE-Moleküle für jenes Antigen in ausreichender Dichte, kann das Antigen durch Bindung an diese spezifischen Antikörper eine Kreuzvernetzung der entsprechenden Fc ϵ -Rezeptoren verursachen („antigener Brückenschlag“). Dadurch werden die Zellen aktiviert (**Abb. 5.7**). Da Mastzellen im Gewebe, besonders in den Barriereorganen, sitzen, können sie lokal sofort sehr toxische Moleküle freisetzen, die zum Beispiel eingedrungenen Würmern gefährlich werden. Diesen können (wegen ihrer meist derberen Hüllen) Komplement oder Perforin nichts anhaben. Das durch die Mastzellreaktion ausgelöste Gewebeödem mit starker Schwellung verdirbt auch Zecken ihre Blutmahlzeit, und der Juckreiz richtet die Aufmerksamkeit des Wirts auf diese Ektoparasiten. Wie in der industrialisierten Welt aus dem wichtigen Abwehrmechanismus ein weit verbreitetes immunpathologisches Krankheitsbild wurde, die Allergie vom Soforttyp (Typ I nach Gell und Coombs), wird in **Abschn. 16.3**



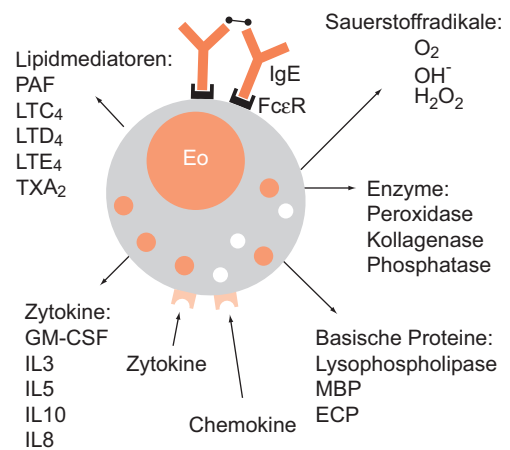
■ Abb. 5.21 Nach Aktivierung sezernieren Mastzellen innerhalb von Sekunden biologisch hochwirksame Moleküle (■ Tab. 17.1)

erläutert. Die Mastzellsekretionsprodukte, die entweder vorgefertigt in den Granula liegen (Histamin, Bradykinin) oder als neu generierte Lipidmediatoren (Leukotriene, Prostaglandine) aus dem Arachidonsäurestoffwechsel stammen, werden ebenfalls in den ► Abschn. 17.1 und 23.2.2 abgehandelt. Da Mastzellen auch durch andere Aktivatoren zur Degranulation gebracht werden können (■ Abb. 5.21), ist die Diagnostik und Therapie von Allergien nach wie vor schwierig.

5.7 Sekretionsprodukte eosinophiler Granulozyten

Eosinophile Granulozyten, kurz Eosinophile, sind eine Minderheit unter den Zellen im peripheren Blut. Patienten mit Parasitenbefall fallen durch eine Eosinophilie ($>1500 \mu\text{L}^{-1}$,

■ Tab. 24.1) auf. Die Granula der Eosinophilen enthalten basische Proteine (*major basic protein*, MBP; *eosinophil cationic protein*, ECP), welche für Würmer, Bakterien, aber auch körpereigene Zellen toxisch sind. Peroxidasen, Hydrolasen und Lysophospholipase zerstören Wurm- und Protozoenzellwände. Lipidmediatoren (■ Abb. 5.22) verursachen eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und Entzündung. Die nach Aktivierung produzierten Zytokine IL3, IL5, GM-CSF fördern die Differenzierung weiterer eosinophiler Granulozyten, andere wirken chemotaktisch (IL8) oder bewirken, ebenso wie die Peroxidasen, Gewebeumbau und Fibrosierung (TGF α). Eine Übersicht über die Funktionen der Eosinophilen vermittelt ■ Tab. 17.2.



■ Abb. 5.22 Eosinophile Granulozyten besitzen ebenfalls ein Arsenal toxischer Sekretionsprodukte. Nach Zytokinstimulation regulieren sie Fcε-Rezeptoren hoch und „leihen sich“ so zusätzlich die Antigenspezifität der vorhandenen IgE-Moleküle (■ Tab. 17.2)

MEMO-BOX Die Immunzell-Effektorfunktionen auf einen Blick

1. Antikörperbildung
2. Zelluläre Zytotoxizität
(CTLs und NK-Zellen)
3. Zytokinfreisetzung
4. Zellmigration
5. Phagozytose
6. Intra- und extrazelluläre Abtötung von Erregern
(z. B. oxidativer Burst; NETs, AMPs)
7. Antigenpräsentation
8. Freisetzung toxischer Substanzen durch
Mastzellen und Eosinophile
9. Freisetzung von Wachstumsfaktoren zur
Förderung der Wundheilung und Regeneration

Antikörperfunktionen

- Neutralisierung
- Komplementabhängige Zytotoxizität
- ADCC
- Opsonierung
- Sensibilisierung
- Translokation
- Präzipitation
- Agglutination
- Blockierung durch Idiotyp-anti-Idiotyp-Bindung
- Bindung an zelluläre Rezeptoren und
- Agonismus
- Antagonismus
- Inhibition der Zelle

– Die Effektorfunktionen des Immunsystems wirken pro- oder anti-inflammatorisch, da das Immunsystem Abwehrleistungen erbringt und lebenswichtige homöostatische Funktionen besitzt.



Wie kommt eine Immunreaktion in Gang?

- 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**

Ob ein Antigen eine adaptive Immunantwort auslöst, und in welcher Qualität und Intensität diese abläuft, hängt einerseits von der Natur des Antigens und andererseits von Signalen aus dem Mikromilieu ab. Die Vorgänge werden in diesem Kapitel in chronologischer Reihenfolge beschrieben.

6.1 Die primäre Immunantwort

Wenn Infektionserreger die äußeren Barrieren (► Abschn. 1.3.1) überwunden haben und in den Körper eingedrungen sind, spricht man von einer Infektion. Handelt es sich dabei um den ersten Kontakt des Immunsystems mit einem bestimmten Antigen, wird eine primäre Immunantwort ausgelöst. Deren Prinzipien werden hier am Beispiel einer Infektion mit Bakterien erklärt.

6.1.1 Unmittelbar wirksame Abwehrmechanismen

In den meisten Fällen erkennt und beseitigt das innate Immunsystem mit seinen Effektormechanismen die Bakterien innerhalb weniger Stunden, ohne dass der Betroffene etwas davon bemerkt. Die „stillen Helden“ des Immunsystems werden deshalb in ihrer Bedeutung leicht unterschätzt. Es sind die Gewebemakrophagen, die hier als Wächterzellen (*sentinel cells*) fungieren, die durch ihre PRRs die konservierten molekularen Muster der Infektionserreger (PAMPs) als **Gefahr erkennen**, die Erreger daraufhin phagozytieren und verdauen oder sie durch die Bildung von Sauerstoffradikalen und Stickoxiden abtöten. Das Komplementsystem steht in den extrazellulären Flüssigkeiten ebenfalls ständig bereit und kann auf der Oberfläche vieler Erreger durch den Lektinweg und/oder den alternativen Weg sofort aktiviert werden. Die Folgen sind Opsonierung, was die Effizienz der Phagozytose wesentlich erhöht, oder direkte Lyse durch den Membran-Attacke-Komplex

(► Abschn. 1.3.5). Meist genügt das. Hier wird der *stand-by*-Modus der angeborenen Abwehr noch einmal deutlich.

6.1.2 Die Entzündungsreaktion

Ist das Problem dadurch nicht zu beheben, senden Makrophagen und Mastzellen durch **Zytokinfreisetzung** einen Hilferuf aus, vor allem durch die Sekretion von $\text{TNF}\alpha$, IL1 und IL6. Man spricht von klassisch aktivierten oder M1-Makrophagen. Eine Entzündung kommt in Gang, die wir seit der Antike an ihren Kardinalsymptomen *rubor* (Röte), *calor* (Hitze), *tumor* (Schwellung), *dolor* (Schmerz) und *functio laesa* (Funktionseinschränkung) diagnostizieren. TNF wirkt auf die kleinen Blutgefäße, welche sich weit stellen, so dass sich der Blutstrom intensiviert und gleichzeitig verlangsamt (*rubor, calor*). Die endotheliale Barriere wird bei stärkerer Entzündung gestört, so dass ein exsudatives Ödem im umliegenden Gewebe entsteht (*tumor*). Außerdem werden die Endothelzellen aktiviert und exprimieren auf ihrer Oberfläche Adhäsionsmoleküle (► Abschn. 10.3). Dies führt dazu, dass an dieser Stelle mehr Immunzellen, zunächst vor allem Neutrophile, aus dem Blutstrom an den Ort der Infektion rekrutiert werden (*tumor*). Die Verlangsamung des Blutstroms ermöglicht diesen Zellen zunächst einen lockeren Kontakt mit dem Endothel, und sie rollen langsam darauf entlang. Dabei erhalten sie weitere Signale, adhären nun fest, und in der Folge zwingen sich die Zellen durch die Endothelschicht und deren Basalmembran in das Gewebe hinein. Dieser Vorgang wird als **Diapedese** bezeichnet. Ein Gradient von Chemokinen und kleinen Fragmenten von Komplementproteinen (C3a, C5a; ► Abschn. 1.3.5) leitet sie dann durch **Chemotaxis** an den Ort des Geschehens (► Abschn. 10.3). Hier werden die Immunzellen durch PAMPs und DAMPs aktiviert und beteiligen sich an der Phagozytose und Abtötung der Infektionserreger. Dies kann einige Tage dauern.

6.1.3 Die Aktivierung des adaptiven Immunsystems

Zeitlich parallel zu den beschriebenen Entzündungsvorgängen wird durch dendritische Zellen die adaptive Immunantwort induziert. Unreife DCs befinden sich überall an den Grenzschichten des Organismus. In der Haut heißen sie Langerhans-Zellen. Durch Mikropinozytose nehmen sie kontinuierlich Material aus dem Extrazellulärraum auf, erheben also ständig den aktuellen „Antigenstatus“ ihrer Umgebung. In der Homöostase, wenn keine Gefahr besteht, wandern regelmäßig einige DCs mit dem Lymphstrom in die sekundären Lymphorgane ein, nehmen dort Kontakt mit naiven T-Zellen auf, präsentieren ihnen ihr Antigenpektrum, ganz überwiegend Selbstpeptide, und vertiefen dadurch die durch Anti-Inflammation geprägte Immuntoleranz. Man spricht von homöostatischer DC-Migration.

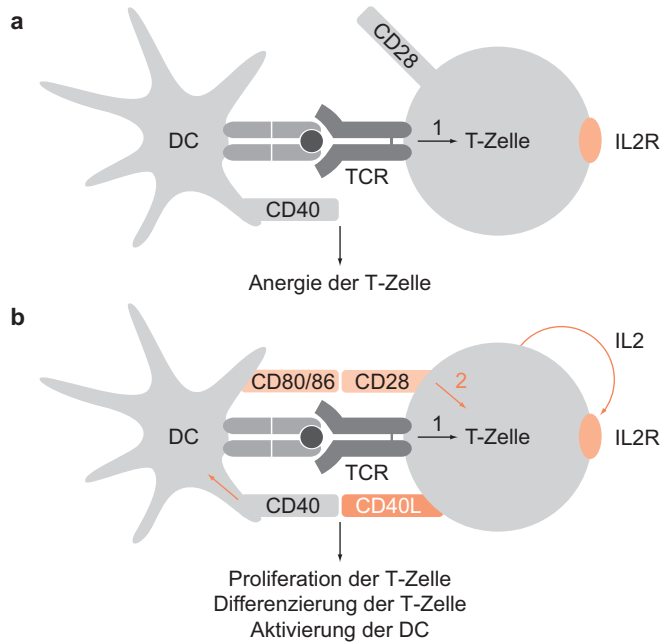
Sobald die unreifen DCs in den Geweben jedoch durch PRR-Signale eine Infektion wahrnehmen, reifen sie und verändern innerhalb kürzester Zeit ihren Phänotyp. Sie stellen die Mikropinozytose ein und regulieren ihre PRR-Moleküle herunter; das Antigenpektrum, das sie zum Zeitpunkt der Registrierung „der Gefahr“ aufgenommen haben, wird so in ihrem Zellinnern „konserviert“. Dann runden sie sich ab und migrieren in großer Zahl durch die Lymphgefäße in die Lymphknoten. Auf dem Weg prozessieren sie die pinozytierten Antigene und exprimieren sie in Form von MHC-II/Peptid-Komplexen in sehr hoher Dichte auf ihrer Zelloberfläche. Auch die Expression kostimulatorischer Moleküle (z. B. CD80 und CD86) wird verstärkt. Wenn die aktivierten DCs in den Lymphknoten ankommen, haben sie sich zu hoch effizienten professionellen APCs differenziert. Diese nehmen in der T-Zell-Zone Kontakt mit naiven **CD4⁺-T-Lymphozyten** auf und präsentieren ihnen das Antigenpektrum, das sie unter dem Eindruck der Gefahr aufgenommen haben. Die Kommunikation

zwischen T-Zellen und DCs ist von lebhafter Bewegung geprägt: Die T-Zellen nehmen durch konservierte, nicht-spezifische Adhäsionsmoleküle Kontakt mit den DCs auf, kriechen auf ihnen entlang und suchen ihre Oberfläche aktiv nach passenden MHC-II/Peptid-Komplexen ab. Wenn sie mit ihrem TCR ihr Antigen erkennen, intensivieren sie ihre Kommunikation mit der DC und werden aktiviert. Sie teilen sich und bilden einen Klon. Dabei differenzieren sie sich zu Effektorzellen, z. B. zu T-Helferzellen oder CTLs, und zu Gedächtniszellen (Memoryzellen) (► Kap. 8).

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

Naive T-Zellen benötigen mindestens zwei Signale für ihre Aktivierung. Die isolierte Bindung des TCR an den spezifischen MHC/Peptid-Komplex (erstes Signal) führt bei ihnen weder zur IL2-Sekretion noch zur Proliferation und klonalen Expansion. Dafür ist zusätzlich ein so genanntes zweites Signal notwendig, d. h. weitere membran-gebundene oder lösliche Faktoren aus dem umgebenden Milieu. Hierbei spielt CD28, ein kostimulatorischer Rezeptor, der konstitutiv auf der Oberfläche der meisten T-Zellen exprimiert wird, eine entscheidende Rolle. Ligation dieses Moleküls durch CD80 und CD86 liefert den T-Zellen ein sehr potentes zweites Signal (■ Abb. 6.1). CD80 und CD86 werden von professionellen APCs exprimiert, wenn diese vorher durch die Wahrnehmung von PAMPs oder DAMPs (LPS, bakterielle Zuckerstrukturen, virale RNA, bakterielle DNA) aktiviert wurden. Die meisten Körperzellen exprimieren dagegen keine CD28-Liganden, so dass sie naive autoreaktive T-Zellen auch nicht aktivieren können, selbst wenn sie die passenden MHC/Peptid-Komplexe besitzen. Auch unreife dendritische Zellen, welche kontinuierlich aus der Peripherie in die Lymphknoten wandern, zeigen, wenn

Abb. 6.1 Der TCR ist der Hauptschalter der T-Zellen (erstes Signal). Aber Antigenerkennung reicht zur vollständigen Aktivierung nicht aus, die T-Zelle wird unter diesen Bedingungen anerg (a). Kostimuli aus dem umgebenden Milieu, besonders die Bindung von CD80 und CD86 an das T-Zell-Molekül CD28, liefern das notwendige zweite Signal, z. B. für die IL2-Synthese (die Bedingung der klonalen Expansion). Die T-Zelle antwortet mit Proliferation und Differenzierung sowie mit der Expression von CD40-Ligand, einem wichtigen zweiten Signal zur Aktivierung der antigenpräsentierenden DC (b)



überhaupt, nur wenig CD80 oder CD86 auf ihrer Oberfläche. Dendritische Zellen lösen deshalb keine inflammatorische Immunantwort aus, sondern vertiefen die Toleranz, solange sie nicht durch die genannten Gefahrensignale zur Reifung und Expression dieser Moleküle veranlasst werden.

T-Zellen und APCs können zahlreiche weitere Mitglieder der CD28-Familie und deren Liganden exprimieren, die bei der Regulation der T-Zellen wichtige, teils antagonistische Rollen spielen (Tab. 6.1). Hervorgehoben seien die inhibitorischen Oberflächenrezeptoren CTLA-4 und PD-1 mit dessen beiden Liganden PD-L1 und PD-L2, weil diese eine herausragende Bedeutung für die immunologische Tumorthherapie gewonnen haben (Checkpoint-Inhibitoren; Abschn. 13.3).

Die volle Aktivierung führt bei T-Zellen zur Sekretion von IL2 und zur Proliferation. Außerdem exprimieren sie den CD40-Liganden (CD154), der wiederum den DCs über CD40 wichtige Kostimuli vermittelt. So ent-

steht eine wechselseitige Kommunikation zwischen T-Zelle und antigenpräsentierender DC. Diese wird auch durch Zytokine getragen, die die Differenzierungsrichtung und damit die Qualität der adaptiven Immunantwort mitbestimmen, und unter dem Begriff „drittes Signal“ zusammengefasst werden. In Kap. 10 wird die Diskussion über die verschiedenen Qualitäten der Immunantwort, auch Effektormodule genannt, vertieft. Dort werden auch die Subpopulationen der CD4⁺-T-Zellen, z. B. T_H1-Zellen und T_{FH}-Zellen, ausführlicher beschrieben.

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

Die Aktivierung naiver CD8⁺-T-Zellen und ihre Differenzierung zu Killerzellen mit „Lizenz zum Töten“ (CTLs, cytotoxic T lymphocytes) ist streng reguliert (Abb. 6.2) und erfordert ebenfalls die Präsentation antigenen

Tab. 6.1 Wichtige Mitglieder der CD28-Molekülfamilie und ihrer Liganden beim Menschen

CD28-Familie			Liganden ^a	
Name	Expression	Funktion	Name	Expression
CD28	T, konstitutiv	Aktivierung	CD80	Hämatopoetische Zellen, besonders B-Zellen und DCs, induziert
			CD86	Hämatopoetische Zellen, besonders B-Zellen und myeloide Zellen, konstitutiv und induziert
CTLA-4 (CD152)	T, aktiviert; Treg, konstitutiv	Inhibition	CD80	Hämatopoetische Zellen, besonders B-Zellen und myeloide Zellen, induziert
			CD86	Hämatopoetische Zellen, besonders B-Zellen und myeloide Zellen, konstitutiv und induziert
ICOS	T, aktiviert	Aktivierung	ICOS-L	B-Zellen konstitutiv, andere hämatopoetische und nicht hämatopoetische Zellen konstitutiv und induziert
PD-1	T, aktiviert	Inhibition	PD-L1	Hämatopoetische und nicht hämatopoetische Zellen, induziert
			PD-L2	

Moleküle der CD28-Familie binden spezifisch an einen oder mehrere Liganden, die ihrerseits eine Molekülfamilie bilden, deren Mitglieder struktur- und sequenzverwandt sind. Rezeptor-Liganden-Paare stehen in dieser Tabelle nebeneinander

B: B-Zellen; CTLA-4: *cytotoxic T lymphocyte activation-associated gene 4*; ICOS: *inducible co-stimulator*; ICOS-L: ICOS-Ligand; PD: *programmed cell death*; PD-L: PD-Ligand; T: T-Zellen; Treg: regulatorische T-Zellen

^aLiganden für die Mitglieder der CD28-Familie wurden auf B-Zellen entdeckt und werden deshalb in älteren Texten als B7-Moleküle bezeichnet (B7-1, B7-2 ...)

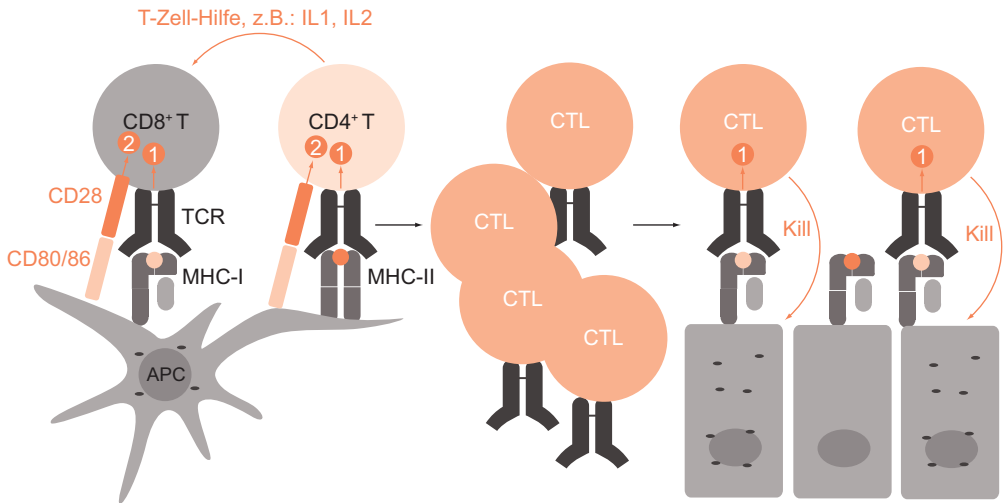
Peptide im Komplex mit MHC-I (Signal 1) sowie kostimulatorische Signale, die von professionellen APCs vermittelt werden müssen (Signal 2). Für eine effektive zytotoxische T-Zell-Antwort ist meist außerdem Hilfe von CD4⁺-T-Zellen notwendig, die mit ihrem TCR auf derselben APC antigene Peptide erkennen, jedoch gebunden an MHC-II. Sie fördern die Proliferation der CD8⁺-Zellen und deren Differenzierung zu CTLs durch die Freisetzung des T-Zell-Wachstumsfaktors IL2. Die CTLs, differenzierte Effektorzellen, sind hingegen unabhängig von Signal 2 (Abb. 6.2). Wenige MHC-I/Peptid-Komplexe auf der Oberfläche von Zielzellen, die sie mit ihren TCRs erkennen können (Signal 1), genügen, um die zytotoxische Aktivität zu triggern (Kap. 5). CTLs überwachen auf diese Weise alle kernhaltigen Zellen des Organismus, da diese mit MHC-I ausgestattet

sind und den Killerzellen Fremdpeptide präsentieren können, wenn sie infiziert sind. MHC-II-Expression und kostimulatorische Signale sind dagegen professionellen APCs vorbehalten.

6.1.6 Die Aktivierung von B-Zellen

6.1.6.1 Die T-Zell-unabhängige Antikörperproduktion

Manche Antigene können B-Zellen auch ohne T-Zell-Hilfe zur Antikörperproduktion aktivieren. Antigene mit vielen repetitiven Epitopen, zum Beispiel komplexe Kohlenhydratstrukturen auf Bakterienoberflächen, kreuzvernetzen zahlreiche BCRs auf der B-Zell-Oberfläche, was ein starkes Aktivierungssignal darstellt. Allerdings kommt es ohne T-Zell-Hilfe nicht zur Keimzentrumsreaktion mit Klassenwechsel und



▣ Abb. 6.2 Die vollständige Aktivierung naiver $CD8^+$ -T-Zellen induziert ihre Differenzierung zu CTLs mit „Lizenz zum Töten“. Naive $CD8^+$ -T-Zellen sind zusätzlich zur TCR-vermittelten Antigenerkennung auf kostimulatorische Signale angewiesen und benötigen oft zusätzlich die Hilfe von $CD4^+$ -T-Helferzellen. Differenzierte CTLs, hingegen, können zytotoxisch aktiv werden, sobald sie mit den TCRs ihr Antigen erkennen

somatischer Hypermutation, so dass in Antwort auf T-Zell-unabhängige Antigene nur niedrig-affines IgM produziert wird. Ein Beispiel für eine solche Antikörperantwort sind die Isohämagglutinine, die Antikörper gegen die Blutgruppenantigene A und B, welche bekanntermaßen von allen Individuen gebildet werden, die diese Blutgruppenantigene **nicht** besitzen. Wie kommt es zur Antikörperantwort gegen etwas, das nicht da ist? Des Rätsels Lösung ist die physiologische Antikörperantwort gegen Polysaccharide auf Bakterien. Hier bestehen Kreuzreaktivitäten mit den Blutgruppenantigenen. Toleranzmechanismen verhindern die Bildung von Antikörpern gegen die körpereigenen Blutgruppenantigene (► Kap. 9), so dass ein Individuum mit der Blutgruppe A nur Isohämagglutinine gegen das Blutgruppenantigen B bildet. Isohämagglutinine sind ganz überwiegend vom IgM-Isotyp, welche die Plazentaschranke nicht überwinden können. Deshalb gefährden sie, im Gegensatz zu Anti-Rhesus D-Antikörpern (IgG, vgl. ► Abschn. 23.1.1), auch bei Blutgruppeninkompatibilität den Fetus selten.

6.1.6.2 T-Zell-Hilfe für B-Zellen

Viele antigenspezifische **B-Lymphozyten** sind auf T-Zell-Hilfe angewiesen, um sich zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen oder zu B-Gedächtniszellen differenzieren zu können. Auch der Prozess der T-Zell-Hilfe für B-Zellen nimmt Zeit in Anspruch, so dass frühestens einige Tage nach Beginn der Infektion die sezernierten spezifischen Antikörper im Serum wirksam und auch für die Infektionsdiagnostik als **Serokonversion** („vorher negativ – jetzt positiv“) messbar werden. Dabei wird die **primäre Antikörperantwort** durch IgM dominiert; erst in der späten Phase kommen andere Ig-Klassen hinzu, zunächst in geringerer Konzentration (► Abb. 6.4). Die Latenzzeit zwischen der Infektion und dem Einsetzen der Effektormechanismen des adaptiven Immunsystems – hier am Beispiel der Serokonversion beschrieben – ist sehr variabel; bei einer HIV-Infektion zum Beispiel rechnet man mit drei bis sechs Wochen, beobachtet Personen, die einem Infektionsrisiko ausgesetzt waren, sicherheitshalber aber sechs Monate (► Abschn. 19.2.1).

6.1.6.3 Die Keimzentrumsreaktion – kognate Interaktion von B- und T-Zellen

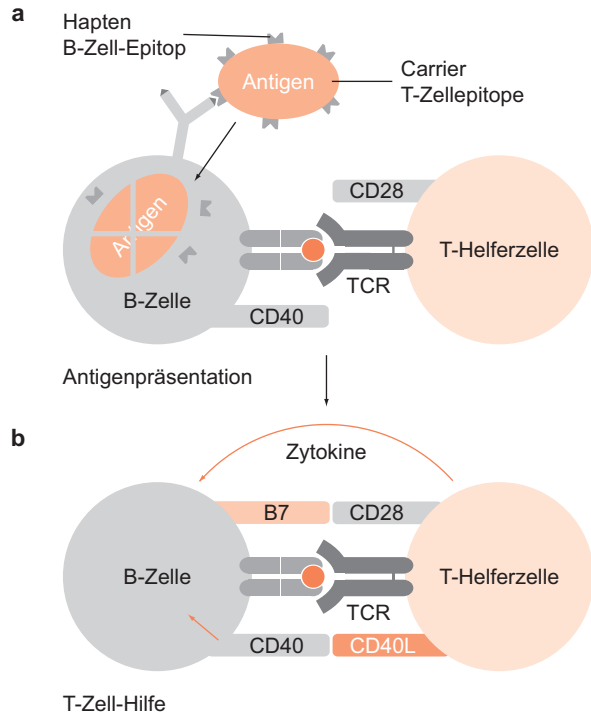
Da B-Zellen zur Antikörperproduktion in den meisten Fällen T-Zell-Hilfe benötigen, müssen sich Antigen, T- und B-Zellen treffen. Dies geschieht an der Grenze zwischen T-Zell-Areal und B-Zell-Follikel in den peripheren lymphatischen Organen (► Abschn. 10.3). Naive B-Zellen wandern dorthin aus den primären B-Zell-Follikeln, wenn sie durch Antigenerkennung aktiviert wurden. Die Antigene werden ihnen in den B-Zell-Follikeln auf follikulären dendritischen Zellen (FDCs) präsentiert. Naive T-Zellen differenzieren sich zu T-Helferzellen, wenn ihnen ihr antigenes Peptidepitop im T-Zell-Areal von einer DC auf MHC-II zusammen mit den passenden Differenzierungssignalen präsentiert wird (► Abschn. 6.1.4). Eine Subgruppe dieser T-Helferzellen entwickelt sich zu follikulären T-Helferzellen (T_{FH} , ► Abschn. 10.2.1) weiter und bewegt sich in Richtung B-Zell-Follikel. An der Grenze zwischen T-Zell-Areal und B-Zell-Follikel treffen sich folglich T- und B-Zellen, die durch das gleiche Antigen aktiviert wurden. Obwohl sie in der Regel verschiedene Epitope auf komplexen Antigenen erkennen (T-Helferzellen Peptide, gebunden an MHC-II-Moleküle; B-Zellen die dreidimensionale Struktur von Molekülen verschiedener Stoffklassen), kooperieren sie antigenspezifisch; man spricht von kognater Interaktion. Die differenzierten T-Helferzellen können den B-Zellen helfen, vorausgesetzt, diese präsentieren ihnen ihr passendes TCR-Epitop. Dies tun B-Zellen besonders effizient, wenn sie mit ihrem BCR das gleiche Antigen binden (am B-Zell-Epitop). Sie internalisieren die an die BCRs gebundenen Antigene, prozessieren sie und bringen die resultierenden Peptide im Komplex mit MHC-II-Molekülen auf die Membran. T-Zell-Hilfe ist also nur dann möglich, wenn das Antigen Proteinanteile besitzt. Die T-Zell-Hilfe involviert Signale

durch membrangebundene Moleküle und lösliche Faktoren. Essenziell ist die Ligation von CD40 (ein Molekül, das von B-Zellen und DCs konstitutiv exprimiert wird) durch den CD40-Liganden (CD40L/CD154), den T-Zellen erst nach Aktivierung exprimieren (■ Abb. 6.3).

Die T-Zell-Hilfe löst bei den B-Zellen eine so starke Proliferation aus, dass sich die B-Zell-Follikel makroskopisch sichtbar vergrößern. Man spricht von einer Keimzentrumsreaktion, denn die vielen Mitosen in diesem Bereich führten den Entdecker Walther Flemming vor mehr als 100 Jahren zu der Annahme, es handle sich bei diesen Strukturen um das blutbildende Organ.

Die proliferierenden B-Zellen nehmen Veränderungen an ihren BCRs vor: Klassenwechsel und somatische Hypermutation. Bei der somatischen Hypermutation häufen sich Punktmutationen in den variablen Bereichen der Antikörpergene an, die die Antigenbindung der Antikörper beeinflussen können. Diese zufälligen Veränderungen haben in den meisten Fällen keinen oder einen negativen Einfluss auf die Bindungsstärke der Antikörper an ihr Epitop, selten werden sie die Bindungsstärke erhöhen. Außerdem besteht eine gewisse Gefahr, dass sich durch die somatische Hypermutation Autoantikörper bilden. Deshalb werden die B-Zellen nach der Hypermutation einer Selektion unterzogen: Follikulär dendritische Zellen präsentieren ihnen das Antigen, und B-Zellen, die dieses nicht mehr mit ausreichender Affinität binden können, sterben. Außerdem benötigen die B-Zellen in diesem Stadium zum Überleben noch einmal antigenspezifische T-Zell-Hilfe. Diese erhalten sie von antigenspezifischen T_{FH} -Zellen, die in das Keimzentrum eingewandert sind. Voraussetzung ist jedoch, dass die mutierten B-Zellen den T_{FH} -Zellen immer noch das passende Epitop präsentieren können. Autoreaktive B-Zellen sind dazu nicht mehr in der Lage, sondern nehmen mit ihren BCRs Autoantigene auf und präsentieren diese. Die

Abb. 6.3 Damit eine T-Helferzelle einer B-Zelle helfen kann, muss diese ihr das passende Antigen präsentieren (a). B-Zellen binden Antigen spezifisch über ihren BCR, nehmen es auf, prozessieren es und präsentieren Peptidbruchstücke, gebunden an MHC-II, auf ihrer Oberfläche. T-Zellen, die diesen MHC/Peptid-Komplex als Antigen erkennen, werden dadurch zur T-Zell-Hilfe aktiviert (b). Die T-Zell-Hilfe besteht in der Expression membrangebundener Rezeptoren, welche an Moleküle auf der B-Zell-Oberfläche binden (besonders CD40L), sowie in der Sekretion von Zytokinen



T-Zellen sind jedoch tolerant für diese Antigene (► Kap. 9)¹ und verweigern die Hilfe. In mehreren Runden von somatischer Hypermutation und nachfolgender Selektion durch Konkurrenz um Bindung an das Antigen auf den FDCs reichern sich B-Zellen mit einer erhöhten Affinität für das Antigen bei einer Keimzentrumsreaktion stark an, so dass sich die durchschnittliche Antigenbindungsstärke der sezernierten Antikörper nach und nach erhöht. Dies nennt man **Affinitätsreifung** der Antikörperantwort.

Hapten und Carrier

- Früh entdeckten Immunologen durch Impfversuche, dass bestimmte Moleküle

zwar von Antikörpern spezifisch gebunden werden, jedoch keine adaptive Immunantwort auslösen können, also nicht immunogen sind. Diese nannten sie **Haptene**². Kleine Peptide (<2500 Da) und auch Moleküle anderer Substanzklassen, wie z. B. Penicillin, haben diese Eigenschaft. Ihnen ist gemeinsam, dass sie keine T-Zell-Hilfe rekrutieren können. Durch kovalente Bindung der Haptene an ein Protein, das T-Zell-Epitope bereitstellt und als Carrier fungiert, wird die Induktion einer haptenspezifischen Immunantwort ermöglicht. Dieses Phänomen wird bei Konjugatimpfstoffen (► Abschn. 22.2.1) genutzt und erklärt auch bestimmte Arzneimittelnebenwirkungen wie die Penicillinallergie (► Abschn. 20.1).

¹ Die Toleranz besteht auf der Ebene der T-Zell-Population, nicht der einzelnen T-Zelle. Sie hat zur Folge, dass selbstreaktive aktivierende TFH-Zellen fehlen, so dass autoreaktive B-Zellen keine Hilfe erhalten.

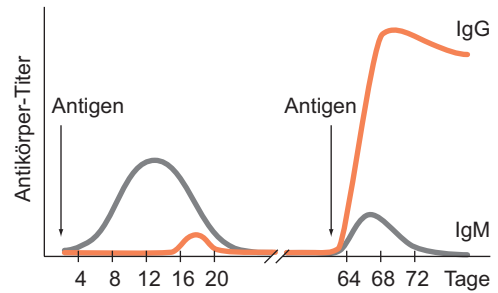
² Von griechisch: haptein: kleben.

6.2 Die sekundäre Immunantwort

Viele Mikroorganismen lösen nur bei der ersten Infektion eine Krankheit aus, und alle weiteren Kontakte mit demselben Erreger verlaufen symptomfrei oder mit milderer Symptomatik. Bei einem erneuten Kontakt mit dem gleichen Antigen generiert das Immunsystem eine um vieles effizientere sekundäre Effektorantwort. Sie unterscheidet sich von der primären dadurch, dass nicht nur das angeborene, sondern auch das adaptive System sofort in das Geschehen eingreifen kann. Darin zeigt sich der Immunisierungseffekt. Im Verlauf der vorhergehenden primären Antwort wurden ja antigenspezifische hochaffine Antikörper sowie Effektor- und Memory-T- und B-Zellen gebildet (■ Tab. 6.2).

Die Antikörper stehen jetzt sofort zur Verfügung, binden an das Antigen und lösen Effektormechanismen aus. Auch T-Effektorzellen können innerhalb weniger Stunden aktiviert werden und dann zum Beispiel Zytokine sezernieren oder virusbefallene Zellen lysieren. Memoryzellen (► Kap. 8) differenzieren sich bei erneutem Antigenkontakt schnell zu Effektorzellen. Insgesamt ist also die Latenzzeit der adaptiven Reaktion bei

einer sekundären Immunantwort drastisch verkürzt. Weil sich im Verlauf der primären Antwort der Pool der antigenspezifischen T- und B-Zellen durch klonale Expansion vergrößert hat, fällt die sekundäre Antwort auch stärker aus. Schließlich sind die vorhandenen Effektor- und Gedächtniszellen bereits differenziert, und die Qualität ihrer Reaktion ist an die Natur des Antigens adaptiert. So werden bei einer sekundären Antikörperantwort weniger IgM, falls überhaupt, sondern überwiegend Immunglobuline anderer Klassen schnell und in großer Menge gebildet (■ Abb. 6.4).



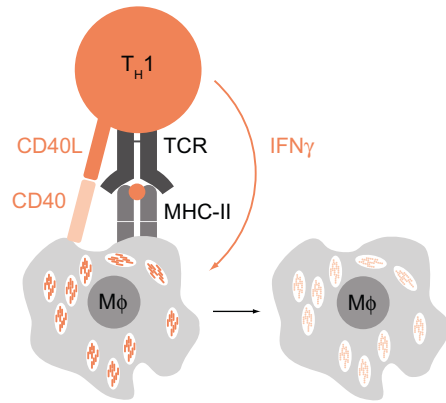
■ Abb. 6.4 Antikörperklassen bei der primären und der sekundären Immunantwort

■ Tab. 6.2 Primäre und sekundäre Immunantwort

	Präformierte Effektoren	Erkennung	Rekrutierung von Effektorzellen	Eliminierung der Erreger
Primäre und sekundäre Immunantwort	Komplement	Mannose-bindendes Lektin, Direkt (alternativer Weg)	C3a, C5a	Opsonierung, Lyse
	Mastzellen	PRR	Zytokine und Chemokine, Z. B. IL1, IL6, TNF, IL8	Phagozytose und intrazelluläre Abtötung, reaktive Sauerstoff- und Stickstoffintermediate
	Makrophagen			
	Dendritische Zellen			
	NK-Zellen	Aktivierende NK-Rezeptoren	Zytokine	Lyse
Nur sekundäre Immunantwort	Antikörper (B-Memoryzellen)	Antikörperbindungsstelle		Effektormechanismen des adaptiven Immunsystems (z. B. ► Kap. 5)
	T-Memoryzellen	TCR		

Auch Phagozyten profitieren bei einer sekundären Immunantwort von der Hilfe differenzierter $CD4^+$ -T-Zellen. Das Zytokin $IFN\gamma$, das vor allem von T_H1 -Zellen gebildet wird, aktiviert Makrophagen, so dass diese die aufgenommenen Erreger viel effizienter eliminieren können (■ Abb. 6.5). Bei Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* beispielsweise ist dies lebenswichtig (► Abschn. 12.4.2). Das Zytokin $IL17$, hingegen, welches von T_H17 -Zellen freigesetzt wird, führt zur Rekrutierung und Aktivierung Neutrophiler. Dies ist wichtig für die Kontrolle extrazellulärer Bakterien und Pilze (► Abschn. 12.4.1). Die genannten T-Zell-Subpopulationen werden im ► Abschn. 10.2 noch einmal aufgegriffen.

Alle Veränderungen, die zwischen primärer und sekundärer Immunantwort stattfinden, sind antigenspezifisch; sie beruhen nicht auf einer allgemeinen Steigerung der Reaktionsfähigkeit. Wird das adaptive Immunsystem nach einer primären Antwort gegen ein Antigen A mit einem unbekannten Antigen B konfrontiert, generiert es eine primäre Antwort. Das adaptive Immunsystem mit seinen klonal verteilten Antigenrezeptoren (Antikörper und TCRs) behält also die Antigenerfahrungen eines Individuums in Erinnerung. Dagegen kann man die



■ **Abb. 6.5 T-Zell-Hilfe für Makrophagen.** Bei einer sekundären Immunantwort stehen differenzierte T-Effektorzellen bereit (T_H1). Sobald diese mit ihrem TCR auf der Oberfläche von Makrophagen ihr spezifisches Antigen erkennen, helfen sie ihnen. Die Hilfe erfolgt durch receptorvermittelte Zellkontakte und durch lösliche Faktoren (hier $IFN\gamma$). Nun wird das volle aggressive Potenzial der Makrophagen aktiviert, und sie können aufgenommene Pathogene viel besser abtöten

konservierten PRRs des angeborenen Immunsystems, die in der Keimbahn verankert sind, als „Speziesgedächtnis“ für Alarmsignale aufzufassen (► Abschn. 2.1). Beide Systeme sind durch vielfältige Interaktionen und Feedback-Schleifen eng miteinander vernetzt.

MEMO-BOX Die Initiierung einer spezifischen Immunantwort gegen Pathogene

1. Bei einer primären Immunantwort werden Effektormechanismen des angeborenen, nicht-klonalen Immunsystems sofort wirksam.
2. Die Antwort des adaptiven Immunsystems folgt mit einer Latenz von einigen Tagen.
3. Sie wird durch den Transport von Antigen in die sekundären immunologischen Organe ausgelöst. DCs haben hierbei eine wichtige Funktion.
4. Die naiven antigenspezifischen Zellen des adaptiven Immunsystems expandieren klonal, differenzieren sich und können verschiedene Effektormechanismen aktivieren.
5. Neben Effektorzellen entstehen bei der primären Immunantwort auch Memoryzellen.
6. Die primäre Antikörperantwort ist zunächst durch IgM dominiert. Erst später werden auch antigenspezifische Antikörper anderer Klassen produziert.

7. Die Effektormechanismen des adaptiven Immunsystems fokussieren und verstärken die Antwort des angeborenen Immunsystems.
8. Bei einem erneuten Kontakt mit dem gleichen Antigen generiert das adaptive Immunsystem eine sekundäre Antwort. Diese ist stärker, von anderer Qualität und hat eine viel geringere Latenzzeit als die primäre Antwort.
9. Bei einer sekundären Antikörperantwort werden statt IgM überwiegend andere Ig-Klassen, vor allem IgG, in großer Menge gebildet. Diese sind infolge von somatischer Hypermutation hochaffin für das Antigen.
10. Das angeborene Immunsystem repräsentiert das Immungedächtnis der Spezies, das adaptive das des Individuums.



Zurück in die Homöostase

- 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**

Im Grundzustand dominieren anti-inflammatorische Immunprozesse und erhalten die Integrität der Gewebe. Sie werden bei Gefahr durch entzündliche Abwehrreaktionen überrollt, die notwendig sind, um die Gefahr zu beseitigen. Für den Organismus kann der Preis hoch sein, denn die aggressiven Immuneffektormechanismen schädigen auch körpereigene Zellen und Gewebe. Es droht ein Teufelskreis aus entzündungsbedingtem Schaden und entzündlicher Reaktion auf die dadurch freigesetzten DAMPs. Im optimalen Fall wird die inflammatorische Immunantwort deshalb fokussiert und so reguliert, dass sie lokal und zeitlich begrenzt abläuft. Man spricht von „geordneter“ Entzündung. Zahlreiche Mechanismen wirken dann zusammen, die Homöostase schnellstmöglich wiederherzustellen. Feedback-Mechanismen können zellintrinsic wirken, so dass Zellen nach einer inneren Uhr von inflammatorischen auf anti-inflammatorische Funktionen umschalten, oder sie funktionieren extrinsisch, z. B. durch die Wirkung anti-inflammatorischer Zytokine und Mediatoren oder auch anderer Zellen, die die Entzündungszellen dämpfen. Nicht zuletzt gehört der Tod inflammatorischer Immunzellen zu den lebenswichtigen homöostatischen Prozessen des Immunsystems. Als übergeordnete **negative Feedback-Schleifen** wirken die lokalen und systemischen Einflüsse des neuroendokrinen Systems (► Abschn. 10.4).

7.1 Die Begrenzung der adaptiven Immunantwort

7.1.1 Eliminierung des Antigens und Tod der Effektorzellen

Die **Eliminierung des Antigens** durch die Effektormechanismen des Immunsystems ist der entscheidende Faktor für die Abschaltung einer

adaptiven Immunreaktion. Ohne antigenen Reiz hört die Rekrutierung neuer Zellen in das Immungeschehen auf. Antigen-spezifische Aktivierung über ihren TCR ist auch für das Überleben der T-Effektorzellen notwendig, die ja im Verlauf einer Immunantwort dramatisch expandiert sind. Werden Antigen/MHC-Komplexe limitierend, sterben viele dieser Zellen den **Tod durch Vernachlässigung**, da sie die zum Überleben notwendigen TCR-Signale nun nicht mehr erhalten. Die Phase **klonaler Kontraktion** (*clonal downsizing*) beginnt. Ihre Beobachtung und Quantifizierung wurde durch die Tetramer-Technologie ermöglicht (► Abschn. 24.12). Zur klonalen Kontraktion trägt auch **Brudermord** der CTLs bei. Wenn die antigen-expressierenden Zielzellen durch eine effiziente Immunantwort eliminiert werden, überwiegen im Mikromilieu zunehmend aktivierte CTLs der expandierten Klone. Sie treffen dadurch immer häufiger direkt aufeinander und treiben sich mit Fas/FasL-Interaktionen gegenseitig in die Apoptose (■ Abb. 5.15). Die Bedeutung dieser Vorgänge erkennt man daran, dass Defekte im Fas/FasL-System zu schweren Krankheitszuständen mit massiver Expansion adaptiver Immunzellen führen (F&Z 8).

Klonale Expansion und klonale Kontraktion sind aber nicht nur bezogen auf eine spezifische Immunantwort zu betrachten, denn homöostatische Prozesse sind auf verschiedenen Ebenen ständig aktiv. So wird beispielsweise in der Zirkulation immer wieder eine konstante Gesamtlymphozytenzahl eingestellt. Wie werden die Lymphozyten, ihre Lebensspanne und Populationsdynamik kontrolliert? Welche Faktoren beeinflussen die Interaktion von Lymphozyten untereinander und mit ihrem Mikromilieu? Das ist noch nicht ausreichend verstanden. Konkurrenz um Überlebensnischen, d. h., um limitierte Ressourcen und Besiedlungsräume, beeinflussen die **Homöostase**. Eine dieser begrenzten Ressourcen ist das spezifische Antigen.

7.1.2 Feedback-Hemmung bei Lymphozyten

Auch Suppressormechanismen begrenzen die Immunantwort. Selbst wenn sich die Antigene nicht beseitigen lassen und eine Infektion oder Tumorerkrankung chronisch wird, greifen Dämpfungsmechanismen des Immunsystems, um die Selbstzerstörung zu verhindern. Was ist über Mechanismen der Feedback-Hemmung von Lymphozyten bekannt?

CD4⁺-T-Zellen regulieren bei Aktivierung **CTLA-4** (CD152) auf ihrer Oberfläche hoch, während **Tregs** das Molekül konstitutiv exprimieren. CTLA-4 ist ein Homolog des kostimulierenden Rezeptors CD28 (■ Tab. 6.1), hat jedoch eine etwa 100fach höhere Affinität zu dessen Liganden CD80 und CD86 (► Abschn. 6.1.4 und 13.3, ■ Tab. 6.1) und kompetiert effizient mit CD28 um diese Bindungspartner. Der Vorgang funktioniert **zellextrinsisch**, d. h., CTLA-4 auf einer Treg oder aktivierten T-Zelle kompetiert mit CD28 auf einer anderen, naiven T-Zelle und nimmt dieser dadurch das kostimulatorische Signal. Offenbar können Tregs die kostimulatorischen Liganden CD80 und CD86 mittels CTLA-4 sogar aus der Membran der APC herausreißen, um die Komplexe dann zu internalisieren und abzubauen.

Antigenspezifische T-Zellen induzieren außerdem das Oberflächenmolekül **PD-1**, ebenfalls ein inhibitorisches CD28-Homolog (■ Tab. 6.1). Man spricht von **T-Zell-Erschöpfung** (*T cell exhaustion*), denn PD-1⁺-T-Zellen reagieren auf TCR-Signale mit stark abgeschwächten Effektorfunktionen. PD-1 wirkt **zellintrinsisch**, indem es nach Ligandenbindung die CD28-Signale in derselben T-Zelle dämpft.

Schließlich werden bei Abklingen der Entzündung **regulatorische T-Zellen** wieder voll aktiv, deren dämpfende Wirkung während der akuten Abwehrreaktion vorübergehend verringert war. Auch B-Zellen können im Verlauf ihrer Reaktion auf Antigene von Inflammation auf Anti-Inflammation umschalten, wenn sie die Fähigkeit zur IL10-Produktion erlangen

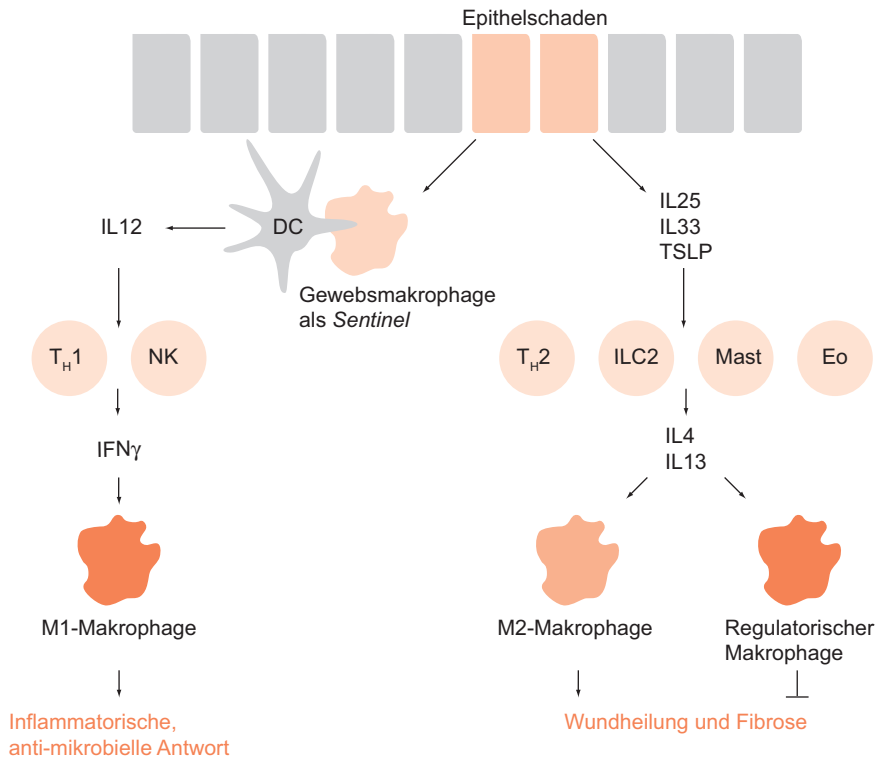
und dann als **regulatorische B-Zellen** (Bregs) wirken.

❓ **Frage: Welcher Mechanismus liegt einer klonalen Kontraktion von CTLs nach Eliminierung eines Antigens zugrunde?**
Antwort in ■ Abb. 5.15.

7.2 Die Begrenzung der innate Entzündung

Gewebemakrophagen erhalten die Gewebemhomöostase und tragen nach Störungen zu deren Wiederherstellung bei. Sie wirken im Grundzustand stark anti-inflammatorisch, während sie tote und sterbende Zellen sowie toxische Substanzen phagozytieren und verdauen, um die Gewebe gesund zu halten. Zelltod durch **Apoptose** ist ja ein wichtiger physiologischer Prozess, wie bei der eben beschriebenen klonalen Kontraktion, aber auch bei der Organogenese und der negativen Selektion im Thymus (► Abschn. 9.1). Makrophagen nehmen die apoptotischen Zellen auf, wenn sie z. B. nach außen gestülptes **Phosphatidylserin (PS)** auf deren Membran erkennen (■ Abb. 7.1). Sie bewerten dieses jedoch nicht als DAMP, sondern phagozytieren und verdauen die toten Zellen still, d. h. ohne Hochregulation pro-inflammatorischer Zytokine. Das Immunsystem räumt somit überschüssiges Zellmaterial ab, das ein Label trägt: PS. Bei lebenden Zellen ragt das membrangebundene PS nach innen.

Andererseits sind die gewebeständigen Makrophagen auch wichtige **Wächterzellen** (*sentinel cells*) und bei Verletzungen und Infektionen stets bereits vor Ort. In ► Abschn. 6.1.2 ist beschrieben, wie sie Alarm auslösen, sobald sie PAMPs oder DAMPs erspüren. Sie leiten dann durch Sekretion inflammatorischer Zytokine und Chemokine eine Entzündung ein, die nicht zuletzt durch einwandernde Neutrophile und Monozyten getragen wird. Letztere differenzieren sich vor Ort schnell zu **M1-Makrophagen**. Wenn im Prozessverlauf die Gefahr eliminiert wird, dominieren zunehmend alternativ aktivierte **M2-Makro-**



■ **Abb. 7.1** Verschiedene Typen von Makrophagen bei Abwehr und Homöostase. Sterbende Epithelzellen setzen Alarmine frei, IL25, IL33 und TSLP. Außerdem werden durch DAMPs – bei Infektion auch durch PAMPs – Sentinel-Makrophagen und DCs aktiviert. Durch IL12 stimulieren diese T_H1- und NK-Zellen zur Sekretion von IFN γ , welches Makrophagen „klassisch“ aktiviert. Die entstehenden M1-Makrophagen bekämpfen die Gefahr. Die Alarmine aktivieren T_H2-Zellen, ILC2s, Mastzellen und Eosinophile zur Freisetzung von IL4 und IL13. Dies führt zur alternativen Aktivierung von M2-Makrophagen, die die Wundheilung und Narbenbildung fördern. Regulatorische Makrophagen und auch residente Gewebemakrophagen (nicht gezeigt) wirken stark anti-inflammatorisch und hemmen diese Prozesse. Eo: Eosinophiler; ILC: innate lymphoide Zelle; Mast: Mastzelle; NK: natürliche Killerzelle; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*

phagen, gekennzeichnet durch die Produktion von Wachstumsfaktoren, Matrixmetalloproteasen und deren Inhibitoren, sowie **regulatorische Makrophagen**, welche unter anderem das anti-inflammatorische Zytokin IL10 sezernieren (■ Abb. 7.1). Makrophagen sind also sehr plastisch und können sich unter dem Einfluss ihres Mikromilieus umdifferenzieren. **Neutrophile** haben im Gewebe eine begrenzte Lebensdauer. Außerdem sind sie in der Lage, anti-inflammatorische Zytokine zu produzieren.

Bei starker Entzündung bleiben die Feedback-Mechanismen nicht auf den Ort des

Geschehens begrenzt, sondern im Knochenmark wird durch lösliche Faktoren die große Neutrophilen- und Monozytenreserve mobilisiert. Durch die Wirkung der Kolonie-stimulierenden Faktoren G-CSF¹ und GM-CSF² auf Knochenmarkvorläuferzellen wird die Myelopoese verstärkt (**emergency myelopoiesis**). Zahlreiche neugebildete Neutrophile und Monozyten werden in das Blut entlassen, einige

1 G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor.

2 GM-CSF: Granulozyten- und Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor.

von ihnen noch unreif. Diese Zellen wirken immunsuppressiv und werden als **myeloid derived suppressor cells (MDSCs)** bezeichnet. Der Begriff MDSCs umfasst sehr heterogene Zellen, die durch anti-inflammatorische Funktionen gekennzeichnet sind. Sie wurden zuerst in Tumoren beschrieben, wo sie den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen (► Abschn. 13.2.2). Ihre Eigenschaften sind Gegenstand intensiver Forschung.

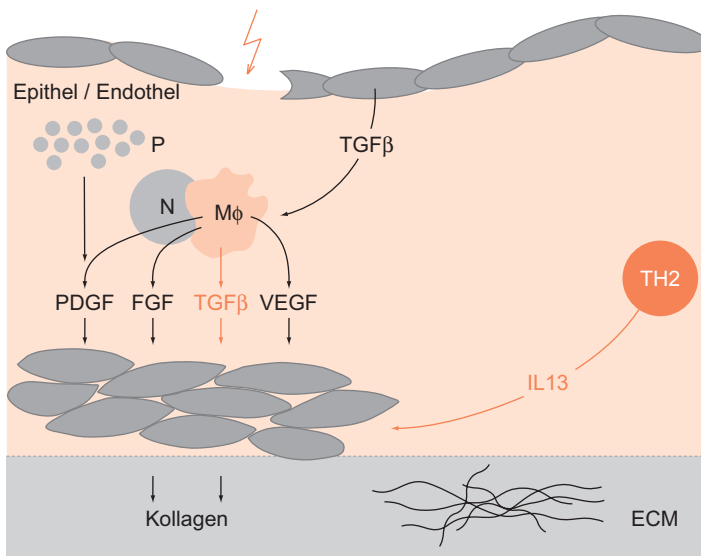
7.3 Wundheilung

Nach einem Trauma leiten Thrombozyten den Verschluss der Blutgefäße ein. Sie formen Plaques und setzen eine Enzymkaskade in Gang: das Gerinnungssystem. Zusätzlich werden *transforming growth factor- β* (TGF β), *platelet-derived growth factor* (PDGF) und *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF) frei, die die Gefäßpermeabilität im umgebenden Gewebe erhöhen (Ödem) und

eine Entzündung initiieren. Gleichzeitig wird eine andere Enzymkaskade aktiviert: das Kininsystem. Bradykinin erzeugt Schmerz, womit die Aufmerksamkeit des Betroffenen überhaupt erst auf die Wunde gelenkt wird.

Die Entzündung (► Abschn. 6.1.2) führt zur **Extravasation** von Neutrophilen, die eine mögliche Wundinfektion schnell eliminieren. Ihnen folgen Monozyten, die vor Ort zu klassisch aktivierten M1-Makrophagen differenzieren. Auch Lymphozyten infiltrieren den Wundbereich. Die Entzündung wird so lange aufrechterhalten, bis die Erreger erfolgreich bekämpft sind.

Makrophagen spielen dann eine zentrale Rolle beim Wundverschluss. Hierbei handelt es sich um alternativ aktivierte M2-Makrophagen. Sie beseitigen totes Gewebe (Zelldebris) und initiieren die **Gewebereparatur**. Ihr Zytokinprofil besteht in einer solchen Situation nicht mehr aus pro-inflammatorischen Zytokinen, sondern beinhaltet IL10, TGF β 1, TGF α , *fibroblast growth factor* (FGF), VEGF



■ **Abb. 7.2 Wundheilung und Gewebereparatur.** Thrombozyten (P) sorgen für Blutgerinnung (Hämostase), Neutrophile (N) verhindern Infektionen und Makrophagen initiieren den Wundverschluss und Gewebersatz. IL13 ist für den Einbau von extrazellulärer Matrix (ECM) essenziell

und PDGF. FGF und PDGF stimulieren die Fibroblastenproliferation, TGF β fördert die **Kollagensynthese**, und für die Neovaskularisierung, die Versorgung mit neuen Blutgefäßen, sorgen FGF und VEGF. Die **Angiogenese** ist wichtig, um die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des proliferierenden Gewebes zu gewährleisten. Eingewanderte T_H2-Zellen sezernieren das Schlüsselzytokin IL13, das Fibroblastenmigration, Fibroblastenproliferation und vor allem deren Kollagensynthese induziert (■ Abb. 7.2).

Ein nicht optimaler Wundverschluss endet mit Fibrosierung, die sich als überschießende

Narbenbildung (Keloid) an der Haut oder als Fibrose der Lunge manifestieren kann. Die fehlende Elastizität führt in der Lunge zu Funktionsstörungen. An der Wundheilung sind auch Endothelien (FGF, VEGF und IGF (*IFN γ -inducing factor*)) sowie die Epithelzellen (TGF α) und die Fibroblasten (TGF β , FGF, PDGF) selbst beteiligt.

Wundheilungsstörungen stellen ein großes medizinisches Problem dar, weil bei Langliegerpatienten mit Dekubitus (aufgelegenen, offenen Wunden) oder Diabetikern mit „offenen Beinen“ bislang keine simple Abhilfe geschaffen werden kann.

MEMO-BOX Beendigung einer Immunantwort

1. Der wichtigste Faktor bei der Beendigung einer Immunantwort ist die Eliminierung des auslösenden Antigens.
2. Die vorher expandierten T-Zell-Klone kontrahieren durch Apoptose (*clonal downsizing*).
3. Eine Immunantwort wird auch durch Suppressormechanismen wieder gedämpft.
4. Makrophagen tragen zur Wiederherstellung der Homöostase entscheidend bei, besonders Gewebemakrophagen, alternativ aktivierte M2-Makrophagen und regulatorische Makrophagen.
5. Auch inhibierende Einflüsse des neuroendokrinen Systems sind wichtig.
6. Mit der Wundheilung ist die Homöostase wieder erreicht.



Wie funktioniert das Immungedächtnis?

- 8.1 B-Zell-Gedächtnis – 102
- 8.2 T-Zell-Gedächtnis – 103
- 8.3 Innates Gedächtnis – 104

Als 1846 auf den abgelegenen Faröer-Inseln die Masern ausbrachen, war die Erinnerung an die letzte schwere Epidemie im Jahre 1781 schon beinahe erloschen. Nicht jedoch das Immungedächtnis: Kein Bewohner, der älter als 64 Jahre war, erkrankte erneut; deren nahe Verwandte und Kinder waren dagegen nicht geschützt. Die bemerkenswerte Geschichte zeigt, dass das Immungedächtnis nach dem primären Kontakt mit einem Erreger im Prinzip lebenslang vor diesem schützen kann, auf jeden Fall jahrzehntelang! Die beschriebene Masernepidemie ist keine Ausnahme. In anderen Fällen wissen wir allerdings meist nicht, wie häufig nach der ersten Immunisierung weitere symptomfreie Auseinandersetzungen mit dem Erreger stattgefunden haben – zum Beispiel bei Epidemien – und wie wichtig diese für die lebenslange Aufrechterhaltung des Immungedächtnisses waren.

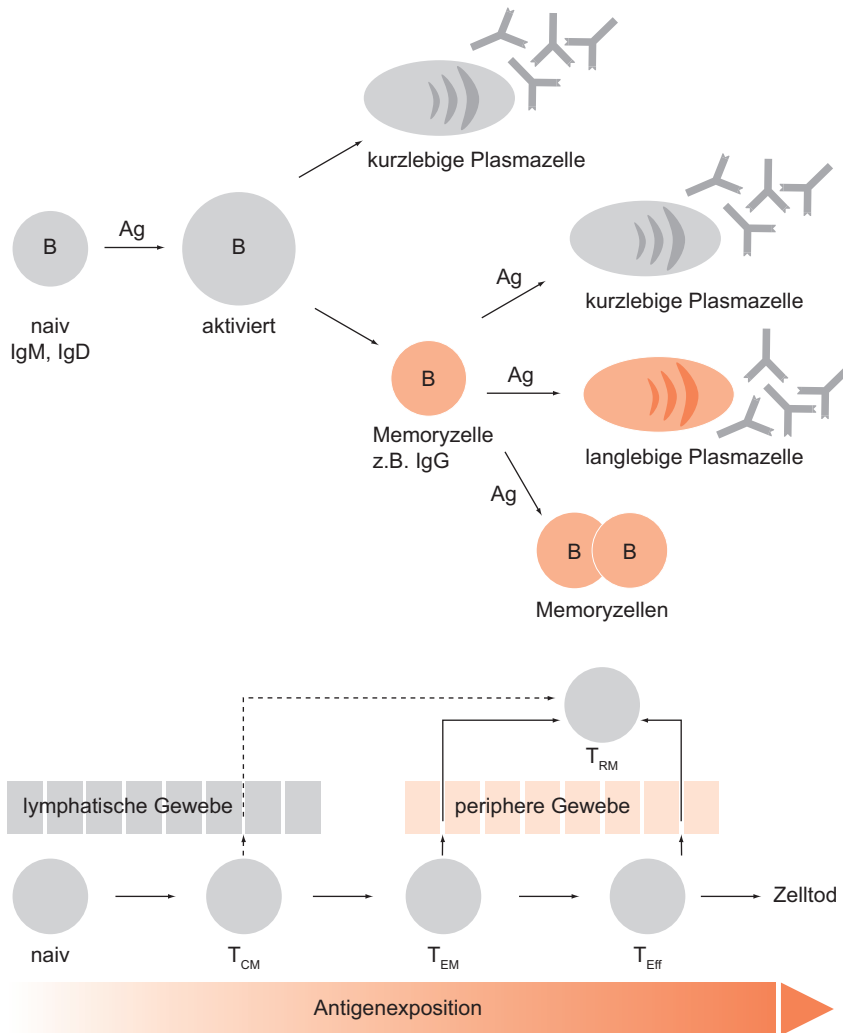
„Schneller, höher, weiter“, so lässt sich der Unterschied einer sekundären Immunantwort durch Memoryzellen zur primären Reaktion naiver Zellen zusammenfassen. Hinzu kommt häufig auch eine andere Qualität der Antwort. Allgemein lässt sich dieses Lernphänomen im Immunsystem wie folgt beschreiben: Nach einer primären Antigenstimulation bleiben spezifische Immunzellen erhalten – sogar in Abwesenheit von Antigen – und diese reagieren auf sekundären Antigenkontakt mit Effektorfunktionen veränderter Quantität und Qualität.

Diese erstaunlichen Fähigkeiten des Immunsystems nutzt man bei Impfungen aus (► Kap. 22): Man konfrontiert das Immunsystem mit erregertypischen Antigenen in abgeschwächter Form, damit ein Immungedächtnis aufgebaut wird, welches bei der Exposition mit dem virulenten Erreger vor der Erkrankung schützt. Dafür genügt ein Antigenkontakt in der Regel nicht, deshalb wird wiederholt immunisiert, und jedes Mal wird die Immunantwort effizienter. Bei jeder adaptiven Immunantwort werden bei der klonalen Expansion und Differenzierung antigenspezifische Effektorzellen und Memoryzellen gebildet.

8.1 B-Zell-Gedächtnis

Bei den B-Zellen wird das Immungedächtnis einerseits durch langlebige Plasmazellen getragen, die kontinuierlich spezifische Antikörper produzieren, und andererseits durch spezialisierte B-Memoryzellen garantiert (■ Abb. 8.1). Nach einer Immunantwort ist die Zahl antigenspezifischer Plasma- und B-Memoryzellen im Vergleich zur Zahl naiver B-Zellen vor dem Antigenkontakt durch klonale Selektion und Expansion stark erhöht (► Kap. 3).

Bei einer primären Immunantwort entstehen aus den naiven B-Zellen zunächst kurzlebige Plasmazellen, die einen transienten Antikörperanstieg bewirken, und Memory-B-Zellen. Bei einer sekundären Immunantwort liegen bereits antigenspezifische Memoryzellen vor. Diese teilen sich bei erneuter Stimulation durch das Antigen und bilden weitere Memoryzellen und kurzlebige Plasmazellen. Zusätzlich entstehen aus den Memoryzellen langlebige Plasmazellen. Diese wandern ins Knochenmark, persistieren dort und produzieren kontinuierlich Antikörper, so dass die Konzentration der antigenspezifischen Antikörper im Serum nach einer sekundären Immunantwort oft über Jahre konstant bleibt (■ Abb. 8.1). Man erkennt Memory-B-Zellen leicht an der Klasse ihres BCR (Membran-Ig), denn der Klassenwechsel vom IgM der naiven B-Zellen zu einer anderen Ig-Klasse erfolgt ja stets im Rahmen einer Immunreaktion. Außerdem haben die Antikörper der B-Memoryzellen im Durchschnitt eine höhere Affinität zu ihrem Antigen als die der naiven B-Zellen (► Abschn. 6.2). Die erhöhte Zahl antigenspezifischer B- und Plasmazellen, der Ig-Klassenwechsel und die Affinitätsreifung der Antikörper erklären die veränderte Qualität der humoralen Gedächtnisantwort. Das B-Zell-Gedächtnis wirkt systemisch, denn die Antikörper verteilen sich unabhängig von ihrem Produktionsort im ganzen Organismus.



■ **Abb. 8.1 Entwicklung von Memoryzellen.** Das Gedächtnis des humoralen Immunsystems wird einerseits durch langlebige Plasmazellen und andererseits durch B-Memoryzellen garantiert. **Primäre Immunreaktion:** Aus den naiven B-Zellen entwickeln sich durch Teilung und Differenzierung kurzlebige Plasmazellen und B-Memoryzellen. **Sekundäre Immunreaktion:** Es gibt bereits antigenspezifische B-Memoryzellen, aus denen weitere Memoryzellen sowie kurz- und langlebige Plasmazellen entstehen. Aus naiven T-Zellen entwickeln sich durch Kontakt mit Antigen und antigenpräsentierenden Zellen verschiedene Typen von T-Memoryzellen und Effektorzellen. Die meisten T-Effektorzellen gehen in der Phase der klonalen Kontraktion wieder zugrunde (► Abschn. 7.1)

8.2 T-Zell-Gedächtnis

Die Expansion antigenspezifischer T-Zellen nach Antigenkontakt ist dramatisch. Auf dem

Gipfel der Effektorphase nach einer Pockenimpfung waren 2–4 % aller CD4⁺-T-Zellen und 5–15 % aller CD8⁺-T-Zellen im peripheren Blut für das Impfvirus Vaccinia spezifisch. Dies

entspricht einer 50.000–100.000fachen Vermehrung antigenspezifischer T-Zellen, die sich hierfür alle 4–6 h teilen.

? Frage: Wie bestimmt man die Zahl antigenspezifischer T-Zellen? Antwort in ► Abschn. 24.12 und 24.13.

Drei Monate später hatten sich T-Memoryzellen entwickelt, deutlich weniger als die Zahl der Effektorzellen, doch immer noch 10–300-mal mehr als die spezifischen naiven T-Zellen vor dem Antigenkontakt (■ Abb. 8.1). Im Vergleich mit Effektorzellen sind Memoryzellen klein; sie teilen sich nur alle ein bis zwei Wochen und verhalten sich funktionell weitgehend ruhig. Die einzelnen Klone sind über Jahre stabil. Wird das Immunsystem stark beansprucht, machen sich unterschiedliche spezifische T-Zellklone Konkurrenz, da die Gesamtzahl der Zellen nicht beliebig steigen kann (► Abschn. 9.2.2). Das kann sich nachteilig auf eine spezifische Memoryfunktion auswirken.

Memoryzellen lassen sich durch Antigen sehr viel leichter und schneller aktivieren als naive T-Zellen. Während T-Zellen nach ihrem ersten Antigenkontakt fast ausschließlich IL2 sezernieren, sind Effektorzytokine wie IFN γ , IL4, IL5, IL10, IL17 oder TGF β charakteristisch für eine Gedächtnisantwort. Die Aufzählung zeigt, dass neben inflammatorischen auch anti-inflammatorische Gedächtniszellen entstehen können, die die Immuntoleranz gewährleisten (pTregs, ► Abschn. 9.2.5). Gedächtniszellen kann man auch daran erkennen, dass sie eine kürzere Spleißvariante von CD45 auf der Membran tragen, CD45RO, während naive T-Zellen durch die lange Form CD45RA charakterisiert sind. Mit monoklonalen Antikörpern kann man diese CD45-Varianten unterscheiden.

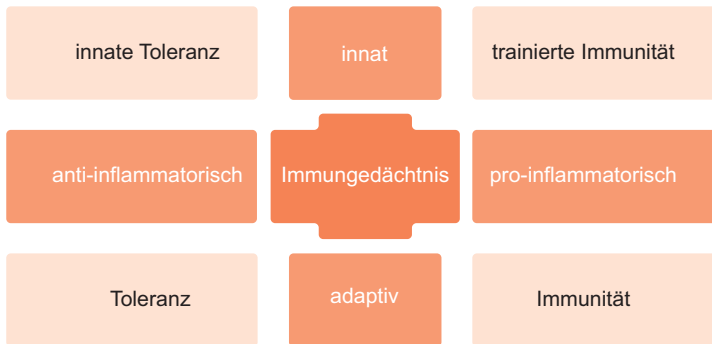
Unter den T-Memoryzellen lassen sich Subpopulationen mit Spezialfunktionen unterscheiden: Zentrale T-Memoryzellen (T_{CM}) zirkulieren zwischen den peripheren lymphatischen Organen, da sie den Chemokinrezeptor CCR7 besitzen. Nach

Restimulation mit Antigen auf antigenpräsentierenden Zellen sezernieren sie viel IL2, aber auch Effektorzytokine. Sie halten das T-Zell-Gedächtnis über Jahre aufrecht. Den T-Effektor-Memoryzellen (T_{EM}) hingegen fehlt CCR7, so dass sie bevorzugt in die Gewebe auswandern. Bei Restimulation bilden sie Effektorzytokine in großen Mengen, jedoch weniger IL2 als die T_{CM} . Das tun sie besonders effizient, wenn dort eine Entzündungsreaktion abläuft. Treffen sie im Gewebe auf ihr Antigen, differenzieren sie sich sehr schnell wieder zu Effektorzellen. Schließlich wurden in den letzten Jahren auch gewebeständige T-Memoryzellen beschrieben, die nicht mehr im Blut zirkulieren (*tissue resident memory T cells*, T_{RM}). Zu ihnen gehören auch die follikulären T-Helferzellen in den Lymphknoten (T_{FH}).

Wie die verschiedenen Typen von T-Memory- und -Effektorzelltypen auseinander hervorgehen, ist noch nicht abschließend geklärt. Ein überzeugendes Modell ist in ■ Abb. 8.1 dargestellt (unten). Es betont als wichtigsten Einflussfaktor die Intensität und Dauer der Antigenexposition. Die Memoryzellen haben nach dieser Vorstellung die Funktion von Stammzellen (*stem cell-like T memory cells*), aus denen dann die T-Effektorzellen als terminal differenzierte Zellen hervorgehen.

8.3 Innates Gedächtnis

Das Konzept eines innaten, d. h. angeborenen Immungedächtnisses mag auf den ersten Blick in sich widersprüchlich erscheinen. In der Tat hat man Lernen und Gedächtnisbildung lange ausschließlich im adaptiven Immunsystem verortet, denn dort sind die Veränderungen nach der ersten Antigenexposition so drastisch und anhaltend, dass die Reaktionen des innaten Systems im Vergleich bemerkenswert konstant erschienen. Doch auch das innate System passt seine Funktion nach einer Stimulation an und beantwortet dann weitere Herausforderungen mit einer angepassten – verstärkten oder



■ **Abb. 8.2** Formen des Immungedächtnisses

abgeschwächten – Entzündungsreaktion bzw. Anti-Inflammation. Die veränderten Funktionen kann man als innates Immungedächtnis auffassen. Man unterscheidet dabei die „trainierte Immunität“ (pro-inflammatorisch) von der „innaten Toleranz“ (anti-inflammatorisch) (■ Abb. 8.2).

Werden Monozyten beispielsweise mit β -Glukan inkubiert, einem Zellwandbestandteil von *Candida albicans*, reagieren sie auf weitere Stimuli mit vermehrter Freisetzung entzündungsfördernder Zytokine wie $\text{TNF}\alpha$ und IL6. Man spricht von trainierter Immunität. Eine Auseinandersetzung mit LPS dagegen dämpft mittelfristig die Sekretion der genannten Zytokine und steigert stattdessen die Produktion des anti-inflammatorischen Zytokins IL10, ein Ausdruck innater Toleranz. Im Vergleich mit dem adaptiven ist das innate Immungedächtnis weniger spezifisch; so wird durch *priming* mit β -Glukan auch die Entzündungsreaktion gegenüber anderen Stimuli gesteigert. Dem innaten Immungedächtnis liegen zwei Hauptmechanismen zugrunde: Erstens werden auf der Zelloberfläche von Phagozyten und NK-Zellen vermehrt Mustererkennungsrezeptoren exprimiert, so dass die Zellen auf PAMPs und DAMPs empfindlicher reagieren können, und zweitens verändern epigenetische Modifikationen das Reaktionsprofil der Zellen (► Abschn. 4.1).

Dem innaten Gedächtnis werden bei der Vakzinierung wichtige Funktionen zugeschrieben, Adjuvanseffekte und die heterologen Impfwirkungen (► Abschn. 22.2.2). Wie lange das innate Gedächtnis stabil ist, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

MEMO-BOX Die Phasen der adaptiven Immunantwort

1. Antigenerkennung
2. klonale Expansion
3. Effektorphase
4. klonale Kontraktion
5. Memory¹

1 Nach dem in ■ Abb. 8.1 dargestellten Modell können T-Memoryzellen bereits vor den Effektorzellen entstehen. Sie dominieren jedoch die letzte Phase der adaptiven Immunantwort, die viele Jahre dauern kann, da die terminal differenzierten Effektorzellen in der Kontraktionsphase zugrunde gehen.

Wie vereinbart sich ein breites, zufällig entstandenes Antigenrezeptor-Repertoire mit immunologischer Selbsttoleranz?

- 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

Lange Zeit waren die meisten Immunologen der Überzeugung, dass eine gegen „Selbst“ gerichtete Immunantwort prinzipiell unmöglich wäre. Vor diesem Hintergrund war die Entdeckung von Antikörpern gegen körpereigene Schilddrüsenantigene 1957 ein Meilenstein (Tab. 1). Sie veränderte die Konzepte von immunologischer Selbsttoleranz und stimulierte die Forschung zu diesem Thema. Selbsttoleranz ist ein Problem des adaptiven Immunsystems. Weil die TCRs und BCRs unabhängig vom Antigenkontakt durch einen zufallsgesteuerten Prozess entstehen (► Kap. 3), gibt es keinen Zweifel, dass sich T-Zellen und B-Zellen entwickeln, welche körpereigene Antigene erkennen. Hätte die Antigenerkennung durch diese autoreaktiven T- und B-Zellen die gleichen Konsequenzen wie die Erkennung mikrobieller Antigene, wären selbstzerstörerische Autoimmunkrankheiten unausweichlich. Dies wird jedoch durch verschiedene Toleranzmechanismen verhindert, von denen einige bereits in die Entwicklung der T- und B-Zellen eingreifen – man spricht hier von **zentraler Toleranz** –, während die Mechanismen der **peripheren Toleranz** auf die reifen Zellen wirken. Selbsttoleranz des adaptiven Immunsystems ist nicht in den TCR- und BCR-Genen verankert, sie wird in der dauernden Auseinandersetzung des Immunsystems mit den Antigenen des Organismus erworben. Deshalb ist – anders als für die Erhaltung des Immungedächtnisses – für die Entstehung und für die Aufrechterhaltung immunologischer Toleranz gegen bestimmte Antigene die kontinuierliche Anwesenheit dieser Antigene (bzw. Tolerogene) absolut notwendig.

9.1 Zentrale Toleranz

Die Mechanismen der zentralen Toleranz wirken auf die Entwicklung der Lymphozyten; bei B-Zellen im Knochenmark, bei T-Zellen im Thymus.

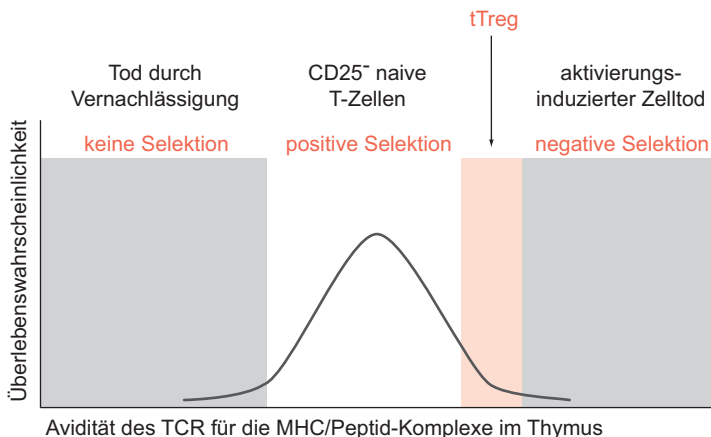
9.1.1 Die T-Zell-Entwicklung im Thymus

T-Zellen entwickeln sich im Thymus aus Vorläuferzellen, die aus dem Knochenmark stammen. Wenn diese in den Thymus einwandern, besitzen sie noch keinen T-Zell-Rezeptor, können also auch noch kein Antigen erkennen. Im Thymus wird nun der T-Zell-Rezeptor rekombiniert und exprimiert, so dass Milliarden von **Thymozyten** (das sind die unreifen T-Zellen) unterschiedlicher Antigenspezifitäten entstehen. Von diesen verlassen jedoch nur 1–2 % den Thymus als reife T-Zellen, alle anderen sterben. Dahinter verbirgt sich ein „verschwenderischer“ Selektionsprozess. Er garantiert einerseits, dass keine T-Zellen den Thymus verlassen, die Komplexe aus körpereigenen MHC-Allen mit körpereigenen Peptiden so stark binden, dass die reifen T-Zellen dadurch aktiviert würden. Andererseits müssen alle reifen T-Zellen eine minimale Bindungsstärke zu MHC-Molekülen aufweisen, damit sie erstens über ihren T-Zell-Rezeptor Überlebenssignale aufnehmen und zweitens Komplexe aus Fremdpeptiden mit Selbst-MHC-Molekülen mit hoher Affinität binden können. Im Kontakt mit verschiedenen anderen Zelltypen des Thymus werden die Bindungseigenschaften der neu entstandenen TCRs an den lokal exprimierten MHC/Peptid-Komplexen getestet, während sich die Thymozyten in ihrem Reifungsprozess vom Thymuskortex in die Thymusmedulla bewegen. Im **Kortex** sind die APCs vor allem die kortikalen Thymusepithelzellen, die dort ein dichtes Netz bilden. In der **Medulla** gibt es ein breiteres Spektrum von APCs: medulläre Thymusepithelzellen, dendritische Zellen, Makrophagen und auch viele B-Zellen. Die Thymozyten suchen mit ihren TCRs die MHC/Peptid-Komplexe ab, die auf der Oberfläche dieser Zellen exprimiert werden, und reagieren darauf. Bleibt die Reaktion unterhalb einer bestimmten Schwelle, sterben

die Thymozyten den Zelltod durch Vernachlässigung (► Abschn. 4.6). Durch diese **positive Selektion** – das Aktivierungssignal ist hier notwendig für das Überleben – wird eine minimale Affinität der TCRs reifer T-Zellen zu den MHC-Allelen des Organismus garantiert, die Voraussetzung für die MHC-Restriktion der T-Zell-Antwort. Erreicht das Signal jedoch eine Stärke, die bei reifen T-Zellen zur Aktivierung führen würde, sterben Thymozyten ebenfalls. Dieser Prozess heißt **negative Selektion** und erfolgt durch aktivierungsinduzierte Apoptose, vermittelt durch Rezeptoren für das Todessignal TRAIL (■ Tab. 4.1). Nur Thymozyten mit einer mittleren Affinität für die im Thymus präsentierten Antigene überleben und verlassen den Thymus schließlich als reife naive T-Zellen. Inzwischen kennt man noch einen vierten Weg. Starke Signale, die gerade noch keine Apoptose im Sinne der negativen Selektion induzieren, bewirken, dass sich die Thymozyten zu **thymischen regulatorischen T-Zellen (tTregs)** entwickeln, früher als „natürliche“ Tregs bezeichnet. Diese Zellen sind durch die Expression von CD4,

CD25, vor allem jedoch den Transkriptionsfaktor FoxP3 gekennzeichnet. Sie reagieren mit der Sekretion immunsuppressiver Zytokine, wenn sie in der Peripherie ihr Antigen wiederfinden. Da sich T-Zellen, welche durch ihre mäßig hohe Affinität zu Selbst-Antigenen gefährlich werden könnten, bevorzugt zu Immunsuppressoren entwickeln, erhöht sich die Trennschärfe des Systems zwischen dem mittleren Affinitätsbereich – der Überleben und Reifung signalisiert – und dem Bereich sehr hoher Affinität – der die Deletion autoreaktiver T-Zellen zur Folge hat (■ Abb. 9.1).

Welche Antigene werden nun im Thymus präsentiert und bilden damit die Grundlage der zentralen T-Zell-Toleranz? Zunächst einmal werden Epitope sämtlicher thymuseigenen Antigene von Thymusepithelien, dendritischen Zellen und Makrophagen präsentiert; darunter befinden sich auch viele im Organismus allgemein verbreitete Zellantigene. Dendritische Zellen nehmen außerdem kontinuierlich Antigene aus dem Extrazellularraum auf, die zum Beispiel mit dem Blut in den Thymus transportiert



■ **Abb. 9.1** Nach dem Aviditätsmodell hängt das Schicksal der Thymozyten von der Bindungsstärke ihres TCR zu den im Thymus exprimierten MHC/Peptid-Komplexen ab. Dabei sind die Affinität zwischen TCR und MHC/Peptid-Komplex und die Expressionsdichte der Komplexe auf den APCs im Thymus wichtig. Nur in einem Bereich mittlerer Bindungsstärke überlebt ein größerer Anteil von Thymozyten. Diejenigen mit einer Avidität im oberen Bereich entwickeln sich zu tTregs, welche suppressiv wirken, wenn sie als reife T-Zellen ihr Antigen erkennen. Dadurch erhöht sich die Trennschärfe des Systems

werden. Verschiedene Gewebe sind natürlich durch ihre gewebetypischen Antigene charakterisiert: So wird zum Beispiel Insulin selektiv von den β -Zellen des Pankreas produziert, Melanin in Melanozyten, und MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*) in Oligodendrozyten. Erst seit einigen Jahren wissen wir, dass viele solcher gewebespezifischen Antigene auch im Thymus exprimiert werden. Medulläre Thymusepithelzellen besitzen einen speziellen Mechanismus, vermittelt durch den Transkriptionsfaktor *autoimmune regulator* (AIRE), der es ihnen erlaubt, nach einem stochastischen Prinzip jeweils einige der gewebespezifischen Gene aberrant zu transkribieren, die Proteine zu exprimieren und sie den Thymozyten zu präsentieren.

Zum Abschluss dieses Abschnitts muss noch Folgendes betont werden: Die Thymozyten werden an **allen** Antigenen selektioniert, welche im Zeitraum ihrer Reifung im Thymus exprimiert werden. Sie können dabei nicht zwischen Selbst- und Fremd-Antigenen unterscheiden. Reifen sie also während einer Infektion, werden sie auch tolerant für den Infektionserreger. Da aber die Selbst-Antigene im Thymus immer vorhanden sind, während es sich bei den meisten Infektionen um vorübergehende Zustände handelt, wird die Selbsttoleranz kontinuierlich erzeugt und aufrechterhalten, während die Tolerierung gegen Infektionserreger nur die T-Zellen betrifft, die sich während der Infektion entwickeln. Die bereits vorher gereiften T-Zellen in der Peripherie können natürlich zur Bekämpfung der Infektion aktiviert werden.

9.1.2 Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark

Auch B-Zellen reagieren mit Toleranz, wenn sie während ihrer Reifung im Knochenmark auf Antigene treffen, die mit hoher Affinität an ihre BCRs binden. Diese können sich auf der Oberfläche von Zellen befinden, z. B. Stromazellen des Knochenmarks, oder in löslicher Form mit dem Blut

dorthin transportiert werden. Sobald eine B-Zelle einen reifen BCR auf ihrer Oberfläche exprimiert – dies ist immer IgM – prüft sie die Bindungsstärke dieses Rezeptors für die lokalen Antigene. Ist diese so hoch, dass die B-Zellen nach ihrer Reifung dadurch aktiviert würden, greifen verschiedene Toleranzmechanismen. Zunächst durchlaufen die reifenden B-Zellen eine Phase der **Rezeptor-edition**, d. h. die B-Zelle kann bisher nicht genutzte V- und J-Elemente ihrer BCR-Gene ein weiteres Mal rekombinieren und dadurch die Antigenspezifität ihres BCR ändern. Trifft die B-Zelle in einem späteren Reifungsstadium auf ihr Antigen, tritt entweder **Deletion** durch Apoptose ein, oder die B-Zelle reguliert die Dichte ihrer BCRs auf ihrer Oberfläche so weit herunter, dass sie als reife B-Zelle in der Peripherie nicht mehr aktivierbar ist. Man spricht von **Rezeptormodulation**.

9.1.3 Zentrale NK-Zell-Toleranz

Zwar gehören NK-Zellen zum angeborenen Immunsystem, aber auch in ihrer Entwicklung werden Toleranzmechanismen wirksam, die ihre Rezeptorexpression betreffen. Auf NK-Zellen werden nicht alle inhibitorischen KIRs exprimiert, die im Genom kodiert sind (► Abschn. 2.3, F&Z 6). Die Expression der KIRs unterliegt in den reifenden Zellen vielmehr einem zufalls-gesteuerten Prozess, bei dem durch DNA-Methylierung bestimmte KIR-Gene dauerhaft epigenetisch abgeschaltet werden. Die Lizenz zur Reifung und zum Töten erhalten nur die NK-Zellen, deren verbleibende inhibitorische KIRs ein Signal aus ihrer Umgebung aufnehmen können. Dieses benötigen sie während der Reifung als Überlebenssignal. Dadurch wird garantiert, dass jede reife NK-Zelle mindestens einen inhibitorischen KIR exprimiert, der an ein körpereigenes MHC-I-Allel binden kann. Wenn die NK-Zellen gereift sind, werden sie durch diese KIR gehemmt. Folglich können Zellen, die sämtliche MHC-I-Allele in normaler Dichte auf

ihrer Oberfläche exprimieren, alle NK-Zell-Klone inhibieren, die in diesem Organismus gereift sind, und werden von den NK-Zellen nicht angegriffen. Toleranz bei NK-Zellen bedingt also, dass sie eigene MHC-Moleküle hochaffin erkennen.

Randbemerkung: Erythrozyten exprimieren bekanntlich keine MHC-Moleküle. Sie können deshalb NK-Zellen nicht inhibieren. Da sie sie aber auch nicht aktivieren können, werden sie durch NK-Zellen nicht lysiert (► Abschn. 2.3).

9.2 Periphere Toleranz

Auch wenn die zentralen Toleranzmechanismen viele autoreaktive T- und B-Zellen aus dem reifenden Repertoire herausfiltern, führen sie nicht zur Abwesenheit von Autoreaktivität im adaptiven Immunsystem. In jedem Organismus gibt es viele reife Lymphozyten, welche körpereigene Antigene mit hoher Affinität erkennen (z. B. ► Abschn. 17.2). Trotzdem sind Autoimmunkrankheiten relativ selten, weil die Autoreaktivität in der Peripherie so reguliert wird, dass destruktive Immunantworten in der Regel ausbleiben. Zunächst werden die wichtigen Mechanismen der peripheren Toleranz für T-Zellen beschrieben.

9.2.1 Ignoranz

Oft nehmen die autoreaktiven T-Zellen ihre antigenen Epitope gar nicht wahr, z. B., weil diese in immunprivilegierten Orten exprimiert werden oder nur in sehr geringer Dichte auf der Oberfläche der – eigentlich stimulationsfähigen – APCs präsent sind, die zur Aktivierung der T-Zellen nicht ausreicht. Wenn sie ihr Antigen ignorieren, bleiben die autoreaktiven T-Zellen in der Peripherie naiv.

Durch Erhöhung der Proteinexpression, wie sie z. B. bei Tumoren vorkommen kann (► Abschn. 13.1), durch Änderungen der Antigenprozessierung, durch Entzündungssignale aus dem Mikromilieu oder auch

durch Verschleppung aus den immunprivilegierten Nischen kann sich die Epitopdichte auf den APCs erhöhen. Kommen dann kostimulatorische Signale hinzu, werden diese naiven, ignoranten T-Zellen aktiv und reagieren mit einer primären Immunantwort.

9.2.2 Homöostatische Mechanismen

Die **Zahl der Zellen** des adaptiven Immunsystems wird – abgesehen von transienten Sollwertverstellungen bei Infektionen – in einem engen Rahmen **konstant** gehalten. Bei einer starken Verringerung der Lymphozytenpopulation, zum Beispiel nach zytostatischer Behandlung oder Bestrahlung, proliferieren die verbliebenen Zellen stark, um die Lymphozytenpools schnell wieder aufzufüllen. Dies erlaubt auch autoreaktiven Zellen, sich stärker zu vermehren. Der Proliferationsreiz senkt offenbar auch ihre Aktivierungsschwelle und erhöht das Risiko von Autoimmunkrankheiten. Daraus kann man umgekehrt folgern, dass die Mechanismen der Lymphozytenhomöostase, nämlich die Konkurrenz mit nicht autoreaktiven T-Zellen um limitierte physiologische Nischen, die Vermehrung und Aktivierung autoreaktiver T-Zellen begrenzt.

9.2.3 Deletion

Auch reife T-Zellen können auf einen sehr starken antigenen Reiz mit Apoptose reagieren. Dieser Mechanismus spielt eine große Rolle bei verschiedenen therapeutischen Strategien zur Induktion spezifischer Transplantattoleranz.

9.2.4 Anergie

Die Wahrnehmung von Antigen kann in T-Zellen sehr verschiedene Reaktionen auslösen (► Abschn. 10.2). Während die Antigenerkennung durch den TCR der Hauptschalter

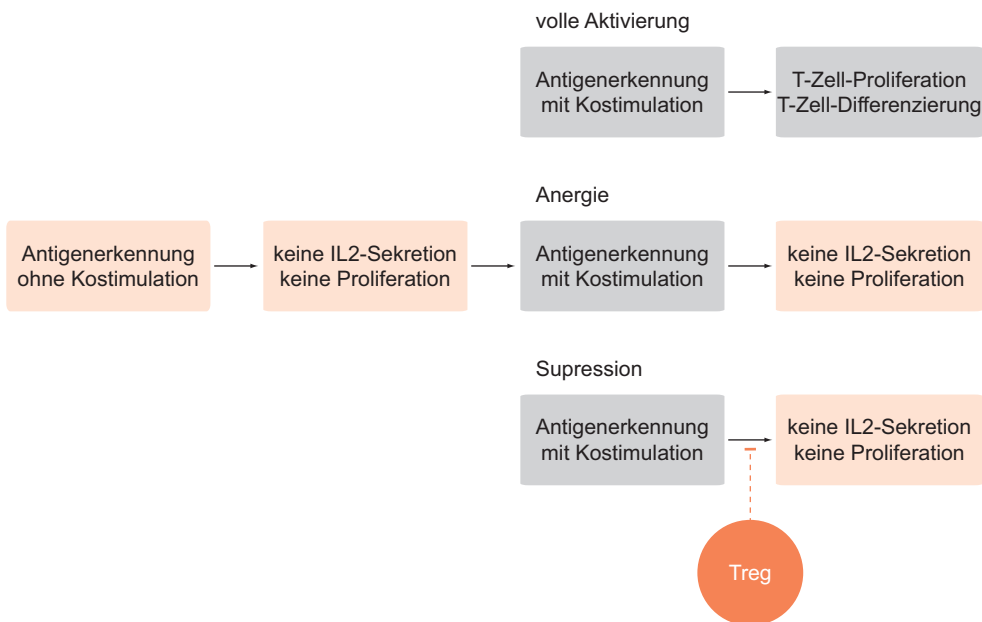
für die T-Zell-Aktivierung ist, bestimmen kostimulatorische Signale aus ihrem Mikromilieu die Qualität der T-Zell-Antwort wesentlich mit. Aber auch die „individuelle Biographie“ einer Zelle hat Einfluss: Unreife T-Zellen, naive T-Zellen, differenzierte T-Effektor- und T-Memoryzellen reagieren jeweils verschieden auf die gleichen Signale.

Wie im ► Abschn. 6.1.4 dargestellt, benötigen naive T-Zellen zu ihrer vollen Aktivierung neben der Antigenerkennung durch den TCR (erstes Signal) ein zweites kostimulatorisches Signal. Allerdings ist ein isoliertes erstes Signal, die Erkennung von Antigen, für T-Zellen nicht dasselbe wie Ignoranz, bei der die T-Zellen naiv bleiben. Dies zeigt das Schema in ■ Abb. 9.2. Die T-Zellen nehmen das erste Signal wahr, auch wenn sie sich dadurch allein nicht aktivieren lassen. Dies kann man zeigen, indem man versucht,

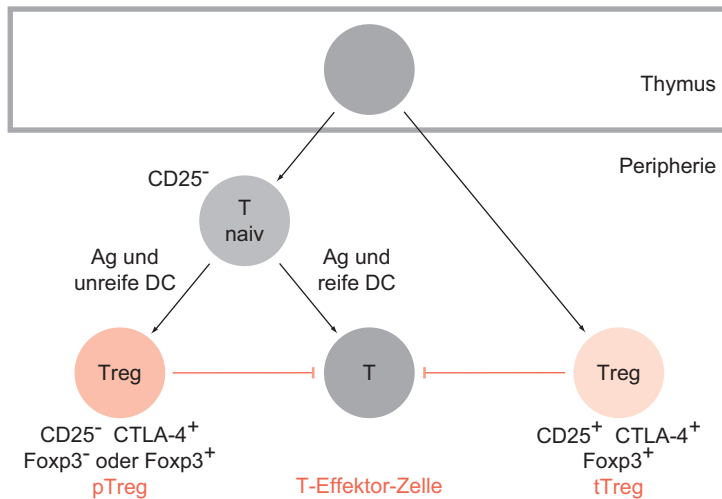
sie nachfolgend durch einen vollen Stimulus (1. und 2. Signal) zu aktivieren. Die Zellen reagieren darauf nicht mehr; sie sind durch die erste unvollständige Aktivierung paralyisiert worden. Man nennt diesen Toleranzmechanismus Anergie. Anergie ist also eine mögliche Reaktion von T-Zellen auf einen antigenen Reiz.

9.2.5 Suppression

Noch weitergehend als die Anergie wirkt die Suppression, da hier die toleranten T-Zellen Einfluss auf andere, potenziell reaktive T-Zellen nehmen und deren Aktivierung ebenfalls unterdrücken (■ Abb. 9.2). Im Gegensatz zu Ignoranz, Deletion und Anergie handelt es sich bei der Suppression um einen **aktiven Toleranzmechanismus**, der sich mit den



■ Abb. 9.2 Antigenerkennung (1. Signal) mit Kostimulation (2. Signal) führt zu voller T-Zell-Aktivierung mit IL2-Sekretion und Proliferation. Antigenerkennung allein (nur 1. Signal) löst keine sichtbare Reaktion in den T-Zellen aus, aber die Zellen werden anerg, d. h. sie reagieren in der Folge nicht mehr auf den vollen Stimulus (1. und 2. Signal). Anergie betrifft nur die stimulierte Zelle (intrinsisch). Von Suppression spricht man, wenn andere Zellen, Tregs (extrinsisch), die Reaktion auf einen vollen Stimulus unterdrücken



■ **Abb. 9.3** Die Entwicklung thymischer und peripherer Tregs. Beide können T-Effektorzellen supprimieren, und sie hemmen die Aktivierung naiver T-Zellen durch dendritische Zellen. Die Tregs können auch B-Zellen und NK-Zellen unterdrücken

suppressiven **Treg** auf nicht tolerante Individuen übertragen lässt (► Abschn. 25.2). Die Suppression involviert Zellkontakt (u. a. durch das CTLA-4 der Tregs, das die Kostimulatoren der APCs blockiert) und/oder die Sekretion regulatorischer Zytokine, besonders von IL10 und TGF β . Regulatorische T-Zellen gehören der Population der CD4⁺-T-Helferzellen an und können andere T-Zellen hemmen. Sie setzen die Aktivierungsschwelle für naive T-Zellen hinauf, so dass diese durch antigenpräsentierende DCs gar nicht erst getriggert werden können. Außerdem können sie auch T-Effektorzellen wie T_H1- und T_H2-Zellen inhibieren. Schließlich sind sie in der Lage, auch andere Zelltypen zu unterdrücken (■ Abb. 9.3). Wie im ► Abschn. 9.1.1 beschrieben, entsteht eine Population von **tTregs** (CD4⁺25⁺FoxP3⁺) direkt im Thymus. Sie machen in der Peripherie 5–10 % der CD4⁺-T-Zellen aus. Verschiedene Populationen **peripherer Tregs** (pTregs; CD4⁺25⁺FoxP3⁺ oder –) können sich unter bestimmten Bedingungen im Rahmen einer (tolerogenen) Immunantwort in der

Peripherie entwickeln (■ Abb. 9.3). Unreife dendritische Zellen sowie die Zytokine IL10 und TGF β geben ihnen dafür wichtige Signale.

Die (Wieder)entdeckung und Charakterisierung der T-Suppressorzellen hat bei den Immunologen intensive Forschungsaktivitäten ausgelöst. Denn die Balance zwischen der Aktivität von T-Effektorzellen und Treg ist oft entscheidend für den Ausgang einer Immunreaktion, so dass sich aus dem Verständnis dieser Interaktion neue therapeutische Einflussmöglichkeiten auf chronische Infektionen und Tumoren auf der einen Seite und auf Allergien, Autoimmunkrankheiten und Transplantatabstoßungsreaktionen auf der anderen Seite ableiten lassen (z. B. ► Abschn. 13.3).

9.2.6 Periphere B-Zell-Toleranz

Homöostatische Mechanismen wirken in der Peripherie auch auf B-Zellen und erschweren autoreaktiven B-Zellen den Zugang zu den B-Zell-Follikeln der sekundären lymphatischen Organe. Außerhalb der

B-Zell-Follikel jedoch sterben sie schnell. Aber die wichtigsten Garanten der peripheren B-Zell-Toleranz sind T-Zellen. **Autoreaktive B-Zellen bekommen keine T-Zell-Hilfe** (► Abschn. 6.1.6), da die autoreaktiven T-Zellen entweder deletiert wurden, anerg, supprimiert oder selbst suppressiv sind. T-Zell-Hilfe ist jedoch für die Aktivierung der meisten B-Zellen unverzichtbar. Ebenso ist sie essenziell für die Initiierung einer

Keimzentrumsreaktion mit Klassenwechsel und somatischer Hypermutation, sowie für die positive Selektion der mutierten B-Zellen (► Abschn. 6.1.6). Ohne die stringente Kontrolle durch die T-Zellen wäre die somatische Hypermutation der Antikörpergene für den Organismus ein riskantes Unternehmen. Es ist deshalb bestimmt kein Zufall, dass T-Zellen ihre Antigenrezeptoren nicht hypermutieren.

MEMO-BOX Immuntoleranz

1. Mechanismen der Immuntoleranz garantieren, dass das adaptive Immunsystem den Organismus nicht angreift.
2. Die Mechanismen der zentralen Toleranz wirken auf unreife T-, B- und NK-Zellen, die der peripheren Toleranz auf reife T- und B-Zellen.
3. Im Thymus werden reifende T-Zellen einer stringenten Selektion unterworfen, die einerseits garantiert, dass die reifen T-Zellen MHC-Moleküle binden (positive Selektion), andererseits verhindern, dass T-Zellen mit einer sehr hohen Affinität zu MHC/Selbst-Peptid-Komplexen reifen (negative Selektion).
4. Thymozyten mit einer mäßig hohen Affinität zu Autoantigenen entwickeln sich zu regulatorischen T-Zellen (Treg).
5. Zentrale B-Zell-Toleranz wird durch Rezeptoredition, Deletion oder Rezeptormodulation der B-Zellen garantiert, die eine hohe Affinität zu Autoantigenen besitzen.
6. Trotz der zentralen Toleranz reifen einige autoreaktive T- und B-Zellen und gelangen in die Peripherie.
7. Die Mechanismen der peripheren T-Zell-Toleranz sind
 - Ignoranz
 - homöostatische Mechanismen
 - Deletion
 - Anergie
 - Suppression
8. Die periphere B-Zell-Toleranz wird hauptsächlich durch die T-Zell-Toleranz garantiert, da die meisten B-Zellen auf T-Zell-Hilfe angewiesen sind.
9. Auch NK-Zellen sind in ihrer Reifung Toleranzmechanismen unterworfen, denn sie benötigen eine „Lizenz zum Töten“.

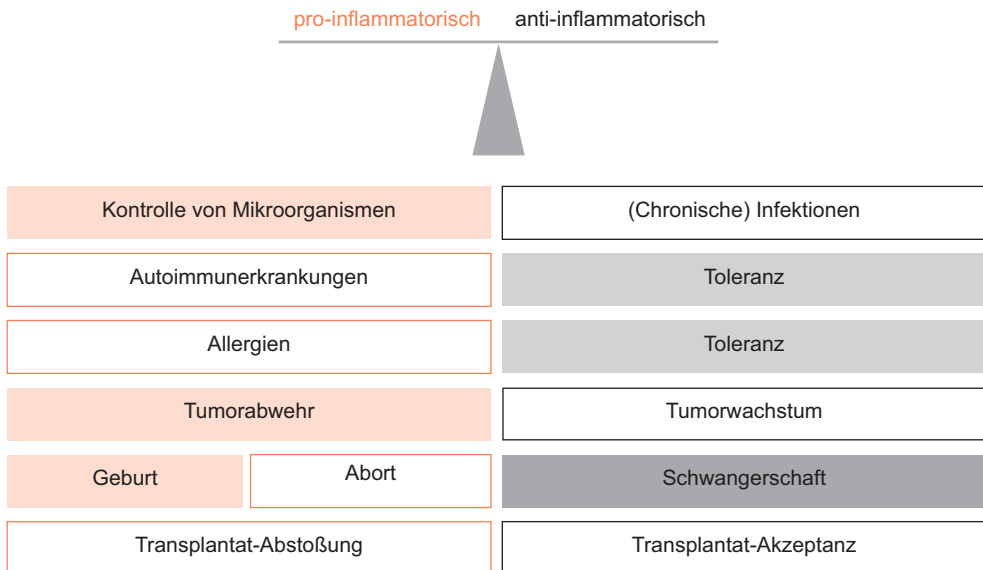
Wie wird eine Immunantwort koordiniert?

- 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
- 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 *homing* – 133
 - 10.3.3 Treffen im Gewimmel – 134
- 10.4 Neuroimmunoendokrine Regelkreise – 135**
- 10.5 Immunsystem und Metabolismus – 138**

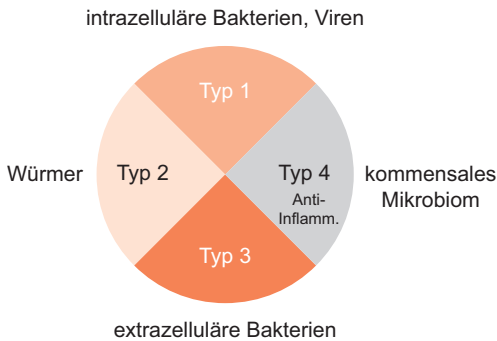
In den ersten Kapiteln haben wir wichtige Mitspieler und Spielregeln des Immunsystems vorgestellt. Wie aber läuft das Spiel ab? Wie verständigen sich die Spieler miteinander? Gibt es Dirigenten, die das Zusammenspiel koordinieren, damit das System auf die vielfältigen Herausforderungen optimal reagiert und die Spieler den richtigen Ton treffen? In diesem Kapitel suchen wir nach Antworten auf diese wichtigen Fragen.

Durch seine homöostatische Grundaktivität schwingt das Immunsystem in einem dynamischen, reaktionsbereiten Gleichgewicht (■ Abb. 10.1). Die Immunhomöostase wird von anti-inflammatorischen Immunfunktionen dominiert, welche die immunologische Selbsttoleranz gewährleisten. Wenn eine spezifische Immunantwort induziert wird, entscheiden viele Faktoren darüber, in welcher Qualität sie abläuft. Auch ihre Intensität muss reguliert werden, um einen Organismus gesund zu erhalten. Einige Beispiele sollen in das Thema einstimmen: Für die optimale

Abwehr einer Virusinfektion sind vor allem spezifische CTLs notwendig, gegen eine extrazelluläre bakterielle Infektion helfen dagegen spezifische Antikörper und Phagozyten. Parasiten erfordern wiederum eine andere Abwehrstrategie, bei der Eosinophile und Mastzellen aktiviert werden müssen. All dies sind Beispiele für entzündliche Reaktionen des Immunsystems (► Abschn. 6.1.2), denn es werden Immunzellen an den Ort des Geschehens rekrutiert, wo sie pro-inflammatorische Effektorfunktionen ausüben. Spezielle anti-inflammatorische Leistungen des Immunsystems sind bei Ernährung und Schwangerschaft lebenswichtig. So erfordert eine erfolgreiche Schwangerschaft einen aktiven Beitrag des mütterlichen Immunsystems. Es muss mit lokaler Toleranz reagieren, statt entzündliche Effektorfunktionen, die in ► Kap. 5 beschrieben werden, gegen väterliche Antigene in der Plazenta zu mobilisieren (► Abschn. 14.2). Auch resorbierte Nahrungsbestandteile müssen zwar als fremd erkannt,



■ Abb. 10.1 Mit seiner homöostatische Grundaktivität schwingt das Immunsystem in einem dynamischen, reaktionsbereiten Gleichgewicht. Physiologische (unterlegt) und pathologische Prozesse sind durch die Dominanz von pro- bzw. anti-entzündlichen Immunfunktionen gekennzeichnet



■ **Abb. 10.2** Qualitäten der Immunreaktion.

Die Abwehr von Infektionserregern erfordert Entzündungsreaktionen spezifischer Qualität (Effektormodule): Typ 1 für die Abwehr intrazellulärer Erreger und Viren, Typ 2 für die Kontrolle von Würmern und Typ 3 für die Abwehr extrazellulärer Erreger, besonders von Pilzen. Mit Immunreaktionen vom Typ 4 wird das Mikrobiom kontrolliert (IgA), und die anti-inflammatorischen Funktionen halten die Selbsttoleranz aufrecht und führen das Immunsystem nach einer Entzündungsreaktion schnell in die Homöostase zurück

aber dennoch toleriert werden (► Abschn. 11.1 und 14.1).

■ Abb. 10.2 vermittelt einen ersten Überblick über wichtige Qualitäten der Immunantwort und ihre biologische Bedeutung bei der Abwehr von Viren, Mikroorganismen und Parasiten. Sie lassen sich nach ihrer Hauptfunktion in vier Typen klassifizieren, die auch als immunologische Effektormodule bezeichnet werden¹. Manche Autoren grenzen die Zytotoxizität als weiteres entzündliches Effektormodul von diesen Typen ab. In diesem Lehrbuch wird die Zytotoxizität als Bestandteil der Typ 1-Inflammation betrachtet. Außerdem stellen wir die Anti-Inflammation den pro-inflammatorischen

Modulen als viertes Effektormodul gegenüber, um der herausragenden Bedeutung der anti-inflammatorischen Immunfunktionen gerecht zu werden. Nach einer entzündlichen Auslenkung führen anti-inflammatorische Aktivitäten das Immunsystem schnell in die Homöostase zurück. Gelingt dies nicht, sind chronisch entzündliche Fehlregulationen wie Allergien und Autoimmunkrankheiten die Folge (■ Abb. 10.1, ► Kap. 16).

Koordinationsmechanismen, die das Immunsystem befähigen, situationsgerecht zu reagieren, sind das Thema dieses Kapitels. Immunzellen können ihr Mikromilieu differenziert wahrnehmen, die Informationen integrieren, die Antworten unterschiedlichster Immunzellen orchestrieren und sie mit den Reaktionen anderer Körperzellen harmonisieren. Interaktionen an der Schnittstelle zwischen dem innaten und dem adaptiven Immunsystem sind dabei von herausragender Bedeutung.

Grundsätzlich nehmen Zellen Informationen aus ihrem Mikromilieu mit einer Vielfalt spezifischer Rezeptoren auf. Liganden für diese Rezeptoren können Moleküle auf der Oberfläche anderer Zellen, Bestandteile der extrazellulären Matrix oder lösliche Mediatoren sein. Zudem sind PAMPs und DAMPs für das Immunsystem naturgemäß wichtige Signale (► Abschn. 2.1). Die betroffenen Zellen reagieren darauf mit einer differenziellen Genexpression, d. h. sie verändern die Palette ihrer Genprodukte. So können sie beispielsweise lösliche Mediatoren produzieren oder die Synthese bestimmter Moleküle induzieren oder drosseln. Dies trifft auch für Rezeptorproteine zu. Im Ergebnis beeinflussen die Zellen ihrerseits andere Zellen, so dass zahlreiche Immunzellen und Faktoren in den immunologischen Regulationsnetzwerken bzw. Effektormodulen zusammenwirken.

In diesem Kapitel wird zunächst die Koordinationsfunktion löslicher Faktoren diskutiert; dabei werden Zytokine, Chemokine, Immunglobuline und das Komplement betrachtet. Danach wird die Rolle von Zellen

¹ Die Effektormodule der Typen 1–4 dürfen nicht mit den Hypersensitivitätsreaktionen I–IV nach Gell und Coombs verwechselt werden (► Abschn. 16.1, dort Box zur Nomenklatur).

in immunregulatorischen Netzwerken dargestellt. Sie wirken dort als Knotenpunkte, da sie vielfältige Information aus ihrem Milieu integrieren und dann durch Zellkontakte und lösliche Mediatoren andere Zellen beeinflussen. T-Zellen und dendritische Zellen sind als wichtige Steuerelemente des Immunsystems hierfür herausragende Beispiele. Schließlich soll an drei Fragestellungen illustriert werden, wie das Immunsystem seine Aktivitäten mit dem Gesamtorganismus harmonisiert: Wie gelangen die Immunzellen im Körper an ihren Bestimmungsort? Wie interagiert das Immunsystem mit dem Nervensystem? Und wie sind die Aktivitäten der Immunzellen in den Metabolismus eingebunden?

Die Darstellung kann nicht vollständig sein. Bereits das vorhandene Wissen über ein Netzwerk, in dem „alles mit allem zusammenhängt“, würde jedes Lehrbuch sprengen, und sehr vieles gilt es noch herauszufinden. Doch werden aufmerksame Leserinnen und Leser auch an anderen Stellen dieses Büchleins viele Beispiele für immunologische Regulations- und Koordinationsmechanismen entdecken.

10.1 Koordination durch lösliche Faktoren und ihre Rezeptoren



10.1.1 Zytokine und Zytokinrezeptoren

Zytokine sind lösliche Polypeptide mit lokaler Wirkung und einer kurzen Halbwertszeit von einigen Minuten. Das gleichzeitig an einem Ort wirkende Zytokinspektrum beeinflusst die dort vorhandenen Zellen und deren Funktionen.

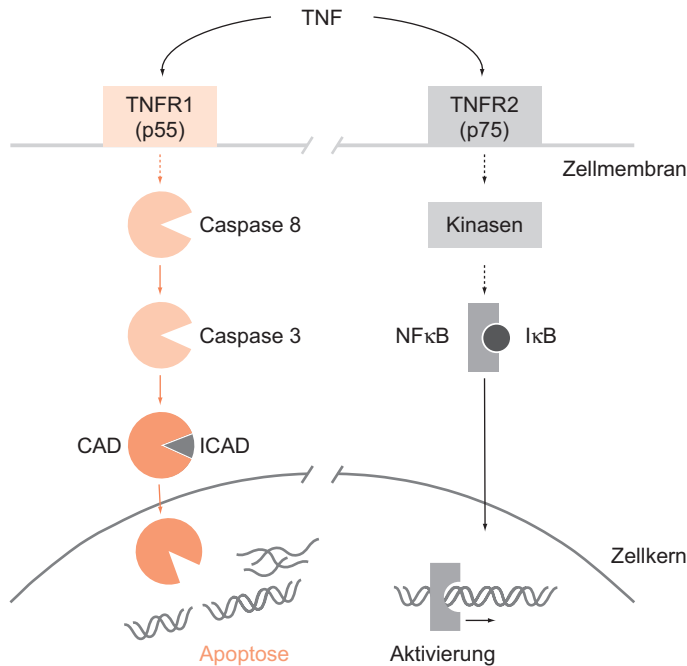
Zytokine wirken oft im Konzert mit anderen, da Zielzellen mit ihren zahlreichen spezifischen Zytokinrezeptoren einen ganzen „Cocktail“ an Informationen aufnehmen können. Häufig reagieren Zellen auf Zytokinsignale ihrerseits mit der Sekretion von

Zytokinen, so dass sich „Zytokinkaskaden“ bilden. Besondere Beachtung muss die Tatsache finden, dass Zytokine auch von Zellen außerhalb des Immunsystems sezerniert und wahrgenommen werden können.

Die Nomenklatur der Zytokine ist leider nicht einheitlich, auch wenn viele als Interleukine (IL) mit einer eigenen Nummer bezeichnet werden (z. B. das endogene Pyrogen IL1). Die Hauptproduktionsorte der Zytokine, ihre Rezeptoren und dominanten Wirkungen finden sich unter F&Z 4 im Anhang.

Viele Zytokine können an mehrere unterschiedliche Rezeptorstrukturen binden, und dies beeinflusst ihre biologische Wirkung maßgeblich. Am Beispiel von TNF α wird in  Abb. 10.3 demonstriert, dass rezeptorabhängig z. T. gegenläufige biologische Wirkungen entstehen: Bindet TNF α an TNFR1, wird die Zelle in die Apoptose geschickt. Bindet TNF α an TNFR2, wird die Zelle aktiviert und damit vor der Apoptose geschützt. Eine weitere wichtige Rolle spielen lösliche TNFR1 (sTNFR1). Sie entstehen, wenn die extrazellulären Domänen des membranständigen TNFR1 durch aktivierbare Proteasen abgespalten werden, und neutralisieren TNF α , welches dann nicht mehr an die zellständigen TNF-Rezeptoren binden kann. In dieser Funktion wird der sTNFR1 als *Decoy-Rezeptor* bezeichnet, einem Täuschköder vergleichbar, der TNF α von seinen wirksamen zellständigen Rezeptoren „ablenkt“. Die physiologische Rolle dieses blockierenden sTNFR wird zum Beispiel in  Abschn. 14.2 deutlich. In F&Z 8 ist ein autosomal dominant vererbter Immundefekt beschrieben, bei dem eine Mutation des TNFR1 die Abspaltung von sTNFR1 unmöglich macht. Den Patienten fehlt deshalb ein wichtiges regulatorisches Molekül, und sie leiden an einer Autoinflammationskrankheit.

Auch die Rezeptorverfügbarkeit ist ein wichtiges regulatorisches Moment. Sie kann induziert oder reprimiert werden. Ein



■ **Abb. 10.3** Trimere $\text{TNF}\alpha$ -Moleküle trimerisieren TNF-Rezeptoren mit unterschiedlichen Folgen. Die Ligation der TNFR1 aktiviert Pro-Caspasen, die den Inhibitor der caspaseaktivierten DNase (ICAD) spalten, so dass CAD in den Zellkern eindringen kann und DNA fragmentiert. Die Ligation der TNFR2 aktiviert Kinasen, die den Inhibitor $\text{I}\kappa\text{B}$ phosphorylieren, wodurch er von $\text{NF}\kappa\text{B}$ dissoziiert. $\text{NF}\kappa\text{B}$ kann nun in den Kern gelangen, wo der Transkriptionsfaktor an verschiedene Promotorregionen der DNA bindet und zum Beispiel pro-inflammatorische Zytokingene hochreguliert

Beispiel: Antigenaktivierte T-Zellen proliferieren klonal, während sich benachbarte, unbeteiligte T-Zellen nicht teilen. Die aktivierten Zellen produzieren den T-Zell-Wachstumsfaktor IL2 und regulieren parallel den IL2-Rezeptor (CD25) hoch. Ruhende T-Zellen bleiben hingegen CD25-negativ (■ Abb. 6.1). Dadurch ist garantiert, dass der spezifische Klon auf das Zytokin reagieren kann und expandiert, nicht jedoch unbeteiligte T-Zellen. Falls andere T-Zellen jedoch zeitgleich am gleichen Ort durch ihr Antigen aktiviert wurden, können diese ebenfalls auf den T-Zell-Wachstumsfaktor IL2 reagieren (*bystander*-Aktivierung).

Zytokine spielen im Konzert zusammen, wo sie **pleiotrope, redundante, synergistische**

oder **antagonistische** Wirkungen entfalten können. ■ Abb. 10.4 zeigt dafür je ein Beispiel. Man unterscheidet klassischerweise pro- und anti-inflammatorisch wirkende Zytokine (■ Abb. 10.5). Dabei finden sich Ausnahmen von der Regel: Das anti-inflammatorische Zytokin $\text{TGF}\beta$ befördert die Differenzierung von $\text{T}_\text{H}17$ -Zellen, welche Gewebeentzündungen initiieren. Das pro-inflammatorische Zytokin $\text{IFN}\gamma$ ist z. B. auch ein potenter Induktor des Enzyms IDO, dessen Aktivierung eindeutig immunsuppressive Konsequenzen hat (► Abschn. 13.2.2 und 14.2).

Die immunologischen Effektormodule, d. h., die unterschiedlichen Typen von Inflammation sowie die anti-inflammatorischen Prozesse sind durch charakteristische Zytokinprofile geprägt; ■ Abb. 10.5 vermittelt

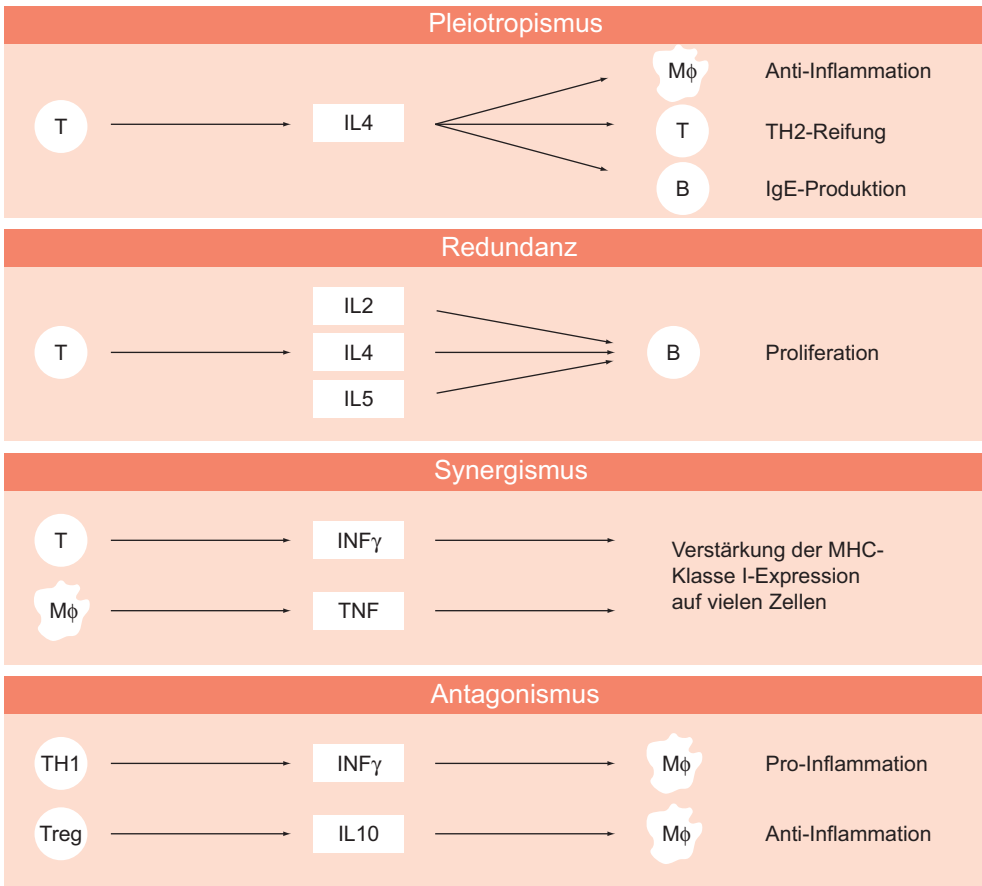
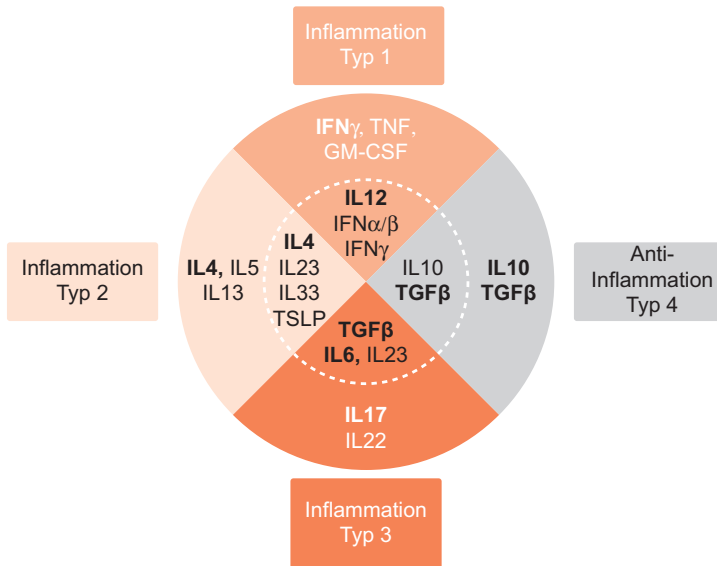


Abb. 10.4 Wirkprinzipien des Zytokinnetzwerkes

eine Übersicht. Untersuchungen genetischer Defekte und ihrer Folgen bei Mensch und Versuchstier haben gezeigt, dass bestimmte Zytokine für die Ausprägung eines Effektormoduls essenziell sind. Man könnte sie als Leitzytokine bezeichnen. So prägen IL12 und IFNγ die Typ-1-Inflammation, die sich gegen intrazelluläre Erreger und Viren richtet. Mutationen in IFNγ- oder IL12-Rezeptorstrukturen legen dieses Effektormodul lahm. Patienten mit solchen angeborenen Immundefekten sind hochgradig infektgefährdet – und zwar durch intrazelluläre Infektionen wie z. B. Tuberkulose (F&Z 8). TNFα und

IFNγ sind auch für die Granulomformation, z. B. für die Abkapselung eines Tuberkuloseherdes essenziell (► Abschn. 12.4.2). Ohne IL4 kann keine Typ 2-Inflammation gebildet werden; das Zytokin ist notwendig für den Immunglobulin-Klassenwechsel zum IgE. Fehlfunktionen des IL6-Signalweges beeinträchtigen Inflammationen von Typ 3. Die betroffenen Patienten leiden unter häufigen schweren Infektionen mit *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans*, zu deren Eliminierung Neutrophile unverzichtbar sind. IL10 und TGFβ prägen als anti-inflammatorische Leitzytokine das Effektormodul Typ 4.

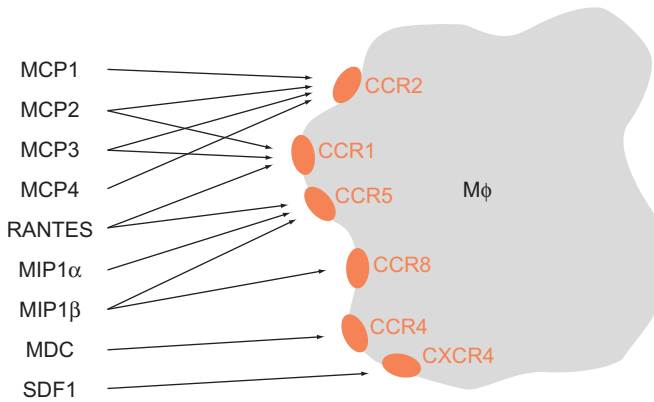


■ **Abb. 10.5** Unterschiedliche Zytokinprofile prägen die immunologischen Effektormodule und damit die Qualität der Immunantwort. Zytokine, die die Immunantwort induzieren und profilieren (*fate specifying cytokines*), sind im inneren Kreis aufgeführt, Effektorzytokine im äußeren. Leitzytokine – durch Fettdruck hervorgehoben – sind essenziell für die Ausbildung eines bestimmten Effektormoduls. Fehlen diese, z. B., aufgrund eines genetischen Defekts, ist die korrespondierende Immunfunktion schwer beeinträchtigt

10.1.2 Chemokine und Chemokinrezeptoren

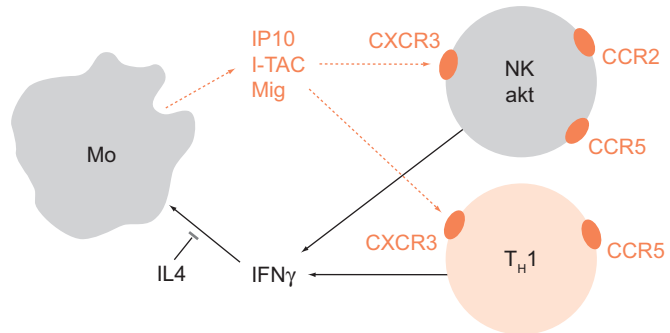
Immunzellen sind mobil und müssen ihren Bestimmungsort finden. Wie im ► Abschn. 10.3 erklärt wird, gibt es dabei viele gewebeständige Moleküle, die konstitutiv exprimiert werden und das normale *trafficking* der Zellen ermöglichen. Eine zentrale Rolle spielen darüber hinaus Chemokine und ihre Rezeptoren. Chemokine sind chemotaktische Zytokine, d. h., sie werden von Immunzellen sezerniert und locken Zellen mit entsprechenden Rezeptoren an. Diese wichtige Funktion ist durch hohe Redundanz (■ Abb. 10.4) abgesichert. Am Beispiel der Makrophagenmigration soll in ■ Abb. 10.6 die Redundanz der Chemokin/Chemokinrezeptor-Interaktionen verdeutlicht werden.

Die Chemokine sind sequenz- und strukturell homolog. Ihre Nomenklatur orientiert sich an ihrer N-terminalen Aminosäuresequenz. Bei **CC-Chemokinen** befinden sich im N-terminalen Bereich zwei benachbarte Cysteinreste. Bei **CXC-Chemokinen** werden diese durch eine andere Aminosäure getrennt. Eine Systematik findet sich in F&Z 5. Bei den Chemokinrezeptoren handelt es sich um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit sieben Transmembranhelices. Es ist bemerkenswert, dass weitere wichtige chemotaktische Rezeptoren des Immunsystems, nämlich die Formylpeptidrezeptoren FPR1 und FPR2 – Mustererkennungsrezeptoren für bakterientypische formylierte Peptide – und die Rezeptoren für die pro-inflammatorischen Komplementfragmente C3a und C5a von ähnlicher Struktur sind (► Abschn. 1.3.5 und 2.1.3).



■ **Abb. 10.6** Beispiel für die Redundanz der Chemokine. Vier verschiedene Chemokine können z. B. vom CCR2 registriert werden

■ **Abb. 10.7** Polarisierung einer T_H1 -Antwort durch Chemokine

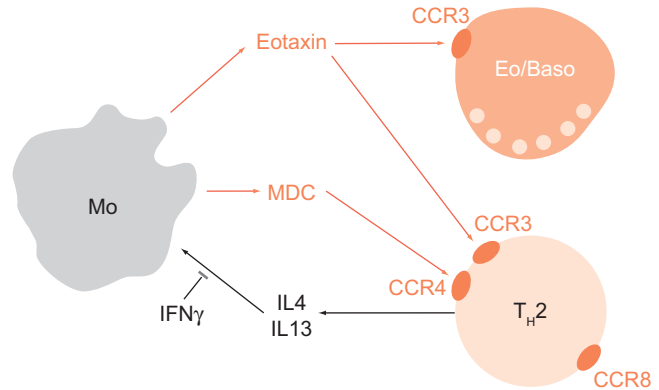


Hier interessiert die Rolle des Chemokin-Chemokinrezeptor-Systems bei der Immunregulation. Sie soll an Beispielen erläutert werden. Aktivierte T_H1 -Zellen produzieren IFN γ , das Monozyten oder Endothelzellen zur Sekretion der CXC-Chemokine IP10, Mig oder I-TAC stimuliert. Diese binden an den induzierten CXCR3 aktivierter T_H1 - oder NK-Zellen, rekrutieren diese an den Ort des Geschehens und verstärken die inflammatorische IFN γ -Synthese (■ Abb. 10.7). Monozyten, die durch IL4, nicht aber IFN γ zur Synthese des CC-Chemokins MDC veranlasst werden, verstärken die Wirkung der CCR4-exprimierenden T_H2 -Zellen. Eotaxin

(CCL11) polarisiert eine T_H2 -dominierte Antwort weiter durch Rekrutierung und Aktivierung von Eosinophilen (■ Abb. 10.8). Die Expressionsprofile der Chemokinrezeptoren auf T-Helferzellen werden zur Unterscheidung der Subpopulationen genutzt (■ Tab. 10.3).

Selbstverständlich beeinflussen auch andere Immunzellen, wie Neutrophile, die Qualität der lokalen Immunantwort. Sezernieren sie IL8, locken sie weitere Neutrophile an und unterstützen die Eliminierung von Pathogenen, fördern aber auch die damit häufig verbundene Gewebeerstörung. Haben sie mit MIP1 α gefüllte Granula, locken sie Monozyten an und verstärken die Entzündung. Setzen sie

■ **Abb. 10.8** Polarisierung einer T_H2 -Antwort durch Chemokine



bei Degranulation IP10 frei, werden T-Zellen einwandern, und eine spezifische Immunantwort wird induziert.

10.1.3 Immunglobuline und Fc-Rezeptoren

Immunglobuline werden während einer spezifischen Immunantwort gebildet und sind deshalb Effektormoleküle des adaptiven Immunsystems. Viele Immunzellen tragen Fc-Rezeptoren, darunter auch zahlreiche Zelltypen des innate Immunsystems. Die Interaktion von Immunglobulinen mit Fc-Rezeptor-positiven Zellen bildet somit eine wichtige Schnittstelle zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem.

Es gibt verschiedene Fc-Rezeptoren, die unterschiedliche Immunglobulinklassen (Isotypen) selektiv binden (■ Tab. 10.1). Sie werden mit demselben griechischen Buchstaben bezeichnet wie die schweren Ketten der gebundenen Immunglobulinklasse. Fcγ-Rezeptoren binden also IgG, Fcε-Rezeptoren IgE usw. Dabei gilt die Regel, dass Immunglobuline Fc-Rezeptoren nur dann besetzen können, wenn sie zuvor das Antigen gebunden haben, d. h., in einem Immunkomplex vorliegen. Sie erfahren

dann eine Konformationsänderung und optimieren dadurch ihre Passfähigkeit. Wichtig ist zudem, dass in einem Immunkomplex meist mehrere Immunglobuline vorliegen, woraus eine polyvalente Interaktion mit den Fc-Rezeptoren auf einer Zelloberfläche resultiert, die die Bindungsstärke stark erhöht und durch Aggregation der Rezeptoren intrazelluläre Signalwege triggert (Kreuzvernetzung). Ausnahmen betreffen IgE, welches direkt an die hochaffinen Fcε-Rezeptoren binden kann (■ Abb. 5.6), und den FcRn, der auch monomere IgG-Moleküle bindet (■ Abb. 5.12). Die Vielfalt der Zellen, die die Immunglobuline letztendlich aufgrund ihres Isotyps beeinflussen können, ist beachtlich (■ Tab. 10.1).

Im Einzelfall benötigen Immunglobuline aber auch Rezeptoren, um überhaupt an ihre Wirkungsstätte zu gelangen. Das trifft für das sekretorische IgA zu, das mit dem **Poly-Ig-Rezeptor** durch die Epithelzellschicht der Schleimhäute geschleust wird (► Abschn. 11.1), sowie für IgG-Moleküle, die mittels **FcRn** die menschliche Plazenta passieren (■ Abb. 5.12). Bei manchen Spezies gibt es keinen diaplastaren Transport für mütterliches IgG. Dafür besitzen die Neugeborenen FcRn auf Darmepithelien, so dass große Mengen maternalen IgG-Moleküle aus der Muttermilch aktiv aufgenommen werden und dem Säugling einen aktuellen passiven Schutz bieten.

■ Tab. 10.1 Zelluläre Fc-Rezeptoren

Rezeptor	Zelltyp	Ligandeneffekt
FcγRI (CD64)	Mo, MΦ, N, DC	Aktivierung (ITAM)
FcγRIIA (CD32)	MΦ, N, Eo, DC, LC, Thrombo	Aktivierung (ITAM-like)
FcγRIIB (CD32)	B, Mast, Baso, MΦ, N, Eo, DC, LC	Inhibition (ITIM)
FcγRIII (CD16)	Mo, MΦ, NK, N, B, Mast, Eo, DC, LC	Aktivierung (ITAM)
FcεRI	Mast, Baso, Eo, DC, LC	Aktivierung (ITAM)
FcεRII (CD23)	MΦ, Eo, T, B, Thrombo, ubiquitär	Aktivierung
FcαRI (CD89)	MΦ, N	Aktivierung
FcμR	Aktivierte B-Zellen	Aktivierung
Poly-IgR	Epithel, Leber, Dünndarm, Lunge	Transport von IgA
FcRn	Plazenta, Dünndarm ^a	Transport von IgG

Baso: basophiler Granulozyt; Eo: eosinophiler Granulozyt; ITAM: *immunoreceptor tyrosine-based activation motif*; ITIM: *immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*; LC: Langerhans-Zelle; Mo: Monozyt; MΦ: Makrophage; N: neutrophiler Granulozyt; Thrombo: Thrombozyt

^anicht beim Menschen

10

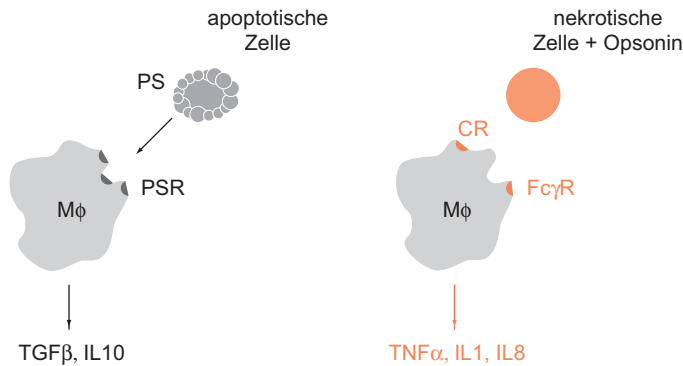
In diesem Kompendium können wiederum nur Beispiele für die vielfältigen gegenseitigen Einflussnahmen erwähnt werden:

In der Regel führt die Besetzung des Fcγ-Rezeptors durch Immunkomplexe zur Aktivierung der Zelle. Das in ■ Abb. 10.9 dokumentierte Beispiel einer opsonierten nekrotischen Zelle führt, wenn Fcγ-Rezeptoren involviert sind, zur pro-inflammatorischen Aktivierung des Phagozyten. Solche Fcγ-Rezeptoren sind mit Signalmolekülen assoziiert, welche ITAMs besitzen. Als einziger Fcγ-Rezeptor besitzt der **FcγRIIB** ein inhibitorisches Motiv (ITIM) und inaktiviert die betreffende Zelle nach Ligation und Kreuzvernetzung (■ Tab. 10.1).

Die Bindungseigenschaften von IgG an aktivierende Fcγ-Rezeptoren und auch seine durch den FcγRIIB vermittelte inhibitorische Wirkung hängen von der Glykosylierung des Moleküls ab. Die entscheidende Glykosylierungsstelle befindet sich im konstanten Teil der schweren Ig-Kette am Asparagin 297 und trägt eine komplexe und variable Glykostruktur. Glykosylierung an dieser Stelle ist essenziell für die Bindung an Fcγ-Rezeptoren.

Nur ca. 5 % der IgG-Moleküle im Serum sind vollständig glykosyliert, d. h., sie besitzen einen verzweigten Baum bestehend aus 11 Zuckermolekülen und zwei endständigen Sialinsäureresten. Diese IgG-Moleküle können an das Oberflächenmolekül DC-SIGN² auf DCs binden, in den Zielzellen die Expression von FcγRIIB induzieren und dadurch Entzündungen indirekt hemmen. Dies ist nicht nur von therapeutischem Interesse, sondern stellt auch einen Koordinationsmechanismus im Immunsystem dar. Es bilden sich Feedback-Schleifen, weil Entzündungssignale die Wirkung von Glykosyltransferasen in Plasmazellen beeinflussen. Bei chronischer Entzündung bleibt ein größerer Anteil der IgG-Moleküle unvollständig glykosyliert und wirkt entzündungsfördernd. Anti-Inflammation dagegen begünstigt die Synthese vollständig glykosylierter und sialisierter IgG-Formen, die ihrerseits anti-entzündlich wirken und die Homöostase stabilisieren.

2 DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*, CD209).



■ **Abb. 10.9** Die zwei Gesichter der Phagozytose: Leise Entsorgung oder Alarm. Opsonine können Antikörper oder Komplementfaktoren sein

Wir greifen aus ■ Tab. 10.1 zwei Zelltypen heraus, um deren Beeinflussung durch Immunkomplexe zu betrachten:

Es ist bekannt, dass B-Zellen durch die Sekretion von IgG – im Gegensatz zur IgM-Produktion während einer Primärantwort – negativ rückreguliert werden. Ein Immunkomplex, bestehend aus dem Antigen und antigenspezifischem IgG, kann auf der Oberfläche antigenspezifischer B-Zellen gleichzeitig FcγRIIB (mit dem Fc-Teil der Antikörper) und den BCR (mit dem Antigen) binden. Werden beide Rezeptoren dadurch kreuzvernetzt, werden die BCR-Signalwege der betroffenen B-Zelle gehemmt und die Produktion weiterer Antikörper derselben Antigenspezifität unterbrochen. Immunkomplexe können aber auch zwei FcγRIIB vernetzen. Das führt sogar zum apoptotischen Untergang aktivierter B-Zellen (■ Abb. 5.11), denn nur aktivierte B-Zellen haben FcγRIIB hochreguliert.

Mastzellen exprimieren sowohl Fcε-Rezeptoren als auch FcγRIIB. Je nachdem, welche Ig-Klasse bei einer Immunantwort dominiert – IgE bei einer T_H2-getriebenen Antwort, IgG bei einer T_H1-dominierten Antwort – fällt das Resultat aus: Durch IgE sensibilisierte Mastzellen reagieren auf einen antigenen Brückenschlag ihrer Fcε-Rezeptoren mit Degranulation (■ Abb. 5.7). Wird eine

IgG-Antwort induziert, wird die Mastzelldegranulation durch FcγRIIB-Ligation unterdrückt. Das nutzt man als therapeutisches Prinzip bei Allergien (► Abschn. 22.5).

10.1.4 Komplement und Komplementrezeptoren

Das Komplement als zentraler Bestandteil der angeborenen Abwehr sorgt für die frühe Opsonierung und schnelle Phagozytose bakterieller Erreger (► Abschn. 1.3), denn Komplementrezeptoren auf Phagozyten beschleunigen die Phagozytose. Der humorale Arm des innate Immunsystems kann aber auch Koordinationsfunktion übernehmen, da eine Vielfalt von Immunzellen Komplementrezeptoren besitzt (■ Tab. 10.2). Einige Beispiele: CR3 ist ein Integrin und spielt nicht nur bei der Phagozytose, sondern auch bei Adhäsion und Migration eine Rolle (► Abschn. 10.3, ■ Abb. 10.13 und 13.2). Die entzündungsfördernden, chemotaktischen Effekte der Komplementfragmente C3a und C5a, die von zahlreichen Immunzellen mit spezifischen Komplementrezeptoren erkannt werden, wurden bereits erwähnt (► Abschn. 1.3.5). Es erscheint paradox, dass auch zahlreiche Infektionserreger

■ Tab. 10.2 Zelluläre Komplementrezeptoren

Rezeptor	Zelltyp	Ligandeneffekt
CR1 (CD35)	Mo, MΦ, B, DC, N, Ery	C3b, C4b, iC3b: Schutz der Liganden vor weiterem Abbau, Phagozytosestimulation
CR2 (CD21)	DC, B	C3d, iC3b, C3dg: Korezeptor für BCR, Rezeptor für EBV-Infektion
CR3 (CD11b/CD18)	Mo, MΦ, N, DC	iC3b: Phagozytosestimulation
CR4 (CD11c/CD18)	Mo, MΦ, N, EC	iC3b: Zellaktivierung
C5aR	Mo, MΦ, N, Mast, EC	C5a: Zellaktivierung
C3aR	Mo, MΦ, N, Mast, EC	C3a: Zellaktivierung

MΦ: Makrophage; N: neutrophiler Granulozyt; EC: Endothelzelle

Komplementrezeptoren für sich „entdeckt“ haben, um ihre Zielzellen zu entern. Beispielsweise nutzen Epstein-Barr-Viren CR2, um selektiv B-Zellen zu infizieren (infektiöse Mononukleose).

Der Umgang des Immunsystems mit toten Zellen illustriert die Rolle der Fc- und Komplementrezeptoren bei der situationsgerechten Balancierung von Anti-Inflammation und Inflammation. Es gibt Situationen, in denen Inflammation überflüssig ist, zum Beispiel, wenn Makrophagen apoptotische Zellen fressen. Diese sind programmiert in einen Suizid getrieben worden, ihre Abräumung bedarf keines Aufhebens. Beispiele für solche Ereignisse sind Apoptosen während der Gewebe- und Organentwicklung, der Gewebeerneuerung, beim Aussortieren autoreaktiver T-Zellen im Thymus (► Abschn. 9.1.1), bei der Rückregulation einer klonalen Expansion von Lymphozyten (► Kap. 8). Tatsächlich löst die Phagozytose apoptotischer Zellen in Makrophagen keine pro-inflammatorische Zytokinproduktion aus, sondern stimuliert sie sogar zur Synthese von IL10 oder TGFβ. Anders ist das bei der Phagozytose nekrotischer Zellen, da Nekrosen

dem Organismus eine Gefahr signalisieren. Auch die Opsonierung von Zellen durch IgG oder Komplement aktiviert das entzündliche Potenzial der Phagozyten (■ Abb. 10.9).

10.2 Koordination durch Zellen

10.2.1 CD4⁺-T-Zellen sind Knotenpunkte im immunologischen Regulationsnetzwerk

Spezialisierte T-Helferzellen prägen die Qualität sekundärer Immunreaktionen. Seit der Entdeckung der T_H1- und T_H2-Subpopulationen innerhalb der CD4⁺-T-Zell-Population hat sich die funktionelle Unterscheidung von T-Zellen zu einem sehr aktiven Forschungsfeld entwickelt. Mit modernen Techniken können bei jeder einzelnen T-Zelle zahlreiche Eigenschaften gleichzeitig erfasst werden, immer mehr Zelltypen lassen sich so differenzieren. Hier sollen fünf Subpopulationen der T-Helferzellen mit ihren wichtigsten Koordinationsfunktionen vorgestellt werden, T_H1, T_H2,

■ **Tab. 10.3** CD4⁺-T-Zell-Subpopulationen

	Kontrollieren	Zytokine	Transkriptionsfaktoren	Chemokinrezeptoren	Funktionen
T _H 1	Intrazelluläre Kompartimente: Vesikel, Zytoplasma	IFN γ	T-bet	CXCR3, CCR5	Hilfe für Makrophagen, Hilfe für CD8 ⁺ -T-Zellen, Aktivierung von NK-Zellen
T _H 2	Würmer und Ektoparasiten (nicht phagozytierbare Erreger)	IL4, IL5, IL13	GATA-3	CCR4, CCR3, CCR2	Aktivierung und Rekrutierung von Eosinophilen
T _H 17	Extrazellulärer Raum (phagozytierbare Bakterien und Pilze)	IL17, IL22	ROR γ t	CCR6, CCR4	Indirekt: Mobilisierung und Aktivierung von Neutrophilen und Monozyten
T _{FH}	Extrazellulärer Raum (durch Ak vermittelt)	IL21 und polarisierende Zytokine	Bcl-6	CXCR5	Hilfe für B-Zellen
Treg		TGF β , IL10	FoxP3	CCR7, CCR6, CCR4, CXCR1	Anti-inflammatorische Wirkung

T_H17, T_{FH} und Treg. ■ Tab. 10.3 vermittelt eine Übersicht. T-Zell-Subpopulationen sind vor allem funktionell definiert: Nach Aktivierung sezernieren sie ein charakteristisches Zytokinspektrum und orchestrieren dadurch die Reaktionen anderer Zellen in ihrem Mikromilieu. Durch positive und negative Feedbackschleifen bilden sich immunologische Regulationsnetzwerke zwischen den Zellen aus, die die Immunreaktion polarisieren und ein bestimmtes Effektmotiv, beispielsweise Typ 1-Inflammation, stabilisieren. Die Migration der T-Zellsubpopulationen wird durch eine passende Ausstattung mit Chemokinrezeptoren geleitet (► Abschn. 10.3). Die genannten T-Helferzelltypen zeichnen sich außerdem durch die Expression spezifischer Transkriptionsfaktoren aus, welche ihr genetisches Programm steuern. Die Identifikation charakteristischer Transkriptionsfaktoren ist ein zusätzliches, breit akzeptiertes Kriterium für die Definition einer T-Zell-Subpopulation.

T_H1-Zellen kontrollieren intrazelluläre Kompartimente, indem sie eine Typ 1-Inflammation orchestrieren. Nach Aktivierung produzieren sie große Mengen von IFN γ und TNF α . IFN γ ist der potenteste Makrophagenaktivator und forciert die Fusion der Phagosomen mit den Lysosomen und damit die intrazelluläre Abtötung der phagozytierten Bakterien. Mikroorganismen in intrazellulären Vesikeln der Makrophagen werden nun wirksam attackiert. Erreger, die sich im Zytoplasma aufhalten, z. B. Viren und bestimmte Bakterienspezies, werden durch T_H1-Zellen indirekt erreicht, denn T_H1-Zellen können auch zytotoxische Zellen steuern. Sie sind potente Helferzellen bei der Differenzierung spezifischer CD8⁺-T-Zellen zu CTL, und mit IFN γ aktivieren sie NK-Zellen.

Die Abwehr von Würmern und Ektoparasiten ist die Domäne der **T_H2-Zellen**. Mit den Zytokinen IL4, IL5 und IL13 profilieren sie eine Entzündungsreaktion vom Typ 2. Mastzellen, Eosinophile und Basophile sind

in dieses Regulationsnetzwerk eingebunden. Auch der Darm reagiert: IL13 befördert die Erneuerung des Epithels, die Schleimproduktion und die Darmmotilität und macht Würmern das Leben schwer.

Obwohl sie Entzündungen vom Typ 3 dirigieren, heißen die zuständigen Spezialisten unter den T-Zellen **T_H17-Zellen** nach ihrem Leitzytokin IL17. Das Typ 3-Effektormodul ist besonders wirksam gegen extrazelluläre Bakterien und Pilze. Hier kommt es auf Neutrophile an, die den Erregern mit Phagozytose und NETs begegnen (► Abschn. 5.5.3). Die Neutrophilen reagieren jedoch nicht direkt auf IL17, sondern dessen Wirkung wird im Sinne einer Zytokinkaskade durch Stromazellen vermittelt, welche als Antwort auf IL17-Signale ihrerseits G-CSF und Chemokine freisetzen. G-CSF mobilisiert die Neutrophilenreserve aus dem Knochenmark und fördert die Neutrophilenreifung; die Chemokine locken die Zellen dann an den Infektionsort. T_H17-Zellen produzieren außerdem IL22 und stimulieren damit Epithelzellen zur Sekretion von anti-mikrobiellen Peptiden.

Wenn es um die Interaktion mit B-Zellen geht, sind **T_{FH}-Zellen** gefragt, denn sie können sich mittels ihres Chemokinrezeptors CXCR5 zu den B-Zellfollikeln bzw. in die Keimzentren bewegen. T_{FH}-Zellen produzieren IL21, dessen pleiotrope Wirkungen die Keimzentrensreaktion mit Ig-Klassenwechsel und Affinitätsreifung der Antikörper stimulieren (► Abschn. 6.1.6.2). T_{FH}-Zellen entwickeln sich parallel zu den anderen T-Helferzellen und produzieren neben IL21 auch Zytokine vom T_H1-, T_H2- oder T_H17-Profil. Auf diese Weise spezialisiert, unterstützen sie Immunreaktionen der Typen 1–4, indem sie den Ig-Klassenwechsel adäquat steuern. Beim Menschen fördert beispielsweise IFN γ die Bildung von IgG1, IL4 die von IgE und TGF β sowie IL17 die von IgA.

Entzündung schädigt nicht nur mikrobielle Invasoren, sondern auch Zellen und Gewebe des Organismus und muss deshalb kontrolliert ablaufen. Sowohl die Aktivierungsschwelle

als auch die Intensität und Dauer einer Entzündungsreaktion werden wesentlich durch **regulatorische T-Zellen (Tregs)** beeinflusst. Es wurden inzwischen zahlreiche Treg-Subtypen charakterisiert, von denen hier zwei beschrieben werden sollen: Während thymische Tregs (tTregs), auch als „natürliche“ Tregs (nTregs) bekannt, bereits im Thymus reifen und diesen als regulatorische Effektorzellen verlassen, entstehen periphere Tregs (pTregs), auch induzierte Tregs (iTregs) genannt, aus naiven CD4⁺-T-Zellen. Dies geschieht bei Antigenkontakt in der Peripherie, sofern dieser in einem tolerogenen Milieu stattfindet. Sobald sie ihr Antigen erkennen, sezernieren Tregs anti-inflammatorische Zytokine wie TGF β und IL10 (► Abschn. 10.1.1).

Als regulatorisches Pendant der T_{FH}-Zellen wurden kürzlich follikuläre Tregs (TFR) beschrieben, welche die Keimzentrensreaktion und damit die Bildung und Affinitätsreifung von Antikörpern dämpfen.

10.2.2 ILCs – die älteren Geschwister der T-Zellen?

In ► Abschn. 1.1.1 wurden Lymphozyten des innaten Immunsystems vorgestellt, die innaten lymphoiden Zellen (ILCs), zu denen auch die NK-Zellen zählen. Sie besitzen weder TCRs noch BCRs, haben jedoch viel mit T-Zellen gemeinsam, wie ► Tab. 10.4 verdeutlicht. Die meisten ILCs befinden sich in den Barriereorganen wie Haut und Darm. ILCs wirken vor allem durch die Sekretion von Zytokinen, deren Profile den Effektormodulen 1–3 zugeordnet werden können (► Abb. 10.5). Entsprechend werden sie in ILC1, ILC2 und ILC3 klassifiziert. NK-Zellen sind darüber hinaus auch zytotoxisch aktiv und ähneln darin den CTLs. ILCs 1–3 werden durch Zytokine aktiviert und sind wichtig für die Erhaltung der Integrität der Gewebe. Auf Störungen reagieren sie schnell, wie es für Zellen des innaten Immunsystems typisch ist, und ihr Zytokinprofil hat Einfluss auf die Qualität der angestoßenen Immunantwort.

■ **Tab. 10.4** Vergleich zwischen T-Zell- und ILC-Subpopulationen

T-Zellen			ILCs			
	Transkriptionsfaktoren	Effektor-Zytokine		Transkriptionsfaktoren	Induzierende Zytokine ^a	Effektor-zytokine
T _H 1	T-bet	IFN γ	ILC1	T-bet	IL12, IL15, IL18	IFN γ TNF
T _H 2	GATA-3	IL4, IL5, IL13	ILC2	GATA-3	IL25, IL33, TSLP	IL5, IL13, Amphiregulin (IL4, IL9)
T _H 17	ROR γ t	IL17, IL22	ILC3	ROR γ t	IL23, IL1 β	IL17 IL22
CTLs	T-bet, Eomes	IFN γ (Perforin)	NK	T-bet, Eomes	IL12, IL18	IFN γ TNF (Perforin)

^aIm Englischen oft als „*fate specifying cytokines*“ bezeichnet, da sie das „Schicksal“ der plastischen Vorläuferzellen bestimmen (vergl. auch ■ Abb. 10.5)

NK-Zellen reagieren ebenfalls auf Zytokine, besitzen jedoch zusätzlich aktivierende und inhibitorische Rezeptoren, welche ihre zytotoxische Aktivität steuern, wie in ► Abschn. 2.3 beschrieben.

Angesichts der Ähnlichkeiten zwischen ILCs und T-Zellen, liegt es nahe, die T-Zellen als „Weiterentwicklung“ der ILCs zu verstehen, welche durch ihren TCR dazu befähigt wurden, die Effektorfunktionen der ILCs antigenspezifisch auf Zielzellen zu fokussieren und zudem ein Gedächtnis zu etablieren. Es ist jedoch nicht bekannt, ob die ILCs tatsächlich evolutionäre Vorläufer – sozusagen ältere Geschwister – der T-Zellen sind.

10.2.3 Dendritische Zellen, die Feuermelder des Immunsystems

Die Interaktion dendritischer Zellen (DCs) mit T-Zellen ist ein Paradebeispiel für die Schnittstelle zwischen innatem und angeborenem Immunsystem. Als professionelle antigenpräsentierende Zellen aktivieren DCs spezifische T-Zellen über deren TCR. Gleichzeitig vermitteln sie den T-Zellen

Informationen aus dem Mikromilieu, die sie mit ihren PRRs wahrgenommen haben, und beeinflussen dadurch maßgeblich die Qualität einer spezifischen Immunreaktion.

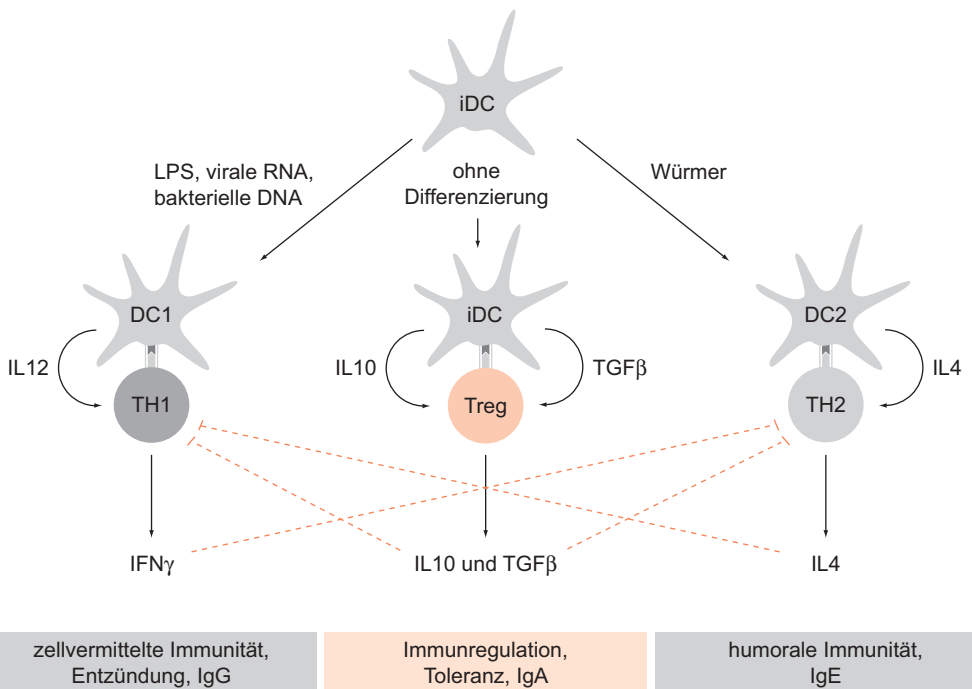
Unreife DCs befinden sich in der Haut, den Schleimhäuten und in den meisten Geweben, wo sie durch Mikropinozytose ständig das antigene Milieu „beprobieren“. Regelmäßig wandern einige von ihnen mit dem Lymphstrom in den nächsten Lymphknoten, wo sich die T-Zellen und B- Zellen aufhalten. Diese basale Migration der DCs dient der Erhaltung der Homöostase. Sobald DCs jedoch mit ihren PRRs Gefahrensignale wahrnehmen, beispielsweise LPS oder bakterielle CpG-Motive, verändern sie ihr Verhalten drastisch. Sie hören auf zu pinozytieren und konservieren in ihrem Innern das antigene Spektrum, das sie im Moment der Gefahr aufgenommen haben. Die Migration in die drainierenden Lymphknoten wird gesteigert. Die Gefahrensignale induzieren die Reifung der DCs, die nun sehr schnell ihre Genexpressionsprofile ändern, so dass sie, im Lymphknoten angelangt, bei der Antigenpräsentation verschiedene Zytokine produzieren können.

Unsere heutigen Erkenntnisse lassen sich, stark vereinfacht und mit Widersprüchen

behaftet, folgendermaßen zusammenfassen: Dendritische Zellen, die unreif bleiben (iDC) und in die Lymphknoten migrieren, ohne sich weiter auszudifferenzieren, produzieren die anti-inflammatorischen Zytokine **IL10** und **TGF β** . Damit fördern sie die Entwicklung von **pTregs**, die ihr Antigen auf der Oberfläche der iDCs erkennen. Dies sind Antigene, die die DCs in Abwesenheit von Gefahr aufgenommen haben, in der Mehrzahl Selbstantigene. Außerdem fehlen Kostimulatorien (Signal 2) auf der Oberfläche der iDCs. Auf diese Weise wird die immunologische Selbsttoleranz erhalten und immer wieder vertieft. Nach einer entzündlichen Herausforderung trägt dieser Mechanismus dazu bei, dass das Immunsystem schnell in die Homöostase zurückgeführt werden kann (■ Abb. 10.10).

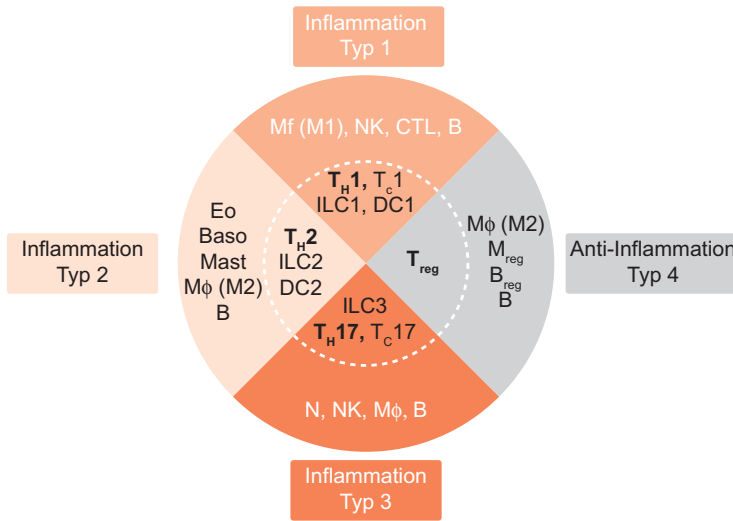
Bakterielle (CpG, LPS, BCG) und virale (dsRNA) Komponenten induzieren in DCs, neben vielem anderen, eine herausragende **IL12**-Synthese. Dies stellt während der Antigenpräsentation eine wichtige Zusatzinformation für naive T-Zellen dar (Signal 3) und veranlasst sie, sich in dieser Immunantwort in **T_H1**-Zellen zu differenzieren. Das Resultat ist eine starke pro-inflammatorische, zelluläre Immunantwort vom Typ 1. Deshalb werden DCs mit starker IL12-Produktion auch als DC1 bezeichnet. IFN γ , das Leitzytokin bei dieser Reaktion, verstärkt die Zytotoxizität von CTLs und NK-Zellen und fördert die Bildung von Immunglobulinklassen mit zytotoxischer Potenz (IgG, ■ Abb. 10.11).

Im Spezialfall der Abwehr versehen die DCs aufgrund der spezifischen von Würmern



■ **Abb. 10.10** Dendritische Zellen entscheiden während der Ag-Präsentation über die T-Helferzell-differenzierung. Die roten Linien symbolisieren hemmende Einflüsse. Dieses Schema dient nur zur Orientierung, denn myeloide und plasmazytoide DCs lassen sich nicht in dieses Schema pressen. Je nach Mikromilieu können DCs auch anders als hier dargestellt reagieren. iDC: unreife (immature) DCs. Die T-Helferzellen T_H1 und T_H2 sind einfach durch Nummerierung unterschieden worden

10.3 · Wie kommen die Zellen zur richtigen Zeit an den richtigen Ort?



■ **Abb. 10.11 Vielfältige Zelltypen kooperieren in den immunologischen Effektormodulen.** Die Zellen im inneren Kreis haben Induktions- und Steuerfunktion, während im äußeren Kreis Effektorzellen aufgeführt sind. B: B-Zelle, Baso: basophiler Granulozyt; Breg: regulatorische B-Zelle, DC: dendritische Zelle; Eo: eosinophiler Granulozyt; ILC: *innate lymphoid cell*; Mast: Mastzellen; Mφ: Makrophage; N: neutrophiler Granulozyt; NK: natürliche Killerzelle; TC: zytotoxische T-Zelle

Gefahrensignale die T-Zellen mit einer **IL4**-Dusche. Daraus resultieren antigenspezifische **T_H2** -Antworten. Das Leitzytokin der **T_H2** -Zellen ist IL4. Es sorgt für eine starke humorale Immunantwort mit Klassenwechsel zum IgE und ermöglicht damit das Auffahren der schweren Artillerie der Mastzell- und Eosinophilenprodukte (■ Abb. 5.21 und 5.22). Dendritische Zellen, die eine solche Entzündung vom Typ 2 auslösen, werden auch als DC2 typisiert (■ Abb. 10.11).

Eine Entzündung vom Typ 3 entsteht schließlich, wenn das tolerogene, anti-inflammatorische Zytokinmilieu, das durch TGFβ bestimmt ist, durch IL6 „gestört“ wird. IL6 kann von zahlreichen Zelltypen gebildet werden. **TGFβ und IL6 gemeinsam mit IL23** induzieren die Entwicklung von **T_H17** -Zellen. IL23 ist ein naher Verwandter von IL12 und fördert die **T_H17** Differenzierung. Da IL12 und IL23 eine gemeinsame Untereinheit p40 haben, werden monoklonale Antikörper

gegen p40 zur Blockade von Inflammationen vom **T_H1** - und **T_H17** -Typ, z. B. bei Psoriasis, eingesetzt (► Kap. 21, F&Z 4).

Wie ■ Abb. 10.11 zeigt, kooperieren in den immunologischen Effektormodulen neben **CD4⁺**-T-Zellen und DCs eine Vielzahl weiterer Zelltypen miteinander, um eine angemessene, wirksame Qualität der Immunantwort zu orchestrieren. Man unterscheidet in den Modulen Induktoren von Effektoren, wobei sich diese Funktionen in den komplexen Regulationsnetzwerken nicht immer sauber trennen lassen.

10.3 Wie kommen die Zellen zur richtigen Zeit an den richtigen Ort?

Das Immunsystem ist äußerst dynamisch, Immunzellen sind immer in Bewegung: Vom Knochenmark gelangen sie ins Blut, das sie aber meist sehr schnell wieder verlassen,

um in Gewebe einzuwandern. Verschiedene Immunzellpopulationen steuern dabei spezifisch Kompartimente an – in einem Prozess, den man als **homing** bezeichnet. Auch in den Geweben bleiben die Zellen mobil, was sich mit einer neuen Technik, der Multiphotonmikroskopie, sogar im lebenden Lymphknoten direkt beobachten lässt. Zeitrafferfilme dieser faszinierenden Vorgänge findet man inzwischen in vielen Onlinepublikationen. Aus den Geweben gelangen Zellen des Immunsystems mit dem Lymphstrom durch die afferenten Lymphgefäße in die drainierenden Lymphknoten und können diese durch efferente Lymphgefäße wieder verlassen. Nach mehreren Lymphknotenstationen münden die meisten Lymphgefäße in den *Ductus thoracicus*, der sie schließlich in den linken Venenwinkel (*Vena subclavia sinistra* und *Vena jugularis interna sinistra*) und damit wieder ins Blutgefäßsystem leitet. Die Lymphe des rechten oberen Körperquadranten drainiert über den *Ductus lymphaticus dexter* in den den *Angulus venosus dexter*. Manche Immunzellen bleiben dauerhaft in den Geweben und rezirkulieren nicht mehr. Beispiele sind Makrophagen und gewebeständige T-Memoryzellen (*tissue resident memory T cells*, TRMs).

10

10.3.1 Wege der Immunzellen durch den Organismus

Monozyten gelangen aus dem Knochenmark ins Blut und emigrieren durch Kapillarwände in die Gewebe, wo sie sich zu Makrophagen oder myeloiden DCs differenzieren und bleiben.

93 % der Granulozyten befinden sich als Reserve im Knochenmark. Sie werden bei Entzündungen schnell ins Blut (Verweildauer dort maximal zehn Stunden) und von dort in die Gewebe gelockt. Hier führen sie ihre Effektorfunktionen aus und sterben.

Die meisten **dendritischen Zellen** verlassen den Blutstrom durch die Kapillaren, um in den Geweben, zum Beispiel der Haut und den

Schleimhäuten, Antigene aufzunehmen. Von dort lösen sich regelmäßig einige von ihnen und migrieren mit dem Lymphstrom in die Lymphknoten. Dieser Prozess wird wesentlich intensiviert, wenn die dendritischen Zellen durch Kontakt mit PAMPs oder bei Entzündungen aktiviert werden. Die Rezirkulation von **Lymphozyten** durch den Organismus soll am Beispiel der T-Zellen beschrieben werden. Wenn diese die Selektionsprozesse im Thymus überlebt haben, gelangen sie als **naive T-Zellen** ins Blut. Sie besitzen L-Selektin und den Chemokinrezeptor CCR7 auf der Oberfläche und können das Blutgefäßsystem nur durch die Gefäßwände spezialisierter Venolen verlassen, die von einem kubischen Endothel ausgekleidet sind (*high endothelial venules*, HEVs). HEVs kommen unter physiologischen Bedingungen nur in sekundären lymphatischen Organen vor. So gelangen die T-Lymphozyten zum Beispiel in das T-Zell-Areal eines Lymphknotens. Suchen sie dort ihr Antigen vergeblich, verlassen sie den Lymphknoten innerhalb von zwölf Stunden durch ein efferentes Lymphgefäß und werden schließlich über den *Ductus thoracicus* wieder ins Blut geschwemmt. Der Zyklus beginnt von neuem. Sobald eine naive T-Zelle jedoch im Lymphknoten ihr Antigen findet, wird sie aktiviert: Sie teilt sich und der entstehende Klon differenziert sich zu **Memory- und zu Effektorzellen** (► Kap. 6 und 8). Diese verlassen den Lymphknoten durch das efferente Lymphgefäß und gelangen über den *Ductus thoracicus* ins Blut. Durch ihre Differenzierung erwerben T-Effektorzellen die Fähigkeit, das Blutgefäßsystem durch die Kapillaren zu verlassen und in die peripheren Gewebe einzuwandern. Interessanterweise streben T-Zellen, welche ihr Antigen in einem Lymphknoten erkannt haben, der die Haut drainiert, bevorzugt in die Haut; T-Zellen, welche sich in einem mesenterialen Lymphknoten differenziert haben, migrieren dagegen vor allem in die Schleimhäute. Dieses **homing** erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die T-Effektorzellen in den peripheren Geweben ihr Antigen wiederfinden. Ist dies der Fall,

10.3 · Wie kommen die Zellen zur richtigen Zeit an den richtigen Ort?

erfüllen sie ihre Effektoraufgaben. *Memory*-zellen steuern entweder bevorzugt Lymphknoten (*central memory T cells*) oder periphere Gewebe (*peripheral memory T cells*) an, wo einige von ihnen auf Dauer bleiben (*tissue resident memory T cells*).

10.3.2 Postleitzahlen – oder die molekularen Grundlagen des *homing*

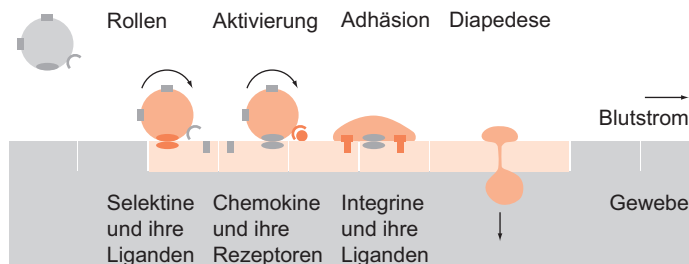
Durch die Beobachtung lebender Zellen mithilfe der Intravitalmikroskopie weiß man, dass die Emigration von Immunzellen aus dem Gefäßsystem in vier Schritten erfolgt: **Rollen, Aktivierung, feste Adhäsion und Diapedese** (Abb. 10.12). Verschiedene Molekülfamilien leiten die einzelnen Schritte. **Selektine** (*selective lectins*) und ihre **Liganden**, komplexe Kohlenhydratstrukturen, vermitteln zunächst eine lockere Haftung zwischen den Immunzellen und den Endothelzellen der Kapillaren (bzw. der HEV, F&Z 3). Unter den Scherkräften des Blutstroms werden laufend Bindungen geknüpft und wieder gelöst, und die Zellen rollen auf dem Endothel entlang, als wären sie plötzlich klebrig.

Werden die Zellen während des Rollens auf dem Endothel durch Chemokine (F&Z 5) aktiviert, kommt eine weitere Familie von

Adhäsionsmolekülen ins Spiel: die Integrine. Integrine sind heterodimere Adhäsionsmoleküle, bestehend aus einer von 18 bekannten α -Ketten und einer von acht β -Ketten. Insgesamt gibt es 24 Integrine, welche die Adhäsion zwischen Zellen bzw. zwischen Zellen und extrazellulärer Matrix vermitteln (Abb. 10.13).

Einzigartig für Integrine ist ihre Fähigkeit, in Antwort auf ein Chemokinsignal die Konformation zu ändern und dadurch die Affinität zu ihren Liganden auf den Endothelzellen stark zu erhöhen (*inside-out signalling*). Die Bindungen widerstehen jetzt den Scherkräften, die Immunzellen kommen zum Stillstand und haften fest. Es folgt die Diapedese durch das Endothel. Im Gewebe bewegen sich die Immunzellen entweder zufallsgesteuert (*random walk*) oder sie folgen den Gradienten chemotaktischer Substanzen. Solche Gradienten entstehen durch die Bindung sezernierter Chemokine, Komplementfragmente (C3a, C5a) oder MAMPs (formylierte Peptide) an die extrazelluläre Matrix. In der Nähe der Produzenten ist die Konzentration bzw. Dichte der chemotaktischen Substanzen am höchsten.

Jede Zelle „weiß“, wo sie das Blutgefäßsystem verlassen soll, zum Beispiel steuern IgA⁺-B-Zellen die Schleimhäute an (Abschn. 11.1). Dieses *homing* wurde mit der Briefzustellung anhand eines dreistelligen Postleitzahlensystems verglichen: Die Evasion



■ **Abb. 10.12 Homing:** Rollen, Aktivierung, feste Adhäsion und Diapedese sind die Schritte der Extravasation von Immunzellen. Selektine und ihre Liganden, Chemokine und Integrine leiten sie dabei (jeweils rot hervorgehoben)

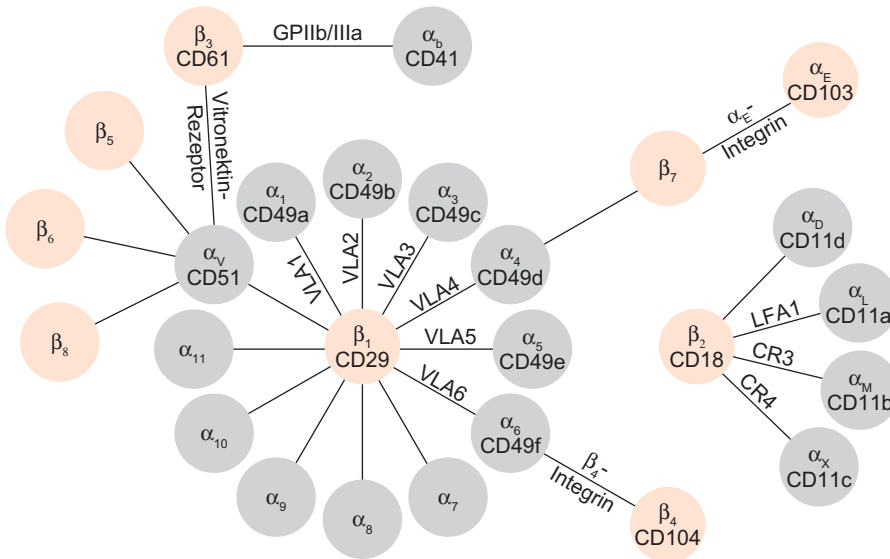


Abb. 10.13 Die 24 bekannten Integrine bestehen jeweils aus einer von 18 α -Ketten und einer von acht β -Ketten. Sie vermitteln den Kontakt zwischen Zellen und die Adhäsion von Zellen an extrazelluläre Matrixproteine. Anhand ihrer CD-Nummern lassen sich für die Integrine mit bekannter Funktion im Immunsystem die exprimierenden Zelltypen, ihre Liganden und ihre Funktionen ermitteln (Beispiele in F&Z 2)

10

von Immunzellen kann nur erfolgen, wenn Immunzelle und Endothel sequenziell die passenden Selektine/Selektinliganden (erste Ziffer der Postleitzahl), Chemokine/Chemokinrezeptoren (zweite Ziffer der Postleitzahl) und Integrine/Integrinliganden (dritte Ziffer der Postleitzahl) aufweisen. Ein Beispiel: Naive T-Zellen exprimieren L-Selektin (CD62L) in hoher Dichte auf ihrer Oberfläche. Dessen Ligand PNAD (*peripheral node addressin*) findet sich nur auf den HEV der Lymphknoten. Die T-Zellen werden dort gebremst und rollen auf dem kubischen Epithel entlang. Da sie auch CCR7-Chemokinrezeptoren besitzen, erhalten sie dort Aktivierungssignale durch die Chemokine CCL21, das von HEV konstitutiv exprimiert wird, und CCL19, das von anderen Lymphknotenzellen stammt und zu den HEV transportiert wird. Dadurch wird die Konformation des Integrins LFA1 (CD11a/CD18) auf den T-Zellen verändert, und eine hoch affine Interaktion mit dessen Liganden

ICAM1³ und ICAM2 arretiert die T-Zellen auf den HEV. Es folgt die Diapedese in das T-Zell-Areal des Lymphknotens.

Die Expression aller genannten Molekülfamilien wird auf Immun- und Endothelzellen differenziell reguliert. Bei einer Entzündung zum Beispiel induzieren inflammatorische Zytokine Adhäsionsmoleküle und Chemokine auf Endothelzellen, so dass mehr Zellen aus dem Blut in den Entzündungsherd rekrutiert werden.

10.3.3 Treffen im Gewimmel

Damit eine Antikörperantwort angestoßen wird, müssen spezifische T- und B-Zellen zusammen auf ihr Antigen treffen. Dies ist nicht trivial, wenn man weiß, dass nur etwa

3 ICAM: *intercellular adhesion molecule*.

eine von 10^5 naiven T-Zellen ein bestimmtes antigenes Peptid epitop (natürlich präsentiert auf dem passenden MHC-Molekül) binden kann. Die Lösung liegt in der Organisation der Prozesse in den **sekundären lymphatischen Organen**. Diese sind die „Konferenzräume“ des Immunsystems und werden von naiven T- und B-Zellen regelmäßig aufgesucht. Dorthin transportieren auch dendritische Zellen Antigene aus den Geweben, um sie den T-Zellen zu präsentieren. In den B-Zell-Follikeln halten follikuläre dendritische Zellen lösliches Antigen bzw. Immunkomplexe für die B-Zellen fest.

Nehmen wir als Beispiel einen Lymphknoten. Die antigenbeladenen **dendritischen Zellen** migrieren dorthin mit dem Lymphstrom, während die naiven T-Zellen und B-Zellen durch die HEV aus dem Blut hineingelangen. Sie alle werden dabei durch Signale über den Chemokinrezeptor **CCR7** geleitet. **Naive B-Zellen** exprimieren außerdem **CXCR5** und folgen deshalb im Lymphknoten einem **CXCL13**-Gradienten in die B-Zell-Follikel. Denn dort wird dieses Chemokin von Stromazellen sezerniert. Innerhalb der B-Zell-Follikel bewegen sich die B-Zellen ungerichtet und tasten die follikulären dendritischen Zellen ab. Stoßen sie dabei auf ihr Antigen, werden sie aktiviert, nehmen es auf und prozessieren es zur Präsentation für T-Zellen. Gleichzeitig erhöhen sie die Expression von **CCR7**, dessen Liganden **CCL19** und **CCL21** besonders hohe Konzentrationen in den T-Zell-Arealen erreichen. Die B-Zellen setzen sich nun in Richtung auf die T-Zell-Areale in Bewegung. **Naive T-Zellen** exprimieren kein **CXCR5** und bleiben deshalb in den T-Zell-Arealen, die auch von den dendritischen Zellen angesteuert werden. Dort wandern die T-Zellen ungerichtet umher und treten dabei nacheinander kurz in Kontakt mit vielen dendritischen Zellen, die sie nach dem passenden Antigen absuchen. Sobald sie ihr Antigen erkannt haben, intensivieren die T-Zellen den Kontakt mit der dendritischen Zelle und adhären kurzzeitig. Sie teilen und differenzieren sich nun und exprimieren

vorübergehend **CXCR5**, um sich in Richtung auf die B-Zell-Follikel in Gang zu setzen. In der Randzone der B-Zell-Follikel treffen sich nun die antigenerfahrenen T- und B-Zellen. Handelt es sich um dasselbe Antigen, wird die **B-Zelle** auf ihrer Oberfläche die passenden T-Zell-Epitope exprimieren und die T-Zelle zur Hilfe stimulieren (► Abschn. 6.1.6.2). Eine **Keimzentrumsreaktion** kommt in Gang (► Abschn. 6.1.6.3). Lymphozyten, welche ihr Antigen nicht finden, verlassen den Lymphknoten nach einiger Zeit durch das efferente Lymphgefäß. Bei einer Entzündung allerdings wird ihnen dieser Ausgang einige Stunden versperrt, während sich der Zustrom von Zellen durch die **HEV** vervielfacht. Dies erhöht die Chance, dass Lymphozyten mit Spezifität für das entzündungsauslösende Antigen dieses tatsächlich im drainierenden Lymphknoten finden. Der Lymphknoten schwillt dabei an. Einige Tage später kommt es zu einem vermehrten Ausstrom von Lymphozyten aus den Lymphknoten ins Blut: Die inzwischen differenzierten antigenspezifischen Effektorzellen schwärmen auf der Suche nach ihrem Antigen in die Gewebe aus.

10.4 Neuroimmunoendokrine Regelkreise

Die Zellen des Zentralnervensystems (ZNS) und des Immunsystems kommunizieren über Zytokine und Neuropeptide sowie entsprechende Rezeptoren miteinander. So ist schon seit mehreren Jahrzehnten bekannt, dass IL1 Fieber erzeugen kann, weshalb es zuerst als endogenes Pyrogen bezeichnet wurde. Wie funktioniert das?

Sensorische Nervenfasern des *Nervus vagus* besitzen offenbar Zytokinrezeptoren und melden lokale Entzündungen nach Verletzung oder Erregerinvasion ins ZNS. Auch Immunzellen können je nach Erregertyp oder Antigen Hormone wie Endorphine, ACTH, CRF oder z. B. TSH synthetisieren. Sie stellen damit offenbar einen „**sechsten Sinn**“ dar, denn sie transformieren das Erkannte in eine

Tab. 10.5 Neuroimmunoendokrine Regelkreise: Nach Meldung einer Entzündung aus der Peripherie werden zwei anti-inflammatorische Regelkreise eingeschaltet

Autonomes Nervensystem (Sympathikus, Parasympathikus)	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Nerval Reflexartig schnell kurzzeitig	Humoral Langsamer, längerfristig
Anti-inflammatorisch	Anti-inflammatorisch
Lokal wirkend: Acetylcholin Nikotin Adrenalin Noradrenalin	Systemisch wirkend: Glukokortikoide

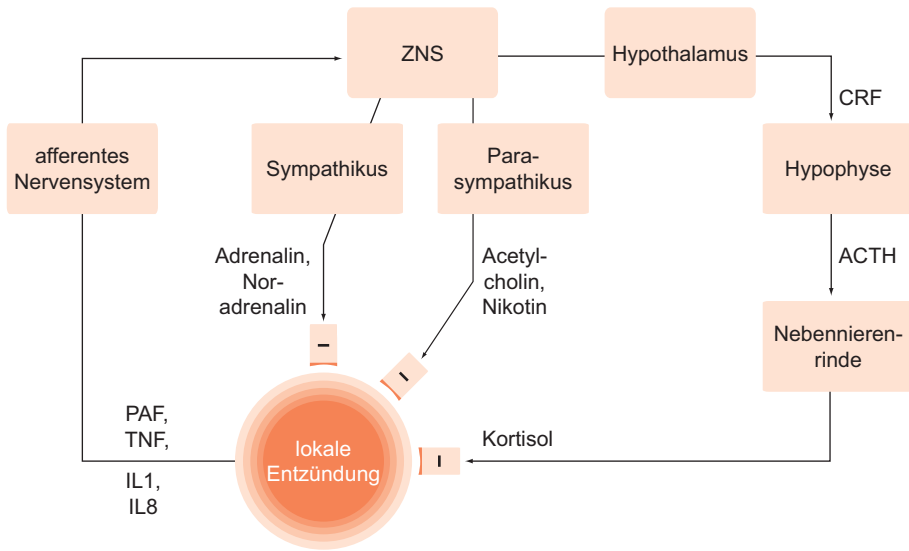
differenzielle Hormonproduktion. Es ist noch nicht völlig aufgeklärt, wie diese differenzierten Informationen ins Gehirn gelangen. Im ZNS befinden sich viele neuronale Loci und Nuclei, die Zytokinrezeptoren exprimieren. IL1 oder TNF α können von Zellen im ZNS (z. B. Mikroglia) synthetisiert werden, gelangen aber auch aus der Peripherie bei systemischen (überschießenden) Entzündungen über Transporter durch die Blut-Hirn-Schranke direkt ins ZNS.

Die Reaktionen des ZNS auf Entzündungsinformationen werden prinzipiell auf zwei Wegen gebahnt (Tab. 10.5). Die somatotope Organisation des ZNS führt dazu, dass bei selektiver Aktivierung bestimmter Areale (z. B. *Area postrema*), Nuclei (*Nucleus paraventricularis* oder *Nucleus tractus solitarius*) oder Loci (*Locus caeruleus*) durch afferente Nervenbahnen auch die schnelle efferente Antwort diskret und lokal bleibt. Der **Parasympathikus**, dessen efferenter Vagusnerv Milz, Leber, Darm, Niere, Herz oder zum Beispiel die Lunge erreicht, schüttet dann **Acetylcholin** aus. Der **Sympathikus** wirkt über **Adrenalin** oder **Noradrenalin**. Eine Wirkung auf das Immunsystem setzt natürlich voraus, dass Immunzellen Rezeptoren für diese Neurotransmitter besitzen. Dies ist der Fall: Gewebemakrophagen zum Beispiel exprimieren **nikotinerge Acetylcholinrezeptoren** bzw. **β -adrenerge** Rezeptorstrukturen. Beide Systeme, Sympathikus und Parasympathikus, induzieren in den Zielzellen vor Ort eine **anti-inflammatorische** Reaktion, indem sie

zum Beispiel IL10 hochregulieren und die TNF α -Produktion supprimieren. Das autonome NS reguliert die lokale Immunantwort sozusagen in *realtime* ebenso reflexartig, wie es zum Beispiel die Herzfrequenz kontrolliert. Es ist wichtig, dass die neuronale Regulation **sehr schnell** und nur **kurzzeitig** wirkt (Abb. 10.14). Dieses *fine tuning* verhindert kontinuierlich überschießende, systemische Auswirkungen einer lokalen Entzündungsantwort, ohne bei Persistenz der Aktivatoren (z. B. Infektion oder Tumor) den erforderlichen regulären Ablauf einer Immunantwort abzuwürgen.

Etwas langsamer, aber auch langfristiger, wirkt die Aktivierung der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse (**HPA-Achse**⁴). Die Aktivierung hypothalamischer Kerne induziert eine humorale Antwort, die in drei Stufen abläuft und demzufolge mehrfach gegenreguliert werden kann (Abb. 10.14): Die Freisetzung von *corticotropin-releasing factor* (CRF) stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur Produktion von *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), das die Nebennierenrinde zur Glukokortikoidausschüttung stimuliert. Glukokortikoide wirken ebenfalls anti-inflammatorisch, d. h. **immunsuppressiv**. Diese neuroendokrine anti-inflammatorische Schiene wirkt systemisch, der Anstieg von **Cortisol** ist im Serum messbar.

4 HPA: *hypothalamus pituitary adrenal* (axis), Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(-Achse).



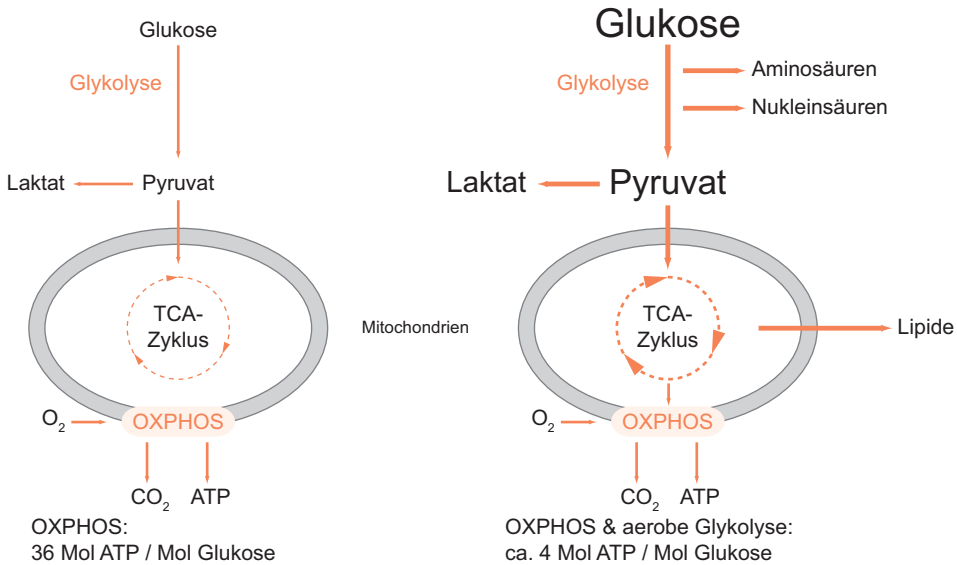
■ **Abb. 10.14** Prompte kurzfristige nervale und längerfristige humorale anti-inflammatorische Regelkreise kontrollieren die Stärke einer peripheren Entzündung

Die kontrollierende Gegenregulation durch das neuroendokrine System ist sehr wichtig, denn intrinsische immunologische Regelkreise, zum Beispiel über regulatorische T-Zellen, können Tage benötigen, bis sie angeschaltet sind. Natürlich können diese Regelkreise zwischen Immunsystem und Neuroendokrinium auch in pathophysiologischen Zusammenhängen zur Geltung kommen, z. B. bei der septischen Immunparalyse (► Abschn. 18.1) oder bei peripherer Immunsuppression nach Schlaganfällen. Aber auch chronische Stressexposition führt zur Überaktivierung der HPA-Achse, die auch „Stressachse“ genannt wird. Die Folgen sind periphere Immunsuppression und z. B. erhöhte Infektneigung.

Inzwischen liefert die Kenntnis des cholinergen anti-inflammatorischen Regelkreises Ansatzpunkte, die Wirkungen von nicht-steroidalen, anti-inflammatorischen Medikamenten (Aspirin, Indomethacin, Ibuprofen),

Akupunktur, psychischem Stress, Immun-konditionierung, Biofeedback oder Meditation und Hypnose einer molekularen Analyse zuzuführen. Darauf kann hier nicht weiter eingegangen werden.

Die vielfältigen von Immunzellen sezernierten Neuropeptide beeinflussen natürlich auch die Qualität von lokalen Immunreaktionen, indem sie z. B. anti-inflammatorisch wirken und damit bei Toleranz und Autoimmunität wichtig sind. So hemmen α MSH und VIP (vasoaktives intestinales Peptid) die T-Zellproliferation und die Synthese von $\text{TNF}\alpha$, IL1, IL6 oder IL12. So stimulieren sie die Entwicklung von regulatorischen T-Zellen und die IL10-Produktion. Diese lange verborgen gebliebenen Funktionen sind ein weiterer Beleg für die Vernetzung von Nervensystem und Immunsystem, deren beider Stärke die Erkennung von Gefahr und die Sofortreaktion sind.



■ Abb. 10.15 Der Metabolismus ruhender (links) und aktivierter (rechts) Immunzellen

10.5 Immunsystem und Metabolismus

Die dramatisch wechselnden metabolischen Anforderungen an einzelne Immunzellen lassen sich gut am Beispiel der T- und B-Zellen beschreiben. Haben naive, ruhende Lymphozyten einen Durchmesser von ca. 10 µm, verdoppeln sie diesen bei Antigenerkennung und Aktivierung innerhalb weniger Stunden, wodurch sich ihr Volumen verachtfacht! Es folgt eine Phase schneller Zellteilungen. Der Bedarf an neu synthetisierten Nukleotiden, Lipiden und Aminosäuren kann nur durch intensive anabole Stoffwechsellleistungen gedeckt werden, die natürlich auch viel Energie in Form von ATP brauchen.

Ruhende Immunzellen decken ihren Energiebedarf vor allem durch den Abbau von Glukose und Lipiden in wechselnden Anteilen. Die Glukose wird durch Glykolyse in den Trikarbonsäurezyklus (TCA⁵-Zyklus)

eingeschleust, die Lipide durch Lipidoxidation. Der TCA-Zyklus läuft in den Mitochondrien ab und stellt Substrate für die Atmungskette bereit, die in der inneren Mitochondrienmembran durch oxidative Phosphorylierung ATP erzeugt, die Energieversorgung der Zellen. Sauerstoff wird verbraucht, CO₂ erzeugt, und insgesamt gewinnt die Zelle etwa 36 Moleküle ATP aus einem Molekül Glukose (■ Abb. 10.15, links).

Aktivierte Lymphozyten erhöhen ihre Glukoseaufnahme drastisch, indem sie den Glukosetransporter GLUT-1 heraufregulieren. Sie setzen erheblich mehr Glukose um als in Ruhe und steigern insgesamt ihre ATP-Gewinnung. Dabei sinkt aber der Anteil der aufgenommenen Glukose, die für die ATP-Erzeugung genutzt wird, beinahe um den Faktor 10, während der größere Anteil für den Aufbau von Zellmolekülen eingesetzt wird. Aus einem Molekül Glukose gewinnt die aktive Zelle nun etwa vier Moleküle ATP. Dieses wird vor allem für die Synthese von Biomolekülen benötigt, von Nukleotiden, Lipiden und (nicht essenziellen) Aminosäuren, deren

5 TCA: tricarbonsäure.

Ausgangssubstanzen ebenfalls aus der Glykolyse und dem TCA-Zyklus stammen. Als Nebenprodukt entstehen große Mengen Laktat (■ Abb. 10.15, rechts). Diese Stoffwechsellage wachstumsaktiver Zellen nennt man aerobe Glykolyse oder nach ihrem Entdecker auch „Warburg-Effekt“. Otto Warburg beobachtete das Phänomen bei Tumorzellen, die in dieser Hinsicht Eigenschaften mit aktivierten Lymphozyten teilen. Er war erstaunt, dass diese Zellen auch bei ausreichendem Sauerstoffangebot Glukose in großem Maßstab zu Laktat fermentieren und eine relativ geringe ATP-Ausbeute erzielen – bisher war eine solche Stoffwechsellage nur als anaerobe „Notreaktion“ unter Sauerstoffmangel bekannt – und vermutete einen Defekt der mitochondrialen Atmungskette. Diese Vermutung bestätigte sich jedoch nicht, sondern die relative ATP-Abnahme ist durch den Fluss von Glukosemetaboliten in den Aufbau der Zellbestandteile begründet. Bezogen auf die Einzelzelle ist die ATP-Produktion bei der aeroben Glykolyse hingegen gesteigert.

Die Reprogrammierung des Zellmetabolismus bei Aktivierung und Inaktivierung wird durch Regulatoren gesteuert, z. B. durch Transkriptionsregulation von metabolischen Schlüsselenzymen. PI3-Kinase und *mammalian target of rapamycin* (mTOR) charakterisieren die Stoffwechsellage schnell wachsender Zellen, während AMP-Kinase (AMPK) den Metabolismus von naiven Lymphozyten und Tregs bestimmt. Die beiden metabolischen „Großwetterlagen“, Inflammation – PI3-Kinase und mTOR einerseits und Anti-Inflammation – AMPK andererseits, lassen Raum für Variationen, und die verschiedenen Lymphozyten-Subpopulationen haben innerhalb dieses Rahmens ein jeweils charakteristisches Stoffwechselprofil.

Das metabolische Programm der Immunzellen ist in den Metabolismus des Gesamtorganismus eingebettet. Die Zellen reagieren auf das lokale metabolische Milieu und wirken auf die Stoffwechsellage des Organismus zurück. Bei einer systemischen **Entzündung** stellt der Gesamtstoffwechsel mehr Glukose und freie Fettsäuren bereit, die von den aktivierten Immunzellen genutzt werden. Dies ist bei **Hunger** nicht ausreichend möglich, so dass Mangelernährung Immundefizienz zur Folge hat. Bei **Übergewicht** ist vor allem im Fettgewebe das Angebot an freien Fettsäuren stark erhöht. Dies bahnt pro-inflammatorische Immunreaktionen, die ihrerseits wieder den Stoffwechsel beeinflussen, so dass Übergewicht häufig von geringgradiger Entzündung und Insulinresistenz begleitet wird. Das metabolische und das immunologische Gleichgewicht werden verschoben, so dass im Fettgewebe, das bei schlanken Personen von anti-inflammatorischen Zellen und Prozessen dominiert wird, nun zunehmend pro-inflammatorisch aktive Immunzellen zu beobachten sind. Entzündung und Insulinresistenz schaden langfristig der Gesundheit, und Übergewicht erhöht das Risiko von Diabetes Typ 2, Atherosklerose und Autoimmunkrankheiten. Im Gegensatz zur pro-entzündlichen Stoffwechsellage bei Übergewicht ist das Nahrungsangebot in **Tumoren** oftmals stark limitiert. Die Immunzellen werden dadurch auf einen anti-entzündlichen Phänotyp umprogrammiert, und viele Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) funktionieren als Tregs. Es liegt auf der Hand, dass dies sich negativ auf die immunologische Tumorbewehr auswirkt.

MEMO-BOX Immunregulation

Immunologische Effektormodule

1. In der Homöostase dominieren anti-inflammatorische Immunfunktionen (Effektormodul Typ 4).
2. Die Erhaltung der Integrität des Organismus in seiner komplexen mikrobiellen Umwelt erfordert Immunreaktionen unterschiedlicher Qualität. Sie werden in inflammatorischen Effektormodulen organisiert.
3. Mit Typ 1-Inflammation werden die intrazellulären Kompartimente kontrolliert, sowohl intrazelluläre Vesikel als auch das Zytoplasma.
4. Typ 2-Inflammationen richtet das Immunsystem gegen Würmer.
5. Die Inflammation vom Typ 3 wirkt optimal gegen extrazelluläre Bakterien und Pilze.

Die Organisation der Effektormodule

6. Immunzellen kommunizieren miteinander und mit anderen Zellen in ihrer Umgebung durch Zell-Zell-Kontakte und lösliche Faktoren.
7. Zytokine, Chemokine, Antikörper, Komplement und Hormone beeinflussen über entsprechende Rezeptoren Genexpressionen und damit Zellfunktionen aktivierter Immunzellen.
8. Dendritische Zellen bestimmen während der Antigenpräsentation die Qualität der Immunantwort. Sie initiieren immunologische Effektormodule.
9. Spezialisierte T-Effektorzellen steuern die immunologischen Effektormodule. T_H1 -Zellen orchestrieren Inflamationsprozesse vom Typ 1; T_H2 -Zellen koordinieren die Typ 2-Inflammation; T_H17 -Zellen bestimmen Typ 3-Inflammationen, und das anti-inflammatorische Effektormodul Typ 4 steht unter der Kontrolle von Tregs.

Homing – Extravasation von Immunzellen

10. Die Zellen des Immunsystems sind immer in Bewegung.
11. Mit *homing* bezeichnet man die Emigration von Zellen aus den Gefäßen in bestimmte Gewebe und das Verbleiben an der richtigen „Adresse“.
12. *Homing* wird durch die sequenzielle Interaktion von drei Typen von Rezeptor/Liganden-Paaren auf Immunzellen und Gefäßendothelien bewirkt: Selektinen, Chemokinen und Integrinen und ihren jeweiligen Rezeptoren.

Homing – Antigenspezifische Interaktion von T- und B-Zellen im Lymphknoten

13. Naive T-Zellen erkennen ihr Antigen auf DCs in den T-Zell-Arealen des Lymphknotens. Sie werden dadurch aktiviert und migrieren zu den Rändern des B-Zell-Follikels.
14. Naive B-Zellen finden ihr Antigen auf den follikulären DCs im B-Zell-Follikel. Sie nehmen es auf, prozessieren es und migrieren in Richtung auf die T-Zell-Zone.
15. An der Grenze zwischen T-Zell-Areal und B-Zell-Follikel treffen sich die aktivierten T- und B-Zellen. Wenn die B-Zellen den T-Zellen ihr Epitop präsentieren können, leisten diese ihnen T-Zell-Hilfe (kognate⁶ Interaktion von B- und T-Zelle). Eine Keimzentrumsreaktion kommt in Gang.

Koordination des Immunsystems mit dem neuroendokrinen System

16. Das autonome Nervensystem kontrolliert eine lokale Immunantwort durch ein anti-inflammatorisches impulsartiges lokales *fine tuning* (Sympathikus → Adrenalin, Parasympathikus → Acetylcholin).
17. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse supprimiert humoral (CRF → ACTH → Glukokortikoide) und wirkt langfristig sowie systemisch.

6 Kognat: dasselbe Antigen betreffend.

Immunmetabolismus

18. Immunzellen re-programmieren ihren Stoffwechsel, um ihren stark wechselnden metabolischen Anforderungen gerecht zu werden.
19. Während ruhende Zellen ihre Energie vor allem durch oxidative Phosphorylierung gewinnen, ist dies bei aktivierten Zellen die aerobe Glykolyse. Dabei entstehen auch die Ausgangsverbindungen für den Aufbau der benötigten Biomoleküle: Nukleotide, Lipide und Aminosäuren. Der Glukoseverbrauch ist stark gesteigert.
20. Oxidative Phosphorylierung charakterisiert den anti-inflammatorischen, aerobe Glykolyse den pro-inflammatorischen Metabolismus.
21. Der Metabolismus der Immunzellen ist in den Gesamtmetabolismus des Organismus eingebunden.

Was passiert an den Grenzflächen?

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

Knapp zwei Quadratmeter der Körperoberfläche bestehen aus Haut, der weitaus größte Teil aber aus Schleimhäuten. Die Schleimhäute kleiden die Atemwege, den Gastrointestinaltrakt, den Urogenitaltrakt und die Drüsenausführungsgänge aus, z. B. Speicheldrüsen, Tränendrüsen und Milchdrüsen. Haut und Schleimhäute stehen in direktem Kontakt mit der Außenwelt und sind teilweise sehr dicht mit Mikroorganismen besiedelt. Mit ihnen setzt sich das Immunsystem ständig auseinander und investiert dafür erhebliche Ressourcen (■ Tab. 11.1). Ein dichtes Netzwerk dendritischer Zellen und anderer spezialisierter *Sentinels* verfolgt das antigene Geschehen an den Grenzflächen und steuert die lokale Immunantwort. Bei Verletzungen schlagen diese Zellen sofort Alarm, ebenfalls, wenn Erreger oder Fremdantigene eindringen.

Im Folgenden werden Darm und Haut näher erläutert. Sie haben viele Gemeinsamkeiten, bilden aber auch einen interessanten Kontrast, der illustriert, wie stark die Immunantwort durch die lokalen Gegebenheiten geprägt wird. Wir sprechen von der Kompartimentierung des Immunsystems und regionalen Immunantworten. Beide Grenzorgane müssen zwei Aufgaben miteinander in Einklang bringen: Toleranz gegenüber dem Mikrobiom, der bunten mikrobiellen Gemeinschaft, mit der sie besiedelt sind, und Abwehrbereitschaft, sobald pathogene Erreger

in den Organismus eindringen. Beim Darm kommt noch die Aufgabe hinzu, Nährstoffe zu absorbieren, die ebenfalls toleriert werden müssen. Seit langem wissen Immunologen, dass Antigene, die durch die Haut eindringen, starke inflammatorische Immunreaktionen auslösen, während Kontakt mit den Schleimhäuten bevorzugt zu Toleranz, also einer anti-inflammatorischen Reaktionslage führt.

Ein kurzes Wort zu den Schleimhäuten der Atemwege: In den Lungenalveolen findet der Gasaustausch statt. Da die Atemgase die Strecke zwischen dem Alveolarlumen und dem Blutgefäßsystem durch Diffusion überwinden müssen, ein sehr langsamer Prozess, beeinträchtigt jede Verlängerung dieser Strecke die Organfunktion. Deshalb sind inflammatorische Immunreaktionen mit den begleitenden Ödemen und Infiltraten bei Lungeninfektionen ein zweischneidiges Schwert.

Die Besiedlung mit Mikroorganismen wird in der Lunge minimiert, und eingeatmete Partikel auf einer Schleimschicht der oberen Atemwege festgehalten und durch die Zilienbewegung des Epithels in Richtung Rachen hinaus transportiert (► Abschn. 1.3.1).

■ Tab. 11.1 Zahl der Lymphozyten in verschiedenen Organen des Menschen

Milz	70×10^9
Lymphknoten	200×10^9
Knochenmark	50×10^9
Blut	10×10^9
Haut	20×10^9
Darm	50×10^9
Leber	10×10^9
Lunge	30×10^9

11.1 Das mukosale Immunsystem

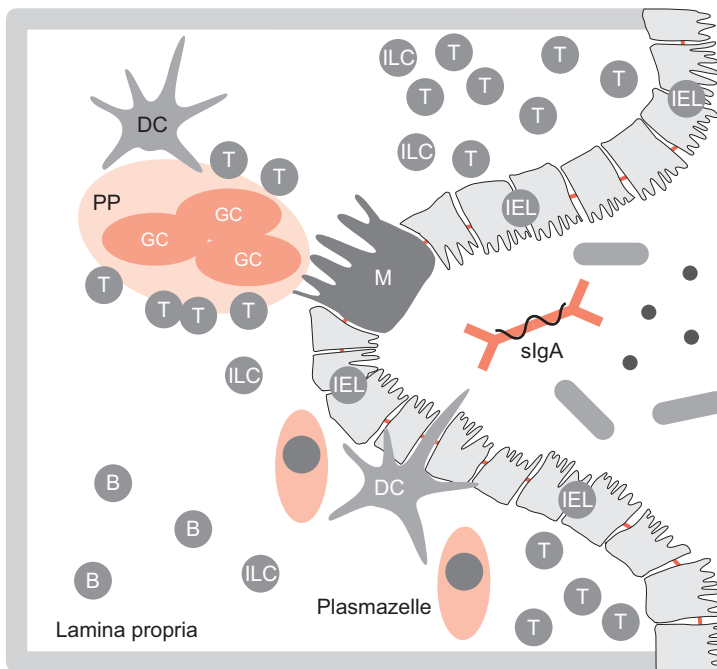
Die meisten Schleimhautoberflächen sind dünne, einlagige Epithelzellschichten und fungieren als permeable Barrieren, da sie den Gasaustausch (Lunge), die Nahrungsresorption (Darm) und sensorische Funktionen (Auge, Nase, Mund) zu erfüllen haben. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die meisten Infektionserreger über die Schleimhäute in den Organismus eindringen. Jede Schleimhaut besitzt ein spezielles Kompartiment assoziierter lymphatischer Gewebe, zum Beispiel das **bronchusassoziierte (bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)** und das **darmassoziierte (gut-associated lymphoid tissue, GALT)**. Im Folgenden soll die Schleimhautimmunität beispielhaft am Darm beschrieben werden.

11.1.1 Wie ist der Darm aufgebaut?

Die **Darmschleimhaut** besteht aus Falten (Plicae), Fältchen (Villi) und Mikrovilli. Daraus resultiert im Dünndarm eine Gesamtoberfläche von ca. 200 m². Die Epithelzellen (Enterozyten) sind untereinander mit *tight junctions* (bestehend aus Okkludinen) verbunden, wodurch ein dichter Verschluss garantiert wird (■ Abb. 11.1). Das Schleimhautepithel ist ein hoch proliferatives Gewebe mit einem hohen Turnover. Zytostatika und Bestrahlungen haben deshalb auch vor allem Nebenwirkungen am Darm. Auch Durchblutungsstörungen haben hier verheerende Auswirkungen. Das Reparaturpotenzial ist aber beträchtlich. Am Kryptengrund zwischen

den Villi sitzen Stammzellen, die sofort für Nachschub an Epithelzellen sorgen und die Villi „von Grund auf“ mit einer neuen Grenzschicht versehen.

Das einschichtige Epithel des Darms besteht aus Enterozyten, Becherzellen, Paneth-Zellen und M-Zellen. Sie gehören konstitutiv zum Immunsystem des Darms. Die mit Mikrovilli besetzten **Enterozyten** bilden das resorptive Darmepithel. Sie sind von einer dicken von den **Becherzellen** sezernierten Mukusschicht überzogen. In den Krypten befinden sich **Paneth-Zellen**, welche große Mengen von AMPs in den Schleim abgeben. Außerdem gibt es Epithelzellen ohne Mikrovilli, die aber eine basolaterale mikro-(M-) gefaltete Struktur haben, die **M-Zellen**. Sie produzieren keinen Schleim und sind nicht



■ **Abb. 11.1 Grenzschicherung im Darm.** Die Epithelzellen des Darms sind durch *tight junctions* verbunden. Trotzdem können die mukosalen DCs mit ihren Fortsätzen sogar das Darmlumen eruieren. In und unter der Schleimhaut finden sich wesentlich mehr Immunzellen als hier abgebildet. Viele der T-Zellen sind NKT-Zellen. Unterhalb der M-Zellen (M) liegen organisierte lymphoide Strukturen, die Peyerschen Plaques (PPs)
 B: B-Zelle; GC: Keimzentrum (*germinal center*); IEL: intra-epithelialer Lymphozyt; ILC: innate lymphoide Zelle;
 M: M-Zelle; PP: Peyerscher Plaque; slgA: sekretorisches IgA; T: T-Zelle

von einer Glykokalyx überzogen. Sie können endozytieren oder phagozytieren, transportieren das aufgenommene Material in Vesikeln zur Basalmembran und entlassen es in den Extrazellularraum (Transzytose). In diesem Gewebe unterhalb der Schleimhaut, der Lamina propria, befinden sich zahlreiche DCs und projizieren ihre Fortsätze bis in das Darmlumen. Dabei bilden sie *tight junctions* mit den benachbarten Epithelzellen aus, so dass die Barrierefunktion der Darmschleimhaut nicht gestört wird (■ Abb. 11.1).

Zwischen den Epithelzellen findet man zahlreiche intra-epitheliale Lymphozyten, vor allem CD8⁺-αβ-T-Zellen, γδ-T-Zellen (beim Menschen etwa 10 % der T-Zellen) und iNKT-Zellen. Auch in der Lamina propria erkennt man bereits im Grundzustand viele Immunzellen, unter anderen ILCs aller Typen, MAITs und CD4⁺-T-Zellen, darunter viele T_H17-Zellen und Tregs. Doch gibt es im GALT auch strukturiertes lymphatisches Gewebe, dessen Aufbau Lymphknoten ohne Kapsel ähneln: **Peyersche Plaques**, die sich direkt unterhalb des Epithels befinden und nur durch M-Zellen vom Darmlumen räumlich getrennt sind, und isolierte Lymphfollikel in der Lamina propria (■ Abb. 11.1). Schließlich umfasst das GALT auch ca. 100 mesenteriale Lymphknoten, die den Darm drainieren.

11.1.2 Sekretorisches IgA – eine leise Waffe

Die Mehrzahl aller Plasmazellen befindet sich im Darm, wo sie täglich etwa 2 g IgA in das Lumen sezernieren. Tregs und Stromazellen produzieren TGFβ, welcher bei B-Zellen einen Klassenwechsel zum IgA induziert, ebenso wie die zahlreichen T_H17 Zellen im mukosalen Immunsystem. Allerdings ist für die Produktion des sekretorischen IgA eine spezialisierte Plasmazelle erforderlich, die IgA-Dimere sezerniert, welche durch eine J-Kette zusammengehalten werden. Polymeres IgA wird dann von einem dafür spezifischen Fc-Rezeptor, dem Poly-Ig-R (■ Tab. 10.1),

auf der basolateralen Seite der Epithelzellen gebunden und durch die Zelle hindurch auf deren apikale Oberfläche geschleust (■ Abb. 5.12). Dort wird das IgA durch proteolytische Spaltung dieses Rezeptors in das Lumen freigesetzt. Das sekretorische IgA (sIgA) besitzt deshalb noch einen Rest dieses Poly-Ig-R, die so genannte sekretorische Komponente. Auch für die B-Zellen gilt das Prinzip, dass eine lokale Immunreaktion zu einer systemischen Sekretion von spezifischem sIgA auf allen Schleimhäuten des Organismus führt.

Die Wirkung des sIgA erschöpft sich in Neutralisation (■ Abb. 5.8), die jedoch effektiv z. B. vor eindringenden Viren schützt. Luminale sIgA im Darmschleim verhindert auch die Translokation kommensaler Bakterien durch die Epithelschicht in den Organismus. Da durch IgA kein Komplement aktiviert werden kann, gibt es auch keine Entzündungsreaktion. Diese „Einschränkung“ ist von herausragender Bedeutung für die Erhaltung einer geschlossenen Epithelzellbarriere, die durch eine Entzündung gefährdet wäre. Kürzlich wurde beschrieben, dass sIgA-Moleküle Antigene nicht nur neutralisieren können, sondern auch bereits eingedrungene Antigene „lautlos“ wieder nach außen befördern. Denn der Poly-Ig-R transportiert auch Immunkomplexe aus IgA und nicht degradiertem Antigen aus der Lamina propria ins apikale Darmlumen zurück (■ Abb. 5.12).

Im Darm kommen zahlreiche ILCs und T-Zellen, darunter Tregs, T_H17-Zellen und in geringerer Zahl auch T_H1- und T_H2-Zellen vor. Insgesamt dominieren anti-inflammatorische Effektorfunktionen. Dazu tragen die DCs des Darms bei, die **Vitamin A** aus der Nahrung zu Retinsäure¹ verstoffwechseln können. Diese Substanz hat zwei Wirkungen auf naive Zellen des adaptiven Immunsystems: Sie begünstigt die Differenzierung zu Tregs und induziert Oberflächenrezeptoren für das *Homing* in die Schleimhäute. Außerdem haben die den-

1 Retinsäure: *retinoic acid*.

dritischen Zellen des Darms einen unreifen Phänotyp, wenn sie den T-Zellen die aufgenommenen Antigene präsentieren. Sie produzieren u. a. IL10, aber kein IL12, was die anti-inflammatorische Qualität der spezifischen T-Zell-Antwort vertieft. Wichtig sind auch die Darmbakterien, welche ansonsten unverdauliche Zellulose enzymatisch zerlegen und dabei kurzkettige Fettsäuren (*short chain fatty acids*, **SCFA**) produzieren, Acetat, Propionat und Butyrat. Diese begünstigen die Entwicklung von Tregs. Schließlich nehmen auch die Darmepithelzellen durch die Sekretion von TSLP Einfluss auf die Qualität der T-Zell-Antwort.

11.1.3 Orale Nahrungsmitteltoleranz

Obwohl wir einer großen Vielfalt von Nahrungsmittelantigenen ausgesetzt sind, reagieren wir darauf nicht mit einer spezifischen sIgA-Antwort. Dies steht auf den ersten Blick im Widerspruch zum vorherigen Abschnitt, in dem die Generierung einer spezifischen sIgA-Antwort gegenüber Bakterien beschrieben wurde. Nährstoffe wie Proteine, Lipide oder Zuckerstrukturen werden von Enterozyten aufgenommen und in einem physiologischen Transportprogramm zur Basalmembran weitergeleitet, wo sich **mukosale, unreife DCs** aufhalten. Diese sind auf **Anti-Inflammation** geschaltet. Offenbar stehen sie in diesem Mikromilieu **unter dem Einfluss von Enterozyten**. Diese produzieren einen löslichen Faktor (TSLP), den sie in ganz bestimmter Konzentration kontinuierlich freisetzen und der die mukosalen DCs zu nicht inflammatorischen DCs **konditioniert**.

Epithelzellen können auch selbst Antigene präsentieren. Sie gehören zu den so genannten nicht professionellen APCs, da sie antigenpräsentierende Moleküle oder nicht klassische MHC-Klasse-II-Moleküle (► Abschn. 2.2.4) exprimieren – allerdings **ohne** das Arsenal kostimulatorischer Moleküle. Es fehlen zum Beispiel CD80 und CD86 (► Abschn. 6.1.4). Dadurch werden die spezifischen T-Helferzellen

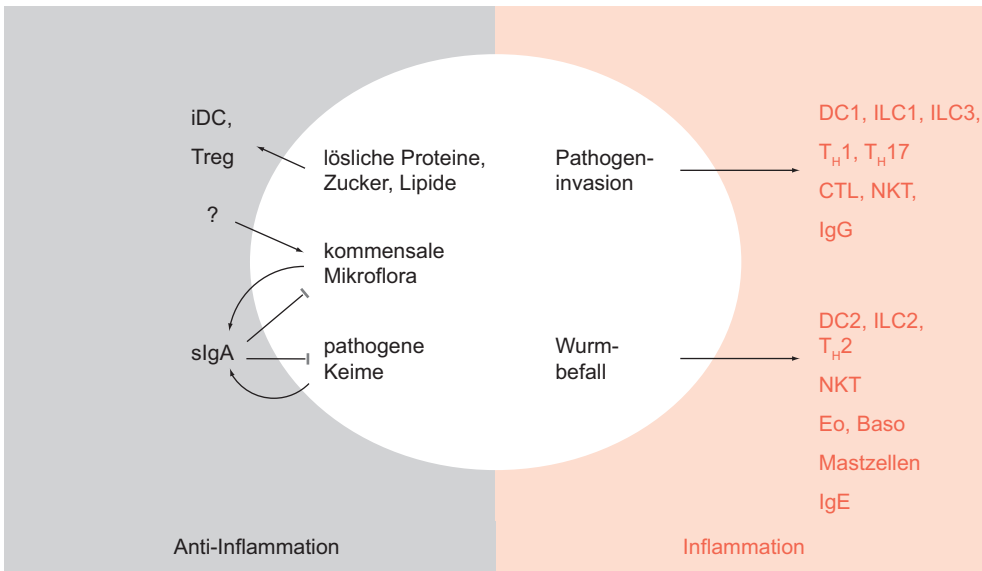
bei Antigenerkennung in **Anergie** versetzt. Unzureichende kostimulatorische Aktivität kann die spezifischen T-Zellen sogar in die **Apoptose** schicken (► Abschn. 4.6), wodurch idealerweise die entsprechenden Spezifitäten des T-Zell-Repertoires selektiv reduziert werden. Einzeldosen hoher Antigenkonzentrationen (>20 mg) verursachen im GALT **Deletion** oder **Anergie** (*high dose tolerance*). Wiederholte Anflutung niedriger Antigendosen (*low dose tolerance*) induziert regulatorische T-Zellen (Treg), d. h. eine **aktive Suppression**. Alle drei Mechanismen führen zur oralen Toleranz. Allerdings sind Anergie und aktive Suppression prinzipiell reversibel, so dass die Toleranz u. U. wieder gebrochen werden kann. Die Konsequenz sind Nahrungsmittelallergien (► Abschn. 14.4 und 16.2.1).

Lösliche Antigene können auch unter Umgehung von Phagozytose in den Kapillarstrom gelangen und über die Pfortader die Leber erreichen. Werden die Nahrungsbestandteile in die Leber geflutet, treffen sie auf **Lebersinusendothelzellen**. Auch diese präsentieren Antigene, denen sie permanent ausgesetzt sind, ohne kostimulatorische Signale und erzeugen Toleranz – ganz im Gegensatz zu den Kupffer'schen Sternzellen, die eine T_H1 -Antwort promovieren (■ Abb. 11.2).

11.1.4 Die Kontrolle des intestinalen Mikrobioms

Ein gesunder Erwachsener beherbergt schätzungsweise $200 \text{ g}^{-1} \text{ kg}$ Darmflora² in Ileum und Kolon. Darunter sind mehr als 1000 verschiedene Spezies, die insgesamt eine Zellzahl von 10^{13} – 10^{14} ausmachen. Wir brauchen diese intestinale Mikroflora zur Verdauung, aber vor allem zur Konkurrenz mit Pathogenen um Schleimhautbesiedlung und Nährstoffe. Häufige Antibiotikabehandlungen verursachen leider auch schwerwiegende

2 Die Schätzungen divergieren sehr stark.



■ **Abb. 11.2 Hopp oder topp: Die Schleimhautbarriere im Darm.** Eindringende Erreger treffen auf die systemische Immunabwehr. Nahrungsbestandteile werden „toleriert“. Werden Erreger bereits außerhalb (im Darmlumen) durch sIgA neutralisiert, wird ebenfalls eine Entzündung vermieden. Wirtsproteine, die die kommensale Flora fördern, werden postuliert

11

Verluste der physiologischen Darmflora und gesundheitliche Beeinträchtigungen bis hin zur pathogenen Fehlbesiedlung.

Das intestinale Mikrobiom stimuliert das Immunsystem. Bereits im Geburtskanal und später beim Stillen beginnen Neugeborene mit dem Aufbau ihres Mikrobioms (► Abschn. 14.4). Dieses ist divers und interindividuell sehr variabel. Werden Versuchstiere keimfrei aufgezogen (und durch Kaiserschnitt entbunden), haben sie ein unterentwickeltes GALT, ein eingeschränktes Antikörperrepertoire und erniedrigte Serumspiegel aller Ig-Klassen im adulten Leben.

Mehr als 90 % der kommensalen Mikroflora lebt strikt anaerob. Sie kolonisiert die Schleimhaut **ohne** exponentielles Wachstum und invasive Potenzen. Trotz ihrer niedrigen Virulenz erfordert allein die große Zahl der Bakterien spezialisierte Mechanismen, um ihren Lebensbereich auf das Darmlumen zu begrenzen und gleichzeitig entzündliche

Immunreaktionen zu verhindern, welche die resorptive Darmfunktion beeinträchtigen würden³.

Einerseits kommt es darauf an, den Kontakt der Mikroorganismen mit dem Darmepithel zu minimieren, um das Infektionsrisiko zu senken. Dazu dient der von den Becherzellen produzierte Schleim, der durch die Darmbewegung ständig weitertransportiert wird. Er ist imprägniert mit AMPs, die von den Paneth-Zellen in die Krypten abgegeben werden, und mit löslichem IgA (sIgA). ILC3s und T_H17-Zellen in der Lamina propria produzieren IL17 und IL22 und stimulieren die Epithelzellen zur Produktion von Mukus, AMPs und *tight junctions* sowie zur

3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind Konsequenzen einer entzündlichen Immunreaktion auf das Mikrobiom des Darms (► Abschn. 18.6).

Intensivierung des Transports von IgA auf die Schleimhautoberfläche.

Auf der anderen Seite sucht das Immunsystem den Kontakt mit den intestinalen Bakterien und setzt sich mit ihnen gezielt auseinander. M-Zellen nehmen Bakterien und freie Antigene aus dem Darmlumen auf und „reichen sie weiter“ an benachbarte DCs. DCs können Antigene mit ihren langen Fortsätzen auch direkt aus dem Darmlumen aufnehmen. In den lokalen lymphatischen Strukturen des GALT und in den mesenterialen Lymphknoten präsentieren die DCs die prozessierten antigenen Peptide den naiven T-Zellen. Diese werden aktiviert und differenzieren sich zu Effektorzellen, welche sich in die Zirkulation bewegen, um sich durch *Homing* erneut in einem mukosaassoziierten lymphoiden Gewebe (MALT) anzusiedeln (► Abschn. 10.3). Dies geschieht bevorzugt, jedoch keinesfalls ausschließlich in dem mukosalen Gewebe, durch welches die naive T-Zelle aktiviert wurde. Eine lokale Immunreaktion führt zum Schutz aller Schleimhäute, nicht zuletzt der in der Brust einer Mutter, die stillt, und beim Säugling.

Die **Homing-Signale** für das GALT werden den T-Zellen durch $\alpha_4\beta_7$ -Integrine und CCR9-Chemokinrezeptoren vermittelt. Mit den Integrinen binden die Zellen an MAd-CAM1, Adhäsionsmoleküle auf Endothelzellen der Lamina propria. Darmepithelzellen exprimieren CCL25, den Liganden für CCR9⁴, sowie einen weiteren Integrin-Liganden, das E-Cadherin (F&Z 4). Das dominante Reaktionsprofil der T-Zellen im Darm ist anti-inflammatorisch, und die adaptive Immunantwort bleibt in der Regel lokal, d. h., auf die Schleimhäute beschränkt (Schleimhautimmunität). Systemisch besteht nach wie vor Ignoranz. Humoral wird spezifisches IgA gebildet, nicht jedoch IgG (■ Abb. 10.11). Nur wenn Keime die mesenterialen Lymphknoten, die hier als Filter wirken, verlassen und sich

im Organismus ausbreiten, wird eine systemische Immunantwort induziert.

11.1.5 Die Initiierung einer systemischen Infektabwehr

Kommensale Bakterien erzeugen Toleranz, Entzündung wird im Darm nur als Notbremse bei pathogenen Keimattacken erforderlich. Das Risiko dabei ist die Störung der Epithelbarriere. Wie unterscheidet das Immunsystem zwischen kommensalen und pathogenen Bakterien? Es kommt auf deren Verhalten an. Kommensale Bakterien sind nicht invasiv. Falls sie nicht durch Schleim und AMPs von vornherein daran gehindert werden, treten sie „vom Lumen her“ mit der apikalen Seite der Darmepithelzellen in Kontakt, welche anti-inflammatorische Signale aussenden, die die Toleranz vertiefen.

Sobald Erreger invasiv werden, d. h., sich pathogen verhalten, reagiert das intestinale Immunsystem mit Abwehr, statt Toleranz zu üben. In diesem Falle muss das anti-inflammatorische Milieu verändert werden (■ Abb. 11.2). Invasive Pathogene gelangen „vom Gewebe her“ an die **basolaterale Seite** der Epithelzellschicht, die dort **TLRs** exprimiert. Dies geschieht ebenfalls, wenn pathogene Keime über die M-Zellen in den Organismus eindringen. Die Signale der Epithelzellen konditionieren die DCs zur Sekretion von IL12, wodurch eine pro-inflammatorische T_H1 -Antwort initiiert wird. Werden Enterozyten selbst infiziert, produzieren sie IL8, MCP1, MIP1a, RANTES (F&Z 5) und andere Chemokine, die sofort Entzündungszellen herbeirufen. Es beginnt ein Wettlauf mit der Zeit, bei dem sich entscheidet, ob es zu einer Bakteriämie oder Virämie kommt oder nicht.

Wenn auch in unseren Breitengraden selten, sollten doch Parasiten und vor allem Wurminfektionen nicht unerwähnt bleiben. Aus ■ Abb. 12.2 ist ersichtlich, dass der Organismus mit einer T_H2 -dominierten Antwort sehr erfolgreich spezielle Effektorfunktionen in Gang setzt (■ Abb. 5.21 und 5.22). Wurmantigene werden

4 Dies gilt für das Ileum, im Kolon sind dies CCR10 und CCL28.

über CD1-Moleküle vor allem auch iNKT-Zellen präsentiert, die darauf mit IL4-Sekretion reagieren und eine T_H2 -Antwort einleiten. Außerdem können Helminthen anti-inflammatorische Effektormechanismen auslösen und dadurch der Abwehr ausweichen. Aber auch die Abwehr anderer Infektionen und die Reaktion auf Impfungen können durch Wurminfektionen gedämpft werden.

11.2 Das Immunsystem der Haut

11.2.1 Wie ist das Barriereorgan „Haut“ aufgebaut?

Die Haut bildet eine etwa 2 m^2 große elastische Hülle um den Körper und schützt ihn vor den mechanischen, chemischen und mikrobiellen Einflüssen der Umwelt. Dieses Barriereorgan par excellence besteht aus einer äußeren Schicht, der Epidermis, die von der darunterliegenden Dermis durch eine Basalmembran getrennt ist. Darunter wiederum befindet sich die Subcutis. Die Haut wird durch zahlreiche Lymphknoten drainiert.

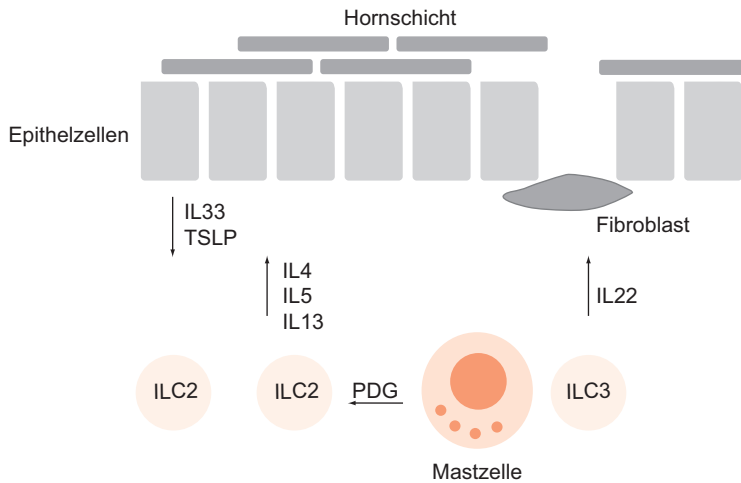
Die **Epidermis** besteht aus mehrschichtigem verhornenden Plattenepithel, das aus **Keratinozyten** aufgebaut ist. Diese entstehen durch fortwährende Teilung von Basalzellen auf der Basalmembran, sind durch *tight junctions* miteinander verbunden, bilden nach ihrem Tod die äußerste Schicht der Haut, die Hornschicht, und werden schließlich abgeschilfert, so dass sich die Epidermis von unten nach oben ständig erneuert. Auf der Basalmembran befinden sich außerdem Melanozyten, die die Hautpigmente bilden. Spezialisierte DCs, die **Langerhans-Zellen**, breiten ihre Fortsätze zwischen den Keratinozyten netzartig aus und nehmen kontinuierlich Antigene aus ihrer Umgebung auf. **Intra-epidermale Lymphozyten**, hauptsächlich $CD8^+$ - und $\gamma\delta$ -T-Zellen, gehören ebenfalls zur äußeren Hautschicht. Diese ist nicht vaskularisiert und besitzt auch keine Lymphgefäße. Trotzdem bewegen sich Langerhans-Zellen

ständig in die drainierenden Lymphknoten und informieren dort Zellen des adaptiven Immunsystems über das antigene Spektrum, das sie in der Epidermis aufgenommen haben. Bei dieser **homöostatischen Migration** bleiben sie phänotypisch unreif und vertiefen die Toleranz (Abb. 10.10). Sobald jedoch Langerhans-Zellen in der Epidermis Gefahrensignale wahrnehmen, reifen sie, migrieren in größerer Zahl in die Lymphknoten und stoßen dort eine inflammatorische adaptive Immunantwort an.

Die **Dermis** besteht aus Fibroblasten, welche die extrazelluläre Matrix der Haut bilden, vor allem Kollagenfasern. In die Dermis sind Haarfollikel, Talgdrüsen und Schweißdrüsen eingelagert, und das Organ ist dicht mit Nervenfasern, Blut- und Lymphgefäßen durchzogen. Zahlreiche Zellen des innate und adaptiven Immunsystems bevölkern die Dermis bereits im homöostatischen Grundzustand (Tab. 11.1). Residente Gewebemakrophagen, Mastzellen und DCs sind ebenso vorhanden wie sämtliche Typen von ILCs, einschließlich der NK-Zellen. Hinzukommen NKT-Zellen und 10^6 T-Zellen/ cm^2 Haut, von denen die allermeisten residente T-Gedächtniszellen (T_{RM}) sind und auf Dauer in der Haut bleiben. Nur eine Minderheit von T-Effektorzellen zirkuliert zwischen der Haut und den lymphatischen Organen. Unter den T-Zellen der Haut befinden sich viele T_H17 -Zellen, die IL17 und IL22 produzieren können. Eine Besonderheit des regionalen Immunsystems der Haut sind **T_H22 -Zellen**, die vor allem IL22 bilden. Auch Tregs kommen vor.

Die **Subcutis** ist mit zahlreichen Fettzellen ein Speicherorgan, dient der Thermoregulation und ermöglicht durch lockeres Bindegewebe die Verschiebung der Haut gegenüber den Muskeln und Gelenken. Auch dort befinden sich viele Immunzellen.

Bei gleichem Grundaufbau, unterscheiden sich verschiedene Hautareale deutlich voneinander, wie Hand- und Fußsohlen, Achselhöhlen und die Kopfhaut illustrieren. Dies bedingt starke regionale Unterschiede der Zusammensetzung des Hautmikrobioms, das



■ **Abb. 11.3 Zellkommunikation in der gesunden und verletzten Haut.** Keratinozyten und Immunzellen koordinieren ihre Aktivitäten durch Zytokine. In der gesunden Haut sind dies vor allem Typ 2-Zytokine, während IL17 und IL22 für die Wundheilung wichtig sind PDG: Prostaglandin G

die Schutzfunktion der Haut mitgestaltet. Die besiedelnden kommensalen Mikroorganismen hemmen das Wachstum pathogener Keime, stimulieren das innate Immunsystem, einschließlich der Keratinozyten, und aktivieren das adaptive Immunsystem.

11.2.2 Wie orchestrieren die Keratinozyten die Immunantworten der Haut?

Wir dürfen Keratinozyten als integralen Bestandteil des Hautimmunsystems auffassen. Sie kommunizieren durch Zytokine mit den lokalen Immunzellen, und dieser Austausch fördert die Integrität der epithelialen Barriere, z. B. indem er die Bildung von *tight junctions* anregt. Keratinozyten wirken als Wächterzellen, denn sie sind mit einem breiten Spektrum von PRRs ausgestattet und nehmen Störungen durch eindringende Mikroorganismen oder Verletzungen sensitiv wahr. Sie „fluten“ die Epidermis mit großen Mengen **AMPs**, die ebenso wie die Fettsäuren, die von den Hautdrüsen produziert werden, dazu beitragen, dass die Haut mit ihrem Mikrobiom im Gleichgewicht bleibt.

In der gesunden Haut tauschen die Keratinozyten lebhaft Signale mit den lokalen Immunzellen aus, die bevorzugt dem Effektor modul 2 der Immunantwort zuzuordnen sind (■ Abb. 11.3; ■ Abb. 10.2). Dies ist für die Erhaltung der Hautbarriere wichtig. Beim Krankheitsbild der atopischen Dermatitis⁵, einer chronischen entzündlichen Hauterkrankung, sind die Konzentrationen dieser Zytokine stark erhöht im Sinne einer allergischen Hyper-Inflammation (► Abschn. 16.2.1). Da sie Hautentzündungen wesentlich antreiben, werden die Keratinozyten-Zytokine IL33 und TSLP auch als Alarmine bezeichnet.

Die Immunzellen gelangen durch **Homing** in die Haut. Auf T-Zellen sind dies beispielsweise das *cutaneous lymphocyte antigen* (CLA), welches an E-Cadherin auf Endothelzellen in der Haut bindet, der Chemokinrezeptor CCR4, der den T-Zellen Signale von CCL17 vermittelt, und das Integrin LFA1, welches nach Aktivierung durch *inside-out signalling* eine feste Bindung an ICAM1 auf

5 Neurodermitis ist ein anderer Begriff für die atopische Dermatitis.

Endothelzellen ermöglicht (► Abschn. 10.3.2, F&Z 3).

Werden Keratinozyten durch PAMPs oder DAMPs alarmiert, kann man ihre Antwort in drei Phasen einteilen: Initiierung, Amplifikation und Resolution. Bei der **Initiierung** aktivieren die Zellen ihre Inflammassomen (► Abschn. 4.5), welche vorhandenes Pro-IL1 sofort in biologisch wirksames IL1 β umsetzen. Zusammen mit TNF α aktiviert das Zytokin die Endothelzellen der postkapillären Venolen in der Dermis, welche nun den Immunzellen im Blut *Homing*-Signale senden und damit eine Entzündung einleiten. IL6 und IL23 stimulieren T_H17-Zellen.

Es folgt eine Phase der **Amplifikation**, gekennzeichnet durch die Produktion von GM-CSF, TNF α , Interferonen vom Typ1 zur Erzeugung eines anti-viralen Status und CXCL8 (IL8), ein Chemokin, das besonders Neutrophile anlockt. Synergetisch wirkt IL17, welches von ILC3s und T_H17-Zellen gebildet wird. Die in der Haut residenten und die neu eingewanderten Immunzellen beteiligen sich an der entzündlichen Reaktion. Gleichzeitig verstärken sie die Barrierefunktion des Epithels, indem sie in Keratinozyten die Sekretion von AMPs intensivieren, den Aufbau von *tight junctions* fördern und die Proliferation anregen.

Schließlich schalten die Keratinozyten auf einen anti-inflammatorischen Funktionszustand um und leiten die **Resolution** der Entzündung ein. Sie setzen IL10, und den IL1-Rezeptor-Antagonisten (IL1Ra) frei und aktivieren das Tryptophan-katabolisierende Enzym IDO. Die Wundheilung kann beginnen (► Abschn. 7.3).

11.3 Was bestimmt die Qualität einer Immunantwort?

Zahlreiche Faktoren wirken auf die Qualität einer Immunantwort. Zunächst ist die Erkennung von **Gefahrensignalen** durch das

innate Immunsystem von zentraler Bedeutung. Sie wird durch PRRs vermittelt (► Abschn. 2.1).

Wie in diesem Kapitel mehrfach angeklungen ist, spielt auch der **Ort** der Konfrontation mit einem (Fremd-)Antigen eine große Rolle (► Tab. 11.2). Der biologische Sinn leuchtet ein: Antigene, die durch die Hautbarriere eindringen, gehören häufig zu gefährlichen Pathogenen, während es sich meist um Nahrungsmittel handelt, wenn Antigene von außen auf die Schleimhäute des Verdauungssystems gelangen. Antigene in der Blutbahn sind ganz überwiegend Selbstantigene.

Ein weiterer Parameter ist der **Zeitpunkt** der ersten Begegnung mit einem Antigen. Das reife Immunsystem reagiert bevorzugt mit Toleranz. Dieser Reifungsprozess ist beim Menschen bei der Geburt noch nicht abgeschlossen (► Kap. 14).

Schließlich ist die **Kinetik** der Antigenexposition bedeutsam; Stichworte sind hier Diskontinuität bzw. Veränderung. Bei Antigenen, die kontinuierlich in gleicher Menge vorhanden sind, handelt es sich meist um Selbstantigene. Toleranz wird gebahnt und erhalten. Wird das Immunsystem plötzlich mit einem neuen Antigen in substanzieller Menge konfrontiert, ist die Wahrscheinlichkeit einer entzündlichen Abwehrreaktion hoch. Geschieht dies hingegen langsam und schleichend, entsteht eher Toleranz. Beispiele dafür sind die allmähliche Entwicklung von

► Tab. 11.2 Die Eintrittspforte des Fremd-Antigens beeinflusst die Qualität der Immunantwort

Subkutan	Abwehr
Intramuskulär	Abwehr
Verletzung	Abwehr
Intravenös	Toleranz
Oral, nasal, aerogen	Toleranz
Pfortader	Toleranz

11.3 · Was bestimmt die Qualität einer Immunantwort?

Tumoren und die systemische Immuntherapie von Allergien (► Kap. 13; ► Abschn. 22.5).

In der Geschichte der Immunologie haben die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, je nach Fragestellung, Interessenschwerpunkt und Kenntnisstand, verschiedene Begriffssysteme entwickelt, die nun nebeneinander existieren und sich teilweise überlappen. Diese sollte man kennen und zueinander in Beziehung setzen können.

Der Begriff „Toleranz“ in diesem Abschnitt bedeutet eine anti-inflammatorische Reaktion des adaptiven Immunsystems, während mit „Abwehr“ entzündliche Reaktionen gemeint sind. Bezogen auf die Theorie der Effektor-module entspricht „Toleranz“ weitgehend einer Immunantwort vom Typ 4, während zur „Abwehr“ Immunantworten der Typen 1, 2 oder 3 gehören (► Kap. 10).

MEMO-BOX Lokale Immunität der Barriereorgane

Darm

1. Darmepithelzellen konditionieren beim Gesunden mukosale DCs zur Anti-Inflammation.
2. Es existiert lebenslange systemische Toleranz gegenüber löslichen Antigenen nach Antigenpräsentation durch unreife oder nicht professionelle APCs (orale Toleranz).
3. Die lokale Schleimhautimmunität wird von anti-entzündlichen sIgA-Antworten getragen.
4. Bei Invasion pathogener Keime wird eine systemische inflammatorische Immunantwort induziert.
5. Die Wechselwirkungen zwischen kommensaler Bakterienflora und Wirt sind Gegenstand intensiver Forschung. Von großer Bedeutung sind kurzkettige Fettsäuren, welche von Bakterien produziert werden und anti-inflammatorische Reaktionen begünstigen.

Haut

6. Die Hornschicht sowie die *tight junctions* zwischen den Keratinozyten bilden eine wirksame antimikrobielle Barriere, zu der zusätzlich Fettsäuren, ein niedriger pH und das Mikrobiom der Haut beitragen.
7. Keratinozyten sind integraler Bestandteil des lokalen Immunsystems der Haut. Sie besitzen PRRs, produzieren AMPs und kommunizieren durch Zytokine, speziell Alarmine, mit den lokalen Immunzellen.
8. Keratinozyten initiieren, amplifizieren und begrenzen die Entzündung der Haut.
9. Langerhans-Zellen, die DCs der Haut, wandern in die drainierenden Lymphknoten und leiten dort die adaptive Immunantwort ein, sowohl in der Homöostase als auch „angesichts“ von Gefahr.

Wichtige Aufgaben des Immunsystems

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 12** Wie schützt das Immunsystem
 bei Infektionen? – 157
- Kapitel 13** Immunsystem gegen Tumoren – 173
- Kapitel 14** Von der Wiege bis zur Bahre – 183
- Kapitel 15** Zwischenbilanz: Die Funktionen des
 Immunsystems in der Übersicht – 191

Wie schützt das Immunsystem bei Infektionen?

- 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 *Staphylococcus aureus* – 167
 - 12.4.2 *Mycobacterium tuberculosis* – 168
 - 12.4.3 Influenzavirus – 169
 - 12.4.4 *Plasmodium falciparum* – 170

12.1 Das Habitat der Mikroorganismen bestimmt die optimale Abwehrstrategie

Infektionserreger haben sich in ihrer Evolution darauf spezialisiert, in einem immunkompetenten Wirt zu leben, und sie haben sich dabei verschiedene Habitate erschlossen. Viele Bakterien, Pilze und Parasiten leben bevorzugt im **extrazellulären Raum**. Auch Viren, die von einer Wirtszelle freigesetzt werden, halten sich kurz dort auf, bevor sie eine neue Zelle infizieren. Wenn Infektionserreger von Phagozyten (oder anderen Zellen) aufgenommen werden, gelangen sie zunächst in ein Phagosom, wo sie von einer Membran umschlossen sind. Nicht wenige Bakterien und Parasiten können in solchen **intrazellulären Vakuolen** überdauern und sich sogar darin vermehren. *Mycobacterium tuberculosis*, der Erreger der Tuberkulose, ist dafür ein berühmtes Beispiel. Schließlich gelingt es manchen Erregern, die intrazellulären Vesikel zu zerstören und in das **Zytoplasma** auszuweichen. Viren versklaven den Stoffwechsel der Wirtszellen für die Produktion viruseigener Proteine, die folglich ebenfalls im Zytoplasma entstehen. Ektoparasiten verursachen keine Infektion im engeren Sinn, sondern bleiben auf der Körperoberfläche, wo sie sich auf Kosten des Wirtsorganismus ernähren. Schließlich sei daran erinnert, dass nicht alle Mikroorganismen, die mit dem Organismus im engen Kontakt leben, abgewehrt werden müssen. Im Gegenteil, das physiologische Mikrobiom auf der Haut und den Schleimhäuten ist für die Gesundheit unverzichtbar und muss vom Immunsystem toleriert werden.

Der Vielfalt der Erreger und ihres Verhaltens muss die Immunantwort angepasst sein, um ein Optimum in der Balance zwischen wirksamer Abwehr und unvermeidlichem Begleitschaden für den Organismus zu erzielen. Es sind folglich verschiedene Qualitäten der

Immunantwort notwendig. Diese sind in Form von immunologischen Effektormodulen organisiert, welche in ► Kap. 10 eingeführt wurden. Die ■ Abb. 10.5 und 10.11 vermitteln eine Übersicht über die beteiligten Zelltypen und löslichen Faktoren.

12.1.1 Extrazelluläre Bakterien

Bakterien, die sich extrazellulär vermehren (z. B. *Escherichia coli*), werden durch **Typ 3-Immunreaktionen** abgewehrt. Ihre Oberflächen aktivieren das Komplement über den Lektinweg und den alternativen Weg, und manche Spezies werden durch MACs lysiert. Mindestens ebenso wichtig sind Phagozyten, nämlich Makrophagen und Neutrophile, welche die bakteriellen PAMPs mit ihren PRRs erkennen, die Bakterien aufnehmen und in ihren Phagolysosomen abtöten. Bei Neutrophilen ist auch die extrazelluläre Fixierung der Bakterien und ihre Abtötung durch NETs sehr effektiv. Opsonierung durch das Komplement verstärkt die Phagozytose wesentlich. Durch kleine Komplementfragmente und Zytokine wird die Entzündung verstärkt, und die Erreger werden schneller eliminiert (► Abschn. 1.3.5).

Die adaptive Immunantwort gegen extrazelluläre Bakterien wird von spezifischen IgG-Antikörpern getragen, welche die Bakterien neutralisieren, opsonieren und das Komplement über den klassischen Weg aktivieren. Man spricht auch von Opsonophagozytose. Im Darmschleim kann IgA Bakterienoberflächen dicht bedecken und die Erreger daran hindern, in den Organismus einzudringen (Neutralisierung). Antikörper neutralisieren auch bakterielle Toxine und lösliche Virulenzfaktoren. Spezifische T-Zellen leisten einerseits Hilfe für B-Zellen zur Antikörperproduktion, andererseits fördern T_H17-Zellen die Rekrutierung und Aktivierung von Neutrophilen und Monozyten und unterstützen so den entzündlichen Prozess.

12.1.2 Intrazelluläre Bakterien

■ Bakterien in intrazellulären Vakuolen

Wachsen Bakterien nach der Phagozytose in intrazellulären Vakuolen weiter, wie dies *Mycobacterium tuberculosis* gelingt, benötigen die Phagozyten Hilfe. Es bedarf einer Typ 1-Reaktion. NK-Zellen nehmen gestresste infizierte Zellen ebenso wahr wie das IL12, welches von Makrophagen freigesetzt wird, und produzieren IFN γ , wodurch Makrophagen stark aktiviert werden. Die Fusion der Phagosomen mit Lysosomen wird in den infizierten Phagozyten angetrieben und außerdem die Produktion von Proteasen, Sauerstoffradikalen, Stickoxid oder TNF α , wodurch die Eindringlinge wirksamer bekämpft werden können.

Entscheidend ist jedoch die wirksame Hilfe für Phagozyten durch T_H1-Zellen. Deren Differenzierung wird durch IL12 von Makrophagen angeregt (► Abschn. 10.2.1). Spezifisch über ihren TCR aktivierte T_H1-Zellen exprimieren CD40L und sezernieren IFN γ in großen Mengen. Bleibt dies erfolglos, sorgt TNF aus T_H1-Zellen für den programmierten Zelltod der „nicht reparablen“ Zellen. Chronisch infizierte Zellen setzen dann die Keime frei, die von frisch eingewanderten Makrophagen aufgenommen und zerstört werden. Andere T_H1-Zytokine sorgen für T-Zell-Proliferation (IL2), forcierte Phagozytendifferenzierung und -rekrutierung (IL3, GM-CSF), Endothellzellaktivierung zur Rekrutierung von Zellen aus der Zirkulation (TNF) sowie deren gezielte Migration (CCL13/MCP4).

■ Bakterien im Zytoplasma

Gelingt es den Keimen, ins Zytoplasma auszuweichen (z. B. *Listeria monocytogenes*), können nur Killerzellen, vor allem spezifische CTLs, helfen, indem sie die infizierten Zellen lysieren (■ Abb. 2.7 und 5.15). Dabei werden vitale Bakterien freigesetzt, die nun von Phagozyten verschlungen werden und in deren intrazellulären Vakuolen den

bakterioziden Effektormechanismen erneut ausgesetzt sind (Typ 1-Reaktion¹).

12.1.3 Viren

Viren² dringen in Zellen meist über spezifische Oberflächenmoleküle ein, die ihnen als Rezeptoren dienen. Sie nutzen dann wirtseigene Stoffwechselwege, um virale Nukleinsäuren und Proteine zu synthetisieren. Werden die Wirtszellen dabei so stark geschädigt, dass sie zugrunde gehen, spricht man von einer lytischen Infektion. Manche Viren können auch latent infizieren, d. h., lange – oftmals lebenslang – persistieren, ohne die Wirtszellen zu zerstören. In unregelmäßigen Abständen „wachen“ sie aus der Latenz „auf“. Beispiele dafür sind das Varizella-Zoster-Virus, der Erreger von Windpocken und Gürtelrose, und auch Herpesviren. Sie müssen durch das Immunsystem lebenslang kontrolliert werden. Typ 1-Reaktionen, vor allem CTLs sind dafür notwendig (► Abschn. 6.1.5).

Infizierte Zellen nehmen virale RNA oder DNA mit ihren Nukleinsäuresensoren im Zytoplasma und in endosomalen Vesikeln wahr (► Abschn. 2.1) und reagieren mit der Sekretion von Typ-1-Interferonen, IFN α und IFN β . Beide Zytokine binden parakrin an IFN α -Rezeptoren (IFNARs) von Nachbarzellen und induzieren dort einen antiviralen Status: Virale RNA wird degradiert, die Synthese viraler Proteine und die Assemblierung von Viruspartikeln werden gehemmt. Auch Apoptose kann eine Konsequenz viraler Infektion sein und diese begrenzen. Außerdem werden NK-Zellen durch Interferone vom Typ 1 aktiviert und lysieren infizierte Zellen,

- 1 Das inflammatorische Effektormodul Typ 1 darf nicht mit der Hypersensitivitätsreaktion Typ I nach Gell und Coombs verwechselt werden, bei der IgE eine entscheidende Rolle spielt (► Abschn. 16.1, besonders die Box zur Nomenklatur)
- 2 Singular: das Virus (Neutrum).

sofern sie die richtigen Signale dazu erhalten (► Abschn. 2.3).

Von den Effektormechanismen des adaptiven Immunsystems sind als erstes virus-spezifische CTLs zu nennen, welche Zellen lysieren, die ihnen virale Peptide auf MHC-I präsentieren. Falls die Viren keine professionelle APCs infizieren, ist Kreuzpräsentation viraler Antigene notwendig, um in naiven CD8⁺-T-Zellen die Differenzierung zu CTLs anzustoßen (► Abschn. 6.1.5). Dies leisten z. B. DCs, nachdem sie tote infizierte Zellen aufgenommen haben. Antikörper können Viren neutralisieren, die sich auf dem Transit von einer Zelle zur anderen befinden. CD4⁺-T-Zellen schließlich leisten Hilfe bei der Aktivierung von CD8⁺-T-Zellen und B-Zellen.

12.1.4 Pilze

Pilze und ihre Sporen kommen überall vor, sind aber nicht sehr virulent, so dass sie meist nur in immungeschwächten Organismen zu Infektionskrankheiten führen. Sie verhalten sich also als opportunistische Erreger. Pilze können extra- und intrazellulär wachsen.

Extrazelluläre Formen von Pilzen werden durch Phagozyten mittels ihrer PRRs erkannt, aufgenommen und verdaut. Viel diskutiert wird aktuell Dectin-1, der PRR für β -Glukan, denn über diesen Sensor wird bei Monozyten ein innates Immungedächtnis im Sinne von trainierter Immunität aufgebaut (► Abschn. 8.3). In vielen Fällen hat auch das adaptive Immunsystem eine entscheidende Schutzfunktion, die durch T_H17-Zellen getragen wird (Typ 3-Reaktion).

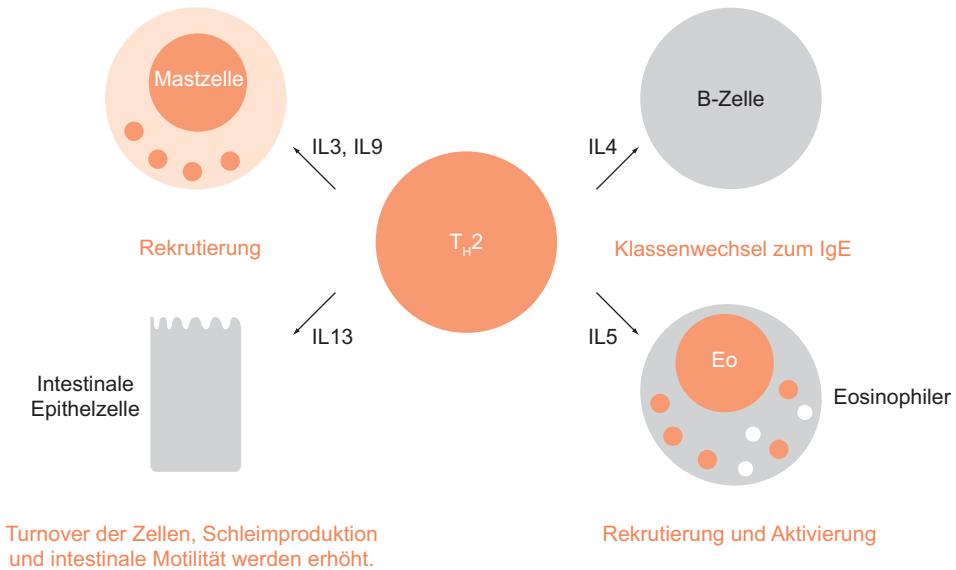
Persistieren Pilzzellen in den Wirtszellen, müssen sie ähnlich wie intrazelluläre Bakterien eliminiert werden. CTLs töten die infizierten Zellen, so dass vitale Infektionserreger freigesetzt werden und durch frisch rekrutierte Phagozyten aufgenommen und bekämpft werden können. T-Zell-Hilfe ist einerseits für die Differenzierung der CTLs, andererseits für die „klassische“ Aktivierung von Makrophagen mittels IFN γ wichtig (Typ 1-Reaktion).

12.1.5 Parasiten

Parasiten sind eukaryotische Pathogene, deren Spektrum von Einzellern – Plasmodien, Leishmanien, Trypanosomen, Amöben – über Würmer bis zu Zecken und Milben reicht. Viele Parasiten haben komplexe Lebens- und Vermehrungszyklen und werden von Vektoren, z. B. Mücken, auf den menschlichen Wirt übertragen. Die Vielfalt sprengt den Rahmen dieser Einführung. Parasiten sind häufig sehr gut an ihren Wirt angepasst, töten diesen nicht, sondern verursachen chronische Infektionen. Ihre Lebensweise bestimmt die wirksame Abwehrstrategie: Leishmanien, beispielsweise, vermehren sich in intrazellulären Vakuolen von Phagozyten, so dass eine Typ 1-Reaktion davor schützt. Die Immunreaktion gegen *Plasmodium falciparum*, den Erreger der gefährlichen Malaria tropica, wird im ► Abschn. 12.4.4 beschrieben.

Wurmbefall war in der Geschichte der Menschen die Normalität, und auch heute ist etwa ein Viertel der Weltbevölkerung mit Darmwürmern infiziert. Die Würmer (Helminthen) sind zu groß für die Phagozytose, und ihre robuste Oberfläche schützt sie vor Komplementattacken. Viele Arten sind jedoch vergleichsweise ungefährlich, solange sie sich nicht zu stark vermehren. Typ 2-Immunreaktionen können die Wurmlast reduzieren. Im Zentrum stehen dabei spezifische T_H2-Zellen, die diese Form der Abwehr durch Zytokinfreisetzung orchestrieren (■ Abb. 12.1). IL13 erhöht im Darm den Turnover der Epithelzellen, die Schleimproduktion und die Darmbewegungen, so dass Würmer besser ausgeschieden werden können. IL4 ist unverzichtbar für den Ig-Klassenwechsel zum IgE. IgE-Antikörper binden an hochaffine Fc ϵ -Rezeptoren auf Mastzellen oder Eosinophilen und lösen dort bei Antigenbindung die Freisetzung toxischer Mediatoren aus (■ Tab. 17.1 bzw. 17.2), die einem Wurm das Leben schwermachen. Vergleiche auch ■ Abb. 5.21 und 5.22 für IgE-vermittelte Effektorfunktionen. Weitere Typ 2-Zytokine rekrutieren Mastzellen und Eosinophile an

12.2 · Immunevasion – wie Erreger das Immunsystem austricksen



■ **Abb. 12.1** T_H2 Zellen orchestrieren die Abwehr intestinaler Würmer. Beschreibung im Text

den Ort des Geschehens und aktivieren sie dort.

Neben einer Typ 2-Immunantwort können viele Würmer starke anti-inflammatorische Reaktionen auslösen. Das anti-inflammatorische Effektor modul wirkt nicht nur der inflammatorischen Wurmbabwehr entgegen, sondern schwächt auch die entzündlichen Reaktionen bei anderen Infektionen, Impfungen, Autoimmunkrankheiten und Allergien ab. Von der Aufklärung der anti-inflammatorischen Wirkprinzipien der Helminthen erhofft man sich deshalb therapeutisches Potenzial.

Auch Ektoparasiten wie Zecken und Milben lösen eine Typ 2-Reaktion aus. Zecken benötigen Stunden bis Tage für ihre Blutmahlzeit. Wenn spezifisches IgE vorhanden ist, aktiviert dieses an der Bissstelle lokale Mastzellen zur Degranulation. Diese setzen unter anderem Histamin frei, welches Juckreiz auslöst und die Aufmerksamkeit des Betroffenen auf den Parasiten lenkt. Außerdem führt Histamin zur Ödembildung mit starker Schwellung des Gewebes, so dass die Zecke viel weniger Blut aufnehmen kann.

12.2 Immunevasion – wie Erreger das Immunsystem austricksen

Erfolgreiche Infektionserreger haben ein breites Repertoire origineller Tricks entwickelt, das Immunsystem zu unterwandern. ■ Tab. 12.1 und 12.2 illustrieren, wie jeder Effektormechanismus zum Ziel von Immunevasionsstrategien werden kann.

12.2.1 Immunzellen als Habitat

Manche Pathogene bewohnen die Höhle des Löwen und nutzen Immunzellen als Habitat. So haben Leishmanien und Mykobakterien Mechanismen entwickelt, die es ihnen erlauben, nach der Phagozytose in Makrophagen zu überleben und sich dort sogar zu vermehren. Wie im Trojanischen Pferd verstecken sich Leishmanien in Langerhans-Zellen und lassen sich von ihnen in die Lymphknoten schleppen, wo sie dann Makrophagen befallen. Auch Granulozyten nutzen sie

Tab. 12.1 Innate Abwehr von Infektionserregern und Beispiele für ihre Unterwanderung

Abwehrmechanismus	Mechanismus der Subversion
Bindung von PAMPs durch PRR – LPS durch TLR4 – Flagellin durch TLR5	– Veränderungen des Lipid A zur Reduktion der Aktivierung von TLR4 (<i>Pyromonas gingivalis</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Salmonellen</i> , <i>Yersinia pestis</i> , <i>Fancisella tularensis</i>) – Mutation von Flagellin, so dass es nicht mehr an TLR5 bindet (<i>Salmonellen</i>) – Stopp der Flagellensynthese bei 37 °C (<i>Listeria monocytogenes</i>)
Inflammatorische Signale durch PRR	Interferenz mit TLR-Signalen (A52R des Vakzinia-Virus)
Kationische, antimikrobielle Peptide	Veränderungen des Lipid A zur Erhöhung der Resistenz gegen diese Peptide
Aufnahme durch Phagozyten und Eliminierung in Phagolysosomen	– Polysaccharidkapseln hemmen die Phagozytose – Arrest der Phagosomenreifung (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) – Katalase macht H ₂ O ₂ unschädlich (<i>Staphylococcus aureus</i>)
Extrazelluläre Abtötung durch NETs von Neutrophilen	– Nukleasen, DNAsen (verschiedene Bakterienspezies)
Erkennung infizierter Zellen durch NK-Zellen	– NK-Zell-Depletion (<i>YopM</i> von <i>Yersinia pestis</i>) – Modulation aktivierender NK-Zell-Rezeptoren (HIV bei Virämie) – Intrazelluläre Retention von Liganden der aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren ULBP1, ULBP2 und MIC-B (UL16 von HCMV) – Inhibition der NK-Zellen durch Bindung an CD81 (E2 von Hepatitis- C-Virus)
Komplement	– Hemmung der Komplementaktivierung (SCIN, Ecb, Efb, SSL7 von <i>Staphylococcus aureus</i>) – Hemmung der Opsonierung durch C3b (<i>Staphylococcus aureus</i>) – Hemmung der Freisetzung von C5a und Blockade der Rezeptoren für das chemotaktische Komplementspaltprodukt (<i>Staphylococcus aureus</i>) – Viraler Komplementrezeptor blockiert Komplementeffektormechanismen (Herpes-simplex-Virus) – Virales Komplementkontrollprotein (Vakzinia-Virus)
Entzündung Rekrutierung von Immunzellen aus dem Blut	– Hemmung der LPS-induzierten IL12-Sekretion in Makrophagen (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) – Hemmung der inflammatorischen Zytokinantwort auf IFN γ in Makrophagen (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) – Neutralisierung inflammatorischer Zytokine durch virale lösliche Rezeptorhomologe für TNF, IL1 oder IFN γ (Vakzinia-Virus) – Induktion der Sekretion von IL10, z. B. via TLR2 oder DC-SIGN (V-Antigen von <i>Yersinia enterocolitica</i> und <i>Yersinia pestis</i> , mannosyliertes Lipoarabinomannan von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>) – Virales IL10 (Epstein-Barr-Virus) – Virale MIPs (Kaposi-Sarkom-Virus) – Hemmung des Homing von neutrophilen Granulozyten (<i>Staphylococcus aureus</i>) – Hemmung der Chemotaxis (<i>Staphylococcus aureus</i>)

auf ähnliche Weise aus. Pathogene Darmkeime, wie *Salmonellen* und *Shigellen*, dringen nach oraler Aufnahme bevorzugt in M-Zellen ein und überwinden so die Schleimhautbarriere.

Der Komplementrezeptor 2 (CD21), ist die Eintrittspforte für das Epstein-Barr-Virus, das B-Zellen infiziert. Über Bindung an CD4 und CXCR4 gelangt HIV in CD4⁺-T-Zellen

Tab. 12.2 Adaptive Abwehr von Infektionserregern und Beispiele für ihre Unterwanderung

Antikörperbindung	<ul style="list-style-type: none"> – Intrazelluläres Habitat (viele Bakterien, Parasiten und alle Viren) – Veränderung der Oberflächenantigene durch Antigendrift, d. h. eine hohe Mutationsrate (Antigendrift: HIV, Influenzaviren), oder durch Rekombination (<i>Plasmodium falciparum</i>, <i>Trypanosoma brucei</i>) – Veränderung der Oberflächenantigene durch Antigen shift, d. h. durch neue Kombinationen von Genen (z. B. Influenzaviren) – Blockade der neutralisierenden B-Zell-Epitope durch starke Glykosylierung oder sterische Hemmung (HIV, Influenzaviren) – Maskierung der Bakterienoberfläche durch Bindung körpereigener Proteine (viele Spezies)
Effektorfunktionen von Antikörpern	<ul style="list-style-type: none"> – Abbau der Antikörper durch Proteasen (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>) – Viraler löslicher Fc-Rezeptor (<i>Herpes-simplex-Virus</i>, <i>HCMV</i>) – IgG-Fc-bindende Proteine (Protein A von <i>Staphylococcus aureus</i>; Protein G von <i>Streptococcus pyogenes</i>) – Blockade der IgG-vermittelten Komplementaktivierung (SSL10 von <i>Staphylococcus aureus</i>) – Blockade der IgA-Bindung an FcαRI (SSL7 von <i>Staphylococcus aureus</i>)
Erkennung infizierter Zellen durch T-Zellen Antigenpräsentation auf MHC-I Antigenpräsentation auf MHC-II	<ul style="list-style-type: none"> – Schnelle Mutation von Epitopen, die von T-Zellen erkannt werden (HIV) – Inhibition des TAP-Transporters (ICP47 des <i>Herpes-simplex-Virus</i>, US6 von <i>HCMV</i>) – Ubiquitinierung und lysosomale Degradation der α-Kette von MHC-I (mK3 des Kaposi-Sarkom-Virus, Poxviridae) – Ausschleusung der α-Kette von MHC-I aus dem endoplasmatischen Reticulum zur Degradation im Proteasom (US2 und US11 von <i>HCMV</i>) – Modulation der Expression einiger MHC-I-Moleküle (Nef von HIV-1) – Interferenz mit der MHC-II-Prozessierung (Rv3763 von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
Eliminierung infizierter Zellen durch T-Zellen (oder NK-Zellen)	Interferenz mit Apoptosemechanismen (vFLIP des Kaposi-Sarkom-Virus)

(► Abschn. 19.2). Jede T-Zell-Aktivierung, z. B. im Rahmen der Abwehrreaktion gegen HIV, führt nun zu einer verstärkten Freisetzung infektiöser HI-Viruspartikel. HIV kann aber auch Makrophagen infizieren; CD4 und CCR5 sind dafür erforderlich.

12.2.2 Unterwanderung der angeborenen Abwehrmechanismen

Um dem angeborenen Immunsystem zu entgehen, haben manche Bakterien ihr Lipid A verändert, so dass ihr LPS TLR4 nur wenig stimuliert. Manche LPS-Varianten wirken gar als TLR4-Antagonisten. Es wird vermutet,

dass diese Lipid-A-Veränderungen auch eine erhöhte Resistenz der Bakterienzellwand gegen Defensine (kationische antimikrobielle Peptide, ► Abschn. 1.3.2) vermitteln. Salmonellen mutieren ihr Flagellin, um der Erkennung mittels TLR5 zu entgehen, obwohl sie mit Bewegungslosigkeit einen hohen Preis dafür zahlen müssen. Das Vakzinia-Virus dagegen kodiert ein Protein, welches allgemein die Signaltransduktion von den TLRs zum Kern hemmt.

Eine Verschiebung der Balance zwischen Inflammation und Anti-Inflammation (► Kap. 10) zu ihren Gunsten gelingt Mikroorganismen auf verschiedene Weise: Mykobakterien können die inflammatorische Zytokinantwort der Makrophagen auf LPS

oder IFN γ unterdrücken und dagegen die Sekretion des anti-inflammatorischen Zytokins IL10 anregen. Neutralisierende lösliche Rezeptoren für inflammatorische Zytokine (TNF, IL1 oder IFN γ) befinden sich im Genrepertoire des Vakzinia-Virus. Das Epstein-Barr-Virus kodiert gleich selbst ein IL10-Homolog.

Das Wissen über bakterielle und virale Mechanismen, welche NK-Zellen hemmen, ist begrenzt, kennt man doch deren Aktivierungsmechanismen erst seit relativ kurzer Zeit. Yersinien können durch das Protein YopM, das in den Kern der Wirtszelle eingeschleust wird, NK-Zellen stark depletieren. HIV-Partikel regulieren aktivierende NK-Zell-Rezeptoren herunter, während HCMV ein Protein kodiert, welches deren Liganden in der infizierten Zelle zurückhält.

Es ist eine Vielzahl bakterieller Kapselpolysaccharide, Oberflächenproteine und sezernierter Faktoren bei bakteriellen Pathogenen (u. a. *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*) identifiziert worden, die in der Lage sind, die Komplementaktivierung zu hemmen. Auch Herpes-simplex- und Vakzinia-Virus kodieren Proteine, die mit der Komplementkaskade interferieren.

12.2.3 Unterwanderung des adaptiven Immunsystems

Die hochspezifische Reaktion auf Antigenvariationen ist die Kernkompetenz des adaptiven Immunsystems. Auf die kurze Generationszeit vieler Mikroorganismen und ihre entsprechend hohe Mutationsrate reagiert es mit einem vorbereiteten breiten Repertoire von Antigenrezeptoren, einer relativ kurzen Generationszeit bei der Proliferation antigenspezifischer Klone und einer sehr effizienten Memoryantwort (► Kap. 3, 6 und 8). Manche Mikroorganismen antworten darauf mit noch mehr Variabilität oder mit noch höheren Mutationsraten.

Durch Antigenvariation wird bei wiederholter Infektion die Memoryantwort des Immunsystems ausgehebelt, da diese häufig

spezifisch für den Erregerstamm ist, mit dem das Immunsystem Kontakt hatte. Viele bakterielle Spezies sind sehr heterogen, d. h., es existieren zahlreiche unterschiedliche Stämme. Oberflächenproteine und -polysaccharide kommen u. a. bei Streptokokken und Staphylokokken in sehr vielen **Varianten** (Serotypen) vor. Darüber hinaus produzieren pathogene Bakterien auch antigene Varianten von Toxinen, wie zum Beispiel die unterschiedlichen Formen des erythrogenen Toxins von *Streptococcus pyogenes*, was dazu führt, dass Menschen mehrmals Scharlach bekommen können. Influenzaviren sind dafür berüchtigt, ihr Genom immer wieder neu zu mischen (**Antigenshift**).

HIV, *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica, und *Trypanosoma brucei*, der Erreger der Schlafkrankheit, induzieren starke neutralisierende Antikörperantworten. Durch **Punktmutationen** bzw. durch **Genrekombinationen** verändern sie jedoch ihre Oberflächenproteine sehr schnell, so dass bereits im Verlauf der Infektion **Escapevarianten** entstehen, an die die vorhandenen Antikörper nicht binden können. Diese Varianten vermehren sich nun solange stark, bis eine angepasste, antigenspezifische Immunantwort wirksam wird. In der Zwischenzeit haben sich jedoch bereits weitere Escapevarianten herausgebildet, die eine erneute Adaptation der Immunreaktion erfordern. Dieser Wettlauf zwischen Erreger und adaptivem Immunsystem führt zu einer chronischen Infektion und kann verschieden ausgehen. Während er bei der Malaria in den meisten Fällen zur klinischen Immunität, d. h. zu einer allmählichen Abnahme der Parasitenlast und schließlich zur Symptommfreiheit führt, enden die chronischen Infektionen mit HIV und *Trypanosoma brucei* unbehandelt leider meist tödlich.

Antikörpervermittelte Abwehrmechanismen wirken in erster Linie extrazellulär. Die Infektion neuer Zellen erfordert meist einen Transit durch den Extrazellulärraum bzw. durch das Blut, wo die Erreger den Erkennungs- und Effektormechanismen des humoralen Immunsystems wieder

ausgesetzt sind. Einige Bakterien wie z. B. *Listeria monocytogenes*, *Shigella spp.* und *Burkholderia pseudomallei* können sich diesen extrazellulären Immunmechanismen entziehen, in dem sie sich intrazellulär durch die Induktion einer gerichteten Aktinpolymerisation („Kometenschweif“) fortbewegen, sich anschließend durch die Membranen benachbarter Epithelzellen „bohren“ und sich so direkt von Zelle zu Zelle verbreiten.

Gelangen die Erreger ins Zytoplasma der Wirtszellen, helfen nur noch CTLs, welche die infizierten Zellen töten. Die große Bedeutung der CD8⁺-CTLs für die Abwehr von Viren lässt sich indirekt am schillernden Spektrum viraler Faktoren messen, welche die Antigenerkennung durch CD8⁺-T-Zellen behindern. Die schnelle Mutation von T-Zell-Epitopen generiert bei HIV immer wieder CTL-Escapevarianten. Herpes-simplex- Viren und HCMV können auf verschiedene Weise den TAP-Transporter blockieren und damit die Beladung von MHC-I-Molekülen mit Peptiden reduzieren (► Abschn. 2.5.3). Eine schnelle Degradation von MHC-I- α -Ketten soll die Dichte spezifischer MHC/Peptid-Komplexe auf der Zelloberfläche unter die Aktivierungsschwelle von CD8⁺-T-Zellen drücken. Auch dafür haben Viren verschiedene Mechanismen entwickelt. Das Kaposi-Sarkom-Virus kennt noch einen weiteren Trick: Sein Genom kodiert ein katalytisch inaktives Homolog der Caspase 8 (vFLIP), welches die proteolytische, apoptotische Kaskade blockiert (► Abschn. 4.6; ■ Tab. 12.2).

Schließlich soll an dieser Stelle auf die T-Zell-Erschöpfung (*exhaustion*) hingewiesen werden, die viele chronische Infektionen begleitet. Erschöpfte T-Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche PD-1, ein inhibitorisches Homolog von CD28 (► Abschn. 6.1.4); manche regulieren auch CD28 herunter. Diese Zellen reagieren auf TCR-Signale nur schwach. Durch T-Zell-Erschöpfung wird die Chronifizierung von Infektionen erleichtert, aber auch Begleitschäden durch die aggressiven Mechanismen des Immunsystems werden

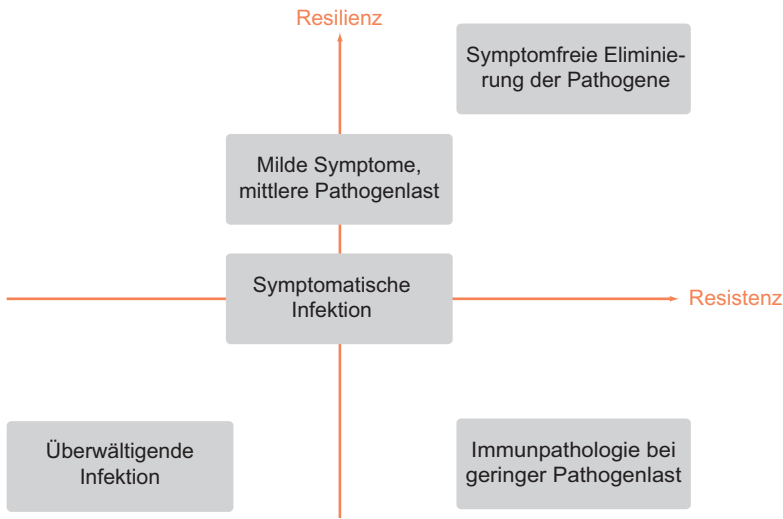
eingedämmt. Die resultierenden schwelenden Infektionen kann man als neues, suboptimales Gleichgewicht zwischen Erreger und Wirt auffassen. Dass T-Zell-Erschöpfung nicht allein aus der Unfähigkeit des Immunsystems resultiert, Erreger vollständig zu eliminieren, sondern dass PD-1 im Sinne eines Escapemechanismus von manchen Erregern auch direkt induziert werden kann, ist eine attraktive Hypothese.

Dies sind nur einige Beispiele für die Anpassung von Infektionserregern an ihren Wirt, die in evolutionären Zeiträumen bei jedem pathogenen oder kolonisierenden Mikroorganismus zu einem einzigartigen Spektrum von Interaktionsmechanismen geführt hat, das sich kontinuierlich weiterentwickelt. Wenn wir uns AIDS (*Acquired immunodeficiency syndrome*), SARS (*Severe acute respiratory syndrome*) oder das Zikavirus sowie die Entstehung und schnelle Verbreitung von Bakterien, Malariaerregern und Pilzen mit Resistenzen gegen (fast) alle Antibiotika vor Augen führen, stellen wir fest, dass es hierbei nicht immer um Jahrmillionen geht, sondern dass sich in der Interaktion von Erreger und Wirt evolutionäre Vorgänge bereits innerhalb eines Menschenalters beobachten lassen. Im Folgenden werden die facettenreichen Interaktionen zwischen Pathogenen und Wirt für einige bedeutsame Pathogene skizziert. HIV und die AIDS-Epidemie sind dann Gegenstand von

► Kap. 19.

12.3 Das Konzept der Resilienz oder „Krankheitstoleranz“

Unter „Sepsis“ versteht man eine systemische Infektion, bei der eine inadäquate Wirtsantwort die Gewebe und Organe so stark schädigt, dass es zu Organversagen kommt und das Leben unmittelbar bedroht ist (► Abschn. 18.1). Die infektionsbedingten Zell- und Gewebeschäden sind nur zum geringen Anteil durch die Erreger direkt verursacht, im Wesentlichen sind sie Folge der immunologischen Abwehrmechanismen und der extremen Stresssituation



■ **Abb. 12.2** Resistenz und Resilienz bestimmen den Infektionsverlauf

des Organismus. Vom Immunsystem werden beispielsweise Sauerstoffradikale und Proteasen in großen Mengen freigesetzt, welche auch körpereigene Zellen und Strukturen zerstören. Außerdem wird der Metabolismus der Immunzellen und des gesamten Organismus re-programmiert (► Abschn. 10.5). So kann es zu der paradoxen Situation kommen, dass gerade die Prozesse, welche die Infektionserreger eliminieren, den Patienten schließlich irreversibel schädigen. Aus diesen Überlegungen heraus entstand die Vorstellung, dass es möglich sein müsste, den Krankheitsverlauf bei Infektionen günstig zu beeinflussen, indem man die Widerstandskraft der Gewebe stärkt, z. B. durch Förderung von Reparaturmechanismen oder Eingriff in Zelltodprozesse. Ein Beispiel: Geringe Dosen von Anthrazyklinen schädigen die Zellen leicht, und deren Stressreaktion setzt Reparaturmechanismen in Gang (DNA-Reparatur und Autophagie). In einem experimentellen Sepsismodell verbesserte dies das Überleben sehr deutlich, ohne jedoch die bakterielle Last zu senken.

Folglich lassen sich bei einer Infektionserkrankung konzeptuell zwei Abwehrmechanis-

men unterscheiden, Resistenz und Resilienz³. Letztere wird auch als „Krankheitstoleranz“ bezeichnet und muss dann klar von Immuntoleranz getrennt werden, mit der das Konzept nichts zu tun hat. Mit **Resistenz** ist die Fähigkeit des Wirtsorganismus gemeint, Pathogene zu eliminieren. Abwehrfunktionen des innat und adaptiven Immunsystems sind die prominentesten Beispiele für Resistenzmechanismen. **Resilienz** hingegen bezeichnet die Fähigkeit des Organismus, Gewebeschäden zu begrenzen – sie zu verhindern oder zu reparieren – unabhängig davon, ob dies Einfluss auf die Infektionserreger hat. Beide Mechanismen sind für den Krankheitsverlauf bzw. die Fitness eines Organismus bedeutsam (■ Abb. 12.2).

Bezogen auf einzelne (patho)physiologische Prozesse oder therapeutische Maßnahmen sind verschiedene Konstellationen vorstellbar: Antibiotika wirken Infektionserregern entgegen, sind aber weitgehend

3 Resilienz ist abgeleitet vom lateinischen Verb *resilire*: zurückspringen, abprallen.

neutral für die Resilienz des Wirtsorganismus. Die Induktion eines antiviralen Status durch $\text{IFN}\alpha/\beta$ wirkt gegen die Erreger und minimiert gleichzeitig Zellschäden. Durch Freisetzung von oxidativen Mediatoren senken Phagozyten die bakterielle Last, zerstören jedoch Zellen und Gewebe und setzen deren Resilienz herab. Umgekehrt begrenzen viele anti-inflammatorische Prozesse den Gewebeschaden, allerdings um den Preis einer verminderten Infektionsabwehr. Anthrazykline schließlich erhöhen, wie oben beschrieben, die Resilienz, ohne die Erregerlast zu beeinflussen.

Das Konzept der Resilienz eröffnet eine neue Dimension der Betrachtung, von der man sich Impulse für die Therapie schwerer Infektionen erhoffen darf.

12.4 Beispiele für Interaktionen wichtiger Pathogene mit dem Immunsystem

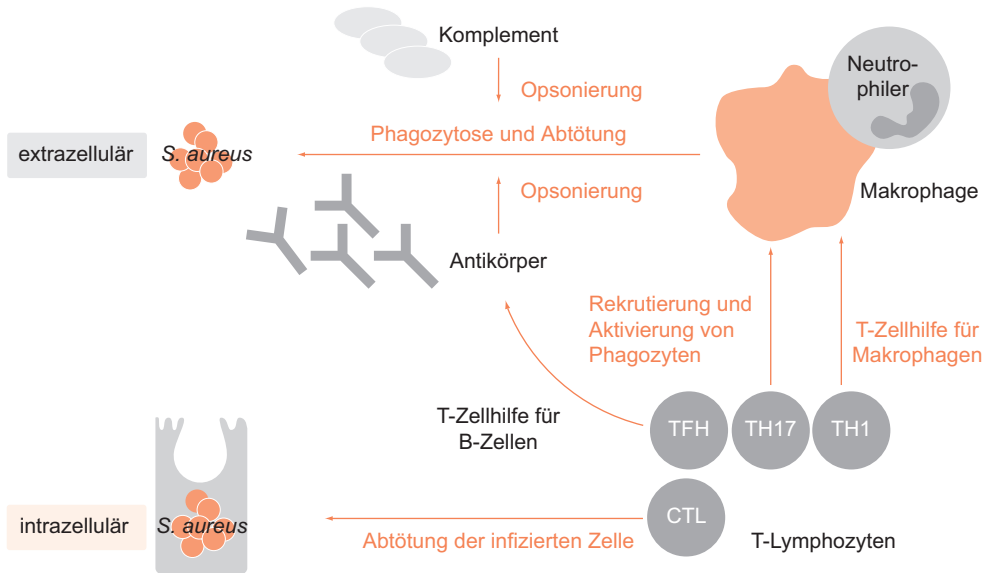
12.4.1 *Staphylococcus aureus*

S. aureus birgt großes Gefahrenpotenzial: Die Erreger sind in Deutschland die Nummer zwei unter den Ursachen schwerer Krankenhausinfektionen bis hin zur Sepsis (► Abschn. 18.1). Die rasche Verbreitung von *S. aureus*-Stämmen mit Resistenzen gegen die meisten Antibiotika gibt ebenfalls Grund zur Besorgnis. Andererseits hat jeder Mensch häufig Kontakt mit dem Mikroorganismus, und etwa ein Viertel der gesunden Bevölkerung ist auf Haut und Schleimhäuten dauerhaft mit *S. aureus* besiedelt, vor allem im vorderen Nasenraum. Kleine Verletzungen gehören zum Alltag; dabei kommt es nicht selten zu lokalen Infektionen mit *S. aureus*, die harmlos verlaufen und von allein heilen. Meist lebt der Mikroorganismus mit seinem Wirt also in friedlicher Koexistenz. Wie wird das Gleichgewicht gewahrt?

S. aureus ist ein „klassisches“ Beispiel für einen extrazellulären Erreger, kann sich aber auch an das Innere von Wirtszellen anpassen und dort überdauern. Phagozytose

und Abtötung extrazellulärer Bakterien durch neutrophile Granulozyten sind essenziell für die Kontrolle des Erregers. Opsonierung durch Komplement und spezifische Antikörper fördert diese Prozesse. Wichtig ist ebenfalls die Antikörper-vermittelte Neutralisierung der zahlreichen Virulenzfaktoren, die von *S. aureus* freigesetzt werden, z. B. Superantigene und porenbildende Toxine. T-Zellen sind unverzichtbar für die Rekrutierung und Aktivierung von Phagozyten aus dem Knochenmark (T_{H17}) und leisten den B-Zellen Hilfe (T_{FH} -Zellen). Wie das Immunsystem die intrazellulären Staphylokokken bekämpft, ist nicht bekannt. Ein Beitrag von CTLs wäre plausibel (► Abb. 12.3).

S. aureus kontert mit zahlreichen Tricks und manipuliert die konzertierten immunologischen Abwehrmechanismen auf jeder Stufe zu seinen Gunsten. Zahlreiche *S. aureus*-Proteine inhibieren die C3- und C5-Konvertasen, andere behindern neutrophile Granulozyten, wenn diese das Blut verlassen und die Bakterien chemotaktisch aufspüren, um sie zu phagozytieren und zu töten. Nukleasen zerstören NETs, und porenbildende Toxine töten Immunzellen ab. Verschiedene *S. aureus*-Produkte stören die Funktionen spezifischer Antikörper: Protein A beispielsweise bindet IgG am Fc-Teil und blockiert damit Komplementaktivierung und Bindung an Fc-Rezeptoren, Proteasen zerlegen Antikörper, die an die Bakterien gebunden haben. Superantigene aktivieren T-Zellen Antigen-unspezifisch, was im Extremfall zum toxischen Schocksyndrom führen kann (► Abschn. 2.5.4). Schließlich produziert *S. aureus* Faktoren, welche die Immunantwort in Richtung auf ein Typ 2-Profil treiben und die antibakteriell wirksamen Typ 1- und Typ 3-Reaktionen abschwächen. Die Beispiele zeigen, dass die Koexistenz von *S. aureus* und dem Menschen durch ständige intensive Auseinandersetzungen ermöglicht wird und hohe immunologische „Kosten“ verursacht. Ist das Immunsystem geschwächt und das Gleichgewicht gestört, können sich schwere Infektionen entwickeln.



■ **Abb. 12.3 Immunabwehr von *Staphylococcus aureus*.** Essenziell für die Eliminierung der extrazellulär lebenden Bakterien sind Phagozyten. Durch Antikörper und Komplementaktivierung wird *S. aureus* opsoniert, und Phagozytose und Abtötung der Mikroorganismen werden effizienter und effektiver. Antikörper können auch lösliche Virulenzfaktoren und Toxine neutralisieren. Verschiedene T-Zell-Subpopulationen leisten Hilfe für die B-Zellen und die Phagozyten. Da *S. aureus* auch intrazellulär persistieren kann, sind vermutlich auch CTLs an der Kontrolle der Bakterien beteiligt

12.4.2 *Mycobacterium tuberculosis*

Nach Schätzungen der WHO erkranken jährlich mehr als 10 Mio. Menschen an Tuberkulose, mehr als eine Million stirbt. Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* sind um ein Vielfaches häufiger, da nur etwa 10 % der Infizierten eine manifeste Erkrankung entwickeln. In der großen Mehrzahl der Fälle bleibt die Infektion latent, d. h., die vitalen Erreger werden lebenslang erfolgreich durch das Immunsystem kontrolliert. Die manifeste Tuberkulose lässt sich wirksam therapieren, doch dauert dies mindestens sechs Monate und erfordert die Gabe mehrerer Antibiotika gleichzeitig, um Resistenzbildung des Erregers zu vermeiden. Die fachgerechte Tuberkulosebehandlung ist nur in einem gut funktionierenden Gesundheitssystem möglich. Wo dieses in Kriegs- und

Krisengebieten fehlt, entstehen multiresistente *M. tuberculosis*-Stämme, die sich nur noch schwer behandeln lassen. Trotz großer internationaler Anstrengungen gibt es bisher keinen gut wirksamen Impfstoff.

M. tuberculosis ist optimal an das Leben im Inneren eines Makrophagen angepasst. Der Erreger behindert die Fusion der Phagosomen mit Lysosomen, teilt sich sehr langsam in den intrazellulären Vakuolen und verhält sich in diesem Zustand der Dormanz wenig virulent. Die Makrophagen, gleichzeitig Habitat des Erregers und wichtigste Abwehrzelle, können die meisten Mykobakterien abtöten, aber eben nicht alle. Sie benötigen dann lebenslang die Hilfe von T_H1 Zellen und ihrem Produkt $IFN\gamma$, um die Erreger in Schach zu halten. Diese konzertierte Aktion von Makrophagen und T-Zellen wird in Granulomen organisiert, in deren Zentrum sich

die infizierten Makrophagen befinden. Um diese herum ordnen sich T-Zellen an, welche die Makrophagen mit ihren Zytokinen aktivieren. Das Granulom ist von einer Kapsel umgeben und im Zentrum oft nekrotisch. Freigesetzte Radikale oder Lipidmediatoren zerstören dort auch körpereigenes, gesundes Gewebe. Granulome bei chronischer Infektion sind tickende Zeitbomben, denn nicht immer gelingt es dauerhaft, die vitalen Erreger zu isolieren und gleichzeitig die Gewebeerstörung zu begrenzen. Wird die Funktion der T-Zellen abgeschwächt, z. B. bei AIDS, im hohen Alter oder infolge von Hunger, können sich die Erreger stärker vermehren, aus dem Granulom ausbrechen, weitere Zellen infizieren und mehr Gewebe zerstören.

12.4.3 Influenzavirus

Die berüchtigte Influenza-Pandemie 1918/1919 liegt nun ein Jahrhundert zurück. Man schätzt, dass sie bei einer Letalität von 0,7–3,3 % etwa 50 Mio. Todesfälle verursacht hat. Seitdem hat es vier weitere Pandemien gegeben, die glücklicherweise weniger dramatisch verliefen. Zusätzlich werden jährlich 5–15 % der Weltbevölkerung bei den saisonalen Influenzawellen infiziert. Die echte Influenza ist also eine schwere Erkrankung, nicht zu verwechseln mit einem grippalen Infekt oder einer „Erkältung“. Die Erreger der Influenza sind Orthomyxoviren, deren Erbinformation auf acht RNA-Strängen kodiert ist.

Die Viren infizieren bevorzugt die Atemwege und schädigen dort ihre Zielzellen, so dass durch die virale RNA und durch DAMPs eine heftige Immunantwort mit schweren Krankheitssymptomen ausgelöst wird. Außerdem verringert eine Influenza-infektion die Resistenz gegenüber Bakterien in den Atemwegen, und bakterielle Pneumonien verkomplizieren die Situation in vielen Fällen.

Die humorale Immunantwort richtet sich vor allem gegen zwei Proteine in der Virushülle,

Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase⁴. Neutralisierende Antikörper gegen das Protein HA schützen vor einer Infektion, da das Influenzavirus sich mit diesem Molekül an seine Zielzellen anheftet. Allerdings sind die Anti-HA-Antikörper häufig spezifisch für den immunisierenden Stamm und schützen nicht gegen andere Influenzaviren. Das ist ein Problem, denn Influenzaviren zeichnen sich durch ausgeprägte Antigenvariation aus. Punktmutationen verändern die immunogenen Epitope von Hämagglutinin und Neuraminidase (Antigendrift). Eine Besonderheit dieser Viren ist der Antigenshift. Es können sich neue Kombinationen aus den bekannten 16 Varianten des Hämagglutinins und den neun Varianten der Neuraminidase bilden, z. B. H1N1⁵ oder H5N1. Dies ist möglich, wenn im Schwein, Vogel oder Mensch verschiedene Influenzastämme dieselbe Zelle infizieren, so dass deren acht RNA-Spezies neu assortiert werden können.

Die Impfstoffe gegen Influenza müssen folglich in jeder Grippesaison an die jeweiligen Epidemiestämme angepasst werden, und die Vorhersagen, welche Stämme in der nächsten Saison kursieren werden, sind fehleranfällig. Dies motiviert die intensive Suche nach breit neutralisierenden Antikörpern, die gegen zahlreiche Influenzavirus-Stämme schützen, bzw. nach Vakzinen, die solche Antikörper induzieren können. Eine detaillierte molekulare Analyse des Hämagglutinins ergab, dass die starke Variation nicht alle Bereiche des Moleküls gleichermaßen betrifft, sondern bevorzugt Epitope, die das Virus nach außen exponiert. Dagegen sind die Bereiche, die für die pathogenen Funktionen der Hämagglutinine essenziell

-
- 4 Neuraminsäure ist synonym mit Sialinsäure; ebenso bezeichnen Neuraminidase und Sialidase dieselbe Enzymaktivität: Endständige Sialinsäure wird von eukaryotischen Glykanstrukturen abgespalten.
 - 5 H bezeichnet die Variante des Hämagglutinins, N die der Neuraminidase.

sind, weitgehend konserviert. Allerdings sind diese für B-Zellen schwer zugänglich, so dass eine breit neutralisierende Antikörperantwort gegen Hämagglutinin selten vorkommt. Die molekulare Struktur der Antigene des Influenzavirus lenkt folglich die Immunantwort von den entscheidenden Epitopen ab und fokussiert sie auf Bereiche, die das Virus ohne Funktionsverlust verändern kann.

12.4.4 *Plasmodium falciparum*

Die Malaria ist eine bedeutende Infektionskrankheit, die WHO gibt 250 Mio. Neuinfizierte für 2016 an, überwiegend in Afrika und Asien, und etwa 450.000 Todesopfer, vor allem kleine Kinder. *P. falciparum*, der Erreger der Malaria tropica, hat einen komplizierten Lebenszyklus. Er reift in der *Anopheles*-Mücke zu infektiösen Sporozoiten heran, von denen mit dem Stich etwa 100 übertragen werden, die innerhalb weniger Minuten Hepatozyten infizieren. Innerhalb von 10 Tagen entstehen dort aus einem Sporozoiten etwa 20.000 Merozoiten, die Blutformen, die nur Sekunden benötigen, um in Erythrozyten einzudringen, wo sie vom Hämoglobin leben. Ein Merozoit bringt innerhalb von zwei Tagen bis zu 32 Nachkommen hervor, die wiederum Erythrozyten befallen. So kommt es zu einer enormen Last von infizierten Erythrozyten: Sind z. B. 1 % der Erythrozyten infiziert (eine noch nicht kritische Parasitämie beim Patienten), bedeutet dies 250 Mrd. infizierte Zellen im Körper. Beim Platzen des Erythrozyten und der Freisetzung der Merozoiten werden PAMPs (Stoffwechselprodukte der Plasmodien) frei, die das angeborene Immunsystem stimulieren und zu den charakteristischen Fieberschüben führen. Damit die infizierten Erythrozyten in der Milz nicht ausgesondert werden, exprimieren die Parasiten auf der Oberfläche der Erythrozyten ein spezielles Transmembranprotein (*Pf. erythrocyte membrane protein 1*, PfEMP1), das spezifisch an Adhäsionsmoleküle der Endothelien

verschiedener Organe bindet, so dass die infizierten Zellen dort kleben bleiben (sequestrieren) und die Milzpassage vermeiden. Dies führt zu einer lokalen Entzündung, die schwere Schäden in den Organen anrichten kann. Antikörper gegen diese Oberflächenmoleküle verhindern die Sequestration und führen zum Abbau der infizierten Erythrozyten und schützen effektiv. Allerdings zeigen die Plasmodien eine Antigenvariation, jeder Plasmodienstamm besitzt 60 verschiedene Gene für PfEMP1, von denen er jeweils eines exprimiert. Unter dem Druck des Immunsystems können Plasmodien umschalten und ein anderes PfEMP1 an die Oberfläche der Erythrozyten bringen. In den verschiedenen Plasmodienstämmen gibt es zahlreiche Genpools, so dass es viele Infektionen über Jahre braucht, bis sich eine Immunität gegen all diese Varianten von PfEMP1 entwickelt. Daher sind Kinder im Alter unter fünf Jahren am stärksten durch die Malaria gefährdet, später entwickelt sich eine klinische Immunität: die Einwohner in Endemiegebieten haben noch Parasiten im Blut, aber erkranken nicht.

Wegen der sich immer schneller entwickelnden Resistenzen gegen Malaria-medikamente wäre ein Impfstoff wünschenswert, allerdings ist es bisher nicht gelungen, einen effizienten Impfstoff zu entwickeln. Die Variabilität der meisten Oberflächenrezeptoren der Erreger macht es schwierig, einen Impfstoff gegen die Merozoiten oder die infizierten Erythrozyten zu gewinnen. Eine Injektion von bestrahlten, lebenden Sporozoiten verleiht einen deutlichen Schutz, ist aber in Endemiegebieten nicht einsetzbar. Der erste – nach mehr als 20 Jahren Entwicklungszeit – in die Anwendung gelangte Impfstoff (RTS,S) richtet sich gegen die Sporozoiten; er führt zu einem Schutz von etwa 30 % gegen schwere Malaria, der aber innerhalb weniger Jahre nachlässt. Als weiterer Ansatz wurden Transmissions-blockierende Vakzinen entwickelt: Es handelt sich um Antikörper gegen die Oberflächenproteine der Plasmodien in der Mücke. Wenn die Mücke

Plasmodien mit dem Blut eines Infizierten aufnimmt, blockieren diese Antikörper die Reifung zu Sporozoiten, so dass der Stich der Mücke nicht infektiös wäre. Allerdings wäre

dies eine „altruistische“ Vakzine, denn der Geimpfte erwirbt keinen Schutz für sich, sondern schützt nur den nächsten Gestochenen vor der Infektion.

MEMO-BOX Infektionsabwehr

1. Das Habitat der Infektionserreger bestimmt die optimale Abwehrstrategie.
2. Bei der Abwehr extrazellulärer Bakterien sind Phagozytose und Komplement essenziell. Spezifisches IgG verstärkt diese beiden Abwehrmechanismen, während T_H17 -Zellen Phagozyten rekrutieren und aktivieren.
3. Befinden sich Bakterien in intrazellulären Vakuolen, sind TH1-Zellen für die Abwehr besonders wichtig. Durch die Sekretion von IFN γ aktivieren sie Phagozyten zur Abtötung der Erreger.
4. Weichen Bakterien ins Zytoplasma aus, wird die Abwehr von CTLs getragen, welche die infizierten Zellen lysieren.
5. Viren werden durch CTLs und NK-Zellen beherrscht. Sie erkennen und töten die infizierten Zellen.
6. Pilze werden ähnlich abgewehrt wie Bakterien. Die jeweils optimale Strategie des Immunsystems hängt von ihrem Habitat ab.
7. Die Kontrolle von Würmern wird durch T_H2 -Zellen orchestriert.
8. Vor intrazellulär persistierenden Parasiten schützt eine Typ 1-Immunreaktion.
9. Infektionserreger haben eine große Vielfalt von Mechanismen der Immunevasion entwickelt.
10. Der Verlauf einer Infektion wird nicht allein durch Mechanismen der Resistenz bestimmt, welche die Erregerlast verringern, sondern ebenso durch die Resilienz des Organismus, seine Fähigkeit, Gewebeschäden zu begrenzen.



Immunsystem gegen Tumoren

- 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**

Maligne Tumoren bestehen aus Zellen, die sich nicht mehr in die Homöostase des Organismus einfügen. Sie wachsen unkontrolliert, dringen in umgebende Gewebe ein und zerstören diese, und im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium bilden sie Absiedelungen an entfernten Orten, Metastasen, die sich ebenfalls aggressiv gegenüber ihrer Umgebung verhalten. Der Grund für dieses Verhalten sind Mutationen, die die Zellphysiologie verändern. Tumorerkrankungen sowie unerwünschte Wirkungen der Therapie können die Lebensqualität stark reduzieren, und trotz eindrucksvoller therapeutischer Fortschritte gehören maligne Tumoren zu den häufigsten Todesursachen.

In den 1950er Jahren entwickelte Frank Macfarlane Burnet die Idee, dass Immunzellen den Organismus überwachen, entartete Zellen töten oder ihr Wachstum begrenzen. Ohne das Immunsystem wären Tumoren demnach noch häufiger und aggressiver. Es gibt zahlreiche Belege für diese Theorie der **immunologischen Tumorerüberwachung** (*tumor surveillance*). Bei immunsupprimierten Patienten bilden sich häufiger Tumoren, und sie wachsen schneller als bei immunkompetenten Personen. Umgekehrt haben Patienten, deren Tumoren dicht mit Immunzellen infiltriert sind, speziell mit T-Zellen, eine bessere Prognose als jene, bei denen solche Infiltrate fehlen. Lokale Bestrahlung eines Tumors kann – leider selten – dazu führen, dass auch nicht bestrahlte Metastasen kleiner werden. Immunzellen vermitteln diese sog. abscopale Wirkung der Therapie. Im Tierexperiment kann man unter kontrollierten Bedingungen ähnliche Beobachtungen machen. In immundefizienten Tieren bilden sich mehr Tumoren, die dann auch schneller wachsen. Man kann Tiere mit attenuierten Tumorzellen impfen und dadurch erreichen, dass das Tumorstadium eingedämmt oder Tumoren sogar ganz eliminiert werden. Der Schutz lässt sich mit T-Zellen auf naive Tiere übertragen, die dann ebenfalls besser gegen die gleichen Tumoren gewappnet sind.

Offensichtlich ist die immunologische Tumorerabwehr häufig nicht ausreichend. Das liegt einerseits daran, dass viele Tumoren wenig

immunogen sind und keine starke Immunantwort auslösen, und andererseits daran, dass Tumorzellen häufig mutieren und dann im Sinne des **Tumorescape** die Immunabwehr unterlaufen. Unter dem Selektionsdruck des Immunsystems setzen sich solche Tumorzellvarianten durch, bei denen die Mutationen zufällig dazu führen, dass sie die Abwehrmechanismen abschwächen können und/oder resistent dagegen werden. Diese werden dominant und mutieren weiter, so dass der Tumor sich im Laufe der Zeit immer besser an das Immunsystem anpasst, dessen Wirksamkeit allmählich nachlässt. Diesen Vorgang nennt man **Tumorediting**. ■ Tab. 13.1 und 13.2 stellen Tumorerabwehr- und Tumorescapemechanismen einander gegenüber.

Es ist möglich, die Wirksamkeit der immunologischen Tumorerabwehr durch therapeutische Interventionen zu verbessern, und immunologische Therapiestrategien gegen Tumoren erzielen gute Fortschritte, die 2018 mit der Verleihung des Nobelpreises an James P. Allison und Tasuku Honjo gewürdigt wurden (Tab. 1 in „Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung“).

13.1 Wie kontrolliert das Immunsystem Tumoren?

Zytotoxische Zellen, CTLs und NK-Zellen, können Tumorzellen töten. Antikörper spielen eine geringere Rolle. Auch inflammatorische M1-Makrophagen können durch zytotoxische Zytokine zur Tumorerabwehr beitragen. Wie aber erkennen die zytotoxischen Zellen und NK-Zellen, dass mit Tumorzellen etwas nicht stimmt?

■ CTLs

Tumoren zeichnen sich durch hohe Mutationsraten aus, die zum Austausch von Aminosäuren in Proteinen führen. Die veränderten Proteine werden im Proteasom zu Peptiden prozessiert und gebunden an MHC-I-Moleküle auf der Tumeroberfläche präsentiert. Diese Neo-Epitope, also die

13.1 · Wie kontrolliert das Immunsystem Tumoren?

■ **Tab. 13.1** Tumorabwehr durch T-Zellen und ihre Unterwanderung

Tumorabwehr	Tumorescape
Erkennung von Tumorantigenen <ul style="list-style-type: none"> – Mutierte zelluläre Proteine – Onkovirale Proteine – Aberrant exprimierte (embryonale) Antigene (Cancer-Testis-Antigene) – Überexprimierte Differenzierungsantigene – Anormale posttranslationale Modifikation 	Verlust der Tumorantigene
Präsentation von Tumorantigenen <ul style="list-style-type: none"> – Direkt – Indirekt (<i>cross-presentation</i>) 	Verhinderung der Präsentation <ul style="list-style-type: none"> – Modulation von MHC-Molekülen – Modulation von TAP-Transportern – Ausbildung eines „immunprivilegierten Ortes“
Aktivierung zytotoxischer T-Zellen	Passive Toleranzmechanismen <ul style="list-style-type: none"> – Keine kostimulatorischen Signale – Keine Entzündung – Keine Hilfe für die Killer (CD4⁺-T-Zellen werden nicht aktiviert) Aktive Toleranzmechanismen <ul style="list-style-type: none"> – Sekretion von IL10, TGFβ – Induktion regulatorischer T-Zellen – Induktion inhibitorischer T-Zellrezeptoren wie CTLA-4 Hemmung und Eliminierung von T-Zellen <ul style="list-style-type: none"> – PD-L1; PD-L2 – FasL (CD95L) – IDO – MDSC
Zytolytische Reaktion <ul style="list-style-type: none"> – FasL – Perforin – Granzyme – IFNγ 	Apoptoseresistenz <ul style="list-style-type: none"> – <i>loss of function</i>-Mutationen proapoptotischer Gene – <i>gene silencing</i> (Transkriptionsebene) proapoptotischer Gene – Induktion antiapoptotischer Proteine – IFNγ-Resistenz

TAP: transporter associated with antigen processing; IDO: Indolamin 2,3-dioxygenase

■ **Tab. 13.2** Tumorabwehr durch NK-Zellen und ihre Unterwanderung

Tumorabwehr	Tumorescape
Erkennung von MHC-I-Verlusten <i>Missing self</i>	Induktion von MHC-I
Erkennung von Stressproteinen MIC-A, MIC-B Rae (Maus)	Sekretion von löslichem MIC-A, MIC-B
Zytolytische Reaktion <ul style="list-style-type: none"> – TRAIL – Perforin – Granzyme – IFNγ 	Apoptoseresistenz <ul style="list-style-type: none"> – <i>loss of function</i>-Mutationen proapoptotischer Gene – <i>gene silencing</i> (Transkriptionsebene) proapoptotischer Gene – Induktion antiapoptotischer Proteine – IFNγ-Resistenz

veränderten Selbstantigene, können von reifen, naiven CD8⁺-T-Zellen erkannt werden, da hier keine zentrale Toleranz besteht. Viele Tumoren werden durch Infektion mit Tumoviren verursacht; humane Papillomviren (HPV), die Auslöser von Gebärmutterhalskrebs, sind dafür prominente Beispiele. In diesem Fall können die viralen Proteine zum Ziel spezifischer CTLs werden wie bei jeder anderen viralen Infektion. Neben diesen „starken“ Tumorantigenen sind weitere tumortypische Veränderungen des antigenen Spektrums bekannt: Manche Tumoren reaktivieren Proteine, welche ansonsten auf die Embryonalentwicklung oder auf immunprivilegierte Organe beschränkt sind, sog. Cancer-Testis-Antigene. Der veränderte Stoffwechsel der Tumorzellen verschiebt häufig die Mengenverhältnisse der synthetisierten Proteine und/oder hat anormale posttranslationale Modifikationen zur Folge, was durch das T-Zell-System wahrnehmbar ist.

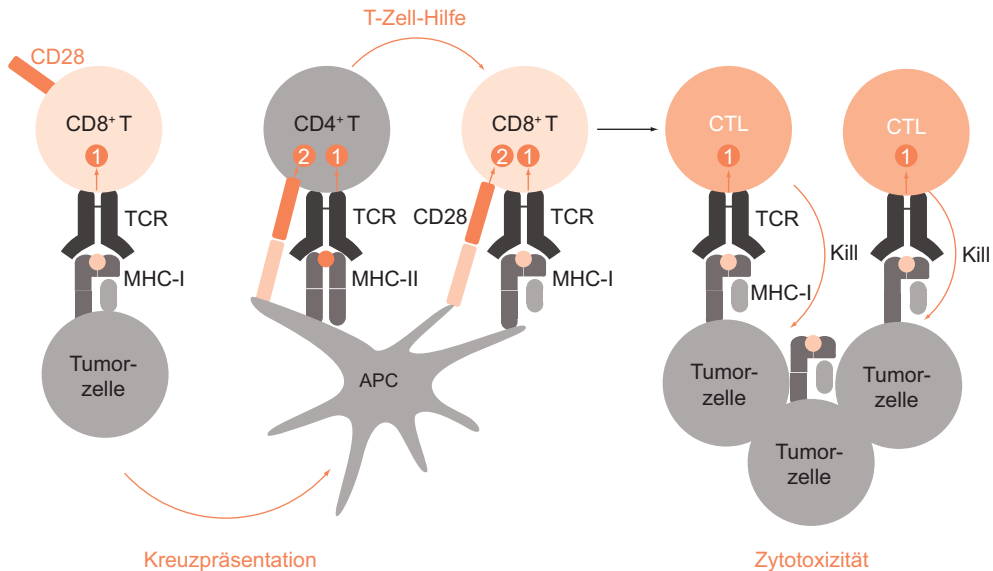
■ Präsentation von Tumorantigenen

Allerdings führt die Präsentation eines tumorspezifischen Antigenspektrums auf der Tumorzelloberfläche nicht automatisch zur Aktivierung naiver CD8⁺-T-Zellen, denn Tumorzellen sind körpereigen und „profitieren“ von den **physiologischen Toleranzmechanismen**, die auch gesunde Gewebe vor Angriffen des Immunsystems schützen (► Kap. 9). Die meisten Tumorzellen exprimieren weder MHC-II noch kostimulatorische Moleküle, so dass sie selbst nicht als professionelle APCs wirken und keine primäre Immunantwort anstoßen können. Dies könnten im Prinzip DCs leisten, nachdem sie abgestorbene Tumorzellen aufgenommen haben (Kreuzpräsentation, ► Abschn. 2.5.3). Aber werden diese DCs durch den Tumor überhaupt aktiviert, so dass sie kostimulatorische Signale geben können (► Abschn. 6.1.4 und 10.2.2), die für die Aktivierung naiver CD8⁺-T-Zellen notwendig sind? Dies geschieht nur dann, wenn die Tumorzellen dem Immunsystem bei ihrem Tod Gefahrensignale vermitteln, beispielsweise, weil die Tumoren so schnell wachsen, dass die

Gefäßversorgung kritisch wird und die Zellen in im Innern der Geschwulst aufgrund von Nährstoff- und Sauerstoffmangel sterben. Entscheidend ist, dass es zu einem **immunogenen Zelltod** mit der Freisetzung von DAMPs kommt, z. B. zur Nekroptose, während die Apoptose anti-inflammatorisch wirkt und die Tumortoleranz sogar vertiefen kann. In einer immunogenen Situation können DCs tumorspezifische Epitope per Kreuzpräsentation auf MHC-I laden und den naiven CD8⁺-T-Zellen in den drainierenden Lymphknoten präsentieren. Außerdem präsentieren die DCs nach klassischer Prozessierung auch auf MHC-II neo-antigene Tumorpeptide und *primen* dadurch tumorspezifische CD4⁺-T-Zellen. Sobald diese zu T_H1-Zellen differenziert sind, können sie den CD8⁺-T-Zellen Hilfe leisten (► Abb. 13.1). Diese werden aktiviert und differenzieren sich zu CTLs. Wenn diese nun ihr Antigen auf der Oberfläche der Tumorzellen wiedererkennen, können sie diese töten, denn es genügt die Vermittlung von Signal 1 durch den TCR, um in CTLs zytotoxische Effektorfunktionen auszulösen (► Abschn. 6.1.4).

Immunogener Zelltod kann also ein tolerogenes Mikromilieu in ein immunogenes umwandeln und eine inflammatorische, tumorspezifische T-Zell-Antwort triggern. Da auch Bestrahlung und Chemotherapeutika in Tumoren den immunogenen Zelltod auslösen, können diese klassischen Therapieverfahren ebenfalls eine Immunantwort gegen den Tumor in Gang bringen oder verstärken. Dies erklärt die abscopalen Wirkungen einer Bestrahlung gegen nicht bestrahlte Tumorzellen. Während man früher die Strategie verfolgte, die direkte toxische Wirkung der Verfahren auf die Tumorzellen zu maximieren, lehrt die Erkenntnis, dass die heilsamen Effekte der klassischen Tumorthapien auch auf der Aktivität des Immunsystems beruhen, dass „weniger manchmal mehr sein kann“. Die toxischen Wirkungen der Tumorthapien treffen ja auch das Immunsystem, dessen Zellen sich, ähnlich wie Tumorzellen, schnell teilen und deshalb besonders sensitiv reagieren.

13.1 · Wie kontrolliert das Immunsystem Tumoren?



■ **Abb. 13.1** Einleitung einer CTL-Antwort gegen einen Tumor. Naive $CD8^+$ -T-Zellen können Tumorzellen nicht töten, da diese ihnen nur Signal 1 vermitteln (links). Professionelle APCs nehmen tote Tumorzellen auf und präsentieren deren Antigene konventionell auf MHC-II und nach Kreuzpräsentation ebenfalls auf MHC-I. Sie vermitteln naiven $CD8^+$ -T-Zellen nun Signal 1 über den TCR sowie Signal 2 durch kostimulatorische Moleküle. Außerdem können sie spezifische $CD4^+$ -T-Zellen aktivieren, die nun den $CD8^+$ -T-Zellen helfen (Mitte). Diese werden aktiviert und differenzieren sich zu CTLs, die Tumorzellen in Reaktion auf Signal 1 töten können (rechts). (Vgl. ► Abschn. 6.1.4)

■ NK-Zellen


Die lytische Aktivität reifer NK-Zellen ist im Grundzustand gehemmt. Zwei Prozesse in Tumorzellen können dieses basale Gleichgewicht verschieben, so dass das zytotoxische Potenzial dieser Zellen gegen Tumorzellen mobilisiert wird: Erstens exprimieren Tumoren häufig Stressmoleküle, welche die aktivierenden NK-Rezeptoren triggern, und zweitens regulieren viele Tumoren unter dem Druck des adaptiven Immunsystems MHC-I-Moleküle herunter, so dass die NK-Zellen durch „missing self“ enthemmt werden (► Abschn. 2.3 und 5.2). Auch ADCC kann in NK-Zellen ausgelöst werden, wenn

Antikörper (auch therapeutische) an die Oberfläche von Tumorzellen binden.



■ Wie werden die Tumorzellen abgetötet?

Die zytotoxischen Mechanismen von CTLs und NK-Zellen ähneln sich und sind in ► Abschn. 4.6 dargestellt. Wichtig sind einerseits Todessignale, welche CTLs den Tumorzellen bevorzugt mit Fas-Ligand, NK-Zellen dagegen mit TRAIL geben, andererseits setzen die zytotoxischen Zellen nach Antigenerkennung durch den TCR den Inhalt ihrer Granula in den synaptischen Spalt frei, so dass Perforin und Granzyme auf die Zielzellen einwirken.



13.2 Warum wachsen Tumoren in einem immunkompetenten Organismus?

Tumorzellen unterscheiden sich vom gesunden Gewebe durch ihre außerordentlich hohen **Mutationsraten**. In großen Tumoren finden sich deshalb stets mehrere Tumorzellpopulationen mit verschiedenen Eigenschaften. Die seltenen Varianten, die durch ihre Mutationen einen Wachstums- oder Überlebensvorteil erlangt haben, setzen sich im Verlauf einer Tumorerkrankung durch und werden dominant. Eine Übersicht über Tumorescape-Mechanismen, mit denen sich die Tumorzellen dem Immunsystem entziehen können, vermittelt  Tab. 13.1 und 13.2.



13.2.1 Passive Mechanismen der Tumortoleranz

Viele Tumorzellen sind unter dem Selektionsdruck der CTL-Antwort so verändert, dass ihre **Erkennung** durch das Immunsystem **erschwert** ist. So findet man in mehr als 80 % metastasierender Tumoren Zellen, welche kein MHC-I mehr exprimieren. Verlust von Tumorantigenen oder Modulation von TAP-Transportern werden ebenfalls beobachtet. *Missing self*, der Verlust von MHC-I-Allelen, enthemmt jedoch NK-Zellen ( Abschn. 2.3 und 5.2). Diese können Tumorzellen lysieren, wenn sie auf deren Oberfläche Liganden für ihre aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren finden. Tumoren, die durch NK-Zellen angegriffen und kontrolliert werden, können deshalb durch MHC-Klasse-I-Expression einen Wachstumsvorteil haben. Manche Tumoren sezernieren lösliche NK-Liganden – gezeigt wurde dies für MIC-B ( Abschn. 2.2.4) – wodurch sie die aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren blockieren.

Noch charakteristischer als ungebremstes Wachstum ist für viele Tumorzellen ihre Unfähigkeit zu sterben. Wir wissen, dass der physiologische Zelltod, die Apoptose, eine

aktive Zelleistung ist ( Abschn. 4.6). Die Ausschaltung pro-apoptotischer Gene durch Mutation oder durch epigenetische Mechanismen der Chromatinkondensation und/oder die Überexpression anti-apoptotischer Faktoren wie z. B. Bcl2 machen manche Tumorzellen resistent gegen die zytolytischen Signale von NK- und T-Zellen ( Abschn. 5.2).

13.2.2 Aktive Toleranzinduktion durch Tumoren

Es gibt auch Tumoren, welche aktiv Toleranz induzieren können. Sie sezernieren immunsuppressive Zytokine wie **TGF β** und **IL10** oder exprimieren das tryptophankatabolisierende Enzym **IDO**. IDO depletiert Tryptophan, welches T-Zellen zu ihrer Aktivierung benötigen, im Mikromilieu des Tumors. Es entstehen auch Abbauprodukte des Tryptophans, die für T-Zellen (vor allem T_H1-Zellen) toxisch sind. Nicht selten exprimieren Tumoren **Liganden für Todesrezeptoren** (PD-L1/PD-L2, seltener FasL, vgl.  Tab. 4.1 und 6.1), so dass zytolytische Zellen, die mit ihnen den todbringenden Zellkontakt suchen, selbst gehemmt oder in die Apoptose geschickt werden. In den Tumoren kann sich auf diese Weise ein anti-inflammatorisches Mikromilieu etablieren, in dem viele der infiltrierenden T-Zellen inhibitorische Rezeptoren wie PD-1 oder CTLA-4 exprimieren und Zeichen der Erschöpfung zeigen oder gar selbst als Tregs die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort dämpfen. Zum anti-inflammatorischen Milieu tragen weiterhin *myeloid-derived immune suppressor cells* (**MDSCs**) bei, eine heterogene Zellpopulation, welche funktionell dadurch gekennzeichnet ist, dass sie die Antwort von Effektor-T-Zellen supprimiert. Diese Zellen wurden in Tumoren zuerst charakterisiert, wo sie sich ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirken. Ihre physiologische Bedeutung liegt vermutlich in der Wiederherstellung der Homöostase im Verlauf von entzündlichen Reaktionen ( Abschn. 7.2).

13.2.3 Förderung von Tumorentstehung und Tumorwachstum durch das Immunsystem

Es erscheint paradox, dass das Immunsystem unter bestimmten Umständen Tumoren sogar fördern kann. Bei der somatischen Rekombination von T- und B-Zell-Rezeptoren werden DNA-Doppelstrangbrüche erzeugt. Dies geht mit einem gewissen Risiko falscher Re-Ligation einher.

Auch chronische Entzündungen sind mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert. Als Ursachen werden Mutationen durch die DNA-schädigende Wirkung reaktiver Sauerstoff- und Stickoxidmediatoren diskutiert, welche z. B. von aktivierten Makrophagen freigesetzt werden (► Abschn. 5.5.2). Schließlich begünstigt eine Aggregatbildung von Thrombozyten oder Monozyten mit Tumorzellen möglicherweise deren Metastasierung, wenn die Blutzellen mit ihren Adhärenzmolekülen die Haftung der Tumorzellen am Endothel kleiner Blutgefäße vermitteln (► Abschn. 10.2).

Tumordinfiltrierende Makrophagen können im anti-inflammatorischen Mikromilieu eines Tumors alternativ aktiviert und zu M2-Makrophagen umgeschaltet werden, die dann ihrerseits IL10 oder TGF β produzieren und das Tumorwachstum fördern, statt die Tumoren extrazellulär abzutöten. CTLs und NK-Zellen werden inhibiert und stattdessen regulatorische T-Zellen induziert. Wie bei der Wundheilung sezernieren die M2-Makrophagen Wachstumsfaktoren und VEGF, so dass solide Tumoren sogar mit neuen Gefäßen versorgt werden.

13.3 Strategien für die immunologische Tumorthherapie

Die immunologische Tumorthherapie zielt darauf ab, die Immunogenität des Tumors zu erhöhen und die Effektormechanismen des Immunsystems zu stärken oder besser

auszunutzen. Dafür wurden vielfältige Ansätze entwickelt und mit wechselndem Erfolg erprobt. Einige werden im Folgenden vorgestellt. ► Kap. 21–23 vermitteln einen allgemeinen Überblick über immunologische Therapieprinzipien.

■ Monoklonale Antikörper

Zahlreiche monoklonale Antikörper mit verschiedenen Angriffspunkten stehen inzwischen für die Tumorthherapie zur Verfügung. Als erster monoklonaler Antikörper überhaupt wurde 1997 Rituximab für die Therapie zugelassen. Die Antikörper binden an CD20, welches auf B-Zell-Leukämiezellen, aber auch normalen B-Zellen exprimiert wird, und löst Effektorfunktionen aus, welche zur Eliminierung der CD20-positiven Zellen führen. Plasmazellen sind CD20-negativ, so dass langlebige Plasmazellen weiterhin Antikörper produzieren können, doch B-Memoryzellen und naive B-Zellen fallen der Therapie zum Opfer. Durch die Gabe polyklonaler IgG Präparationen kann man dieser Immunschwäche wirksam begegnen (► Abschn. 23.1.2).

Oftmals besteht bereits eine tumorspezifische Immunantwort, doch wirkt diese nicht ausreichend, da die T-Zellen im Tumor an physiologischen Kontrollpunkten (*checkpoints*), Molekülen wie CTLA-4 oder PD-1, gehemmt werden. Eine *Checkpoint*-Inhibition mit monoklonalen Antikörpern gegen diese Oberflächenmoleküle (oder gegen die Liganden des PD-1) kann die Bremsen lösen und die spezifischen T-Zellen wieder aktivieren.

Blockade von CTLA-4 oder PD-1 sind häufig wirksam, in Kombination noch besser, doch besteht ein Risiko, mit dieser Therapie Autoimmunreaktionen auszulösen, da nicht nur tumorspezifische, sondern auch autoreaktive T-Zellen durch CTLA-4 oder PD-1 kontrolliert werden. Für die Entdeckung der negativen Immunregulation durch CTLA-4 und PD-1, die neue, sehr wirksame Tumorthapien ermöglicht, wurden James P. Allison und Tasuku Honjo 2018 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt (Tab. 1 in „Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung“).

Mit monoklonalen Antikörpern lassen sich auch weitere Zielstrukturen in Tumoren ansteuern: Der Rezeptor für den humanen Epithelwachstumsfaktor (HER2/neu) wird von vielen aggressiven Mammatumoren exprimiert und ist durch monoklonale Antikörper hemmbar, während Antikörper gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF die Bildung von Blutgefäßen behindern, auf die Tumoren ab einer bestimmten Größe angewiesen sind.

■ Tumorstimmung

Um eine primäre Immunreaktion gegen einen Tumor auszulösen, kann man DCs des betroffenen Patienten gewinnen, diese aktivieren und mit Antigenen aus dem Tumor versetzen, so dass die DCs die Tumorantigene im Kontext mit kostimulatorischen Oberflächenrezeptoren und inflammatorischen Zytokinen präsentieren. Die aktivierten DCs werden dem Patienten als aktive Tumorstimmung inokuliert. Dieser Ansatz wirkt dadurch, dass genau die Tumorantigene präsentiert werden, die in einem individuellen Patienten durch zufällige Mutationen entstanden sind. Wegen der MHC-Restriktion der T-Zellen müssen auch die MHC-Haplotypen mit denen des Patienten übereinstimmen, was bei der Therapie mit eigenen DCs gewährleistet ist. Derartige Tumorstimmungen müssen

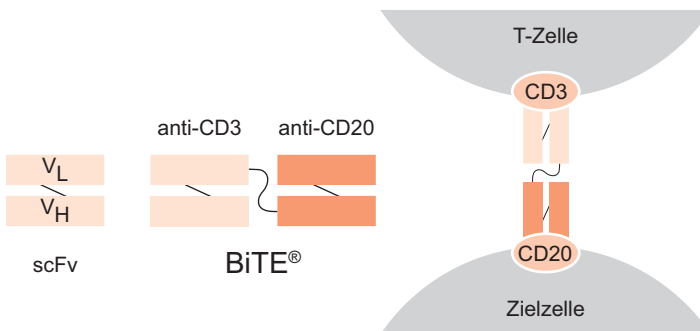
für individuelle Patienten „maßgeschneidert“ werden.

■ CAR-T-Zellen und BiTEs

Alternativ kann man für einen Patienten passende T-Zellen „konstruieren“, *Chimeric Antigen Receptor* (CAR)-T-Zellen. Aus dem Blut des Patienten werden T-Zellen isoliert, und diese werden mit einem Rezeptorkonstrukt transfiziert, das aus der Antigenbindungsstelle eines Antikörpers und einem intrazellulären Signaltransduktionsmodul besteht. Die Bindungsstelle ist gegen ein Antigen auf der Tumoroberfläche gerichtet. Dabei wählt man Tumorantigene, die bei bestimmten Tumortypen häufig vorkommen. Werden die veränderten T-Zellen in den Patienten zurücktransfundierte, löst ein Antigenkontakt des CAR eine starke T-Zellreaktion gegen die Zielzelle aus.

Eine ähnliche Strategie verfolgt man mit den *Bispecific T cell engagers* (BiTE). Dabei vernetzt ein bispezifischer Antikörper ein Tumorantigen mit dem T-Zell-Rezeptorkomplex, wodurch T-Zellen unabhängig von ihrer Antigen-spezifität aktiviert werden (■ Abb. 13.2).

Bei allen Therapieverfahren, die eine starke T-Zell-Aktivierung auslösen, gehört das *cytokine release syndrome*, auch als „Zytokinsturm“ bekannt, zu den gefährlichen



■ Abb. 13.2 Bispezifische Antikörperkonstrukte für die Tumorthapie. Anti-CD20/CD3-bispecific T-cell engager (BiTE) bestehen aus den variablen Domänen (scFv, single chain variable fragment) monoklonaler Antikörper der entsprechenden Spezifitäten, die über einen Linker verbunden sind. BiTE-Antikörper erzeugen eine immunologische Synapse, die zur Ausschüttung zytotoxischer Moleküle führt und die Zielzelle zerstört

Nebenwirkungen. Ihm begegnet man durch anti-inflammatorische Interventionen.

■ HPV-Vakzine

Schließlich sei die HPV-Vakzine genannt, welche die Entstehung von Tumoren verhindert. HPV wird sexuell übertragen und von den meisten Frauen durch eine

wirksame anti-virale Immunreaktion schnell wieder eliminiert. Bei etwa 5 % infizierter Frauen gelingt dies jedoch nicht, und die Infektion wird chronisch. Über viele Jahre kann HPV dann Tumoren des Gebärmutterhalses verursachen. Dieser ungünstige Infektionsverlauf lässt sich durch eine prophylaktische Vakzinierung verhindern.

MEMO-BOX Tumorabwehr

1. Das Immunsystem überwacht Tumoren und begrenzt ihr Wachstum.
2. Zur Tumorabwehr tragen besonders CTLs und NK-Zellen bei.
3. Die Entwicklung tumorspezifischer CTLs erfordert die Kreuz-Präsentation von Tumorantigenen durch professionelle APCs.
4. Tumoren profitieren von den physiologischen Mechanismen der Immuntoleranz.
5. Im Verlauf einer Tumorerkrankung verändern sich Tumoren durch Mutation und Selektion durch das Immunsystem. So entwickeln sich vielfältige Tumorescape-Mechanismen.
6. Es gibt aktive und passive Strategien der immunologischen Tumorthherapie.
7. Monoklonale Antikörper spielen dabei eine große Rolle.



Von der Wiege bis zur Bahre

- 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

14.1 Immunsystem und Partnerwahl

Lange haben Immunologen gerätselt, wie der ausgeprägte genetische MHC-Polymorphismus in der Evolution entstanden sein könnte und wie er erhalten wird. Es zeigte sich, dass das MHC-System neben der Antigenpräsentation noch eine weitere, archaische Funktion erfüllt: MHC-gekoppelte Peptide wirken als Geruchssignale und steuern Paarungspräferenzen, wobei potenzielle Partner mit anderen MHC-Allelen gegenüber denen mit gleichen bevorzugt werden. Besonders gut ist dieser Vorgang bei Mäusen belegt. Er maximiert bei den Nachkommen MHC-Diversität sowie Heterozygotie allgemein und fördert die genetische Diversität. Dem Individuum und der Population bietet dies Vorteile bei der Auseinandersetzung mit den vielfältigen Herausforderungen der Umwelt, z. B. der Erhaltung der Integrität angesichts der Vielfalt des inneren und äußeren mikrobiellen Milieus.

14.2 Immunologie der Schwangerschaft und Geburt

Eine Schwangerschaft ist auch immunologisch spannend, denn der Fetus exprimiert ja zahlreiche im väterlichen Genom kodierte Antigene, die dem mütterliche Immunsystem fremd sind, so dass keine Immuntoleranz etabliert ist. Trotzdem wird das ungeborene Kind immunologisch nicht nur toleriert, sondern in seinem Wachstum gefördert. Die mütterliche Immunantwort ist essenziell für den erfolgreichen Verlauf der Schwangerschaft. Das erkennt man daran, dass die reproduktive Kapazität dann besonders hoch ist, wenn Mutter und Vater genetisch sehr verschieden sind. Immunologisch kann man in der Schwangerschaft drei Phasen unterscheiden: Wenn bei der Implantation Trophoblastenzellen fetalen Ursprungs in die Uteruswand

einwachsen, erzeugen sie dort initial eine Entzündung. Es bildet sich die Plazenta, eine sehr große Berührungsfläche zwischen kindlichen und mütterlichen Zellen, die dem Austausch von Nähr- und Abfallstoffen, dem Gasaustausch und der molekularen Kommunikation zwischen kindlichem und mütterlichem Organismus dient. Es folgt die lange Periode des fetalen Wachstums, die von lokalen anti-inflammatorischen Mechanismen geprägt ist, bevor sich allmählich erneut ein pro-inflammatorischer Zustand aufbaut, mit dem das Immunsystem einen Beitrag zur Einleitung der Geburt leistet (■ Tab. 14.1).

■ Implantation des Embryos

Entzündung ist notwendig, um im Uterusepithel Adhäsionsmoleküle zu induzieren, an die die Blastozyste adhären kann. Das Einwachsen des Trophoblasten in den Uterus ist mit Zerstörung mütterlicher Zellen verbunden, was Entzündung und nachfolgend Umbauprozesse, Gewebereparatur und Vaskularisierung auslöst, ähnlich wie bei der Wundheilung. Die Plazenta entsteht.

■ Tab. 14.1 Das lokale immunologische Reaktionsprofil während der Schwangerschaft

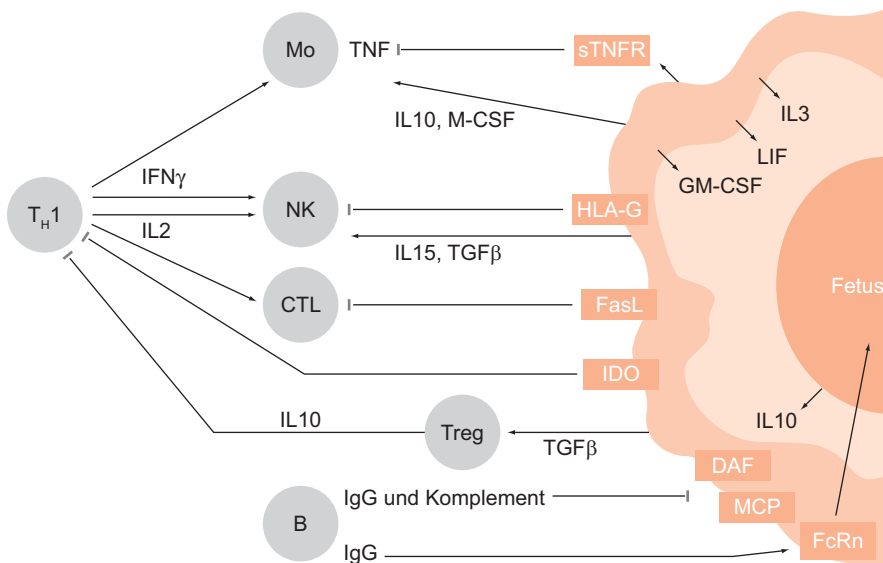
Toleranz/Förderung des fetalen Wachstums	Implantation/ Geburt (Abort)
GM-CSF, M-CSF	TNFα/β
LIF	IL2
IL3,IL5	IFNγ
IL10, IL15, TGFβ	
CSF1	
sTNFR	
HLA-G	
IDO	
CD95L	
Progesteron	

■ Fetales Wachstum

Trophoblastenzellen und Immunzellen in der mütterlichen Seite der Plazenta, der Dezidua, kommunizieren miteinander und gestalten lokal ein spezialisiertes anti-inflammatorisches Milieu, welches das Wachstum des Fetus fördert und die Toleranz des mütterlichen Immunsystems mehrfach absichert. Aktive und passive Toleranzmechanismen wirken zusammen (■ Abb. 14.1). Der Trophoblast sezerniert Chemokine und Zytokine, welche mütterliche Immunzellen anlocken und prägen: IL15 und TGF β wirken auf NK-Zellen, die den größten Anteil an der Immunzellpopulation der Plazenta haben. Diese werden re-programmiert, so dass sie nur geringe Zytotoxizität aufweisen und stattdessen das anti-inflammatorische Milieu stabilisieren. Dies geschieht beispielsweise durch die Förderung der Differenzierung naiver T-Zellen mit Spezifität für väterliche Antigene in Tregs, so dass aktive, antigenspezifische Toleranz für den Fetus entsteht. Auch TGF β vom

Trophoblasten trägt zur Expansion dieser Tregs bei. Es entsteht sogar ein regulatorisches Gedächtnis für väterliche Antigene, das sich günstig auf eine zweite Schwangerschaft auswirkt, sofern das Kind vom selben Mann stammt. Schließlich bewirken IL10 und M-CSF, dass sich die einwandernden Monozyten zu anti-inflammatorischen M2-Makrophagen entwickeln.

Zu den passiven Toleranzmechanismen gehört die Produktion **löslicher TNF-Rezeptoren**, welche TNF blockieren. Der Synzytiotrophoblast als „immunologisch privilegierter Ort“ exprimiert außerdem konstitutiv **FasL**. Welche Vorteile dies beim Angriff einer zytotoxischen T-Zelle haben kann, ist in ■ Abb. 14.1 dokumentiert. Er produziert auch **Progesteron**, das in hohen lokalen Konzentrationen immunsuppressiv wirkt. **HLA-G**, ein MHC-IB-Molekül, das in hoher Dichte auf der Oberfläche des Synzytiotrophoblasten exprimiert wird, ist ein Ligand inhibitorischer NK-Zell-Rezeptoren (► Abschn. 2.3, F&Z 6).



■ **Abb. 14.1** Synzytiotrophoblast und Fetus schalten die lokalen mütterlichen Immuneffektormechanismen auf Toleranz um

Zellen des Synzytiotrophoblasten haben die Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO) hochreguliert. Dieses Enzym wurde in der Plazenta zuerst beschrieben. Es baut Tryptophan ab, als essenzielle Aminosäure wichtig für T-Zell-Funktionen. Tryptophandegradation führt außerdem zum Abbauprodukt Kynurenin, das vor allem auf T_H1-Zellen apoptotisch wirkt. Das Enzym IDO ist offenbar ein endogenes immunsuppressives Wirkprinzip. Es wird nicht nur in der Plazenta konstitutiv exprimiert, sondern ist auch in DCs und Makrophagen induzierbar.

Das Spektrum mütterlicher Immunglobuline der Klasse G kommt dem menschlichen Fetus adoptiv zugute, da diese durch FcRn der Plazenta in den fetalen Kreislauf transportiert werden. Dabei werden eventuell vorhandene Spezifitäten gegen väterliche Antigene vorher an der Plazenta gebunden, die ja diese väterlichen Antigene exprimiert. Sie wirkt sozusagen als Immunadsorber. Dass solche Antikörper an der Plazenta nicht zytotoxisch wirken, verhindern Komplementinhibitoren, zum Beispiel ein komplementabbaufördernder Faktor (DAF, *decay accelerating factor*) und plazentares *membrane complement protein* (MCP, ■ Abb. 14.1).

Eine Schwangerschaft ist ein immunologischer Balanceakt. Durch Infektionen oder bei Versagen der Toleranzmechanismen wird die lokale anti-inflammatorische Reaktionslage destabilisiert. Es droht ein frühzeitiger Schwangerschaftsabbruch, ein Abort. Denn eine pro-inflammatorische Reaktionslage aktiviert CTLs, NK-Zellen, TNF-Freisetzung aus Makrophagen und die Generierung zytotoxischer Antikörper. All diese Effektormechanismen greifen fetale Antigene in der Plazenta (nicht den Fetus selbst!) an. Andererseits muss das mütterliche Immunsystem gerade in der Schwangerschaft reaktionsbereit bleiben, um Infektionen abzuwehren.

■ Die Geburt

Zum Ende des dritten Trimesters der Schwangerschaft fällt die Produktion löslicher TNF-Rezeptoren rapide ab. Die zwischenzeitlich kontinuierlich ansteigende TNF-Produktion der uteroplazentaren Einheit wird

jetzt biologisch relevant. Außerdem werden pro-inflammatorische Signalwege (NFκB) aktiviert, wenn Surfactant-Protein A an TLR4 auf der Oberfläche des Synzytiotrophoblasten bindet. Das Surfactant Protein stammt aus der reifenden kindlichen Lunge. Immunzellen wandern in die Uterusmuskulatur ein und sind dort wichtig für die Uteruskontraktion, die Geburt und die Ablösung der Plazenta.

■ Fazit

Im Normalfall verläuft eine Schwangerschaft immunologisch komplikationslos (■ Abb. 14.1), so dass der Nobelpreisträger Sir Peter Medawar (Tab. 1 in „Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung“) den Fetus als „glückliches Semialotransplantat“ bezeichnete (► Abschn. 20.2). Die Geburt ist dann immunologisch gesehen eine Rejektion – ebenfalls mit glücklichem Ausgang. Es gibt jedoch auch wichtige Unterschiede zwischen einer Transplantation, wo der Wirtsorganismus akut mit einer großen Menge von Fremdagenteilen konfrontiert wird, und einer Schwangerschaft, in der viel mehr Zeit für die Toleranzbildung zur Verfügung steht, weil geringere Antigenmengen allmählich präsentiert werden. Ersteres begünstigt Abstoßung, letzteres Toleranzinduktion.

Zwar bleiben kindlicher und mütterlicher Blutkreislauf beim Menschen getrennt, doch treten trotzdem einige kindliche Zellen in den mütterlichen Organismus über, und können Jahrzehnte in der Mutter überleben. Der Mikrochimärismus (► Abschn. 15.2) kann zu *graft-versus-host*-(GvH-)ähnlichen Symptomen führen (► Abschn. 20.2), bleibt aber meist unbemerkt und vertieft dann die Immuntoleranz gegenüber den väterlichen Antigenen.

14.3 Der Schutz des Neugeborenen

Kinder bringen schützende IgG-Antikörper mit auf die Welt, die sie von der Mutter über die Plazenta erhalten haben. Mit der Muttermilch nehmen sie dann sIgA auf, welches ihre

Schleimhäute schützt. Der Spiegel des von der Mutter übertragenen IgG fällt mit einer Halbwertszeit von etwa drei Wochen ab. Deshalb besteht bei Kindern im Alter von etwa 3–12 Monaten ein relativer IgG-Mangel im Serum, der ein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich bringt. Von Geburt an steigende IgM-Spiegel im Serum zeigen, dass das adaptive Immunsystem der Kinder unmittelbar aktiv wird. Infolge einer gewissen Unreife der T-Zellen kann der Klassenwechsel jedoch noch nicht mit voller Effizienz unterstützt werden, so dass IgG und IgA im Serum erst ab einem Alter von etwa sechs Monaten deutlich nachweisbar werden. Deren Konzentrationen steigen dann kontinuierlich an, bis im Alter von mehreren Jahren Erwachsenenwerte erreicht sind.

Betrachtet man die zellulären Reaktionen, ist das unreife Immunsystem eines Neugeborenen – erkennbar am Reaktionsprofil kindlicher Zellen im Nabelschnurblut – eindeutig noch auf Anti-Inflammation geschaltet: keine NK-Zellen, unreife B-Zellen, verstärkte T-Suppressoraktivität durch Dominanz von T_H2 -Zellen und Tregs. Dies muss sich jetzt schnell ändern, um Infektionserreger erfolgreich abwehren zu können. Die Besiedlung mit Mikroorganismen, die bereits bei der Geburt einsetzt, gibt dafür wichtige Signale. Auch Lebendvakzinen könnten dazu beitragen, inflammatorische innate und T_H1 / T_H17 -Reaktionen zu bahnen und das System so zu „trainieren“. Dieser Effekt könnte heterologe Vakzineeffekte erklären, d. h., den Befund, dass Lebendvakzinen die Kindersterblichkeit deutlich stärker senken als zunächst erwartet, denn es nimmt auch die Häufigkeit solcher Infektionen ab, gegen die nicht geimpft wurde (► Abschn. 22.2.2).

14.4 Ein Fenster der Möglichkeiten

Im Zeitfenster rund um die Geburt wird das reife Immunsystem des Kindes entscheidend geprägt. Vielfältige Faktoren bestimmen, ob die anti-inflammatorische, durch T_H2 -Dominanz

geprägte Reaktionslage situationsgerecht in Toleranz umgeschaltet wird, oder ob eine allergische Sensibilisierung erfolgt, was in industrialisierten Ländern häufig vorkommt (► Abschn. 16.3). Bereits vor der Geburt wirken die Ernährung der Mutter und die Metabolite des mütterlichen Mikrobioms auf den fetalen Organismus ein; noch während der Geburt oder in den ersten Minuten danach beginnt der Aufbau des kindlichen Mikrobioms, welches durch die Art des Geburtsvorgangs – vaginal oder per Kaiserschnitt –, die Ernährung und evtl. Antibiotika stark beeinflusst wird. Immunologen interessieren sich besonders für kurzkettige Fettsäuren, die im Darm bei der Zersetzung von Pflanzenfasern durch Mikroorganismen entstehen, denn sie wirken anti-inflammatorisch und stimulieren Tregs. Entgegen früherer Lehrmeinung haben klinische Studien inzwischen klar gezeigt, dass frühe Exposition gegenüber Nahrungsmitteln der Allergieentwicklung vorbeugt. Allergenvermeidung bis zum Alter von sechs Monaten wirkte sich hingegen ungünstig aus. Der Ort der initialen Konfrontation mit einem Antigen ist oftmals entscheidend: Die orale Route fördert die Toleranz, während Aufnahme über die Haut entzündliche Immunantworten bahnt. Deshalb haben Kinder mit angeborener Schwäche der Hautbarriere nicht nur ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer atopischen Dermatitis, sondern auch für den allergischen Marsch zum Asthma (► Abschn. 18.2).

14.5 Jugend und Erwachsenenalter

Im Jugend- und Erwachsenenalter ist das Immunsystem voll funktional. Die Infektionsrate ist nun statistisch gesehen minimal, Früh- und Neugeborene sowie Kleinkinder aber auch ältere Personen sind viel stärker durch Infektionen gefährdet. Im Lauf des Lebens ändert sich die Zusammensetzung des T-Zell-Pools. Die Bildung neuer T-Zellen im Thymus, bei Kindern und Jugendlichen ein sehr aktiver Vorgang, nimmt allmählich ab und mit ihr der Anteil naiver T-Zellen. Dies ist erkennbar

am sinkenden Anteil der T-Zellen, welche Exzisionszirkel enthalten (► Abschn. 3.3). Während unstimulierte T-Zellen dem Repertoire verloren gehen, expandieren „in Anspruch genommene“ T-Zellen klonal. Die Lücken an TCR-Spezifitäten, die dabei entstehen, werden wieder aufgefüllt, solange der Thymus naive T-Zellen mit neuen Spezifitäten (► Abschn. 9.1.1) entlässt.

14.6 Das Immunsystem im Alter

Das deutlichste Zeichen des immunologischen Alterungsprozesses ist die kontinuierliche Zunahme der Infektionshäufigkeit etwa ab der sechsten Lebensdekade. Auch Immunisierungen funktionieren bei älteren Personen nicht mehr so wie in jugendlichem Alter. Der Hauttest vom verzögerten Typ ist reduziert. Auffällig ist weiterhin die erhöhte Tumorzinzidenz. Das erhöhte Infektionsrisiko älterer Menschen kann ihnen z. B. bei Influenzaepidemien zum Verhängnis werden, denn sie sind häufiger und schwerer betroffen. Nach Infektion oder Impfung bilden sie weniger influenza-spezifische T-Zellen und geringere Influenza-Hämagglutinin-spezifische Antikörpertiter. Die verminderte Reaktivität des Immunsystems wird begleitet von geringgradiger systemischer Entzündung und Autoimmunphänomenen. Was sind die Gründe?

Die Alterung des Immunsystems, die Immunseneszenz, betrifft innates und adaptives Immunsystem. DNA-Reparatur und Autophagie sind beeinträchtigt, was schnell wachsende Zellen besonders betrifft. Besonders deutlich sind Veränderungen des T-Zell-Repertoires und der T-Zell-Funktion. Die **Thymusinvolution** führt dazu, dass das T-Zell-Repertoire in späteren Lebensabschnitten zunehmend durch homöostatische Proliferation naiver T-Zellen erhalten werden muss. Meist funktioniert dies lange sehr gut. Bei besonderen Anforderungen werden die Folgen der verminderten T-Zell-Reserve jedoch manifest. Sie zeigen sich in reduzierten oder fehlenden Primärantworten oder schwerwiegenden Verlusten im T-Zell-Repertoire nach

Bestrahlung oder Chemotherapie bei alten Menschen.

In nahezu allen Studien an älteren Menschen zeigt sich *in vitro* ein intrinsischer T-Zell-Defekt bei der Proliferationsantwort auf mitogene Stimuli (► Abschn. 24.14). Bei Zellteilungen wird jedes Mal die **Telomerlänge** der Chromosomen reduziert. Eine T-Zelle gelangt irgendwann (je nach Inanspruchnahme des Klons) an den Punkt, wo ihre vorausgegangenen Zellteilungen das Telomer derart verkürzt haben, dass weitere Teilungen nicht möglich sind. Humane Lymphozyten teilen sich maximal 50mal. Leonard Hayflick hat das Phänomen der begrenzten Zellteilungsfähigkeit 1961 zum ersten Mal beschrieben. Auch eine reduzierte **IL2-Induzierbarkeit** trägt zur Reduktion der proliferativen Kapazität von T-Zellen älterer Menschen bei. Infektionen mit Herpesviren (CMV, EBV und VZV¹), welche nicht eliminiert werden können, sondern Latenz ausprägen, beanspruchen das Immunsystem stark. CMV-spezifische T-Gedächtniszellen bilden einen immer größeren Anteil am Gesamtrepertoire, und zunehmend prägen terminal differenzierte, wenig reaktive spezifische T-Zellen das Bild.

Das erhöhte basale Inflammationsniveau lässt sich bei alten Menschen an ihren TNF α - und IL6-Serumspiegeln erkennen. Als Gründe werden vermehrte bakterielle Translokation durch eine beeinträchtigte Darmbarriere, Ersatz von anti-inflammatorisch aktiver Muskelmasse durch tendenziell pro-inflammatorisches Fettgewebe und auch geringgradige chronische Infektionen vermutet. Chronische Entzündungen, auch wenn sie nur gering ausgeprägt sind, sind mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, verminderter antiviraler Abwehr, zum Beispiel gegenüber VZV, und schlechter Schlafqualität gekoppelt. Altern kompromittiert zwar T-Zell-abhängige B-Zell-Antworten gegen Fremdanigene, aber nicht eine CD5⁺-B-Zell-Entität, die vornehmlich

1 CMV: Zytomegalievirus; EBV: Epstein-Barr-Virus; VZV: Varizella-Zoster-Virus.

Autoantikörper produziert. Autoantikörper und andere Autoimmunphänome werden im Alter häufiger beobachtet. Je schlechter der psychische Zustand alter Menschen, zum Beispiel bei sozialer Isolation, desto höher sind ihre IL6-Spiegel. Interessanterweise sind diese Phänomene durch Verhaltensinterventionen wie Tai Chi Chi zu beeinflussen. Tai Chi verbessert die VZV-spezifische Immunantwort nach Impfung älterer Menschen. Gleichzeitig erhöht sich der Parasympathikotonus, verbessert sich die Schlafqualität und sinken die erhöhten IL6-Spiegel.

Es bleibt zu betonen, dass **Altern**, auch das Altern des Immunsystems, **nicht** allzu eng an das **Lebensalter** geknüpft ist, wie wir aus dem Alltagsleben längst wissen. Ein Krankheitsbild, das 1903 von dem Medizinstudenten Otto Werner zuerst beschrieben wurde, belegt dies in extremer Form. Patienten mit Werner-Syndrom haben mit zehn Jahren graue Haare, verlieren die Zähne, haben eine kleine Statur, Osteoporose, Diabetes, Tumoren und eine sehr kurze Lebenserwartung. 1996 wurde der Defekt im WRN-Gen lokalisiert, einer DNA-Helikase,

die bei der Telomerformation mitwirkt. Bei der Kalkulation der Lebenserwartung wurde ein sog. **immunologischer Risikophänotyp** identifiziert, der durch eine verminderte Ratio von CD4⁺/CD8⁺-T-Zellen im Blut, eine reduzierte proliferative Kapazität der T-Zellen *in vitro* und CMV-Seropositivität charakterisiert ist. Es finden sich anergische CMV-spezifische CTLs, die apoptoseresistent sind und überraschenderweise bis zu 20 % aller CTLs im Blut ausmachen können. Man spricht von **T-Zell-Oligoklonalität**. Es wird nicht überraschen, dass das Immunsystem eines Menschen, der 100 Jahre alt wurde, nicht die erwarteten alterskorrelierten Veränderungen zeigt. Die Hundertjährigen haben weniger organspezifische Autoantikörper. Seltener finden sich bei ihnen erniedrigte NK-Zellaktivitäten, erniedrigte Resistenz gegen oxidativen Stress, erniedrigte T-Zell-Proliferation oder erhöhte TNF α -Serumspiegel. Neben einer wesentlichen (günstigen) genetischen Disposition tragen auch Lebensumstände, kalorisch reduzierte Ernährung, körperliche Aktivität und Optimismus dazu bei, dieses Alter zu erreichen.

MEMO-BOX – Die Immunfunktion im Verlauf des Lebens

1. Dem Immunsystem wird eine Rolle bei der Partnerwahl zugeschrieben.
2. Bei der Schwangerschaft lassen sich drei Phasen unterscheiden: Die Implantation des Embryos ist ein inflammatorischer Vorgang. In der zweiten Phase der Schwangerschaft wird die Interaktion von kindlichem und mütterlichem Organismus von lokalen anti-inflammatorischen Mechanismen geprägt. Die Geburt wird wieder durch Inflammation bestimmt.
3. Der kindliche Organismus besitzt väterliche Antigene, die dem mütterlichen Immunsystem fremd sind. Toleranz gegenüber diesen Antigenen wird aufgebaut und mehrfach abgesichert.
4. Beim Menschen wird mütterliches IgG durch die Plazenta transportiert und vermittelt dem Fetus und Neugeborenen einen angeborenen Schutz.
5. Dieser wird beim gestillten Kind durch IgA aus der Muttermilch vertieft.
6. Im Zeitfenster rund um die Geburt wird das reifende Immunsystem des Kindes entscheidend geprägt. Die Exposition gegenüber Mikroorganismen sowie der Aufbau des eigenen Mikrobioms sind wichtige Einflussfaktoren.
7. In Jugend und Erwachsenenalter ist das Immunsystem voll funktional. Infektionen sind nun vergleichsweise selten.
8. Im Alter nimmt die Infektionshäufigkeit kontinuierlich zu. Gleichzeitig erhöht sich das basale Inflamationsniveau.
9. Altersbedingte Funktionsverluste des Immunsystems betreffen innate und adaptive Mechanismen.



Zwischenbilanz: Die Funktionen des Immunsystems in der Übersicht

- 15.1 Toleranz – 192
- 15.2 Abgrenzung und Abwehr – 193
- 15.3 Wiederherstellung – 194
- 15.4 Weitere Aufgaben des Immunsystems – 194

Hier lassen wir noch einmal Revue passieren, was in den Kapiteln über die Physiologie der Immunantworten ausgeführt wurde, und ergänzen das Bild um interessante Aspekte, die noch nicht zur Sprache kamen. Dabei fällt auf, dass die Aufrechterhaltung der Integrität eines Individuums weit mehr umfasst als die Abwehr von Infektionserregern. Das Aufgabenspektrum eines regulär funktionierenden Immunsystems ist sehr breit!

Nach dieser Zwischenbilanz werden die folgenden ► Kap. 16–20 angeborenen und erworbenen Immundefekten und Immunkrankheiten gewidmet. Diese können alle Funktionen des Immunsystems betreffen. Zusätzlich können viele Infektionserreger, oder zum Beispiel auch Tumoren, sozusagen in Eigenleistung eine „Umschaltung“ der Immunantwort von Abwehrfunktionen auf Toleranz oder Wachstumsförderung bewirken.

15.1 Toleranz

■ Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen

Da Lymphozyten ihre Rezeptoren per Zufall generieren und damit zwangsläufig auch Lymphozyten entstehen, die körpereigene Strukturen erkennen und angreifen könnten, gehören Toleranzmechanismen zu den zentralen Anforderungen an das adaptive Immunsystem. Diese sorgen dafür, dass autoreaktive T- und B-Zellen „außer Gefecht“ gesetzt bzw. reguliert werden. Dieser Aufgabe muss sich das reifende Immunsystem von Beginn an stellen (► Kap. 9).

■ Toleranz gegenüber Nahrungsmittelantigenen

Nahrungsmittelantigene sind Fremdanigene. Sie dienen der Energiegewinnung und Lebenserhaltung und müssen täglich aufgenommen werden. Beim Gesunden gibt es **keine** inflammatorische Immunabwehr gegen Nahrungsmittelantigene, wohl aber eine spezielle Immunantwort: die **orale Toleranz**.

Injektionen von Hühnereiweiß (Ovalbumin) erzeugen sehr wohl eine spezifische Antikörperproduktion. Das Füttern von Ovalbumin aber ruft keine Antikörperproduktion hervor. Unser Frühstücksei können wir also noch im hohen Alter genießen. Ganz offenbar ist die **Route der Applikation** (► Tab. 11.2) entscheidend. Der oralen Toleranz ist im spannenden Kapitel der Schleimhautimmunität (► Abschn. 11.1) mehr Platz gewidmet.

■ Toleranz gegenüber dem Mikrobiom

Die Mikroflora, die die äußeren und inneren Oberflächen des Organismus besiedelt, steht gegenwärtig voll im Rampenlicht der Forschung. Moderne Sequenzieretechniken haben die außerordentliche Diversität des Mikrobioms zu Tage gefördert und damit einen Paradigmenwechsel eingeleitet: Während vorher mit Blick auf Infektionserreger „innen“ und „außen“ scharf voneinander abgegrenzt und die Abwehrmechanismen des Immunsystems bevorzugt mit militärischen Metaphern beschrieben wurden, betonen Forscherinnen und Forscher nun das Equilibrium des Organismus mit seinem Mikrobiom. Der Mensch wird als „Holobiont“ bezeichnet, um die funktionelle Einheit aus menschlichen und mikrobiellen Genen und ihren Produkten zu unterstreichen. Denn die Zahl der durch mikrobielle Gene kodierten Enzyme übertrifft die des menschlichen Genoms bei weitem. Im Darm ermöglichen sie den Aufschluss ansonsten unverdaulicher Substanzen, wie z. B. Pflanzenfasern. Aus der Nahrung können dadurch etwa 10 % mehr Kalorien gewonnen werden. Außerdem entstehen kurzkettige Fettsäuren, welche eine anti-inflammatorische Reaktionslage begünstigen. Seit langem ist bekannt, dass Vitamin K bei Menschen durch bakterielle Enzyme synthetisiert werden muss. Es ist also wichtig, dass das Immunsystem das Mikrobiom toleriert, obwohl die Mikroorganismen PAMPs besitzen. Sobald diese jedoch „die Regeln verletzen“ und in den Organismus eindringen, muss die Gefahr

erkannt und eliminiert werden. Hat sich das Immunsystem entwickelt, damit der Organismus die Vorteile eines Mikrobioms nutzen kann, ohne dadurch in seiner Integrität gefährdet zu werden? Ein interessanter Gedanke. In ► Kap. 11 wird ausgeführt, wie das Immunsystem Toleranz und Abgrenzung in den Barriereorganen balanciert.

15.2 Abgrenzung und Abwehr

■ Abwehr von Pathogenen: Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten

Die Abwehr von Infektionserregern ist zweifellos eine Kernaufgabe des Immunsystems (► Kap. 12). Die große Heterogenität der TCRs und BCRs mit Spezifitäten auch für Erreger, die erst in Zukunft auf den Menschen kommen, ist dafür ein großer Selektionsvorteil. Parallel dazu müssen Toleranzmechanismen gegenüber Autoantigenen etabliert werden, um das Überleben eines Individuums zu garantieren. Die beeindruckende Antigenrezeptor-Diversität eines Individuums wird durch die Diversität der Histokompatibilitätsantigene auf Populationsebene weiter vergrößert, denn die MHC-Allele eines Individuums präsentieren den T-Zellen ein individualisiertes Peptidspektrum und induzieren deshalb jeweils individuelle Immunantworten. (► Abschn. 2.2). So haben bei neu auftretenden Pathogenen immer einige Vertreter einer Spezies einen Überlebensvorteil. Für das Überleben einer Spezies ist das essenziell, für einzelne Individuen aber u. U. ein Nachteil.

■ Eliminierung körpereigener apoptotischer Zellen

Die Gesundheit eines Lebewesens hängt entscheidend davon ab, ob Zellerneuerung und Zelluntergang im physiologischen Gleichgewicht sind. Die abgestorbenen Zellen müssen „entsorgt“ werden. Diese wichtige Aufgabe erledigen die Phagozyten. Neben dem FasL- oder TNF-induzierten Zelltod gibt es viele Situationen, bei denen physiologisch

apoptotische Zellen entstehen, zum Beispiel bei der Organogenese, der negativen Selektion im Thymus (► Kap. 9) oder der Beendigung einer klonalen Expansion (► Kap. 7). Die Eliminierung der apoptotischen Zellen erfolgt durch Makrophagen, die z. B. nach außen gestülptes Phosphatidylserin (PS) auf deren Membran erkennen (■ Abb. 10.9) und diese *ohne danger signal* (d. h. ohne Hochregulation pro-inflammatorischer Zytokine) still phagozytieren. Das Immunsystem räumt somit überschüssiges Zellmaterial ab, das ein Label trägt: PS. Bei lebenden Zellen ragt das membrangebundene PS nach innen.

■ Tumorerkennung und -abwehr

Im Jahre 1953 wurde erstmals belegt, dass Tumoren immunogen sind, d. h., dass man gegen sie im Experiment eine Immunantwort etablieren kann. Das progressive Wachstum eines immunogenen Tumors in einem immunkompetenten Wirt (der Tumorträger ist bis dahin gesund) wurde als **zentrales Paradoxon** deklariert. Mittlerweile gibt es Schätzungen, dass die Mutationsrate pro Gen und Zellteilung bei 10^{-6} liegt. Da hochgerechnet wahrscheinlich 10^{16} Zellteilungen im Leben stattfinden, hat man mit 80 Jahren 10^9 Mutationen pro Gen überlebt. Also muss man umgekehrt fragen, warum Tumoren so seltene Ereignisse sind.

Zum einen gibt es sehr effiziente zelluläre Reparaturmechanismen. Zum anderen leistet das Immunsystem ganz offensichtlich doch eine effektive Tumorüberwachung, die zur Abtötung entarteter Zellen führt. Im Tierexperiment gibt es dafür eindeutige Belege. Aber auch der Befund, dass dichte T-Zell-Infiltrate in einem humanen Tumor der beste prognostische Faktor für langes Überleben sind, spricht für sich. Mehr dazu in ► Kap. 13.

■ Eliminierung fremder eukaryotischer Zellen

Dringen über Schleimhautläsionen, z. B. beim Geschlechtsverkehr, allogene Zellen in den Organismus ein, werden sie an ihren

fremden MHC-Molekülen erkannt und durch CTLs abgetötet (► Abschn. 2.2, 2.5 und 5.2). Das trifft auch für Organtransplantate zu, wenn sie in der Ausstattung mit MHC-Molekülen und/oder den präsentierten Peptiden Unterschiede zum Rezipienten aufweisen (► Abschn. 20.2).

Nur bei lokaler tolerogener Reaktionslage während der Schwangerschaft (► Abschn. 14.2) oder unter starker immunsuppressiver Therapie, z. B. nach Organtransplantation, können körperfremde Zellen im Organismus überleben. Man spricht von **Chimärismus**, wenn dies wie bei der Knochenmarktransplantation viele Zellen sind – hier wird das ganze hämatopoietische System durch Zellen des Spenders ersetzt – oder von **Mikrochimärismus**, wenn es sich, etwa bei einer Schwangerschaft, nur um einzelne kindliche Zellen handelt, die im mütterlichen Organismus jahrelang überleben können. Die Begriffe sind von der Chimäre abgeleitet, einem sagenhaften Ungeheuer der griechischen Mythologie, vorne Löwe, in der Mitte Ziege und hinten Drache.

■ Eliminierung von nicht-infektiösen Fremddantigenen

Partikuläre Antigene, wie z. B. Rußpartikel in der Lunge, werden entweder phagozytiert oder aber eingekapselt, wenn ihre Größe ein Auffressen verhindert (*frustrated phagocytosis*). Proteine können durch IgG opsoniert und anschließend von Zellen gefressen oder durch Neutralisation an ihrer biologischen Wirkung (z. B. Toxinwirkung) gehindert werden (► Abb. 5.8), um dann als Immunkomplex ebenfalls phagozytiert zu werden. Nichtproteinstrukturen werden ebenfalls erkannt (► Kap. 2). Im Einzelfall, z. B. bei Arzneimittelüberempfindlichkeit (► Abschn. 20.1), entscheiden Bindungen von

Molekülen (Haptenen) an Zellen über ihren weiteren Weg bei der Konfrontation mit dem Immunsystem.

15.3 Wiederherstellung

Verletzungen sind im Leben unausweichlich. Häufig werden Zell- und Gewebeschäden weniger durch Einflüsse von außen als vielmehr durch die dadurch ausgelösten Effektormechanismen des Immunsystems verursacht. Begrenzung und Reparatur dieser Schäden zur Wiederherstellung der Funktionen und Integrität des Organismus gehören zu den zentralen Aufgaben des Immunsystems. Ein wichtiger Vorgang ist die regulierte Produktion von Wachstumsfaktoren. Die Wachstumsförderung betrifft z. B. die klonale Expansion von Immunzellen, die Gewebereparatur und die Wundheilung (► Abschn. 7.3).

15.4 Weitere Aufgaben des Immunsystems

In ► Abschn. 14.1 wird geschildert, wie das Immunsystem die Reproduktion und die genetische Diversität innerhalb der Spezies sichert.

Um die zahlreichen Aufgaben zu erfüllen, wirken die Zellen des Immunsystems zusammen und gehen arbeitsteilig vor. Dafür müssen sie intensiv miteinander kommunizieren. Damit die Immunreaktion dem Kontext gerecht werden kann, interagieren die Zellen des Immunsystems auch intensiv mit dem Gesamtorganismus und nutzen dabei verschiedene Kommunikationskanäle. Wie die Immunantwort koordiniert und mit dem Organismus harmonisiert wird, ist in ► Kap. 10 beschrieben.

MEMO-BOX Die biologischen Aufgaben des Immunsystems

1. Aufrechterhaltung der Integrität eines Individuums	Toleranz
	Selbsttoleranz Nahrungsmitteltoleranz Toleranz gegenüber dem Mikrobiom
	Abgrenzung und Abwehr
	Erkennung und Abwehr von Pathogenen – Extrazellulär wachsende Bakterien – Intrazellulär wachsende Bakterien – Viren – Pilze – Parasiten Eliminierung von nicht-infektiösen Fremdkörpern Granulombildung Eliminierung apoptotischer Zellen Eliminierung von Zell- und Gewebetrümmern Eliminierung körperfremder Zellen Erkennung und Abwehr von Tumoren
	Wiederherstellung
	Zell- und Gewebereparatur Wundheilung
2. Sicherung der Reproduktion	Förderung der Implantation des Embryos Förderung des fetalen Wachstums Lokale Toleranz Termingerechte Geburt (Rejektion)
3. Sicherung der genetischen Diversität innerhalb einer Spezies	Immunologische und olfaktorische MHC-Selektion
4. Koordination und Regulation des Immunsystems (Innenkommunikation)	Homöostase der Blutzellen Regulation der Klongröße Inflammation und Anti-Inflammation Memoryfunktionen
5. Einbindung des Immunsystems in den Gesamtorganismus (Außenkommunikation)	Beeinflussung der Gerinnung Informationsübertragung an das ZNS Fieberinduktion Beeinflussung von Organfunktionen Reaktion auf neuroendokrine, metabolische und efferente nervale Stimuli

Krankheiten durch Fehlfunktionen des Immunsystems

Inhaltsverzeichnis

- Kapitel 16 Immunpathologische Prozesse in der Übersicht – 199
- Kapitel 17 Wie können körpereigene Antikörper oder T-Zellen krank machen? – 209
- Kapitel 18 Beispiele für entzündliche Immunpathologien – 221
- Kapitel 19 Immundefekte – 229
- Kapitel 20 Therapiebedingte Immunopathien – 235



Immunpathologische Prozesse in der Übersicht

- 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

Immer, wenn das Immunsystem auffällig wird, handelt es sich um überschießende oder insuffiziente Effektorfunktionen. Meist ist dabei die Regulation der Immunantwort gestört; Inflammation und Anti-Inflammation geraten aus der Balance. **Pathogene Immunreaktionen basieren grundsätzlich auf Mechanismen, die ansonsten physiologische Immunfunktionen ausmachen** (■ Tab. 16.1). Für das Verständnis der komplizierten krankmachenden Immuneffekte ist deshalb anwendungsbereites Wissen über die physiologischen Immunfunktionen (► Kap. 1–15) außerordentlich vorteilhaft.

Wir unterscheiden überschießende, häufig chronische Inflammation von Immundefizienz, welche durch ein hohes Infektionsrisiko gekennzeichnet ist. Den verschiedenen Formen der Immundefizienz ist ► Kap. 19 gewidmet. Bereits an dieser Stelle machen wir darauf aufmerksam, dass angeborene Immundefekte auch schwere inflammatorische Dysfunktionen zur Folge haben können. Dies ist der Fall, wenn der Ausfall der betroffenen Gene anti-inflammatorische Mechanismen beeinträchtigt.

Die folgenden Kapitel sind den pathogenen Immunreaktionen gewidmet. Man versteht darunter entzündliche Entgleisungen des Immunsystems, dessen Reaktionen dem Organismus mehr schaden als nützen. In diesem Kapitel wird eine Klassifikation dieser Störungen eingeführt, und die allgemeinen Ursachen werden

diskutiert. In ► Kap. 17 erklären wir wichtige Effektormechanismen der Immunkrankheiten. Illustrative, epidemiologisch bedeutsame Beispiele runden in ► Kap. 18 das Bild ab.

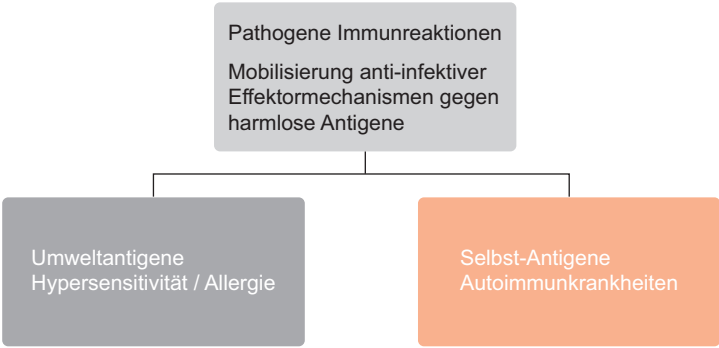
16.1 Welche Formen inflammatorischer Dysfunktion lassen sich unterscheiden?

Chronisch entzündliche Erkrankungen entstehen, wenn das Immunsystem anti-infektive Effektorfunktionen gegen harmlose Antigene richtet. Bei Gesunden toleriert das Immunsystem solche Antigene, d. h., es ignoriert sie oder reagiert mit anti-inflammatorischen Effektormechanismen (► Kap. 9). Wir haben bereits besprochen, dass bei der Abwehr gefährlicher Infektionserreger ein Begleitschaden für den Organismus unvermeidlich ist. Wenn es eigentlich nichts abzuwehren gibt, bestimmt dieser entzündungsbedingte Schaden das klinische Bild. Bei den pathogenen Immunreaktionen unterscheiden Immunologen **Allergien** (im Sinne von Hypersensitivitätsreaktionen), bei denen das Immunsystem Umweltantigene angreift, von **Autoimmunkrankheiten**, wo die Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen gebrochen wird (■ Abb. 16.1). In beiden Fällen spielt Antigenerkennung durch das adaptive Immunsystem eine zentrale Rolle. T-Zellen, B-Zellen und/oder Antikörper lösen die entzündlichen Reaktionen aus und unterhalten sie.

Pathogene Immunreaktionen werden traditionell als Hypersensitivitätsreaktionen bezeichnet, da man unter Immuntoleranz lange verstanden hat, dass das Immunsystem auf die tolerierten Antigene (Tolerogene) nicht reagiert. Chronisch entzündliche Dysfunktionen resultieren in dieser Vorstellung aus einer Erniedrigung der Aktivierungsschwelle des Immunsystems; es wird überempfindlich. Mit diesem Konzept kann man die Fälle erklären, in denen die Immuntoleranz durch Ignoranz begründet ist. Inzwischen wissen wir jedoch, dass die Toleranz gegenüber vielen Antigenen aktive Leistungen

■ **Tab. 16.1** Erkrankungen mit Immunpathogenese

Überschießende Entzündungsreaktionen	Immundefekte
Allergien Autoinflammation Autoimmunerkrankungen Sepsis Habitueeller Abort Transplantatabstoßung Transfusionszwischenfälle	Angeborene Immundefekte Erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS) Chronische Infektionen Tumorerkrankungen Immunparalyse (endogenelmmunsuppression)



■ **Abb. 16.1 Allergien und Autoimmunkrankheiten.** Bei diesen chronisch-inflammatorischen Fehlreaktionen richtet das Immunsystem anti-infektive Effektormechanismen gegen harmlose Antigene und schadet dadurch dem Organismus

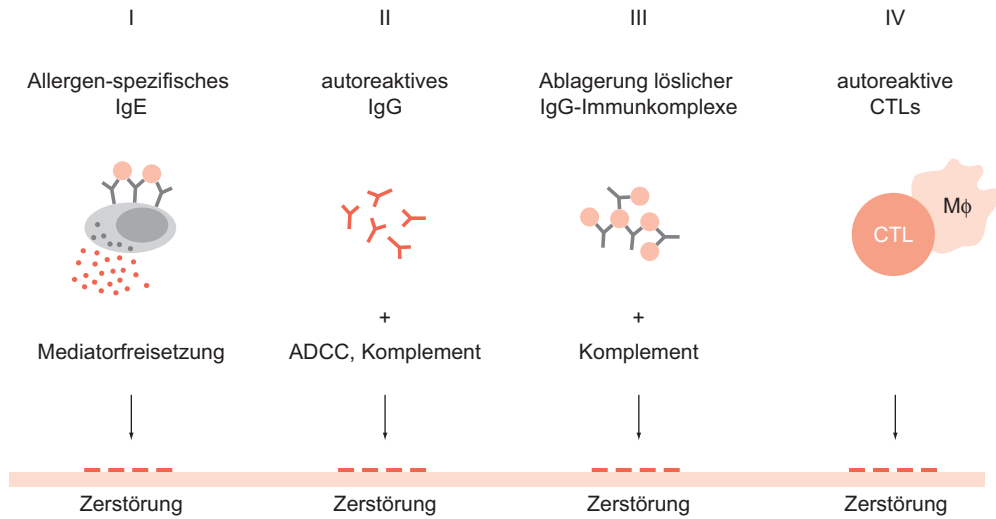
■ Tab. 16.2 Pathogene Immunreaktionen			
Klassifikation nach Gell and Coombs	Effektoren	Folgen	Beispiele
Typ I Soforttyp	IgE Mastzellen Eosinophile	Allergie Hypersensitivität	Bienengiftallergie Asthma bronchiale
Typ II Immunglobulin-vermittelt	IgG, IgM ADCC Komplement FcγR-tragende Zellen	Autoimmunkrankheiten Infektanfälligkeit Blutungsneigung	Morbus Basedow Myasthenia gravis Postinfektiöse Myokarditis Medikamentenunverträglichkeit Goodpasture-Syndrom
Typ III Immunkomplex-vermittelt	Lösliche Immunkomplexe FcγR-tragende Zellen Komplement	Hypersensitivität Autoimmunkrankheiten	Serumkrankheit Farmerlunge Kollagenosen Glomerulonephritis
Typ IV T-Zell-vermittelt	T_H1, T_H17 Makrophagen-aktivierung (IFNγ) CTLs T_H2 Eosinophilenaktivierung (IL4)	Autoimmunkrankheiten Hypersensitivität	Rheumatoide Arthritis Multiple Sklerose Diabetes mellitus Kontaktdermatitis Glutensensitive Enteropathie Spätphasenreaktion bei Allergie

des Immunsystems erfordert und auf anti-inflammatorischen Effektorfunktionen beruht. Vor diesem Hintergrund lassen sich die chronischen Entzündungen als suboptimale Qualität der Immunreaktion begreifen.

Schon seit über 50 Jahren werden pathogene Immunreaktionen nach ihren dominan-

ten immunologischen Effektormechanismen in vier Typen eingeteilt (■ Tab. 16.2).

Wir werden sehen, dass **Hypersensitivitätsreaktionen** sowohl Typ I- als auch Typ III- und Typ IV-Reaktionen sein können. **Autoimmunkrankheiten** hingegen können durch Typ II-, Typ III- und Typ IV-Reaktionen verursacht sein



■ **Abb. 16.2** Gewebezzerstörungen durch pathogene Immunreaktionen

(■ Tab. 16.2). In ■ Abb. 16.2 sind die Mechanismen skizziert, die bei diesen immunologischen Fehlreaktionen die Zellen und Gewebe des Organismus zerstören.

Bei manchen Patienten steht die **überschießende Reaktion des innate Immunsystems** im Vordergrund. Man spricht dann von **Autoinflammation**. Das typische Symptom sind wiederholte plötzliche Fieberschübe, oft ohne erkennbaren Grund. Die häufigste dieser Erkrankungen ist das familiäre Mittelmeerfieber, doch sind zahlreiche weitere periodische Fiebersyndrome bekannt. Bei diesen seltenen Krankheiten handelt es sich um eine

genetisch bedingte Hyperreaktivität des Inflammasoms, so dass bereits schwache Stimuli die Ausschüttung großer Mengen IL1 triggern, eines hochpotenten endogenen Pyrogens¹ (► Abschn. 10.1.1). Seit man dies versteht, kann man betroffenen Patienten helfen, indem man die IL1-Wirkung hemmt. Man nutzt dafür einen physiologischen Regulationsmechanismus aus: Der endogene IL1-Antagonist IL1Ra begrenzt die Zytokinwirkung, indem er den IL1-Rezeptor blockiert. Bei autoinflammatorischen Krankheitsschüben kann man diesen Mechanismus durch Applikation von rekombinantem IL1Ra therapeutisch verstärken.

Klassifikationssysteme für physiologische und pathologische Immunreaktionen

Gell und Coombs schlugen 1963 ihr Klassifikationssystem der Hypersensitivitätsreaktionen vor. Es hebt auf die pathogenen Effektormechanismen des Immunsystems ab, erwies sich als sehr nützlich und ist nach wie vor aktuell. Die vier Typen der Hypersensitivitätsreaktionen werden mit den römischen Ziffern I–IV bezeichnet (■ Tab. 16.2, ■ Abb. 16.2, ► Abschn. 25.1).

Unabhängig davon unterschieden Timothy R. Mossman und Robert L. Coffman 1986 erstmals zwei Zelltypen innerhalb der CD4⁺-T-Helferzellpopulation und nannten sie T_H1- und T_H2-Zellen. Es war dann konsequent, die von T_H1-Zellen koordinierten Immunreaktionen oder Effektormodule mit Typ 1 und die von T_H2-Zellen dominierten mit Typ 2 zu bezeichnen. Es wurde deutlich, dass neben den T_H1 bzw.

1 Pyrogen: Fieberauslöser; von griechisch pyr = das Feuer.

T_H2 -Zellen zahlreiche weitere Zelltypen und deren lösliche Produkte zusammenwirken und die Reaktionsprofile gemeinsam prägen. Diese Einteilung betont die Steuermechanismen und Zytokinprofile bei Immunreaktionen verschiedener Qualität; die Typen dieser Effektormodule werden mit arabischen Ziffern bezeichnet (► Kap. 10, ■ Abb. 10.2, 10.5, 10.11). Die Klassifikation der Immuneffektormodule unterschiedlicher Qualität ist im Fluss, denn der technische Fortschritt ermöglicht die Abgrenzung immer neuer Typen von T-Helferzellen und anderen Immunzellen. Neben den genannten Typ 1- und Typ 2-Reaktionen ist die Typ 3-Reaktion, welche durch ein T_H17 -Profil geprägt ist, breit etabliert. In diesem Lehrbuch

folgen wir dem Vorschlag von Gérard Eberl² und verstehen unter dem Typ 4-Effektormodul ein anti-inflammatorisches Reaktionsprofil, das sich nicht zuletzt durch die Bildung von IgA auszeichnet und die Schleimhautimmunität prägt (► Abschn. 11.1).

Die beiden Klassifikationssysteme sind nicht kongruent und werden nebeneinander genutzt. Dies erklärt die verwirrende Nomenklatur, nach der durch T_H2 -Zellen und IgE geprägte Hypersensitivitätsreaktionen bzw. Allergien vom Typ I durch Typ 2-Immunreaktionen verursacht werden. Die anderen Typen der Hypersensitivitätsreaktionen und immunologischen Effektormodule lassen sich nicht eins zu eins gegenüberstellen.

■ Zum Begriff der Allergie

Auch der Begriff der Allergie wird aktuell in unterschiedlichen Bedeutungen verwendet. Traditionell sind damit alle pathogenen Immunreaktionen gemeint, bei denen das Immunsystem harmlose Umweltantigene angreift. In dieser Bedeutung umfassen Allergien die Hypersensitivitätsreaktionen I–IV nach Gell und Coombs, und man kann von einer Heustaub-Allergie oder Farmerlunge (Typ III, Immunkomplex-vermittelt) oder einer Nickelallergie (Typ IV, T-Zell-vermittelt) sprechen. Meist wird der Begriff Allergie heute jedoch in einem engeren Sinn verwendet, um Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I (IgE-vermittelt) zu bezeichnen.

16.2 Wie entstehen chronische Entzündungskrankheiten?

Bei der Entwicklung von Allergien und Autoimmunkrankheiten wirken Gene und Umwelt zusammen. Die familiäre Häufung dieser Krankheiten weist klar auf eine genetische

Disposition hin. In den meisten Fällen ist das Erkrankungsrisiko polygenetisch bedingt; zahlreiche Gene leisten jeweils einen kleinen Beitrag. Selten werden chronische Entzündungskrankheiten monogenetisch verursacht und folgen dann einem Mendelschen Erbgang. Diese monogenetischen Erkrankungen sind selten, jedoch für unser Verständnis der Funktion bestimmter Gene im Gesamtorganismus sehr aufschlussreich. ■ Abb. 16.3 zeigt Beispiele für mono- und polygenetisch bedingte Immunkrankheiten. Außerdem soll die Abbildung verdeutlichen, dass bei den meisten Erkrankungen Gene des innaten und adaptiven Immunsystems mit unterschiedlichen Anteilen zum Krankheitsrisiko beitragen.

Allerdings führt eine genetische Prädisposition selten zwangsläufig zur Erkrankung, sondern sie bedingt eine höhere oder geringere Erkrankungswahrscheinlichkeit. Selbst bei jenen genetischen Defekten, die regelmäßige Immunkrankheiten verursachen, sind die Ausprägung von Symptomen und deren Schweregrad hoch variabel. Die genetische Ursachenforschung, inklusive der genomweiten Assoziationsstudien, stößt hier an prinzipielle Grenzen. Sichere

2 Eberl G. Immunity by equilibrium. Nat Rev Immunol 16:524–32 (2016).

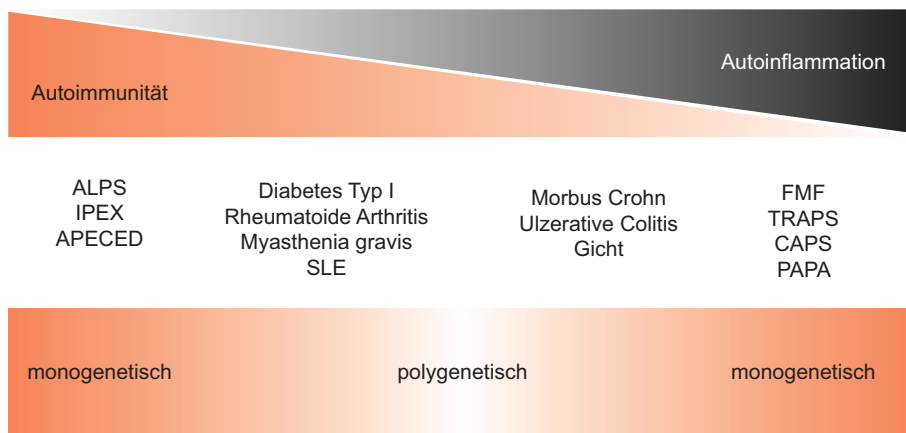


Abb. 16.3 Mono- und polygenetisch bedingte chronisch entzündliche Immunkrankheiten

Vorhersagen allein auf der Basis genetischer Information sind nur in Ausnahmefällen möglich, denn Umweltfaktoren nehmen wichtigen Einfluss und entscheiden mit darüber, ob eine Immunkrankheit ausbricht. Der Lebensstil ist hier von zentraler Bedeutung, denn zu den wichtigen Umwelteinflüssen zählen auch die Ernährung und die Exposition gegenüber Mikroorganismen. Letztere wird nicht zuletzt geprägt durch die Zusammensetzung des körpereigenen Mikrobioms, die sich zwischen Individuen stark unterscheidet.

Wie aber wirken Gene und Umweltfaktoren zusammen? Im Kontext der pathogenen Immunreaktionen ist die Epigenetik bzw. das Epigenom³ ins Zentrum des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Man versteht darunter das vererbte, jedoch potenziell reversible Programm der Genaktivität. Der erbliche Phänotyp hängt bei epigenetischer

Regulation nicht allein von der DNA-Sequenz ab, sondern auch von Modifikationen von DNA und Histonproteinen in den Chromosomen, z. B. durch Methylierung oder Acetylierung. Diese steuern die Genexpression und damit das Erscheinungsbild. Da einige dieser Modifikationen die Zellteilung „überstehen“, werden epigenetische Phänotypen auf die Tochterzellen und in bestimmten Fällen sogar von Eltern auf ihr Kind vererbt. Umweltfaktoren beeinflussen die epigenetischen Prozesse und damit das genetische Programm mit hoher Effektstärke und manchmal sehr nachhaltig. Auf diese Weise können sie Krankheitsdisposition und Krankheitsentwicklung bestimmen, ohne Gensequenzen zu verändern. Mit guten Gründen werden von Analysen des Epigenoms wichtige Erkenntnisse über Krankheitsentstehung und -verlauf sowie bessere Prognosen erhofft. Sie werden Genomstudien ergänzen und wesentlich erweitern.

³ Die Endsilbe „-om“ bedeutet, dass man Einzel-elemente jeweils in ihrer Gesamtheit in den Blick nimmt: Das Genom bezeichnet die Gesamtheit der Gene bzw. die vollständige DNA-Sequenz eines Organismus, das Mikrobiom die Gesamtheit der Mikroorganismen und das Immunom die Gesamtheit der spezifischen T-Zellen und/oder B-Zellen und Antikörper.

16.2.1 Allergien

Eine Allergie – im Sinne einer IgE- und T_H2-vermittelten Inflamationsreaktion vom Typ 2 (Typ I nach Gell und Coombs) – beginnt

mit dem *Priming*, d. h., der Exposition gegenüber einem Umweltantigen, das eine primäre Immunantwort vom Typ 2 auslöst. Es entstehen spezifische T_H2 -Zellen, und spezifisches IgE wird gegen dieses Antigen gebildet. Es ist interessant, dass nur bestimmte Antigene leicht IgE induzieren können, beispielsweise Der p1 oder Bet v1, Proteine im Kot der Hausstaubmilben bzw. in Birkenpollen. Man nennt diese Treiber der Typ 2-Immunreaktion **Allergene**. Weshalb reagiert das Immunsystem auf diese Weise, obwohl die Allergene weder infektiös noch replikationsfähig sind? Das ist nicht vollständig verstanden. Wir wissen jedoch, dass Allergene regelhaft Proteine sind und sich häufig durch hohe Stabilität und gute Löslichkeit auszeichnen. Viele besitzen zudem enzymatische Aktivität und wirken proteolytisch.

Auch potente Allergene lösen nicht bei jedem Individuum eine Typ 2-Immunreaktion aus, sondern viele Personen reagieren auf sie mit immunologischer Toleranz und bilden beim *Priming* spezifische Tregs. Die Disposition, Typ 2-Immunreaktionen aufzubauen, nennt man **Atopie**. In Ländern mit westlichem Lebensstil sind fast die Hälfte der Erwachsenen atopisch, d. h., sie reagieren leicht mit der Bildung von IgE und T_H2 -Zellen. Damit haben sie ein erhöhtes Risiko, Allergien zu entwickeln.

Hat eine Person ein Immungedächtnis für bestimmte Allergene gebildet – getragen von IgE und T_H2 -Zellen –, werden durch wiederholten Kontakt mit diesen Allergenen die korrespondierenden immunologischen Effektormechanismen getriggert. Diese sind Gegenstand von ► Kap. 17. Wenn sich diese Effektormechanismen als Krankheitssymptome manifestieren, hat der Betroffene eine **Allergie** entwickelt.

Bei Hypersensitivitätsreaktionen der Typen II–IV (nach Gell und Coombs) ist der Ablauf von *Priming*, Bildung eines Immungedächtnisses und sekundärer Reaktion bei wiederholtem Kontakt ähnlich, doch lösen die Umweltantigene in diesen Fällen Immunantworten anderer Qualität aus, die von IgG bzw. bestimmten T-Zell-Subpopulationen dominiert werden.

16.2.2 Autoimmunkrankheiten

Etwa 5 % der Weltbevölkerung entwickeln im Lauf des Lebens eine Autoimmunkrankheit wie z. B. einen insulinabhängigen Diabetes, rheumatoide Arthritis oder multiple Sklerose. Wenn eine Patientin mit entsprechenden Symptomen ärztliche Hilfe sucht, haben sich ihre pathologischen Immunreaktionen unbemerkt bereits über viele Jahre allmählich entwickelt. Das macht es so schwierig, diese Krankheiten zu verstehen. Das aktuelle Konzept beruht auf der Zusammenschau von Ergebnissen epidemiologischer und genetischer Studien, Erkenntnissen aus tierexperimentellen Programmen, Untersuchungen von Geweben, Analysen zellulärer und molekularer Funktionen *in vitro* und nicht zuletzt Beobachtungen der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit bestimmter Therapien in klinischen Studien. Wir unterscheiden vier Stadien von Autoimmunkrankheiten:

1. Prädisposition
2. Initiierung
3. Propagierung
4. Rückbildung

■ Prädisposition

Bei prädisponierten Personen bedingen Gene und Umwelt ein gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöhtes Risiko für den Bruch der immunologischen Selbsttoleranz. Manche Prädispositionsfaktoren wirken lebenslang, etwa die Gene, andere transient, z. B. ein bestimmter Lebensstil. Ein extremes Beispiel ist das MHC-I-Allel HLA-B27. Träger dieses Allels haben gegenüber Nicht-Trägern ein hundertfach erhöhtes Risiko⁴, einen Morbus Bechterew zu entwickeln, eine chronische Gelenkentzündung der Wirbelsäule, die unbehandelt zur Versteifung führt. Wichtig ist, sich vor Augen zu führen, dass

4 Das relative Risiko (RR) ist definiert als Eintrittswahrscheinlichkeit in Anwesenheit eines Merkmals dividiert durch die Eintrittswahrscheinlichkeit in Abwesenheit des Merkmals.

die prädisponierten Personen keine Patienten sind; sie sind gesund. Selbst im Fall von HLA-B27 erkrankt nur eine Minderheit der Träger, die meisten bleiben gesund.

Alles, was die Toleranzinduktion oder -erhaltung beeinträchtigt, die Aktivierungsschwelle des Immunsystems senkt oder seine Dämpfungsmechanismen schwächt, prädisponiert für die Entwicklung chronischer entzündlicher Autoimmunkrankheiten (► Kap. 8, 9, 18).

Bestimmte monogenetische Immundefekte sind als Extremfälle besonders aufschlussreich, selbst wenn man diskutieren muss, ob der Begriff Prädisposition in diesen Fällen noch treffend ist. Die Gendefekte ermöglichen es jedenfalls, molekulare Mechanismen zu identifizieren, die das Risiko für Autoimmunkrankheiten mitbestimmen: Ein genetisch bedingter Funktionsverlust von Foxp3, dem essenziellen Transkriptionsfaktor von tTregs verursacht das IPEX-Syndrom⁵, eine dramatische Autoimmunkrankheit, die unbehandelt bereits bei Kleinkindern zum Tod führt. Ein anderes Beispiel ist der *Autoimmune Regulator* (AIRE), der Transkriptionsfaktor, der die medullären Epithelzellen im Thymus zur Expression „gewebespezifischer“ Antigene befähigt, gegenüber denen das T-Zellsystem dann Toleranz aufbauen kann. Ist die AIRE-Funktion durch Genmutation beeinträchtigt, werden sehr leicht Autoimmunprozesse ausgelöst⁶. (► Kap. 19)

■ Initiierung

Welche Ereignisse triggern den Bruch der Toleranz? Als Auslöser werden Mutationen und posttranslationale Proteinmodifikationen

diskutiert, die Neo-Epitope erzeugen, ähnlich, wie dies bei vielen Tumoren der Fall ist (► Kap. 13). Für diese Neo-Epitope besteht keine zentrale T-Zelltoleranz. Auch molekulare Mimikry gilt als Auslöser von Toleranzbrüchen, d. h., manche Infektionserreger besitzen Antigene, die das Immunsystem nicht von Selbstantigenen unterscheiden kann, so dass anti-infektive T-Zellen bzw. Antikörper mit körpereigenen Strukturen kreuzreagieren. Im Kontext einer Infektion kommt dann ein weiterer wichtiger Faktor hinzu: Adjuvans-effekte durch PAMPs und DAMPs, die ein pro-inflammatorisches Milieu induzieren. Der entzündungsbedingte Gewebeschaden setzt dann weitere Autoantigene in großer Menge frei. Im Ergebnis geht auf diese Weise die Toleranz zunächst gegen einzelne Selbst-Epitope verloren, erste Autoantikörper werden gebildet und im Serum nachweisbar.

Es ist interessant, dass eine kleine Gruppe von Selbstantigenen immer wieder als Schrittmacher von Autoimmunität fungiert; dazu gehört Insulin. Es scheint Schwachstellen der Selbsttoleranz zu geben. Doch auch in diesem Stadium nach der Initiierung sind die Betroffenen nicht krank. In den meisten Fällen gelingt es den homöostatischen Mechanismen des Immunsystems, die Entzündung trotz der autoreaktiven Prozesse zu begrenzen und ein anti-inflammatorisches Grundniveau wiederherzustellen und zu erhalten.

■ Propagierung

Manchmal jedoch gelangt das Immunsystem nach einer autoreaktiven Auslenkung nicht in die Homöostase zurück, sondern es entsteht ein Teufelskreis aus Entzündung, entzündungsbedingter Autoantigen-Exposition und Verstärkung der Entzündung. Die Immuneffektormechanismen können bewirken, dass bestimmte Autoantigene verstärkt exprimiert oder von geschädigten und sterbenden Zellen vermehrt freigesetzt werden. Der Autoimmunprozess wird chronisch, klinische Symptome treten auf. Unbehandelt verschlimmern sich diese oft im Krankheitsverlauf.

5 IPEX: *Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*.

6 Das AIRE-Defektsyndrom heißt APS-1 (*autoimmune polyendocrine syndrome type 1*) oder APECED (*autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). Die Namen beschreiben die dominierende Symptomatik.

■ Rückbildung

Es soll nicht übersehen werden, dass sich Autoimmunkrankheiten auch zurückbilden können. Dies kann spontan geschehen oder durch eine erfolgreiche Therapie. So erleben viele Patienten nur einen oder wenige Krankheitsschübe. Offensichtlich kann in diesen erfreulichen Fällen ein „Reset“ des Immunsystems erfolgen, welches nach Durchbrechen des Teufelskreises der Propagierung wieder in eine Homöostase gelangt.

Das Entstehungskonzept der Autoimmunkrankheiten legt nahe, Betroffene möglichst früh zu diagnostizieren und rasch eine wirksame Therapie einzuleiten, im Idealfall bereits vor dem Ausbruch von Symptomen und der Zerstörung lebenswichtiger Organfunktionen wie der Insulinproduktion. Dabei gilt es, Folgendes abzuwägen: Einerseits prognostizieren die Biomarker der Autoimmunprozesse einen Krankheitsausbruch nur mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit, andererseits bringen die verfügbaren therapeutischen Verfahren Risiken und Nebenwirkungen mit sich, die klinisch gesunden Personen oft nicht zumutbar sind. Hier ist die Forschung gefordert: Je präziser die Prädiktionen werden und je fokussierter und nebenwirkungsärmer die Interventionen, desto näher rückt das Ziel, Autoimmunkrankheiten zu verhindern.

16.3 Warum sind Allergien und Autoimmunkrankheiten so häufig geworden?

In Gesellschaften mit westlichem Lebensstil sind immunpathologische Krankheiten in den letzten Jahrzehnten immer häufiger geworden⁷.

Veränderungen der genetischen Prädisposition können dies nicht erklären; dafür ist der Zeitraum zu kurz. Dagegen haben sich Umwelt und Lebensstil vieler Menschen in dieser Zeit schnell und drastisch verändert. Doch welche der vielen Veränderungen sind es, die sich auf das Immunsystem so ungünstig auswirken? Wichtige Erkenntnisse und zukunftsweisende Konzepte verdanken wir großen epidemiologischen Studien sowie Laborexperimenten, die, von den Studienergebnissen angeregt, den Ursache-Wirkungsbeziehungen auf den Grund gehen.

Es fiel als Erstes auf, dass die Zunahme von chronisch entzündlichen Immunkrankheiten parallel mit der Abnahme von Infektionskrankheiten erfolgte. Haben wir also nur die „Wahl zwischen Tuberkulose und Asthma“? In den sog. Bauernhofstudien wurden weitere Faktoren identifiziert, die mit Schutz vor Allergien einhergehen. Dies sind vor allem intensive Kontakte mit Nutztieren, sowohl der Mutter vor der Geburt als auch des Kindes in den ersten Lebensmonaten. Schließlich wurde beobachtet, dass Wurminfektionen bei Kindern mit einem geringeren Allergierisiko assoziiert sind.

Laborexperimente bestätigten, dass z. B. eine Typ 1-Immunreaktion, wie sie durch *Mycobacterium tuberculosis* induziert wird, allergenen Typ 2-Immunreaktionen entgegenwirkt. Auch im Tiermodell zeigte sich, dass es um die Geburt herum ein wichtiges Zeitfenster gibt, in dem die bevorzugte Qualität bei der Immunreaktion auf neue Antigene geprägt wird. Die intensive Exposition gegenüber einer großen Vielfalt von Mikroorganismen, wie sie auf traditionellen Bauernhöfen Alltag ist, erscheint notwendig für den Aufbau einer soliden Immuntoleranz gegenüber Selbst- und Umweltantigenen. Schließlich hat man erkannt, dass Würmer neben einer Typ 2-Inflammation auch anti-inflammatorische Prozesse antreiben und unterhalten, die ihr Überleben sichern sollen, aber auch chronisch entzündliche Immunkrankheiten dämpfen.

Diese Befunde begründen die **Hygienehypothese**: Frühe, selbst pränatale Exposition

7 Dies betrifft gleichermaßen Inzidenz und Prävalenz. Inzidenz bezeichnet die Häufigkeit von Neuerkrankungen innerhalb einer Population bezogen auf einen bestimmten Zeitraum. Mit Prävalenz ist die Häufigkeit einer Krankheit in einer Population zu einem bestimmten Zeitpunkt gemeint.

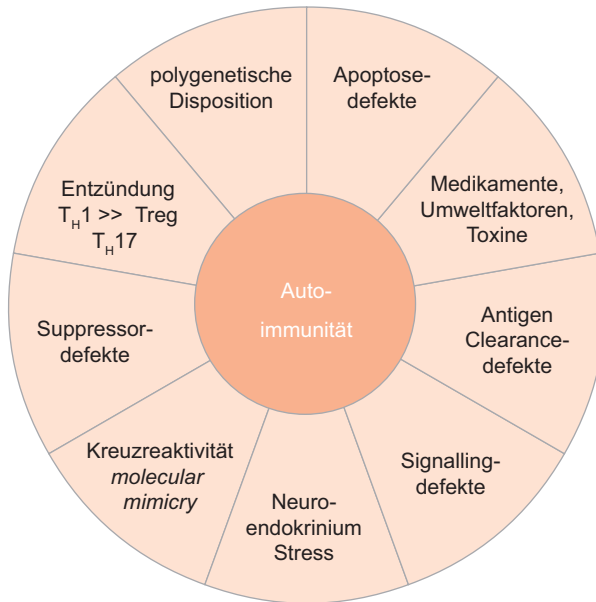
gegenüber mikrobiellen Substanzen ist für die Etablierung solider Immuntoleranz notwendig. Fehlen diese Stimuli, versagen die regulatorischen Mechanismen, und das Risiko für Allergien und Autoimmunkrankheiten steigt.

Die Aufgabe ist nun herauszufinden, um welche mikrobiellen Substanzen – und andere

Umweltfaktoren – es sich genau handelt, und welche Maßnahmen geeignet sind, das Risiko von Immunkrankheiten wieder zu senken, ohne dabei ungewollt die Gefahr schwerer Infektionen heraufzubeschwören.

Wie können körpereigene Antikörper oder T-Zellen krank machen?

- 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
- 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**



■ **Abb. 17.1** Autoimmunerkrankungen sind multifaktoriell verursacht. Nicht immer finden sich relevante Autoantigene, was die kausale Rolle autoreaktiver Lymphozytenklone in manchen Fällen in Frage stellt

Spezifische Immunantworten können unter bestimmten Umständen auch krankmachende, selten sogar lebensbedrohliche Effekte hervorrufen.

1957 wurden erstmals Autoantikörper im Patientenserum entdeckt und für Autoimmunerkrankungen verantwortlich gemacht. Heute wissen wir, dass der *in vitro*-Nachweis organspezifischer Autoantikörper nicht unbedingt gleichzusetzen ist mit einer kausalen Rolle in der Autoimmunerkrankung (■ Abb. 5.2 und 5.5). Es handelt sich vielmehr um ein multifaktorielles Geschehen, zu dem auch T-Zellen beitragen (■ Abb. 17.1).

Umgekehrt können auch T-Zellen und Antikörper gegen Fremdanigene immunpathologische Bedeutung erlangen (► Kap. 20). Wie Effektormechanismen der Antikörper und T-Zellen pathogen wirken können, wird im Folgenden erörtert.

17.1 IgE-vermittelte Allergien¹

Zur Abwehr von Würmern, außerordentlich erfolgreichen Infektionserregern in fast allen Spezies, werden deren Hüllen durch toxische Mastzell- oder Eosinophilenprodukte (► Abschn. 12.1.5, ■ Abb. 5.21, 5.22) angegriffen. Dazu muss die wurmspezifische Immunantwort T_H2 -dominiert sein (■ Abb. 6.3), um einen Klassenwechsel zum IgE zu erreichen. Die durch Bindung von IgE an ihre IgE-Rezeptoren sensibilisierten Mastzellen im Gewebe spiegeln das gesamte Repertoire der Antigen-spezifitäten aller IgE-Moleküle wider. Die großen Erreger bewirken durch ihre repetitiven Epitope auf der Oberfläche am Mastzell-gebundenen spezifischen IgE einen antigenen

1 Hypersensitivität Typ I nach Gell und Coombs (■ Tab. 16.2).

■ **Tab. 17.1** Mastzellfunktionen

Kategorie	Mediator	Wirkung
Präformiert in Granula gelagerte Mediatoren	Histamin Tryptase Kathepsin B saure Hydro-lasen	Gefäßpermeabilität ↑, Kontraktion glatter Muskulatur, Zerstörung mikrobieller Strukturen, Gewebeerstörung
Bei Aktivierung neu generierte Mediatoren	PAF Prostaglandine Leukotriene	Vasodilatation, Bronchokonstriktion, Neutrophilenchemotaxis, Mukussekretion, Gefäßpermeabilität ↑
Zytokinproduktion nach Aktivierung	IL3 TNFα MIP1α IL4, IL13 IL5	Mastzellproliferation, Entzündung, Spätphasenreaktion, T _H 2-Differenzierung, Aktivierung von Eosinophilen

Brückenschlag, der bei diesen Degranulation auslöst. Soweit die Physiologie der IgE-Antwort.

IgE-vermittelte **Allergien** gegen kleine Moleküle, z. B. Pollenallergene, kommen dadurch zustande, dass **vermehrt** IgE der **gleichen Spezifität** produziert wird. Diese spezifischen IgE-Moleküle sitzen nun in hoher Dichte in den Fcε-Rezeptoren auf der Mastzelloberfläche, so dass durch einzelne Moleküle ein antigener Brückenschlag erfolgen kann. So können harmlose Antigene eine Abwehrschiene anschalten, die – überflüssig und völlig fehl am Platze – toxische Moleküle generiert. Die Ursache für die vermehrte IgE-Produktion ist eine erhöhte IL4-Produktion bei T_H2-vermittelten adaptiven Immunantworten (■ Abb. 10.5, 10.11, 12.1). Häufig erhöht sich bei Allergikern die Zahl der allergieauslösenden Antigene (Allergene) mit der Zeit.

Die Identifizierung der auslösenden Allergene gelingt mit dem Hauttest vom Soforttyp (■ Abb. 25.1) oder mit der Suche nach allergenspezifischem IgE im Serum unter Nutzung von ELISA-Tests mit einer großen Palette verschiedener Allergene. Nicht immer ist der Gesamt-IgE-Spiegel bei Allergieklienten erhöht.

? Fragen

Frage: Benötigen Sie zum Nachweis einer Blütenpollenallergie *in vitro* Anti-Human-IgE-Antikörper? Antwort in ► Abschn. 24.6

Frage: Was hat die Induktion von Tregs mit Allergiebehandlung zu tun? Antwort in ■ Abb. 10.10

17.1.1 Die molekularen Mechanismen einer Typ I-Hypersensitivität

Hochaffine FcεRI werden nur von Mastzellen, Basophilen und aktivierten Eosinophilen exprimiert. Sie binden IgE und akquirieren dadurch dessen Spezifität. Ein antigener Brückenschlag hat zwei Konsequenzen: Erstens wird eine Fusion der Granula mit der Zellmembran ausgelöst, die innerhalb von Sekunden zur Ausschüttung vorgefertigter Mediatoren (■ Tab. 17.1) führt. Außerdem kommt es durch Phospholipase A2 zur Abspaltung von Fettsäuren aus den Triglyceriden der Zellmembran. In großer Menge wird dabei **Arachidonsäure** freigesetzt, da diese 15–20 % der Phospholipide humaner mononukleärer Zellen ausmacht. Sie wird sofort abgebaut, und auf dem

Lipoxygenaseweg entstehen Leukotriene, während auf dem **Cyclooxygenaseweg** Prostaglandine und Thromboxan gebildet werden (■ Abb. 23.1). Diese neu generierten Mediatoren werden ebenfalls sofort freigesetzt. Sie sind sehr kurzlebig und wirken in extrem niedrigen Konzentrationen: Histamin bei 10^{-11} M, Leukotrien B₄ sogar bei 10^{-14} M. Vasodilatation, Bronchokonstriktion, Eosinophilenaktivierung, Endothelzellaktivierung, Verstärkung der T_H2-Antwort, Anlockung von Entzündungszellen sind die Konsequenzen (■ Tab. 17.1).

■ **Protease-aktivierbare Rezeptoren (PARs)**

Unter den Mastzellmediatoren (■ Tab. 17.1) findet sich auch das Enzym **Tryptase**. Diese Protease kann auf Zielzellen Protease-aktivierbare Rezeptoren (PARs) durch enzymatische Spaltung aktivieren. Neben Tryptase sind Thrombin, Kathepsin G und der Gerinnungsfaktor Xa zur PAR-vermittelten zellulären Aktivierung fähig, ebenso viele Allergene mit Proteaseaktivität. PARs werden auf Keratinozyten, Endothelzellen und auch Nervenzellen exprimiert. Die Tryptase bewirkt deshalb Keratinozytenproliferation, Vasodilatation, Extravasation und Schmerzen.

■ **Alternative Mastzellaktivierung**

Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass Mastzellen auch **IgE-unabhängig**

aktiviert werden können, was ähnliche klinische Bilder erzeugt. Wir erinnern uns an die anaphylatoxischen Komplementspaltprodukte **C3a** und **C5a** (► Abschn. 1.3.5). Diese verursachen über Mastzellaktivierung (■ Abb. 5.21) ebenfalls eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität oder eine Kontraktion der glatten Muskulatur. Auch **LPS** ist als Mastzellaktivator bei der chronisch-obstruktiven Bronchitis beschrieben. Diese klinischen Zustandsformen verkomplizieren die Allergiediagnostik. Sie bleiben im Hauttest vom Soforttyp (■ Abb. 25.1) negativ und können nicht durch Allergenkarenz gemildert werden.

■ **Die allergische Spätphasenreaktion**

Nachdem die IgE-vermittelte Mastzelldegranulation nach Allergenkontakt zur Ausschüttung von Mediatoren (■ Tab. 17.1) geführt hat, werden 4–20 h später die dadurch angelockten Entzündungszellen, vor allem **Eosinophile**, lokale Gewebeschäden hervorrufen. Sie verfügen über ein Arsenal hoch toxischer Moleküle (■ Tab. 17.2). In der Lunge führt dies zu einer allgemeinen Hyperreagibilität der entzündeten Schleimhäute (► Abschn. 18.2). Gelangen Allergene in die Haut, verursachen sie dort eine lokale Mastzelldegranulation. Rötung (Vasodilatation), Schwellung (Ödem), Schmerzen (Kininwirkung) sind die Folge. Auch hierbei gibt es eine Spätreaktion, die lange persistiert und noch nicht endgültig erforscht ist.

■ **Tab. 17.2** Funktionen eosinophiler Granulozyten

Präformiert in Granula gelagerte Mediatoren	<i>Major basic protein</i> (MBP) <i>Eosinophil cationic protein</i> (ECP) Peroxidase, lysosomale Hydrolase Lysophospholipase	Toxisch für Würmer, Bakterien und Wirtszellen
Bei Aktivierung neu generierte Mediatoren	Leukotriene PAF Lipoxine	Bronchokonstriktion, Mukussekretion, Gefäßpermeabilität ↑, Inflammation
Zytokinproduktion nach Aktivierung	IL3, IL5, GM-CSF IL8, IL10, RANTES MIP1α, Eotaxin	Eosinophilenproduktion, Eosinophilenaktivierung, Leukozytenchemotaxis

17.1.2 Anaphylaxie

Eine Anaphylaxie ist eine systemische allergische Reaktion vom Typ I (nach Gell & Coombs). Der lebensbedrohliche Zustand kann beispielsweise bei Personen mit einer Bienengiftallergie durch einen Bienenstich ausgelöst werden. Gelangt das Toxin in die Zirkulation und bindet an spezifisches IgE auf den Oberflächen der Mastzellen, folgt eine disseminierte Aktivierung aller Mastzellen im Bindegewebe nahe den Blutgefäßen. Durch die Mastzellmediatoren wird in den Geweben die Permeabilität der Blutgefäße erhöht, so dass der Blutdruck stark abfällt; in der Lunge führt die Aktivierung der glatten Muskulatur zur Bronchokonstriktion. Der Blutdruckabfall kann zum **anaphylaktischen Schock** führen. Auch die schnelle Resorption von Nahrungsmittelallergenen kann systemische Konsequenzen haben, z. B. bei einer IgE-vermittelten Erdnussallergie.

Die Anaphylaxie ist ein medizinischer Notfall. Sofortige Adrenalininjektionen zur Relaxation der glatten Muskulatur der Luftwege und die Verhinderung der vasoaktiven Wirkung der Anaphylatoxine sind beim anaphylaktischen Schock lebensrettend. Kortikosteroide und Antihistaminika ergänzen die therapeutischen Maßnahmen.

17.1.3 Weitere klinische Beispiele

Das klinische Bild einer allergischen Reaktion hängt davon ab, wo sich die Mastzelldegranulationen ereignen, d. h. wo das Allergen in den Körper gelangt. Viele Allergene kommen über die Atemwege. Allergische Rhinitis (allergischer Schnupfen) und allergisches Asthma sind klinische Manifestationen. Auch die Bindehaut der Augen ist oftmals betroffen: allergische Konjunktivitis. Dem allergischen Asthma ist ► Abschn. 18.2 gewidmet.

■ Urtikaria

Gelangen die Allergene über den Magen-Darm-Trakt in den Organismus, können

sie eine **akute Urtikaria** der Haut (von lat. *urtica*: Brennnessel) erzeugen. Es kommt durch IgE und Mastzellen vermittelt zur flecken- oder flächenhafter Rötung und Schwellung, manchmal über den ganzen Körper verteilt. Erdnussallergie und Penicillinallergie sind dafür prominente Beispiele. Handelt es sich um Nahrungsmittelunverträglichkeiten vom Soforttyp, werden aber vorrangig Mastzellen am Darm aktiviert. Es kommt zur Kontraktion der glatten Muskulatur, zum Flüssigkeitsverlust und zum Durchfall. Eine **chronische Urtikaria** ist oft nicht IgE-vermittelt, sondern eine Autoimmunerkrankung, die durch Autoantikörper gegen den FcεR verursacht wird (► Abschn. 17.2.2) und somit eine Hypersensitivitätsreaktion Typ-II darstellt. Selbst Typ-III-Reaktionen ► Abschn. 17.3) können Urtikaria auslösen, z. B. bei medikamenten-induzierter Serumkrankheit ► Abschn. 20.1).

■ Atopische Dermatitis

Patienten mit **atopischer Dermatitis** sind oft Kleinkinder. Sie haben ein chronisches Ekzem (Hautausschlag) mit Juckreiz, Keratinozytenhyperproliferation und Superinfektionen. IgE-vermittelte Allergien sind häufig vorhanden, doch die Ätiologie der Hauterscheinungen bleibt unklar. Beim atopischen Ekzem finden sich oft eine genetisch bedingte Barrierestörung der Haut und vermehrte PAR2-Expression. So könnte Tryptase, von aktivierten Mastzellen der Haut freigesetzt, Schmerzen, Juckreiz (Wirkung auf afferente Nervenfasern), Dermatitis (Wirkung auf Keratinozyten) und Extravasation (Wirkung auf Endothelzellen) verursachen. Falls Tryptase eine zentrale Rolle bei der atopischen Dermatitis spielt, würde dies erklären, warum Antihistaminika ohne Therapieerfolg bleiben. Auch agonistische Autoantikörper gegen PARs (► Abschn. 17.2.2) werden in einen Kausalzusammenhang mit der atopischen Dermatitis gebracht.

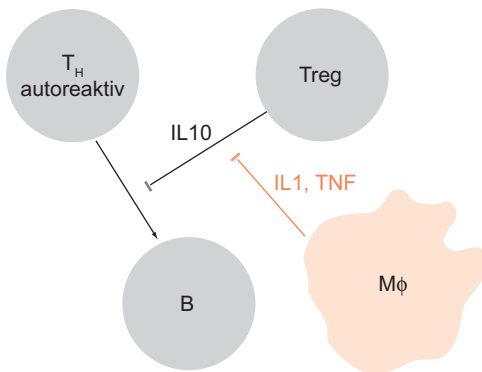
Erstaunlicherweise kommt es im späteren Leben oft zu **Spontanheilungen**. Dies

könnte bedeuten, dass eine zunächst noch unterentwickelte Funktion von Toleranzmechanismen für die atopische Dermatitis bei Kindern verantwortlich ist (► Kap. 9, 14).

17.2 Autoreaktive IgG-Antikörper

Autoantikörper der Klasse IgG können pathogene Immunreaktionen vom Typ II verursachen (■ Tab. 16.2). Andere IgG-vermittelte Typ-II-Reaktionen wie Arzneimittelallergien oder Transfusionsreaktionen werden in ► Abschn. 20.1 erörtert. Typ-II-Reaktionen können **nicht** im Hauttest geprüft werden (■ Abb. 25.1).

Wie kommt es zur Produktion von Autoantikörpern? Autoreaktive B-Zell-Klone unterliegen peripheren Toleranzmechanismen (► Abschn. 9.2), insbesondere indem sie keine Hilfe von T-Helferzellen erhalten. IgG-Autoantikörper sind hochaffin und somatisch hypermutiert, diese B-Zellen haben also T-Zell-Hilfe erhalten. Bei den meisten Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen wurden autoreaktive T-Zellen gefunden, die meist die gleichen Antigene erkennen wie die Antikörper. Sie werden normalerweise durch Toleranzmechanismen unterdrückt. Ihre Immuntoleranz kann durch Entzündung und pro-inflammatorische Zytokine durchbrochen werden (■ Abb. 17.2).



■ Abb. 17.2 Entzündungen können periphere Toleranzmechanismen überrollen

Wir wissen auch, dass es kreuzreagierende Antikörper gibt, die über ein molekulares *mimicry* zu pathologischer Bedeutung gelangen können, vermutlich ebenfalls mit T-Zell-Hilfe. Manchmal kann eine effektive Immunantwort gegenüber Infektionserregern zu Ungunsten des Wirtes ausgehen, obwohl die Erreger erfolgreich eliminiert wurden, z. B. beim akuten rheumatischen Fieber.

Autoreaktive IgG-Antikörper können durch verschiedene Mechanismen pathogene Wirkungen ausüben. Dies hängt von der Zielstruktur, der Zielzelle und der Art des Antikörpers ab. Sie können Entzündungen hervorrufen, zur Zellzerstörung führen, Signale an die Zellen geben oder Liganden blockieren.

17.2.1 Autoreaktive zytotoxische Antikörper

Unter diesem Begriff wollen wir Antikörper zusammenfassen, die Entzündung und Zellzerstörung hervorrufen. Diese werden überwiegend durch eine Interaktion mit Fcγ-Rezeptoren der Effektorzellen ausgelöst, aber auch das Komplementsystem spielt durch Opsonisierung und Inflammation eine Rolle. Einige klassische Beispiele:

Beim **akuten rheumatischen Fieber** können nach einer durch Streptokokken verursachten Hals- oder Mittelohrentzündung bei manchen Kindern Herzprobleme auftreten, weil kreuzreagierende B-Zell-Klone Antikörper bilden, die neben Streptokokkenantigenen zufällig auch Myokardepitope binden (**molecular mimicry**). Diese Komplikation ist im Einzelfall nicht vorhersehbar und hängt neben der Spezifität der Antikörper ganz entscheidend von deren Konzentration ab. Die Antikörper aktivieren vor Ort die Komplementkaskade, die über C3a zur Entzündung, wegen der Komplementschutzproteine (■ Tab. 1.4) aber nicht zur Porenbildung führt. Zytotoxische Antikörper können eine ADCC auslösen und Gewebeschäden verursachen. Um diese Komplikation

17.2 · Autoreaktive IgG-Antikörper

zu vermeiden, sollen Streptokokkeninfektionen antibiotisch behandelt werden.

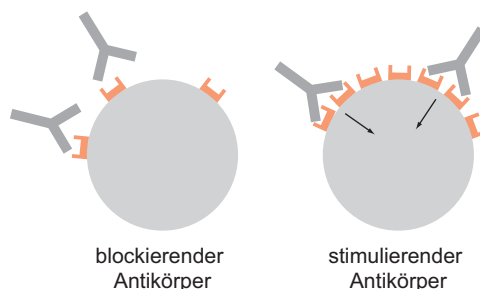
Das **Goodpasture-Pasture Syndrom**, eine Kombination von schnell progredienter Glomerulonephritis und Lungenblutungen, wird ausgelöst durch IgG-Autoantikörper gegen eine Domäne der Alpha-3-Kette des Kollagen Typ IV der glomerulären und alveolären Basalmembran. Die Antikörper binden an die Basalmembran, aktivieren dort das Komplement, was zu Inflammation mit Funktionsverlust der Niere führt.

Die **autoimmune thrombozytopenische Purpura** ist ein Beispiel für eine Zerstörung von Zellen durch Fc γ -Rezeptor-abhängige Mechanismen. Die mit IgG-Autoantikörpern gegen Oberflächenglykoproteine beladenen Thrombozyten werden durch Zellen des retikuloendothelialen Systems der Milz und der Leber abgefangen und abgebaut. Die Bildung der Autoantikörper kann bei Kindern durch eine Virusinfektion ausgelöst werden und ist meist reversibel. Bei Erwachsenen ist die Ursache unbekannt, die Erkrankung verläuft chronisch.

17.2.2 Agonistische Anti-Rezeptor-Antikörper

Autoantikörper gegen verschiedene Rezeptorstrukturen (vor allem **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**) können – müssen aber nicht! – aktivierende oder inhibierende Funktionen haben. Für die Wirkung ist die Rezeptordichte auf den Zielzellen von entscheidender Bedeutung (■ Abb. 17.3). Nur bei hoher Rezeptordichte kann ein Autoantikörper durch Kreuzvernetzung agonistisch wirken.

Seit langem weiß man, dass die Schilddrüsenhyperfunktion bei **Morbus Basedow** (die Engländer sprechen von *Graves' disease*) auf **Autoantikörper** gegen Rezeptoren für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) zurückzuführen ist, die dort den physiologischen Liganden (TSH) imitieren. Es werden Schilddrüsenhormone gebildet.



■ **Abb. 17.3** Autoantikörper gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Ob sie agonistische oder antagonistische Wirkungen entfalten, hängt von der Rezeptordichte auf den Zielzellen ab

Diese führen zwar zu einer negativen Feedback-Regulation in der Hypophyse und supprimieren die TSH-Freisetzung, doch sind die autoreaktiven B-Zell-Klone für diesen Feedback-Mechanismus nicht responsiv. Sie bilden weiter Autoantikörper, die die Schilddrüsenzellen zur Hyperfunktion treiben. Wird das Serum von Patienten mit Morbus Basedow in eine gesunde Maus transferiert, verursacht es einen Anstieg der Schilddrüsenhormonspiegel. Damit ist die kausale Wirkung der Antikörper belegt.

Eine progrediente Herzvergrößerung und Erweiterung, mit schwerwiegender Insuffizienz ohne bislang erklärbare Ursache, brachte die Patienten mit dem Krankheitsbild der **dilatativen Kardiomyopathie** (DCM) auf die Warteliste für eine Herztransplantation. Bei der DCM wurden agonistische Autoantikörper identifiziert: Sie sind gegen muscarine Acetylcholin-(**AchM2**-) Rezeptoren oder β_1 -adrenerge Rezeptoren gerichtet. 80 % der DCM-Patienten besitzen solche Autoantikörper. In Kenntnis dieses Zusammenhangs wurde die Immunadsorption als neue Therapieform entwickelt (► Abschn. 23.1.3), auf die ein Teil der Patienten günstig reagiert.

Inzwischen kennt man weitere Rezeptoren, die zur Zielstruktur agonistischer Antikörper werden können: Serotonin-(**5HT4**-) Rezeptoren, Angiotensin II-Rezeptor 1 (**AT1R**),

PAR2 und **FcεRI**. Transplantatempfänger, die ohne immunologisches Risiko mit einer hyperakuten vaskulären Abstoßung reagieren (► Abschn. 20.2.2), besitzen häufig Antikörper gegen AT1R. Sie spielen auch bei der Systemischen Sklerose eine pathogenetische Rolle, einer der gefährlichsten Autoimmunerkrankungen, der der Maler Paul Klee zum Opfer fiel. Solche Antikörper wirken auch bei einer seltenen Schwangerschaftserkrankung, der Eklampsie, die durch Gefäßschädigung in der Plazenta die Schwangerschaft gefährdet. Antikörper gegen PAR2 agieren u. U. bei atopischer Dermatitis. Selbst die Urtikaria (► Abschn. 17.1.3) rückt durch die Entdeckung agonistischer IgG-Antikörper gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor in ein neues Licht.

17.2.3 Antagonistische Anti-Rezeptor-Antikörper

Anti-Rezeptor-Autoantikörper mit antagonistischer Wirkung blockieren entweder die Ligandenbindung, oder sie induzieren eine Rezeptorinternalisierung, so dass der physiologische Ligand ebenfalls „ins Leere läuft“.

Das berühmteste klinische Beispiel ist die progressive Muskelschwäche **Myasthenia gravis**. An der neuromuskulären Endplatte werden die neuronalen Impulse für eine Muskelkontraktion durch Acetylcholin (Ligand) auf die Acetylcholinrezeptor-tragenden Muskelzellen übertragen. Der nach Ligation induzierte Na⁺-Einstrom triggert die Muskelkontraktion. Bei Myasthenia gravis verursachen **Autoantikörper** gegen die α-Kette des **Acetylcholinrezeptors** dessen Internalisierung und Degradation, so dass Acetylcholin nicht mehr wirken kann und eine Muskelschwäche resultiert. Selbstverständlich sind auch hier für die Autoantikörperproduktion T-Helferzellen nötig. Man findet in diesen Patienten CD4⁺-T-Zellen, die Epitope auf dem Acetylcholinrezeptor erkennen.

Bei der **Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis** findet Ähnliches statt. Autoantikörper gegen

den Rezeptor für Glutamat, einen Ionenkanal in der postsynaptischen Membran von Nervenzellen, blockieren dessen Funktion in der Signalübertragung und führen zu schweren Störungen der neuronalen Kommunikation. Bevor die Erkrankung 2007 als Autoimmunerkrankung erkannt wurde, landeten diese Patienten in der Psychiatrie.

Eine Liganden-Blockierung liegt beim **Pemphigus** vor, einer Gruppe von blasenbildenden Dermatosen, die irgendwann im Erwachsenenalter auftreten können. Die Ursache sind IgG-Antikörper mit Spezifität für Desmoglein 1 oder 3, Transmembranproteine, die den Zusammenhalt der mehrlagigen Keratinozytenschichten bewirken. Beim Pemphigus vulgaris sind die Autoantikörper gegen Desmoglein 3 gerichtet, das für die Integrität des Epithels der Haut und einiger Schleimhäute verantwortlich ist. Die Autoantikörper geben zusätzlich Signale an die Zellen, die die Auflösung des Epithels verstärken. Solche Antikörper führen zu großflächigen schmerzhaften Blasen der Haut und mancher Schleimhäute. Bei Verletzung der Blasen kommt es mit der extrazellulären Flüssigkeit zu erheblichen Proteinverlusten und zur Infektanfälligkeit, unbehandelt haben diese Erkrankungen eine hohe Letalität. Desmoglein-spezifische T-Helferzellen werden bei diesen Patienten gefunden.

? Frage: Müssen T-Helferzellen, die zur Antikörperproduktion nötig sind, die gleichen Antigenstrukturen erkennen wie die B-Zellen? Antwort in ► Abschn. 6.1.6

17.3 Erkrankungen durch Immunkomplexe

Durch Immunkomplexe verursachte Erkrankungen gehören zu den pathogenen Immunreaktionen vom **Typ III** nach Gell und Coombs (■ Tab. 16.2).

Immunglobuline der Klasse G können Antigene präzipitieren (■ Abb. 5.13). Die Vorstufe einer Präzipitation *in vitro* ist die

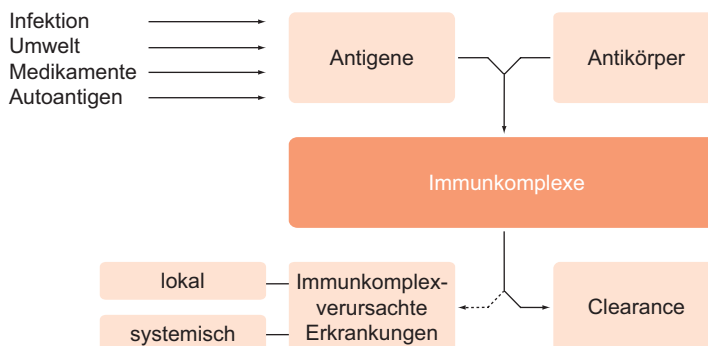
17.3 · Erkrankungen durch Immunkomplexe

Formation kleiner, löslicher Immunkomplexe, die immer dann gebildet werden, wenn Antigen- und Antikörper in hoher Konzentration und bestimmtem stöchiometrischen Verhältnis vorliegen. Dies ist nicht selten bei Infektionen der Fall, wenn die Antikörpertiter steigen und lösliches Antigen des Erregers noch in hohen Konzentrationen präsent ist. Die Immunkomplexe lösen Entzündungen aus, die sich als Hautausschlag sowie Muskel- und Gliederschmerzen manifestieren können. Die Immunkomplexe binden C1q, aktivieren das Komplement, binden C3b kovalent und werden dann in der Regel schnell durch CR1-tragende Phagozyten abgeräumt (■ Abb. 5.3). Ist jedoch die phagozytäre Kapazität überfordert, weil lösliche Immunkomplexe **vermehrt gebildet** oder **unzureichend phagozytiert** werden, können sie pathogen wirken. Bei präformierten IgG-Antikörpern löst jede weitere Antigenkonfrontation innerhalb von Stunden Beschwerden aus. Die Immunkomplexe lagern sich auf Endothelzelloberflächen kleiner Gefäße ab, z. B. in den Nierenglomeruli, der Lunge oder in Gelenken, und aktivieren dort das Komplement. Entzündungszellen werden angelockt, FcR- und Komplementrezeptor-tragende Zellen, insbesondere Neutrophile, auch Mastzellen, Makrophagen, werden aktiviert (■ Abb. 17.4). Die Folge sind Zell- und Gewebeschäden.

Wir unterscheiden lokale und systemische Immunkomplexerkrankungen. Bei **systemischen Autoimmunerkrankungen**, die durch Immunkomplexe verursacht werden, z. B. dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) oder der Wegener'schen Granulomatose, spielen diese Mechanismen ebenfalls eine entscheidende pathogenetische Rolle. Im Prinzip handelt es sich um die Formation von Antikörpern gegen zelluläre Bestandteile, die bei Gewebeschäden permanent freigesetzt werden.

■ Serumkrankheit

Die sogenannte **Serumkrankheit** ist eine systemische Überempfindlichkeit vom Typ III nach Gell und Coombs. Sie tritt auf, wenn große Mengen Antigen in einen Organismus gelangen, der dagegen bereits präzipitierende IgG-Antikörper gebildet hat. Ein historisches Beispiel ist die passive Immunisierung mit Toxin-neutralisierenden Antiseren, z. B. bei Diphtherie. Die Antiseren wurden durch Immunisierung von Tieren gewonnen, häufig von Pferden. Dies schützte die Patienten vor den Folgen der Diphtherie, allerdings reagierte ihr Immunsystem gegen Pferdeproteine. Spezifisches IgG entstand, welches im Verlauf der Behandlung oder aber bei einer zweiten Injektion von Pferdeserum mit den Pferdeproteinen Immunkomplexe bildete.



■ **Abb. 17.4** Lösliche Immunkomplexe verursachen Entzündungen mit Gewebeerstörung, wenn das Immunsystem mit ihrer Beseitigung überfordert ist

■ Allergische Alveolitis (Typ III nach Gell und Coombs)

Häufig bleiben durch Immunkomplexe verursachte Krankheitszustände jedoch lokal. Viele **Berufskrankheiten** basieren auf verstärkter spezifischer IgG-Synthese gegenüber Inhalationsantigenen, z. B. Actinomyceten (Farmerlunge), Mehl (Bäckerlunge), *Botrytis* (Winzerlunge) oder Vogelexkrementen (Taubenzüchterkrankheit). Die daraus folgende **allergische Alveolitis** (Hypersensitivität vom Typ III) führt durch Immunkomplex-vermittelte Komplement-aktivierung, Chemotaxis und Entzündung letztendlich zur Fibrosierung der Lunge, die irreversibel ist und sich bei jeder Exposition verschlimmert. Sie darf nicht mit dem allergischen Asthma verwechselt werden.

17.4 Pathogene Wirkungen von T-Zellen

Die Identifizierung der antigenen Epitope von T-Zellen ist unvergleichlich schwieriger als bei B-Zellen und Antikörpern. Dies gilt besonders für Autoimmunkrankheiten, bei denen die Trias aus autoantigenem Peptid, präsentierendem HLA-Allel und autoreaktivem T-Zell-Rezeptor bisher zwar in vielen Einzelfällen, allerdings nicht „flächendeckend“ für den einzelnen Patienten bei allen Erkrankungen aufgeklärt werden konnte.

Es gibt starke Argumente für eine wesentliche Beteiligung von T-Zellen an der Pathogenese von Autoimmunkrankheiten (vergl. auch ► Abschn. 16.2).

- T-Zellen orchestrieren die adaptiven Immunreaktionen und bestimmen deren Qualität. Autoimmunkrankheiten beruhen auf einer chronisch entzündlichen Dysregulation des Immunsystems.
- Bei vielen Autoimmunkrankheiten beobachtet man zahlreiche T-Zellen in

den Gewebeläsionen. Beispiele sind die β -Zellen in den Pankreasinseln beim Diabetes mellitus Typ 1, das zentrale Nervensystem bei Multipler Sklerose und die Synovia bei Rheumatoider Arthritis.

- Alle Autoimmunkrankheiten sind mit bestimmten HLA-Allelen assoziiert, positiv oder negativ, ein indirekter Beleg für die Bedeutung der Antigenpräsentation und deren Erkennung durch T-Zellen. Als Voraussetzung für die Entstehung auto-aggressiver T-Zellen gilt eine niedrige Affinität ihrer TCRs für die Selbstantigene, so dass diese potenziell gefährlichen Zellen im Thymus weder eliminiert werden noch sich zu Tregs entwickeln.
- Auch viele weitere genetische Risikofaktoren betreffen T-Zell-Funktionen oder die Regulation der T-Zellen.
- Die Entstehung hochaffiner Autoantikörper setzt T-Zell-Hilfe voraus. In der Tat konnten bei vielen Antikörper-vermittelten Autoimmunkrankheiten T-Helferzellen nachgewiesen werden, die spezifisch für das von den autoreaktiven B-Zellen erkannte Autoantigen sind. Klinische Tolerisierungsstudien bei diesen Erkrankungen richten sich daher auf die T-Zellen.

Bereits mehrfach ist angeklungen, dass T-Zellen Wirtszellen und -gewebe schädigen können. Zytokine sind dabei wichtig. T_H1 -Zellen stimulieren Makrophagen durch $IFN\gamma$, während T_H17 -Zellen Neutrophile rekrutieren und aktivieren. Deren Effektormechanismen, z. B. lysosomale Enzyme und reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmediatoren, zerstören Moleküle, Zellen und Gewebe. T_H2 -Zellen rekrutieren Eosinophile und damit deren zerstörerisches Potenzial. Schließlich können CTLs Wirtszellen direkt töten.

Eine durch spezifische T-Zellen vermittelte Entzündung kann durch eine Hautreaktion vom verzögerten Typ (*delayed type*

hypersensitivity reaction, DTH) diagnostiziert werden, welche sich nach Einbringen des Antigens in die Haut über 24–48 h entwickelt (■ Abb. 25.1). Auch T-Zell-Reaktionen auf Fremd-Antigene können zu Entzündungen mit Gewebeschäden führen. Chemikalien oder Nickel und Chrom können bei Hautkontakt eine **Kontaktdermatitis** erzeugen. Die genannten Agenzien reagieren chemisch mit körpereigenen Proteinen und erzeugen so Neopeptide. Die modifizierten Peptide werden von T-Zellen als Antigen erkannt. T-Memoryzellen reagieren bei Kontakt auf der Haut (oder im Darm) nach Präsentation von Selbst-Peptiden, die die Haptene

gebunden haben, mit **IFN γ** und **IL17**. Die Epithelzellen reagieren darauf mit IL1, IL6, TNF, Chemokinen wie IL8, Mig, IP10 und locken Entzündungszellen an. Die Reaktionen werden nach Antigenkontakt mit zeitlicher Verzögerung sichtbar. Manche Medikamente lösen zelluläre Hypersensitivitätsreaktionen aus. Das antiretrovirale Abacavir z. B. wird zusammen mit einem körpereigenen Peptid von dem Allel HLA-B*57:01 präsentiert und von CD8⁺-T-Zellen als fremd erkannt. Dies führt zu einer schweren systemischen Immunreaktion gegen eigene Gewebe. Daher darf das Medikament nicht an Individuen mit diesem HLA-Merkmal verabreicht werden.

MEMO-BOX Pathologische Wirkungen von Antikörpern und T-Zellen

1. Krankmachende Antikörperwirkungen können Hypersensitivitätsreaktionen vom Typ I, Typ II oder Typ III nach Gell und Coombs sein.
2. Bei überschießender, spezifischer IgE-Produktion werden Fc ϵ R auf Mastzellen sehr dicht mit diesen IgE-Molekülen besetzt, so dass auch Proteinantigene, z. B. Pollenallergene, einen antigenen Brückenschlag und damit Mastzellmediatorfreisetzung auslösen.
3. IgG-Antikörper können eine Vielzahl von pathogenen Mechanismen auslösen. Sie können durch Fc-Rezeptoren oder Komplementbindung zur Zellerstörung und Entzündung führen oder auf zellulären Rezeptoren agonistische oder antagonistische, blockierende Effekte verursachen.
4. Manche autoreaktiven Antikörper entstehen aus Immunantworten gegen Pathogene und können mit körpereigenen Zellen kreuzreagieren, bei den meisten ist dies aber nicht bekannt. Die autoreaktiven B-Zell-Klone erhalten Hilfe durch autoreaktive T-Helferzellen.
5. Die Formation löslicher Immunkomplexe aus Antigen und spezifischem IgG induziert nach Ablagerung in Geweben oder im Gefäßsystem über Komplementaktivierung Entzündungen.
6. T-Zellen mit Spezifität für Autoantigene (oder Fremdartigene) können akute und chronische Entzündungen und Gewebeschäden verursachen. Dies geschieht durch die Freisetzung von Zytokinen oder durch Zytotoxizität.



Beispiele für entzündliche Immunpathologien

- 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

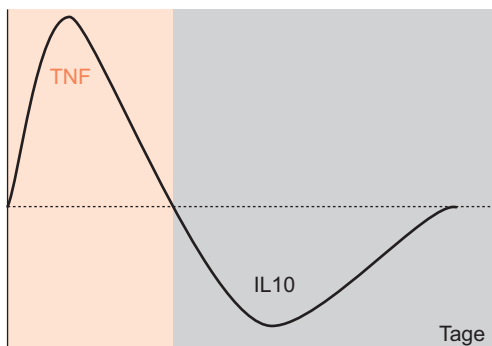
Immunologische Therapieoptionen, die in diesem Kapitel genannt werden, sind in ► Kap. 23 genauer erläutert.

18.1 Sepsis

Sepsis ist definiert als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, hervorgerufen durch eine inadäquate Wirtsantwort auf eine Infektion. Bei der im Volksmund als **Blutvergiftung** bezeichneten Komplikation einer bakteriellen Infektion erfolgen in kurzer zeitlicher Abfolge gegenläufige Dysregulationen des Immunsystems, die schwer beherrschbar sind. Zunächst beginnt alles ganz harmlos mit Fieber, Leukozytose, Erhöhung der Atemfrequenz. Am Ende können Immunparalyse, Stoffwechselentgleisungen, Multiorganversagen, Bewusstseinsverlust und disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) zum Tode führen.

In einem zunächst Gesunden werden eingedrungene Erreger über PRRs auf dendritischen Zellen oder Makrophagen schnell erkannt. Bei einer generalisierten Infektion mit Erregern im Blutkreislauf kann die initiale, **pro-inflammatorische** Immunantwort entgleisen und durch eine überschießende systemische Zytokinausschüttung (IL1, IL6, IL8, TNF α) zum **septischen Schock** mit Todesfolge führen.

Die pro-inflammatorischen Zytokine aktivieren das Endothel, verursachen Flüssigkeitsaustritte ins Gewebe (Extravasation), damit Blutdruckabfall und Minderdurchblutung peripherer Gewebe (Kreislaufzentralisation) und schließlich einen Schockzustand mit Bewusstseinsverlust und Versagen anderer Organe, wie Niere, Leber und Lunge. Die systemische Entzündung kann jedoch durch immunologische und neuroendokrine Gegenregulation (► Abb. 10.14) auch in das andere Extrem umkippen, in eine profunde **anti-inflammatorische** Reaktionslage. IL10 und TGF β sind jetzt die Leitzytokine. In einer solchen **Immunparalyse**¹ hat der Patient keine



■ Abb. 18.1 Systemische Hyper- und Hyporeaktivität: Lebensgefährliche Dysregulationen bei Sepsis

Chance, mit einer bakteriellen Infektion fertig zu werden und stirbt u. U. an Keimen, die bei Durchblutungsstörungen (Ischämien) aus dem Darm in den Körper übertreten (**Translokation**). Hier kann die eigene Darmflora zum Verhängnis werden. Es muss nicht immer ein Krankenhauskeim als Ursache vermutet werden. In ■ Abb. 18.1 sind beide Extreme der Dysregulation dargestellt.

Zunächst zielte man mit monokausalen Therapiestrategien (Anti-TNF α -, Anti-LPS-Antikörper, IL1-Rezeptorantagonisten) auf die Verhinderung der Hyperinflammation. Dies war nicht erfolgreich. Der schnelle zeitliche Wechsel der klinischen Situation machte es nahezu unmöglich, bei den Patienten das richtige Zeitfenster für die anti-inflammatorische Intervention zu treffen. Denn bei einer Immunparalyse würde zum Beispiel eine Anti-TNF α -Therapie sogar lebensverkürzend wirken, weil TNF α für die Abwehr von Infektionen essenziell ist.

In Kenntnis der immunologischen Regelkreise (► Kap. 10) versteht man auch, weshalb Immunstimulation bei einer temporären Immunparalyse (z. B. mit IFN γ) ebenfalls gefährlich wäre: Der Patient könnte in einen hyperinflammatorischen septischen Schock getrieben werden. In Zukunft könnten die neuen Erkenntnisse über neuroimmunoendokrine und metabolische Regelkreise (► Abschn. 10.4, 10.5) Therapieansätze eröffnen, die übergeordnete Regulationen

1 Paralyse: Lähmung.

betreffen, z. B. nikotinerge Stimulation bei Hyperinflammation oder Sympathikolyse (β -Rezeptorblocker) bei Immunparalyse. Diese therapeutischen Interventionen sind wegen der kurzen Halbwertszeit der Pharmaka gut steuerbar, was im Vergleich zu Anti-Zytokin-Strategien vorteilhaft wäre.

Erfolgreich in der Therapie der Sepsis ist nach wie vor die Kombination aus antibiotischer und supportiver intensivmedizinischer Behandlung. Es kommt entscheidend darauf an, dass diese Maßnahmen schnell getroffen werden. Jede Stunde zählt. Da sich der Zustand des Patienten bei Sepsis rapide verschlechtern kann, ist die schnelle Verdachtsdiagnose entscheidend. Einer Person, der es plötzlich schlecht geht, kann die richtige Frage möglicherweise das Leben retten: Könnte es Sepsis sein? Diese Frage sollte dann jeder an sich selbst und die behandelnden Ärzte und Ärztinnen richten.

➤ Wichtig
Jede Stunde zählt.
Die lebensrettende Frage lautet:
Könnte es Sepsis sein?

18.2 Asthma

In Gesellschaften mit westlichem Lebensstil ist Asthma sehr häufig; weltweit sind schätzungsweise 300 Mio. Menschen betroffen, etwa einer von 10 Erwachsenen und eines von 12 Kindern. Charakteristisch sind Anfälle von Atemnot. Besonders die Ausatmung ist erschwert und von Giemen begleitet, d. h. pfeifenden Geräuschen, die dadurch entstehen, dass die Patienten Luft durch ihre stark verengten Atemwege pressen. Ein schwerer Asthmaanfall kann sogar lebensgefährlich sein, so dass die Therapie darauf zielt, diese Anfälle sicher zu vermeiden.

Bei der allergischen Form von Asthma handelt es sich um eine Typ 2-Entzündung

der Atemwege (zur Nomenklatur vgl. die Box in ► Abschn. 16.1). Der zentrale Effektor-mechanismus wird durch IgE-Antikörper vermittelt², welche spezifisch für inhalative Allergene sind. Beispiele für solche Aeroallergene sind Bestandteile von Pflanzenpollen oder des Kots von Hausstaubmilben. Atmet ein Asthmatiker Allergene ein, binden sie an Allergen-spezifisches IgE, welches in den Schleimhäuten gebunden an Fc ϵ -Rezeptoren von Mastzellen vorliegt. Die Mastzellen werden dadurch aktiviert und setzen ihre Mediatoren frei (► Abschn. 5.1.6, 5.6, 17.1). Akut schwellen die Atemwege durch Ödembildung an und werden zusätzlich durch Kontraktion der glatten Muskulatur der Bronchiolen und durch vermehrte Schleimbildung verengt. Später werden Entzündungszellen rekrutiert, vor allem Eosinophile, aber auch Neutrophile. Bei häufigen allergischen Entzündungen werden die Atemwege im Laufe der Zeit umgebaut (*remodelling*), d. h., ein Teil der Epithelzellen wandelt sich zu schleimbildenden Becherzellen um, subepitheliale Fibroblasten vermehren sich und produzieren extrazelluläre Matrixproteine, und die Elastizität des Lungengewebes nimmt ab. Diese Veränderungen sind nicht mehr reversibel, so dass ein wichtiges Therapieziel darin besteht, diesen Umbau zu verhindern.

Wie stellt man sich die Entstehung dieser Krankheit vor? Wie kommt es zur allergischen Sensibilisierung, d. h., der Bildung von Allergen-spezifischem IgE? Ausgelöst wird dieser Prozess bei prädisponierten Individuen (Atopikern) durch die Exposition ihrer Atemwegepithelien gegenüber Allergenen. Werden die Zellen dadurch geschädigt, beispielsweise durch Proteaseaktivität, die viele Allergene

2 Typ 1 Hypersensitivität nach Gell und Coombs (► Abschn. 16.1).

auszeichnet, geschieht zweierlei: Erstens dringen die Allergene tiefer in das Gewebe ein und werden von lokalen DCs aufgenommen, zweitens setzen die sterbenden Epithelzellen Alarmine frei, die Zytokine IL33, IL25 und TSLP. In geringen Konzentrationen vermitteln diese Zytokine die physiologische zelluläre Kommunikation in der Schleimhaut, die für die Integrität dieses Barriereorgans notwendig ist (► Abschn. 11.2.2). Nun jedoch werden die Konzentrationen stark erhöht. ILCs vom Typ 2 reagieren darauf mit der vermehrten Sekretion von IL4, IL5 und IL13. Dies stimuliert DCs zur Wanderung in die lokalen Lymphknoten, wo sie Peptide der inzwischen prozessierten Allergene auf MHC-II präsentieren. Unter dem Einfluss von IL13 wird in den DCs die Bildung von IL12 unterdrückt, so dass sich allergenspezifische naive T-Zellen bevorzugt zu T_H2 -Zellen bzw. T_{FH} -Zellen vom Typ 2 differenzieren. Diese wiederum leisten den allergenspezifischen B-Zellen Hilfe und forcieren den Ig-Klassenwechsel zum IgE. IgE diffundiert in die Gewebe und bindet in den Schleimhäuten an Fcε-Rezeptoren auf Mastzellen. Parallel verlassen T_H2 -Memoryzellen den Lymphknoten und wandern in die Gewebe. Ein erneuter Kontakt mit dem Allergen löst nun eine sekundäre Immunreaktion vom Typ 2 aus, und der Patient erleidet einen Asthmaanfall.

Mit einer Allergen-spezifischen Immuntherapie, AIT oder SIT, kann man allergisches Asthma kausal behandeln (► Abschn. 22.5). Außerdem lassen sich therapeutisch die Symptome mildern und die Entzündung begrenzen. Im Vordergrund stehen meist lokal wirksame Kortikosteroide zur Inhalation, die die Entzündung in den Schleimhäuten dämpfen, sowie β-Rezeptormimetika zur Entspannung der glatten Atemwegmuskulatur. Reichen diese Maßnahmen in schweren Fällen nicht aus, können monoklonale Antikörper eingesetzt werden, welche die Wirkung von IgE, IL4 und IL13 oder IL5

blockieren. Monoklonale Antikörper gegen weitere Mediatoren der Immunreaktion vom Typ 2 befinden sich in der Entwicklung.

18.3 Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) ist eine Autoimmunkrankheit, bei der in den Pankreasinseln selektiv die β-Zellen zerstört werden, so dass kein Insulin mehr gebildet wird. Insulin muss lebenslang ersetzt werden, sonst kommt es zu lebensgefährlichen Entgleisungen des Stoffwechsels und zu Schäden an verschiedenen Organen wie Niere, Nerven oder Augen. In mehr als der Hälfte der Fälle tritt die Erkrankung schon im Kindesalter auf (in Deutschland waren 2010 etwa 30.000 Kinder erkrankt), allerdings kann sich T1D in jedem Lebensalter entwickeln.

Die Pathogenese der Erkrankung ist weitgehend unbekannt. Es liegt eine starke genetische Komponente vor, so dass z. B. 6 % der Geschwister von Patienten erkranken. Die wichtigsten Risikogene sind HLA-Klasse II Gene, wobei HLA-DR3 und -DR4 in der Hälfte der Fälle vorliegen. Es gibt auch schützende HLA-Allele wie HLA-DR15. Außerdem kennt man etwa 60 Risiko-Allele von Genen außerhalb des MHC, die fast alle mit immunologischen Funktionen assoziiert sind. Hinzu kommen Umwelteinflüsse. Die Neuerkrankungsrate nimmt weltweit jährlich um 2–3 % zu, was nur durch eine Zunahme der äußeren Einflüsse erklärbar ist. Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass die Ernährung im Kindesalter, eine geringe Mikrobiom-Diversität, niedrige Vitamin D-Spiegel, sowie die frühe Exposition gegenüber Virusinfektionen Risikofaktoren sind. In letzter Zeit gab es Hinweise auf Infektionen mit Enteroviren als Auslöser.

Histologisch findet sich eine Entzündung der Inseln mit infiltrierenden Lymphozyten, wobei CD8-positive T-Zellen überwiegen.

Bei infiltrierenden CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen wurde eine Reaktivität gegen Inselzell-Antigene nachgewiesen. Lange vor den ersten Symptomen sind Autoantikörper gegen Insulin und auch andere Bestandteilen der Inselzellen zu finden, sie können schon im Alter von drei Monaten erscheinen. Je mehr Antigene erkannt werden, desto höher ist das Risiko, in der Folge Diabetes zu entwickeln.

Eine Hypothese der Pathogenese besagt, dass wegen einer unvollständigen Toleranzinduktion im Thymus autoreaktive T-Zellen in die Peripherie gelangen, die Inselzell-Antigene zusammen mit HLA-Risikoallelen erkennen können. Noch nicht definierte auslösende Ereignisse durchbrechen dann die periphere Toleranz in Individuen, bei denen die Schwelle der Aktivierung des Immunsystems durch weitere genetische Risikofaktoren erniedrigt ist, was dann zum Angriff auf die β -Zellen führt. Solche Auslöser können schon prä- oder perinatal geschehen, z. B. durch eine Virusinfektion, aber auch jederzeit im Laufe des Lebens. Autoreaktive T-Helferzellen aktivieren autoreaktive CD8⁺-T-Zellen und helfen autoreaktiven B-Zellen. Die Autoantikörper treten früh auf, später – meist viele Jahre nach Auftreten der Antikörper – sinkt die Insulinproduktion durch die zunehmende Zerstörung der β -Zellen.

Der Nachweis der Autoantikörper zusammen mit den genetischen Risikofaktoren erlaubt eine frühe Diagnose und Therapie. Derzeit werden monoklonale Antikörper gegen CD20 zur B-Zelldepletion (z. B. Rituximab) oder gegen CD3 zur T-Zell-Suppression eingesetzt, oder lösliche Inhibitoren der Kostimulation (Abatacept). Eine Induktion von Toleranz wäre eine ursächliche Therapie, dies ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

18.4 Multiple Sklerose

Die multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche und degenerative demyelinisierende Erkrankung des Zentralnervensystems, die meist im frühen Erwachsenenalter beginnt.

Verschiedene Formen existieren, die entweder durch Schübe und Remissionen oder durch einen chronisch-progressiven Verlauf charakterisiert werden und unbehandelt meist zum Tod führen. Histologisch findet man entzündliche Infiltrate (überwiegend CD8⁺-T-Zellen, CD4⁺-T-Zellen und Makrophagen) in der weißen Substanz mit einem Untergang der Oligodendroglia, die die Markscheiden der Nervenfasern bilden.

Die Ätiologie der Erkrankung ist unklar. Es liegt eine starke genetische Komponente vor, so dass eineiige Zwillinge von Patienten in 25 % der Fälle erkranken und Geschwister von MS-Patienten ein 20–40fach erhöhtes Erkrankungsrisiko tragen. Das stärkste genetisch bedingte Risiko wird durch das HLA-Allel DRB1*15:01 vermittelt, was eine Rolle der CD4⁺-T-Zellen unterstreicht. Aber auch Umweltfaktoren spielen eine entscheidende Rolle, wobei drei im Vordergrund stehen: Eine aktive Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion, niedrige Vitamin D-Spiegel und Rauchen erhöhen das Risiko stark. Besonders eine späte Infektiöse Mononukleose³, wie bei der Cellistin Jaqueline du Pré, erhöht das Risiko mehr als dreifach, ebenso ein persistierender hoher Antikörpertiter gegen EBV. EBV könnte das Überleben autoreaktiver B-Zellen im ZNS bewirken, die dann autoreaktive T-Zellen stimulieren. Obwohl bisher in Analogie zu Tiermodellen der MS eine CD4-vermittelte Pathogenese angenommen wurde, hat sich gezeigt, dass alle wirksamen Therapien der MS, wie z. B. Natalizumab (Zielmolekül: $\alpha_4\beta_7$ -Integrin) oder Alemtuzumab (Zielmolekül: CD52), ebenso auf B-Zellen wie auf T-Zellen zielen. Dass B-Zell-depletierende Antikörper gegen CD20 wie Rituximab sehr wirksam sind, wird durch die Antigen-präsentierende Funktion der B-Zellen für T-Zellen erklärt, könnte aber auch auf eine direkte Beteiligung von (EBV-infizierten?) B-Zellen an der Pathogenese hinweisen. Eine Heilung ist mit diesen

3 Die infektiöse Mononukleose wird durch EBV verursacht.

Therapien nicht möglich, allein eine Knochenmarktransplantation (als „Reset“ des Immunsystems) kann zu einer Heilung führen.

18.5 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist mit einer Prävalenz von fast 1 % eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen. Es ist eine systemische Erkrankung, auch wenn die chronische Entzündung der Gelenke im Vordergrund steht. Ein entzündliches Infiltrat verschiedener Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems findet sich in der Synovialmembran, begleitet von pro-inflammatorischen Zytokinen wie TNF α und IL6, wobei aktivierte Fibroblasten infiltrierend in den Knorpel eindringen. Eine Aktivierung von Osteoklasten erfolgt über den Liganden RANKL auf Fibroblasten und auf Immunzellen, die letztendlich zur Zerstörung der Gelenke führt.

Die häufigste Form (etwa 80 %) der RA, die auch einen schwereren Verlauf nimmt, ist gekennzeichnet durch Antikörper gegen citrullinierte Peptide (ACPA). Diese Auto-Antikörper erkennen Epitope in Proteinen, in denen – als posttranslationale Modifizierung – durch verschiedene Peptidyl-Arginin-Deiminasen (PAD) ein Arginin zu einem Citrullin umgewandelt wurde. Solche citrullinierten Proteine, wie z. B. Vimentin, Typ II-Kollagen oder Fibrinogen sind in großen Mengen im entzündeten Gelenk vorhanden. ACPA sind sehr spezifisch für die Rheumatoide Arthritis, sie sind meist schon viele Jahre vor dem Auftreten der Symptome vorhanden und könnten an der Pathogenese beteiligt sein. Die ACPA-positive Rheumatoide Arthritis ist auch stark mit bestimmten HLA-DR- β -Ketten-Genen assoziiert, die eine gemeinsame Sequenz in der peptidbindenden Grube aufweisen (wie z. B. HLA-DRB1*04:01). Diese HLA-Klasse-II-Moleküle sollen die citrullinierten Peptide präferentiell binden können. Ein weiterer starker Risikofaktor für diese Form der RA ist das Rauchen. Die ACPA

sind IgG-Antikörper, die ausgiebige somatische Mutationen aufweisen, also unter T-Zell-Hilfe entstanden sind.

Als hypothetischer Mechanismus der Pathogenese wurde die übermäßige Entstehung von citrullinierten Proteinen durch Induktion der Peptidyl-Arginin-Deiminasen (z. B. durch Rauchen) postuliert, die zur Durchbrechung der Toleranz in CD4⁺-T-Zellen gegen diese citrullinierten Proteine und zur Hilfe für B-Zellen führt, die die ACPA produzieren.

Therapeutische Ansätze zielen auf die Neutralisation inflammatorischer Zytokine, besonders von TNF α oder von IL6 (Tocilizumab blockiert den IL6-Rezeptor), auf die Hemmung der Kostimulation von T-Zellen durch Blockade der CD28-Liganden CD80 und CD86 mit löslichem CTLA-4 (Abatacept), auf die Depletion der B-Zellen mit Anti-CD20-Antikörpern wie Rituximab oder auf die Hemmung der Signaltransduktion mit JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, vgl. auch ► Kap. 23).

18.6 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind chronische Entzündungen des Intestinums, die sich durch Diarrhoe, Bauchschmerzen und Zerstörungen der Darmwand zeigen sowie gelegentlich auch durch extra-intestinale Manifestationen an Gelenken oder Augen. Es gibt wahrscheinlich verschiedene Formen dieser Erkrankungen. Sie sind bei einer Prävalenz von 0,3 bzw. 0,2 % keine seltenen Erkrankungen. Morbus Crohn befällt meist die bakterienreichen Teile des Darms (terminales Ileum und Kolon), Colitis ulcerosa betrifft vorwiegend die Mukosa des Kolons.

Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist noch nicht vollständig verstanden, aber es ist offensichtlich, dass es sich nicht um Autoimmunerkrankungen handelt, sondern dass Störungen der intestinalen Barriere (► Abschn. 11.1) im Vordergrund stehen. Während normalerweise die bakterielle Flora vom

Epithel des Darmes ferngehalten wird, kommt es bei beiden Erkrankungen zur Besiedlung des Schleimhautepithels und sogar zur Invasion von Bakterien. Es liegen unterschiedliche Defekte vor: Beim MC ist die Produktion der antibakteriellen Defensine vermindert, bei der CU ist die Mukus-Schicht im Kolon verringert und auch funktionell verändert.

Begünstigende Faktoren sind sowohl verschiedene genetische Prädispositionen (bei MC z. B. eine Mutation im Gen für das Bakterien-erkennende NOD2-Protein, das im Darmepithel die Defensinproduktion aktiviert), als auch Umweltfaktoren, wie Antibiotikabehandlungen in der Kindheit oder Rauchen.

Auf die Invasion der kommensalen Mikroflora folgt eine Reaktion des angeborenen und des adaptiven Immunsystems auf deren Antigene, die dann zu einem chronischen Entzündungsprozess führt. Es resultieren Infiltrationen durch u. a. Granulozyten, Makrophagen und insbesondere T-Zellen. Die Aktivierung von T-Zellen gegen die kommensalen Bakterien könnte der Hauptmechanismus der Entzündung sein. Während bei MC T_H1 - und T_H17 -Zellen und inflammatorische Zytokine wie $TNF\alpha$, $IFN\gamma$ und IL17 beschrieben wurden, findet man bei UC eher T_H2 -verwandte Zytokine wie IL5 und IL13. Typisch ist auch eine Dysbiose, eine Veränderung des Mikrobioms im Vergleich zu gesunden Personen, wobei unklar ist, ob diese eine Ursache oder Folge der Erkrankung ist. Die Entzündung führt zu weiterer Verschlechterung der Barrierefunktion des Epithels.

Die meisten der derzeit angewendeten Therapien setzen an einer Suppression der entzündlichen Immunantwort an. Neben Steroiden werden $TNF\alpha$ -blockierende Antikörper wie Adalimumab oder Infliximab eingesetzt, die die Entzündung relativ schnell unterdrücken und auch zur Wiederherstellung der Barrierefunktion beitragen. Der Antikörper Vedolizumab gegen das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin verhindert spezifisch die Einwanderung von Lymphozyten in die Darmwand. Der Antikörper Ustekinumab gegen die

gemeinsame p40-Untereinheit von IL12 und IL23 ist wirksam bei MC, er verhindert die Differenzierung zu T_H1 - und T_H17 -Zellen. Bei UC werden neue Inhibitoren der JAK1-Kinasen eingesetzt, die die Zytokin-induzierte Signaltransduktion in verschiedenen Zellen hemmen (► Kap. 23). Andere therapeutische Optionen bestehen in der Normalisierung des Mikrobioms oder der Verbesserung der Barrierefunktion.

18.7 Zöliakie

Der Zöliakie liegt keine Autoimmunität zugrunde, sondern eine Reaktion auf ein Nahrungsmittelantigen, das Gluten, ein Eiweißgemisch aus Getreide. $CD4^+$ -T-Zellen der Patienten reagieren auf ein bestimmtes Peptid aus dem Gluten mit der Produktion von inflammatorischen Zytokinen, insbesondere $IFN\gamma$ in der Mukosa. Diese Entzündung führt zur Atrophie der Schleimhaut und Malabsorption. Das Glutenpeptid wird beim Transport durch das Epithel durch das Enzym Gewebetransglutaminase, das in der Darmmukosa lokalisiert ist, modifiziert, indem eine Amino-Gruppe abgespalten wird (aus einem Glutamin wird ein Glutamat). Dieses modifizierte Peptid kann nun von HLA-DQ2 und HLA-DQ8 präsentiert werden, nicht von anderen HLA-Molekülen. Daher können nur Individuen mit diesen HLA-Merkmalen eine Zöliakie entwickeln. Während HLA-DQ2 und -DQ8 häufig vorkommen (etwa 20 %), ist die Zöliakie selten (0,4 %), es sind also zusätzliche Faktoren an der Auslösung beteiligt. T-Zell-Reaktivität gegen Nahrungsmittelantigene wird normalerweise durch die sog. orale Toleranz (► Abschn. 11.1.4) verhindert. Warum $CD4^+$ -T-Zellen plötzlich die Toleranz gegen Gluten verlieren, ist unklar, vieles deutet auf eine Virusinfektion als Auslöser hin. Pathognomonisch⁴ ist das Auftreten von Autoantikörpern gegen die

4 pathognomonisch (griech.): kennzeichnend für eine Krankheit.

Gewebetransglutaminase. Das Auftreten dieser Autoantikörper wird dadurch erklärt, dass autoreaktive B-Zellen, die die körpereigene Transglutaminase erkennen und binden, das Glutenpeptid präsentieren, das als Substrat in

der Transglutaminase gebunden ist, und daher Hilfe von Gluten-spezifischen CD4⁺-T-Zellen erhalten. Bei einer glutenfreien Diät, der einzigen wirksamen Therapie der Zöliakie, verschwinden diese Autoantikörper wieder.



Immundefekte

19.1 **Angeborene Immundefekte – 230**

19.2 **Erworbene Immundefekte – 230**

19.2.1 *Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) – 230*

Wir unterscheiden angeborene und erworbene Immundefekte. Da viele Immunmediatoren, wie zum Beispiel Chemokine, redundante Wirkungen entfalten, manifestieren sich nur solche angeborenen Defekte, die einerseits nicht redundante Funktionen betreffen und im Patienten krankmachende Konsequenzen haben, andererseits jedoch nicht zum Tod des Embryos führen.

19.1 Angeborene Immundefekte

Es wurden bisher mehr als 400 angeborene Immundefekte molekular aufgeklärt. Sie können alle Funktionen des Immunsystems betreffen (■ Tab. 19.1). Viele von ihnen betreffen fast ausschließlich Jungen, denn zahlreiche für das Immunsystem wichtige Gene sind auf dem X-Chromosom kodiert. Der rasante Fortschritt der Sequenzieretechniken hat die Aufklärung monogenetischer Immundefekte stark beschleunigt.

Die meisten monogenetischen Immundefekte sind sehr selten. Insgesamt ist jedoch eines von 250 Neugeborenen betroffen, so dass man bei Kindern, welche besonders häufig an Infektionen leiden, oder bei denen Infektionen ungewöhnlich schwer verlaufen, an die Möglichkeit eines angeborenen Immundefekts denken sollte.

■ **Tab. 19.1** Angeborene Immundefekte können alle Funktionen des Immunsystems betreffen

B-Zell-Reifung und -Funktionen
T-Zell-Reifung und -Funktionen
Kooperation von Immunzellen
Antigenpräsentation
Phagozytose
Intrazelluläres Killing
Komplementfunktionen
Migration und homing
Apoptose

Monogenetisch bedingte Immunkrankheiten im weiteren Sinn können auch anti-inflammatorische Funktionen des Immunsystems beeinträchtigen. Dann stehen chronische Entzündungen im Vordergrund der klinischen Symptomatik: Autoinflammation, Autoimmunreaktionen und/oder Allergien.

Im Anhang finden sich unter F&Z 8 einige Beispiele solcher Defekte mit Hinweisen auf relevante Kapitel dieses Buches.

19.2 Erworbene Immundefekte

Sekundäre Immunschwäche ist häufiger als ein angeborener Immundefekt. Sie kann vielfältige Ursachen haben:

- Mangel- oder Fehlernährung
- Sehr junges oder fortgeschrittenes Alter
- Infektionen, einschließlich HIV-Infektion
- Tumoren
- Medikamente
- Bestrahlung
- Chronischer Stress

In verschiedenen Kapiteln sind zahlreiche Beispiele erwähnt. Wegen ihrer herausragenden Bedeutung und weil sie für Immunologinnen und Immunologen von großem Interesse ist, wird die HIV-Infektion ausführlicher behandelt.

19.2.1 *Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)*

Das *human immune deficiency virus* (HIV) wurde 1983 entdeckt, nachdem 1981 bei homosexuellen Männern in den USA erstmals ungewöhnliche Infektionen und Tumoren (Kaposi-Sarkome) beobachtet wurden. Im Jahr 2016 lebten auf der Welt 37 Mio. Menschen mit HIV, es infizierten sich etwa 1,8 Mio. neu mit dem Erreger, und eine Million Menschen starben am erworbenen Immundefizienz-Syndrom (*acquired immune deficiency syndrome*, AIDS). Weltweit werden etwa die Hälfte der HIV-infizierten

Personen mit anti-retroviraler Therapie (ART) behandelt, die inzwischen so gut wirksam ist, dass die Betroffenen eine normale Lebenserwartung haben¹.

HIV gehört zu den Retroviren, die ihre RNA in infizierten Zellen mit eigener („mitgebrachter“) Reverser Transkriptase in cDNA umschreiben und diese mit viraler Integrase in das Wirtsgenom einfügen. So entsteht das HIV-Provirus. Jede Spezies besitzt einen Pool an endogenen und endemischen Retroviren, die sich im Laufe der Evolution mit dem Wirt „arrangiert“ haben, d. h. nahezu apathogen wurden. Als Beispiele sind das *simian immune deficiency virus* (SIV) bei Grünen Meerkatzen und Schimpansen und das *porcine endogenous retrovirus* (PERV) bei Schweinen zu nennen. HIV allerdings ist an den Menschen nicht optimal angepasst, und eine Infektion führt unbehandelt fast immer im Verlauf von Jahren zum Tod. HIV infiziert T-Helferzellen, die vermehrt sterben, so dass die Zahl der CD4⁺-T-Zellen allmählich absinkt. Sobald sie im Blut unter 200 μL^{-1} gefallen ist (Normwerte in ■ Tab. 24.1), steigt das Infektionsrisiko drastisch an. Offensichtlich ist im Organismus die zum Schutz vor Infektionen erforderliche Vielfalt antigenspezifischer T-Zellen nicht mehr vorhanden, wenn die Helferzellen so stark dezimiert sind. Selbst ansonsten harmlose Keime breiten sich dann aus; man spricht von **opportunistischen Infektionen**.

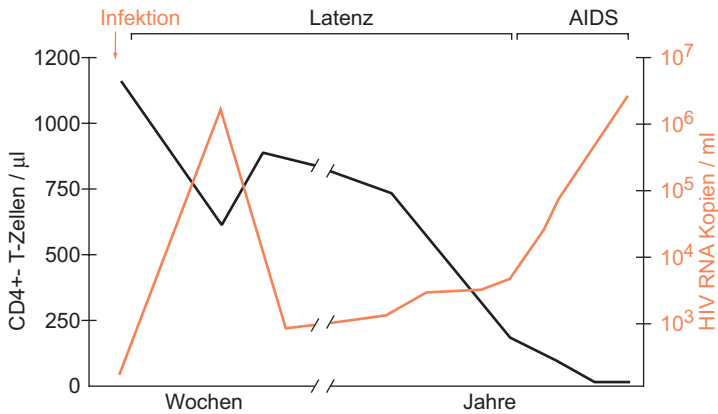
In den folgenden Abschnitten wird die **Pathophysiologie der unbehandelten HIV-Infektion** beschrieben. Am Anfang der HIV-Infektion kann es zu einer akuten grippeähnlichen Erkrankung kommen, dem akuten retroviralen Syndrom, das mit dem Gipfel der Virämie korreliert. Die Symptome verschwinden wieder, und es folgt eine klinische **Latenzphase**, in der die Infizierten symptomfrei sind. Im Mittel ist sie etwa 10 Jahre lang, doch ist die Variabilität sehr groß. Treten danach die ersten klinischen

Zeichen auf, spricht man zunächst von Prä-AIDS, und opportunistische Infektionen definieren den Ausbruch der Krankheit AIDS. Die Patienten sterben an Infektionen, wenn der Abfall der T-Helferzellen nicht gestoppt werden kann. Die Kinetik der Absolutzahl der CD4-positiven T-Helferzellen nach HIV-Infektion korreliert negativ mit der so genannten Viruslast (HIV-RNA-Kopien pro ml Blut; ■ Abb. 19.1). HIV-spezifische Antikörper sind im Verlauf der Infektion immer nachweisbar. Sie werden diagnostisch genutzt, schützen jedoch nicht ausreichend.

■ Wie kommt es zu dieser neuen Erkrankung?

Die AIDS-Epidemie hat auf furchtbare Weise die Vorstellung widerlegt, dass sich die Infektionskrankheiten durch Impfungen und Antibiotika schnell ausrotten ließen und im 21. Jahrhundert keine große Rolle mehr spielen würden. HIV war das erste Beispiel eines „neuen“ Infektionserregers (*emerging pathogen*). Wie viele andere Infektionserreger – alte und neue – ist HIV von Tieren auf den Menschen übergetreten. In diesem Fall handelt es sich um den Sprung von SIV, das in Schimpansen endemisch ist, auf den Menschen. Aus epidemiologischen Daten lässt sich ableiten, dass ein solcher Speziesübergang mindestens sechsmal stattgefunden hat, wahrscheinlich im Zeitraum zwischen 1910 und 1930. Dies geschah in Zentralafrika im Gebiet der heutigen Republik Kongo, vermutlich durch intensiven Kontakt von Jägern mit dem Blut ihrer Beute. Die ältesten menschlichen HIV-Proben stammen aus den Jahren 1959 und 1960 aus Kinshasa und zeigen, dass HIV zu diesem Zeitpunkt bereits einen längeren Evolutionsprozess im Menschen durchlaufen hatte. Mit dem zunehmenden Flugverkehr begann die weltweite Verbreitung von HIV, und retrospektive Untersuchungen zeigen, dass in den 70er Jahren bereits einige Tausend Personen in den USA infiziert waren. Doch erst zu Beginn der 80er Jahre fiel die Erkrankung bei

1 ► <http://www.who.int/hiv/data/en/>; Zugriff: Juni 2018.



■ **Abb. 19.1 Zeitlicher Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion.** Nach der Infektion kann es zu einer akuten Erkrankung mit unspezifischen Symptomen kommen. Es folgt eine lange Phase der klinischen Latenz, während der jedoch kontinuierlich Viren gebildet werden und die Zahl der CD4⁺-T-Zellen allmählich abnimmt. Die Dauer der Latenzphase ist sehr unterschiedlich. Erst bei einem drastischen Verlust von T-Helferzellen (schwarz) entstehen Krankheitssymptome. Gleichzeitig steigt die Viruslast (rot) stetig an

homosexuell aktiven Männern (MSM²) in Los Angeles und San Francisco auf.

■ Welche Eintrittspforten nutzt das Virus?

Das Virus kann mit Sperma, Vaginalflüssigkeit und Blut übertragen werden und gelangt über die Schleimhaut oder Hautläsionen in den Organismus. Vor allem mit dem Provirus infizierte Zellen können beim Geschlechtsverkehr oder versehentlichen Blutkontakten bei medizinischen Manipulationen gefährlich werden. Freie Viruspartikel in zellfreien Flüssigkeiten spielen eine untergeordnete Rolle. In blutsaugenden Insekten überleben die Blutzellen nicht bis zum Stich eines nächsten Opfers, da sie enzymatisch verdaut werden. Direkter Blut-Blut- oder Blut-Gewebe-Kontakt ist für eine Infektion essenziell. Alltäglicher Umgang, Husten oder Niesen sind nicht gefährlich. Gelangen also infizierte allogene Zellen in einen neuen Wirt, werden sie sofort aktiviert und produzieren Viruspartikel.

Das HI-Virus kann an CD4-Moleküle binden und damit T-Helferzellen, aber auch

Makrophagen und dendritische Zellen infizieren, da diese – wenn auch in wesentlich geringerer Dichte – ebenfalls CD4-positiv sind. Später stellte sich heraus, dass HIV auf T-Zellen zusätzlich den Chemokinrezeptor **CXCR4**, auf Makrophagen das **CCR5**-Molekül als Korezeptor benutzt.

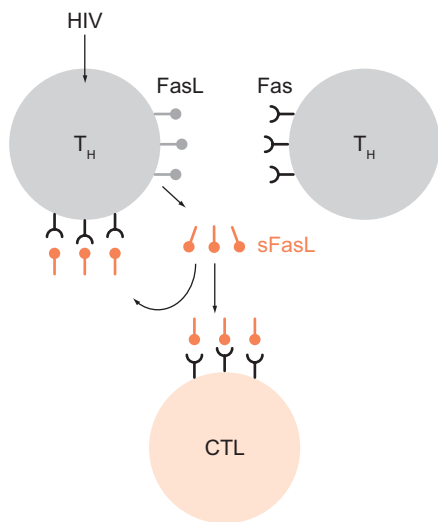
■ Wie entsteht die Immundefizienz?

Viele infizierte CD4⁺-T-Zellen werden durch HIV-spezifische CTLs angegriffen und lysiert. Außerdem induziert das Virus bei CD4⁺-T-Zellen die Expression von **FasL** (CD95L). Da Metalloproteasen FasL abspalten können, wirkt löslicher FasL im Mikromilieu der infizierten Zellen apoptose-induzierend, sowohl für die infizierte Zelle (Suizid) als auch für nicht infizierte benachbarte Zellen, da alle Lymphozyten konstitutiv Fas exprimieren (■ Abb. 19.2).

■ Welche Abwehrmechanismen wirken bei HIV-Infektionen?

Die Virusreplikation hängt von Transkriptionsfaktoren der Wirtszelle ab, z. B. von NFκB. Nur in **aktivierten** T-Zellen wird das HI-Provirus

2 MSM: men who have sex with men



■ **Abb. 19.2 Apoptotischer Verlust infizierter und nicht infizierter Zellen nach HIV-Infektion.** Die HIV-Infektion induziert FasL, der Nachbarzellen in Apoptose schickt. Löslicher FasL (sFasL) tötet die infizierte Zelle, was letztlich zur Depletion von T-Helferzellen führt. Auch HIV-spezifische CTLs können klonal deletiert werden, wenn sie vor ihrer eigenen Aktivierung bei Erkennung der infizierten Zelle auf deren lösliche FasL-Liganden treffen

repliziert. Muss das Immunsystem parallel zahlreiche andere Infektionen in Schach halten, verkürzt dies die klinische Latenzzeit der HIV-Infektion. Selbst in dieser symptomfreien Zeit werden aber ca. 7×10^{10} Viruspartikel pro Tag produziert. Diese infizieren sofort benachbarte Zellen. Dagegen schützen die Patientenantikörper gegen Virusoberflächenmoleküle nicht ausreichend, weil das Virus schnell mutiert und ständig Escapevarianten bildet, gegen die erneut eine spezifische Immunantwort aufgebaut werden muss. Nur etwa 20 % der Infizierten bilden im Verlauf von Jahren **breit neutralisierende Antikörper**, die gegen zahlreiche Virusvarianten wirken, allerdings meist zu spät, um die Infektion zu besiegen.

In der Frühphase der Infektion ist häufig eine temporäre Verbesserung zu beobachten, die Zahl der CD4⁺-T-Zellen steigt wieder

an, die Viruslast sinkt zeitgleich, und das akute retrovirale Syndrom wird überwunden. Dahinter verbirgt sich die Wirkung HIV-spezifischer CTLs. Infizierte Zellen präsentieren virale Peptide über MHC-Klasse-I-Moleküle und werden von **HIV-spezifischen CTLs** in Apoptose geschickt.

Durch häufige Mutationen verändert HIV jedoch seine CTL-Epitope, und ein Wettlauf zwischen viralem *Escape* und der Bildung neuer virusspezifischer CTLs beginnt. Schließlich bricht die durch CTLs vermittelte Abwehr zusammen, da naive CD8⁺-T-Zellen aufgrund der Depletion von CD4⁺-T-Helferzellen keine adäquate Hilfe mehr erhalten. Außerdem sind auch CTLs empfänglich für die pro-apoptotischen Wirkungen des FasL, der auf der Oberfläche infizierter CD4⁺-T-Zellen exprimiert wird (■ Abb. 19.2).

■ Was bestimmt die Dauer der Latenzzeit?

Falls keine Behandlung erfolgt, bestimmen mehrere Faktoren die Dauer der Latenzzeit, die im Mittel 8–10 Jahre beträgt. Die Virulenz des infizierenden Virusstamms ist ebenso wichtig wie Wirtsdeterminanten. Häufige Infektionen mit Aktivierung der CD4⁺-T-Zellen verkürzen, wie oben beschrieben, die symptomfreie Latenzzeit. Je länger HIV-spezifische CTLs verfügbar bleiben, desto länger kann die Latenzzeit werden. HLA-B27 kann besonders gut virale Peptide präsentieren, Individuen mit diesem HLA-Allel sind unter den Langzeit-Überlebenden häufig. CD8⁺-T-Zellen produzieren **CC-Chemokine** wie RANTES und MIP1 β , welche die Viruslast reduzieren, da sie an **CCR5** binden, einen HIV-Korezeptor. Und dann gab es eine Überraschung: Menschen mit non-progressiver HIV-Infektion besitzen häufig eine **Mutation im CCR5-Gen**, die zum Funktionsverlust führt. Diese Mutation bleibt wegen der Redundanz der Chemokinrezeptoren (► Abschn. 10.1.3) symptomlos. Sie wäre unentdeckt geblieben, würde sie nicht die Resistenz gegen HIV stark erhöhen.

■ Wie lassen sich HIV-Infektionen verhindern, und welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

Eine sehr wirksame **Präventionsmaßnahme** ist *safer sex* durch Einsatz von Kondomen. *Safer sex* verhindert ebenfalls die Infektion mit anderen sexuell übertragbaren Erregern, die in Deutschland seit einigen Jahren wieder auf dem Vormarsch sind. Die erfolgreiche Behandlung von HIV-Infizierten senkt die Übertragungsrate von HIV ebenfalls wesentlich. Gelingt es, die Viruslast im Serum unter die eine Schwelle von 50 RNA-Kopien ml⁻¹ Blut zu drücken, ist eine Transmission nicht zu erwarten. Ähnliches gilt auch für die Übertragung des Virus von einer HIV-positiven Mutter auf ihr Kind bei der Geburt. Es ist außerdem möglich, Infektionen durch Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) oder durch Post-Expositionsprophylaxe (PEP) zu verhindern. Es handelt sich in beiden Fällen um Varianten der antiretroviralen Therapie (ART, siehe unten). Während PrEP nur für bestimmte Personen empfohlen wird, sollte PEP umgehend von allen genutzt werden, die einen Infektionsrisiko ausgesetzt waren.³

Bei ART werden grundsätzlich Kombinationen aus mindestens drei Wirkstoffen eingesetzt, um die Resistenzbildung von HIV zu verhindern. Medikamente zur Blockade der viralen Reversen Transkriptase bilden das Rückgrat der **Therapie**. Da eukaryotische Zellen keine Reverse Transkriptase besitzen,

wirken sie sehr spezifisch. Sie werden mit Pharmaka kombiniert, welche an anderer Stelle mit der Virusreplikation interferieren, z. B. mit Inhibitoren einer viralen Protease. Die verfügbaren Therapeutika sind sehr gut wirksam und sollten nach WHO-Empfehlung bei allen mit HIV infizierten Personen eingesetzt werden. Die deutschen Leitlinien folgen dieser Empfehlung weitestgehend.⁴

Trotz intensiver Forschung und klinischen Tests mit ca. 30 HIV-Vakzinepräparaten stehen aktuell weder eine prophylaktische noch eine therapeutische **HIV-Vakzine** zur Verfügung. Das Hauptproblem ist die hohe Variabilität des Erregers, die durch dessen hohe Mutationsrate entsteht.

? Fragen

Leserinnen und Leser dieses Buches werden folgende Maßnahmen erklären können:

1. Bei jeder Blutspende wird nach HIV-spezifischen Antikörpern gesucht. Dennoch bleibt ein minimales Restrisiko (etwa 1:10 Mio.) bei der Behandlung mit Erythrozytenkonzentraten, die nur 20 Tage lagerbar sind (► Abschn. 6.1).
2. Medizinisches Personal trägt bei Blutabnahmen Handschuhe, bei Zahnbehandlungen auch Mundschutz (► Abschn. 19.2.1).

3 Mehr Informationen bieten z. B. die Internetseiten der deutschen AIDS-Hilfe (► <https://www.aidshilfe.de/>) sowie zahlreiche Beratungsstellen.

4 ► <https://daignet.de>, Stand November 2017



Therapiebedingte Immunopathien

- 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 *graft-versus-host disease* (GvHD) – 240
- 20.3 **Transfusionszwischenfälle – 240**

Tab. 20.1 Therapiebedingte Immunopathien

Bestrahlung	Immunsuppression, Lymphozytenapoptosen
Zytostatika	Immunsuppression, Apoptosen
Antibiotika	Zerstörung der Darmflora
Andere Medikamente	Typ I-, Typ II-, Typ III-Überempfindlichkeit (anaphylaktischer Schock, Serumkrankheit) Autoimmunität, Zytopenien
Hormone	Diverse Immundysregulationen, Apoptosen
Impfungen	Zwischenfälle durch Kontaminationen
Größere Operationen	Periphere Immunsuppression
Organtransplantation	Abstoßungskrisen, graft-versus-host -Reaktionen
Bluttransfusion	Zwischenfälle durch Verwechslung, HLA-Sensibilisierung

Bestrahlungen oder Chemotherapeutika, die zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden, haben Nebenwirkungen auf das Immunsystem. Ähnliches trifft für viele andere Medikamente und Behandlungsstrategien zu (Tab. 20.1).

20.1 Arzneimittelüberempfindlichkeit

Eine Vielzahl von Medikamenten (lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker) hat unerwünschte Auswirkungen auf das Immunsystem. Diese sind schwer zu katalogisieren, da sie selten auftreten und Patienten auch verschieden reagieren. So sind zum Beispiel durch D-Penicillamin induzierte Autoimmunopathien extrem selten. Es entstehen auch in seltenen Fällen kreuzreagierende IgG-Antikörper gegen Basalmembranen der Niere oder der Haut, die plötzlich zu lebensbedrohlichen Blutungen in die Lunge und zu Nierenversagen führen (Goodpasture-Syndrom).

Medikamente, die gegen Bluthochdruck oder Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden, wie z. B. Methyldopa oder Chinidin, können als Haptene an Oberflächenproteine von Blutzellen binden. Penicilline oder Sulfonamide

sind dafür ebenfalls bekannt. Aber auch lösliche Immunkomplexe aus Medikament und Antikörpern können sich unspezifisch auf Blutzellen ablagern. In beiden Fällen ermöglicht die Konformationsänderung der Antikörper nach Antigenbindung eine komplementvermittelte Lyse oder auch eine ADCC.

Je nachdem, welche Blutzellen betroffen sind, entwickeln die Patienten eine Anämie (Erythrozytenmangel), eine Blutungsneigung (Thrombozytenverlust) oder eine Infektneigung, hinter der sich eine Granulozytopenie verbirgt. Eine solche **Typ II-Medikamentenüberempfindlichkeit** (Tab. 16.2) ist schwer diagnostizierbar. Bei Verdacht ist ein Wechsel des Medikaments indiziert.

Frage: Basieren Medikamenten-bedingte Anämie, Thrombozytopenie oder Granulozytopenie auf dem gleichen Mechanismus? Antwort in ► Kap. 5.

Am Beispiel von **Penicillin** sollen hier die Komplexität der Medikamentenüberempfindlichkeit und ihre Bedeutung für die **Notfallmedizin** erörtert werden. Penicillin bindet als Hapten ebenfalls an körpereigene Proteine und induziert in manchen Personen Immunantworten von klinischer Relevanz. Eine **Typ-I-Penicillinallergie** kann zu

lebensbedrohlicher **systemischer Anaphylaxie** führen (► Abschn. 17.1.2). Manche Patienten haben nachweislich keine Penicillinallergie (Immundiagnostik ► Abschn. 24.6) und entwickeln dennoch nach Penicillintherapie mit zeitlicher Verzögerung von drei bis fünf Tagen schwerste Krankheitsbilder. Sie erleiden eine **Serumkrankheit** (Typ III-Überempfindlichkeit, ► Abschn. 17.3). Lösliche IgG-Hapten/Carrier-Komplexe verursachen Ödeme, Urtikaria, Gelenkschwellungen, Hauteinblutungen (Petechien) und Desorientierung.

? Frage: Wie lange würde es dauern, bis die Symptome der Serumkrankheit bei einer versehentlichen späteren Penicillintherapie des Patienten auftreten (falls der Patient einen neuen Arzt nicht informiert)?
Antwort in ► Abschn. 17.3.

Je nachdem, ob Penicillin als Hapten eine Typ I-, Typ II- oder Typ III-Überempfindlichkeit auslöst, werden sehr unterschiedliche Krankheitszustände induziert. Für Ärzte ist es wichtig zu wissen, dass viele der gegen Penicillin gebildeten Antikörper mit anderen β -Lactam-Antibiotika kreuzreagieren, z. B. mit Cephalosporinen und Carbapenemen. Diese sind bei Patienten mit Penicillin-Überempfindlichkeit ebenfalls kontraindiziert.

20.2 Transplantatabstoßung und GvHD

20.2.1 Einführung in die Transplantationsimmunologie

Zu Beginn der 60er-Jahre des vorigen Jahrhunderts wurden die ersten **allogenen** Organ- und Knochenmarktransplantationen beim Menschen durchgeführt, doch erst im Jahr 1968 konnten erstmals Patienten mit schweren Immundefekten durch Übertragung von Knochenmark geheilt werden. Was war das Problem? Wie wurde es überwunden?

Wird ein solides Organ verpflanzt, richtet sich das Immunsystem des Empfängers gegen das fremde Spenderorgan und zerstört es. Mit hämatopoetischen Stammzellen (Knochenmarkstammzellen) wird hingegen ein fremdes Immunsystem übertragen. Die Immunzellen, die vom Spender stammen, können in einer *graft-versus-host*-Reaktion die Zellen des Empfängers angreifen. Der Grad der Körperfremdheit entscheidet über Annahme oder Abstoßung eines Organs. Was bedeutet „fremd“ in diesem Zusammenhang? Vom Immunsystem akzeptiert werden **autologe** Transplantate vom selben Individuum, z. B. Hauttransplantate zur Deckung großer Wunden, ebenso **syngene** Transplantate von genetisch identischen Individuen wie eineiigen Zwillingen. Organtransplantate stammen jedoch meist von einem anderen Individuum derselben Spezies; sie sind **allogen** und werden in der Regel abgestoßen. Noch schneller vernichtet das Immunsystem **xenogen** übertragene Organe anderer Spezies (► Abb. 20.1).

Betrachten wir zunächst die immunologischen Konsequenzen einer allogenen Transplantation. 1958 wurden die MHC-Moleküle entdeckt (Tab. 1 in „Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung“). Der Polymorphismus der MHC-Moleküle (► Abschn. 2.2) hat zur Folge, dass jedes Individuum mit seinen zwölf HLA-Antigenen¹ eine nahezu einmalige Allel-Kombination auf (fast) allen Zellen exprimiert. Da Lymphozyten Zellen mit fremdem HLA-Besatz erkennen und zytotoxisch eliminieren oder zytotoxische HLA-Antikörper bilden, wird klar, weshalb HLA-Antigene auch Histokompatibilitätsantigene genannt werden. Wie diese Erkennung funktioniert, ist nicht restlos aufgeklärt (► Abschn. 2.5.4). Immerhin erkennen 1–10 % aller T-Zellen HLA-Peptidkomplexe allogener Zellen und leiten eine Abstoßungsreaktion ein.

1 Menschliche MHC-Moleküle heißen HLA.



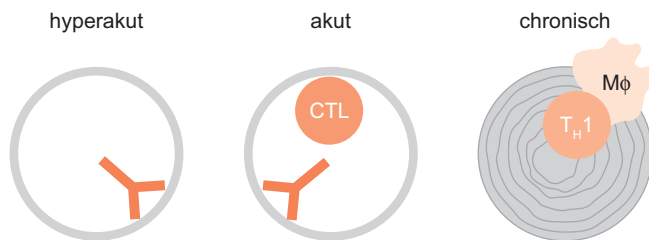
■ **Abb. 20.1 Histokompatibilitätsunterschiede.** Autologe Transplantate sind zum Beispiel Hautverpflanzungen auf andere Körperregionen desselben Patienten, um Wunden zu schließen. Ebenfalls genetisch identisch, d. h. syngen, sind Gewebe von ein-eiigen Zwillingen oder Mäusen eines Inzuchtstammes. Allogene Transplantate stammen von einem anderen Individuum derselben Spezies. Speziesgrenzen werden bei Xenotransplantationen überschritten

Deshalb müssen bei Transplantationen Spender und Empfänger immunologisch kompatibel sein. Das **cross-match** wird durch HLA-Typisierung realisiert (► Abschn. 24.17). Bei Organtransplantationen gibt es Wartelisten von Patienten, die ein Organ benötigen. Werden Organe verfügbar, sucht man unter ihnen passende Empfänger. Bei Transplantationen von Knochenmarkstammzellen geht man umgekehrt vor: Hier gibt es große Datenbanken HLA-typisierter freiwilliger Spender, weltweit mehr als 30 Mio.! Man typisiert den Empfänger, z. B. ein an Leukämie erkranktes Kind, und findet dann in diesen Banken in der Regel passende Spender. Hat das erkrankte Kind Geschwister, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass unter ihnen MHC-Identität vorkommt. Dies ist dann der Fall, wenn beide von Vater und Mutter jeweils den gleichen HLA-Haplotyp geerbt haben (■ Abb. 2.3). Die Wahrscheinlichkeit dafür beträgt bei jedem Geschwisterpaar etwa 25 %.

Auch Blutgruppenantigene des AB0-Systems müssen beachtet werden. Doch selbst bei AB0- und HLA-Identität kann es zu Abstoßungskrisen kommen. Sie werden auf individualspezifische Polymorphismen anderer Gene zurückgeführt, die zur Präsentation fremder Peptide führen können (*minor histocompatibility antigens*, ► Abschn. 2.5.4). Aus diesem Grunde werden Transplantatempfänger immunsuppressiv behandelt (► Abschn. 23.2).

20.2.2 Abstoßungsreaktionen gegen transplantierte Organe

Abstoßungsreaktionen gegen ein allogenes Transplantat können trotz immunsuppressivem Therapieregime vorkommen und folgende Ursachen haben (■ Abb. 20.2): Besitzt der Empfänger bereits Anti-HLA-Antikörper, zerstören diese in einer **hyperakuten Rejektion** die Endothelzellen des Transplantats innerhalb von 24 h. Komplementaktivierung führt zu Entzündungen und Gefäßverschlüssen (Thrombosen). Diese Komplikation kann durch Screening nach Anti-HLA-Antikörpern vor Transplantationen so gut wie ausgeschlossen werden. Dennoch gibt es seltene hyperakute Rejektionskrisen, die lange unerklärlich waren, bis bei einigen Patienten Autoantikörper gegen Angiotensin II-Rezeptoren gefunden wurden (► Abschn. 17.2). Bei einer **akuten Rejektion** wirken neu gegen die Histokompatibilitätsantigene des Transplantats generierte Antikörper (Alloantikörper) oder CD8⁺-alloreaktive CTLs und sorgen nach 5–90 Tagen für Parenchymschäden und interstitielle Entzündung. Monate oder auch Jahre später kann eine **chronische Rejektion** einsetzen, bei der alloantigenspezifische CD4⁺-T_H1-Zellen und proinflammatorische Makrophagen einwandern und eine Proliferation glatter Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren, so dass sich die Gefäße allmählich verschließen.



■ **Abb. 20.2 Immunologische Mechanismen der Transplantatabstoßung treffen besonders Gefäße.** Alloantigenspezifische Antikörper vermitteln eine ADCC und aktivieren im Transplantat außerdem das Komplement. Entzündung und Thrombosen führen zusätzlich zur Gefäßzerstörung im Transplantat. Alloreaktive CTLs zerstören Gefäßendothel. Alloreaktive T_H1 -Zellen und Makrophagen verursachen Gefäßwandproliferationen

Je nach Organ ist die Gefahr einer Abstoßung unterschiedlich groß. Lebertransplantationen haben die geringsten immunologischen Risiken, weil die Leber selbst über Mechanismen der Toleranzinduktion verfügt (► Abschn. 11.1.4). **Immun-suppressive Maßnahmen** ermöglichen auch bei anderen Organen gute Transplantations-erfolge. Sie sind in ► Abschn. 23.2 dargestellt.

Wegen der langen Wartelisten, z. B. für eine Herztransplantation, wird auch die Möglichkeit von **Xenotransplantationen** erforscht. Diese werfen nicht nur ethische Fragen auf, sondern bergen auch die Gefahr der Einführung endogener Retroviren einer anderen Spezies in die menschliche Population (► Abschn. 19.2). Technisch erfordern sie neben der Lösung funktioneller Probleme auch die Überwindung von Histoinkompatibilitäten. Diese betreffen – ähnlich der Situation bei den Isohämagglutininen – eine reziproke Verteilung von Galactosylresten (Gal) auf Proteinen und Anti-Gal-Antikörpern bei verschiedenen Säugetierspezies. Alle Nicht-primaten unter den Säugetieren exprimieren Gal-Epitope, Menschen und Menschenaffen dagegen nicht. Da Gal-Epitope auch auf Bakterien exprimiert werden, entwickeln Menschen Antikörper dagegen. Ein so genanntes **nicht konkordantes** Schweinetransplantat

würde durch diese präformierten Anti-Gal-Antikörper hyperakut abgestoßen werden. Wir erinnern uns, dass die Komplementschutzproteine, wie z. B. DAF (■ Tab. 1.4), spezie-spezifisch wirken. Ein Schweineherz würde deshalb sogar einem Komplement-Membran-Attacke-Komplex anheimfallen (■ Abb. 1.8). Es gibt mittlerweile transgene Schweine, die keine Gal-Epitope mehr besitzen. Möglicherweise werden die Entwicklungen der Stammzellforschung und des *tissue engineering* Xenotransplantationen überflüssig machen.

20.2.3 Transplantation hämatopoetischer Stammzellen und graft-versus-host disease (GvHD)

Wenn in einem Organtransplantat reife T-Zellen des Spenders als blinde Passagiere „mitreisen“ und in den Empfängerorganismus gelangen, kann es zu „Transplantat gegen den Wirt“-Reaktionen (*graft- versus host disease*, GvHD) kommen. In der Regel wird durch Vorbehandlung des Transplantats verhindert, dass solche **passenger leukocytes** in den Rezipienten gelangen.

Bedeutsam wird dieses Problem aber, wenn das Immunsystem selbst transplantiert wird. Bei lebensbedrohlichen angeborenen Immundefekten, Defekten des erythroiden Systems oder bei Leukämien muss das defekte oder entartete blutbildende System durch eine Transplantation von Stammzellen des Knochenmarks ersetzt werden. Bei angeborenen Immundefekten ist nur eine allogene Stammzelltransplantation erfolgversprechend, bei Leukämien können autologe oder allogene Transplantationen sinnvoll sein. Eine weitere Indikation sind schwerste Autoimmunkrankheiten, bei denen in klinischen Studien ein „Reset“ durch Aufbau eines neuen Immunsystems erprobt wird (autolog).

Bei Leukämien muss das „alte“ Immunsystem vorher weitgehend durch Hochdosis-Chemotherapie und Bestrahlung eliminiert werden, um erstens die malignen Zellen zu dezimieren und zweitens die Abstoßung der übertragenen Stammzellen zu verhindern. Können sich diese nicht im Knochenmark des Empfängers etablieren, ist dieser Infektionen hilflos ausgeliefert. Auch in der Phase der Immunrekonstitution sind Empfänger von Stammzelltransplantaten infektionsgefährdet. Sind bei allogener Stammzelltransplantation reife T-Zellen des Spenders im Transplantat enthalten, erkennen diese im Empfängerorganismus selbst bei perfektem HLA-Match *minor histocompatibility antigens* als fremd. Sie starten dann eine GvHD und attackieren vor allem Haut und Darm. Bei autologer Stammzelltransplantation ist keine GvHD zu erwarten.

Die Entfernung aller reifen T-Zellen aus dem Transplantat ist allerdings bei Leukämiepatienten kontraproduktiv, da diese Zellen in einer *graft-versus-leukemia reaction* (GvL) verbliebene Leukämiezellen aufspüren und töten. Denn es erweist sich, dass sich die Tumorzellen in aller Regel durch eine Chemotherapie nicht vollständig eliminieren lassen, sondern auf Dauer durch das neu gebildete Immunsystem des Spenders in Schach gehalten werden müssen.

20.3 Transfusionszwischenfälle

Auch eine Bluttransfusion, genauer: Erythrozytentransfusion, ist eine Transplantation, d. h. eine Substitutionstherapie durch adoptiven Zelltransfer. Erythrozyten exprimieren keine HLA-Antigene, jedoch spielen Blutgruppenantigene eine Rolle, primär das AB0-System. Die Blutgruppenantigene haben ähnliche oder identische Kohlenhydratstrukturen wie bakterielle Zellwandbestandteile, die früh im Leben eines Menschen Immunantworten erzeugen. Das hat zur Folge, dass jeder Gesunde im Repertoire seiner antibakteriellen Antikörper auch solche besitzt, die mit den Blutgruppenantigenen kreuzreagieren, die er selbst nicht exprimiert. Gegen die eigenen wird Toleranz erzeugt (► Abschn. 6.1.6.1 und ► Kap. 9). Wegen dieser präformierten Blutgruppenantikörper, **Isohämagglutinine**² genannt, müssen Bluttransfusionen AB0-kompatibel durchgeführt werden. Bei einer falschen Transfusion käme es innerhalb von Minuten zur massiven Erythrozytenagglutination durch die Isohämagglutinine und zur intravasalen Komplementaktivierung (■ Abb. 5.1, 5.14) mit Freisetzung von Anaphylatoxinen (► Abschn. 1.3.5) und Kreislaufschock. Deshalb wird jede Transfusion durch eine Kreuzprobe am Krankenbett abgesichert. Sie ist in ■ Abb. 24.2 dargestellt. Die Rhesusblutgruppen und der Spezialfall einer Rhesusinkompatibilität zwischen Mutter und Fetus werden in ► Abschn. 23.1.1 in Zusammenhang mit der Rhesus-Prophylaxe erläutert.

? Frage: Warum sind Isohämagglutinine fast ausschließlich IgM-Antikörper? Antwort in ► Abschn. 6.1.6.

2 „Iso“ ist eine alte Bezeichnung für „Allo“ (■ Abb. 20.1).

Interventions- möglichkeiten

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 21 Therapie mit monoklonalen Antikörpern – 243

Kapitel 22 Immunisierung – 247

Kapitel 23 Immunmodulation – 255

In den letzten 100 Jahren haben die Erkenntnisse über das Immunsystem eine rasante Entwicklung genommen. Für die Meilensteine immunologischer Forschung (Tab. 1) wurden zahlreiche Nobelpreise verliehen. Klinische Anwendungen folgen dem explosionsartigen Wissenszuwachs oft stark verzögert; Impfungen bilden eine bemerkenswerte Ausnahme: Mit ihnen wurden viele Leben gerettet, bevor man ihre Wirkungsweise verstand. Wir sollten bescheiden und neugierig bleiben, denn viele Erkrankungen sind bis heute nicht aufgeklärt oder können nicht geheilt werden.

In diesem Abschnitt soll in aller Kürze dargestellt werden, welche Möglichkeiten der therapeutischen Einflussnahme auf das Immunsystem entwickelt wurden und welche Trends zu weiteren Hoffnungen ermutigen. Wir begegnen den in diesem Kompendium behandelten Themenfeldern jetzt unter einem anderen Blickwinkel wieder (■ Tab. 2). Anwendungsbereites Wissen aus den beiden vorigen Teilen ist sehr vorteilhaft für das Verständnis.

■ Tab. 2 Therapeutische Interventionen am Immunsystem

Immunstimulation	Immunmodulation	Substitution
Aktive Immunisierung mit Ag von Infektionserregern ► Abschn. 22.2	Aktive Toleranzinduktion mit Ag ► Abschn. 22.5	Passive Immunisierung mit Hyperimmunsereen oder moAK ► Abschn. 22.3
Tumorstimmung ► Abschn. 13.3, 22.4	Rhesus-Prophylaxe mit Hyperimmunserum ► Abschn. 23.1.1	Immunglobulinsubstitution mit IVIG ► Abschn. 22.3.2
Passive Vakzinierung durch adoptiven Zelltransfer ► Abschn. 13.3	Extrakorporale Immunadsorption ► Abschn. 23.1.3	Einsatz rekombinanter Proteine
Checkpoint-Inhibition ► Abschn. 13.3	Selektive Eliminierung unerwünschter Zellen mit moAK ► Kap. 21	Transplantation von Stammzellen des Knochenmarks ► Abschn. 20.2.3
	Blockade biologischer Mediatoren mit moAK ► Kap. 21	Gentherapie
	Blockade von Zellinteraktionen durch Ligandenblockade mit moAK oder rekombinanten Rezeptoren ► Kap. 21	
	Selektive Immunsuppressiva ► Abschn. 23.2	

Ag: Antigen; IVIG: intravenöse Immunglobuline; moAk: monoklonaler Antikörper



Therapie mit monoklonalen Antikörpern

Das Immunsystem ist nicht nur Ziel therapeutischer Interventionen, sondern seine Mechanismen können auch zur Gewinnung von hochspezifischen Heilmitteln genutzt werden, den monoklonalen Antikörpern. Es handelt sich dabei um homogene Präparationen aus molekular identischen Antikörpern. Ihre Herstellung ist in ► Abschn. 24.4 beschrieben. Da monoklonale Antikörper (moAK) gegen fast jedes beliebige Antigen hergestellt werden können und Antikörper vielfältige biologische Wirkungen entfalten – zum Beispiel eine ADCC vermitteln (■ Abb. 5.2) oder blockierend wirken (■ Abb. 5.5) – entstand schnell das Konzept, sie gezielt gegen unerwünschte Zellklone, Tumorzellen oder Mediatoren einzusetzen. 1986 wurde der erste Therapieversuch gestartet, der allerdings nicht erfolgreich war. 1997 wurde der erste moAK Rituximab zur Therapie bei B-Zell-Leukämien zugelassen. Inzwischen ist die Therapie mit solchen **Biologicals** in vielen klinischen Bereichen

etabliert und hat die medizinischen Möglichkeiten wesentlich erweitert.

Da Mausantikörper für das humane Immunsystem fremd und deshalb immungen sind, bilden Patienten unter der Behandlung mit solchen Reagenzien eine spezifische Human-Anti-Maus-IgG-Antikörperantwort (HAMA). Diese kann die therapeutische Wirkung der Antikörper zunichtemachen (schnelle Phagozytose der sich formenden Immunkomplexe) oder sogar eine Serumkrankheit (► Abschn. 17.3) provozieren. Um dies zu verhindern, werden Antikörper für den therapeutischen Einsatz „humanisiert“. **Humanisierte Antikörper** werden rekombinant hergestellt, indem man die CDR-Sequenzen der murinen monoklonalen Antikörper (d. h. die Antigenbindungsstelle, ► Abschn. 1.2.1) gentechnisch in humane Antikörpersequenzen (meist IgG1) einfügt. Inzwischen sind die meisten neu für die klinische Anwendung zugelassenen Antikörper vollständig humane monoklonale Antikörper,

■ Tab. 21.1 Beispiele für Zielstrukturen therapeutischer monoklonaler Antikörper

Einsatzbereich	Zielstrukturen	
Tumoren	<ul style="list-style-type: none"> – CD20, CD19 – Oberflächenmoleküle auf B-Zellen – CD38 – Oberflächenmolekül auf Plasmazellen – EGFR (HER2) – Rezeptor für den epithelialen Wachstumsfaktor – PD-1; PD-L1 – inhibitorischer Rezeptor auf T-Zellen und dessen Ligand – CTLA-4 – inhibitorischer Rezeptor auf T-Zellen 	
Autoimmunkrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> – TNFα – IL1β – IL12/IL23 (p40) – IL17 	Inflammatorische Zytokine
	<ul style="list-style-type: none"> – IL6-Rezeptor – Komplementfaktor C5 – α_4-Integrin, $\alpha_4\beta_7$-Integrin – Adhäsionsmoleküle 	
Allergien	<ul style="list-style-type: none"> – IgE – IL4-Rezeptor/IL13-Rezeptor – IL5-Rezeptor 	
Transplantatabstoßung	<ul style="list-style-type: none"> – CD25 – common γ-chain (cy) des IL2-Rezeptors 	
Infektionskrankheiten	<ul style="list-style-type: none"> – Respiratorisches Synzytialvirus (RSV) 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Toxin von <i>Clostridium difficile</i> 	

Sehr informativ und stets aktuell ist die Liste zugelassener monoklonaler Antikörper auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (► www.pei.de), das für deren Zulassung in Deutschland zuständig ist

für deren Herstellung verschiedene Verfahren entwickelt wurden (► Abschn. 24.4). Wie ein Antikörper aufgebaut ist, kann man an seinem Namen sehen: Endet er auf -ximab handelt es sich um einen chimären moAK, in dem noch die gesamten variablen Teile von der Maus stammen (z. B. Infliximab, Rituximab), -zumab bezeichnet einen gentechnisch humanisierten Antikörper (Ocrelizumab, Daclizumab) und auf -umab enden rein humane moAK (Adalimumab, Ustekinumab). Die Silbe „tu“ deutet an, dass der moAk ursprünglich gegen Tumorzellen eingesetzt wurde, „ki“ gegen Interleukine, „li“ gegen Bestandteile des Immunsystems und „vi“ gegen Viren.

Monoklonale Antikörper haben vielfältige klinische Anwendungsgebiete:

Tumoren
chronisch entzündliche Immunkrankheiten
Allergien
Transplantatabstoßung
Infektionskrankheiten

Diese werden in den entsprechenden Kapiteln vorgestellt. Das Gebiet ist sehr dynamisch, die Zahl der für die Therapie zugelassenen monoklonalen Antikörper steigt seit der Erstzulassung von Rituximab (Anti-CD20-moAK) im Jahr 1997 exponentiell an. Dies lässt sich mit der außerordentlichen Bandbreite der Strukturen begründen, die man mit monoklonalen Antikörpern gezielt beeinflussen kann. Einen Überblick über die Zielmoleküle vermittelt ■ Tab. 21.1. Aktuell sind Therapien mit monoklonalen Antikörpern sehr teuer.

Dies wird sich möglicherweise dadurch ändern, dass nun auch für diese immunologischen „Hightech-Therapeutika“ Nachahmerprodukte, sog. *Biosimilars*, auf den Markt drängen.

Auch rekombinante lösliche Liganden oder Rezeptoren des Immunsystems werden eingesetzt, meist löslich gemacht durch Fusion mit dem C_H-Teil des humanen IgG1, das dem Molekül auch eine längere Halbwertszeit verleiht (durch Bindung an FcRn). Diese Reagenzien enden auf -cept. Man blockiert z. B. mit löslichem CTLA-4 (Abatacept) die Kostimulation oder mit löslichem TNF-Rezeptor (Etanercept) die TNF-Wirkung (► Kap. 18, ► Abschn. 23.2.7).

Die Blockierung von Kommunikationen oder Interaktionen mit moAK im Immunsystem hat zwar oft enorme Wirkungen auf die Symptome der Autoimmunerkrankung, aber man darf nicht vergessen, dass mit der Therapie auch Abwehrfunktionen ausgeschaltet werden. So ist z. B. TNF- α verantwortlich für Aufbau und Erhalt des Granuloms, der Abwehrstellung gegen Mykobakterien (► Abschn. 12.4.2), und seine Depletion mit Infliximab oder Adalimumab führt nicht selten zur Exazerbation einer latenten Tuberkulose. Die Hemmung der Einwanderung von Lymphozyten in das ZNS durch Natalizumab ist eine der wichtigsten therapeutischen Optionen bei der Multiplen Sklerose (s. ► Abschn. 18.4) aber kann auch zum Aufflammen einer JC-Virus-Infektion¹ im Gehirn führen, der Progressiven Multifokalen Leukoenzephalopathie.

1 John Cunningham-Virus, benannt nach dem Patienten, bei dem das Virus 1971 erstmals isoliert wurde.



Immunisierung

- 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 Hyperimmunseren und monoklonale Antikörper – 252
 - 22.3.2 Immunglobulinsubstitution – 252
- 22.4 Tumorkvakzinierung – 253**
- 22.5 Immunisierung zur Toleranzinduktion – 253**
 - 22.5.1 Allergen-spezifische Immuntherapie – 253
 - 22.5.2 Orale Toleranzinduktion – 253

22.1 Aktive und passive Immunisierung

22

Wie funktionieren Impfungen? Wir unterscheiden aktive und passive Vakzinierungen¹. Bei der **aktiven Vakzinierung** wird **Antigen appliziert**, das im Organismus eine adaptive Immunantwort auslöst. Dies benötigt Zeit, doch hält die Wirkung lange an, da ein antigenspezifisches Immungedächtnis aufgebaut wird. Dieses schützt dann mit seinen **Effektorfunktionen** bei einer späteren Konfrontation mit dem Antigen. Beispiele sind die in Deutschland empfohlenen Vakzinen zur Prophylaxe von Infektionskrankheiten (■ Tab. 22.2), Tumorkvakzinen mit Tumorantigenen oder Tumorantigen-exprimierenden DCs (► Abschn. 13.3) und auch die antigenspezifische Immuntherapie (AIT/SIT) bei Allergien, die sog. Hyposensibilisierung (► Abschn. 22.5.1). Aktive Vakzinen können folglich je nach therapeutischer Zielstellung Inflammation oder Anti-Inflammation fördern.

Bei der **passiven Vakzinierung** werden **immunologische Effektormoleküle oder Immunzellen appliziert**, die ihre Wirkung sofort entfalten. Da der Organismus dabei keine eigene adaptive Immunreaktion aufbaut, hält die Wirkung passiver Vakzinen nur so lange an, wie die übertragenen Faktoren aktiv sind. Dies hängt von deren Halbwertszeit im Organismus ab. Beispiele sind sämtliche Therapien mit monoklonalen Antikörpern, mit Antisera sowie mit spezifischen T-Zellen und T-Zellkonstrukten. Auch passive Vakzinen können qualitativ verschieden auf das Immunsystem wirken: Während der Effekt der Tumorbehandlung mit *Checkpoint*-Inhibitoren und BiTEs auf einer starken Inflammation beruht, bei der die aggressiven Potenziale des Immunsystems auf die Tumorzellen gerichtet werden (► Abschn. 13.3), geht

es bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis mit Anti-TNF-Agenzien um die Dämpfung der zerstörerischen chronischen Gelenkentzündung (► Abschn. 18.4).

22.2 Aktive Immunisierung gegen Infektionserreger

Impfungen gegen Infektionserreger sind die bedeutsamsten immunologischen Interventionen. Nach Schätzungen der WHO retten Vakzine jährlich 2,5 Mio. Menschen das Leben. Es könnten 1,5 Mio. mehr sein, wenn die vorhandenen Vakzinen allen zugänglich gemacht würden, denen sie nützen könnten. Noch im 20. Jahrhundert forderten die Pocken 300 Mio. Menschenleben. Am 9. Dezember 1979 besiegelte die WHO die Ausrottung dieser Geißel der Menschheit, ein Meilenstein der Medizingeschichte. Man hoffte, diese Erfolgsgeschichte nun schnell fortschreiben zu können und die Infektionskrankheiten durch Impfungen und Antibiotika eine nach der anderen zu überwinden. Dies erwies sich leider als Illusion, und die Infektionskrankheiten werden auch im 21. Jahrhundert weltweit die Gesundheit bedrohen. Immer wieder entstehen neue gefährliche Infektionserreger und führen drastisch vor Augen, dass sich Evolution bereits innerhalb eines Menschenalters beobachten lässt. AIDS, SARS², MERS³ und Infektionen mit Zika-Virus sind dafür eindruckliche Beispiele. Hinzu kommt die Antibiotika-Resistenzkrise: pathogene Bakterien und Pilze, die gegen zahlreiche, wenn nicht sogar alle verfügbaren Antibiotika resistent sind, entstehen unter dem Selektionsdruck des breiten Antibiotikaeinsatzes und verbreiten sich schnell. Sie drohen, die Medizin in eine post-antibiotische Ära zu katapultieren.

Es gibt also viele gute Gründe, sich mit Impfungen zu beschäftigen. Trotz aller Erfolge

1 Die Wörter „Vakzine“ und „Vakzinierung“ sind vom lateinischen Wort *vacca*: die Kuh abgeleitet, weil Edward Jenner mit Kuhpockenviren (Vakzinia) gegen die echten Pockenviren (Variola) impfte.

2 SARS: schweres akutes respiratorisches Syndrom.

3 Middle East Respiratory Syndrome.

bleibt viel zu tun: Jährlich erkranken 300–400 Mio. Menschen an Malaria, mehr als eine Million stirbt daran. Einen Impfstoff gibt es noch nicht. Ähnlich ist es bei der Tuberkulose, wo wir von 10 Mio. Neuerkrankungen und fast zwei Millionen Todesopfern jährlich ausgehen müssen. Aber auch Krankheiten, gegen die geimpft werden kann, wie z. B. Masern, fordern jedes Jahr mehr als 800.000 Leben, weil die Impfung nicht allen Kindern zugänglich gemacht wird. Die Prävention von Infektionskrankheiten muss global erfolgen. Vakzinen gegen weitere wichtige Pathogene, höhere Effektivität, Kostenreduktion und einfachere Versorgung – z. B. dadurch, dass robuste Präparate die Kühlkette entbehrlich machen – gehören zu den wichtigen Zielen der Impfstoffforschung und -entwicklung.

22.2.1 Wie funktioniert die Impfung?

Bei einer aktiven Vakzinierung gegen Infektionserreger müssen die Antigene in möglichst immunogener Form appliziert werden. Dabei muss die Optimierung der Schutzwirkung gegen entzündliche Begleiterscheinungen abgewogen werden, die bei der Impfung Gesunder nur im geringen Maß tolerierbar sind.

Impfantigene sollten T- und B-Zell-Epitope besitzen, damit die B-Zellen T-Zell-Hilfe rekrutieren können (► Abschn. 6.1.6.2). Dies ist bei Proteinen meist der Fall. Polysaccharide sind hingegen schwache Immunogene, weil sie keine T-Zell-Epitope enthalten. Durch kovalente Bindung an ein Protein entsteht ein **Konjugatimpfstoff**, mit dem sich dieses Problem überwinden lässt. Ein klinisch wichtiges Beispiel ist die Impfung gegen *Haemophilus influenzae* B, einen Erreger von Hirnhautentzündung bei Kleinkindern. Durch Konjugation der bakteriellen Kapselpolysaccharide an das Protein Tetanustoxoid erhielt man einen wirksamen Impfstoff, wodurch diese gefürchtete Infektion sehr selten geworden ist.

Neben den Antigenen, deren Epitope von spezifischen TCRs und BCRs erkannt werden, gehören zu einer Vakzine auch Adjuvanzen, die das innate Immunsystem stimulieren. Von besonderer Bedeutung sind bei der Impfung DCs. Dies ist Voraussetzung für die Auslösung der angestrebten adaptiven Immunantwort gegen die Antigene und bestimmt deren Qualität wesentlich mit (■ Abb. 22.1). Potente Adjuvanzen enthalten bakterielle Zellwandbestandteile oder abgetötete Bakterien, z. B. BCG (Bacillus Calmette-Guérin), um dem innaten Immunsystem als PAMPs Gefahrensignale zu übermitteln, und Emulgatoren, die

	Adjuvanzen	Antigene
Wirken auf	Innate Immunfunktion	Adaptive Immunfunktion
Wirkprinzip	MAMPs & DAMPs	Epitope
Rezeptoren	PRRs	TCRs, BCRs, Antikörper
	Qualität, Quantität	Spezifität, Quantität
der Immunantwort auf die Vakzine		

■ Abb. 22.1 Vakzinen bestehen aus Antigenen und Adjuvanzen

Tab. 22.1 Antigene in für die Anwendung beim Menschen zugelassenen Impfstoffen

<i>Clostridium tetani</i> (Tetanus = Wundstarrkrampf)	Toxoid (gereinigt und inaktiviert)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (Diphtherie)	Toxoid (gereinigt und inaktiviert)
<i>Bordetella pertussis</i> (Keuchhusten)	Zwei gereinigte bakterielle Antigene
<i>Haemophilus influenzae B</i> (Hirnhautentzündung)	Kapselpolysaccharide, konjugiert an Tetanustoxoid
Poliomyelitisvirus (Kinderlähmung)	Inaktivierte Viren, drei Serotypen
Hepatitis B-Virus	Rekombinantes Oberflächenantigen (HBsAg)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Pneumokokken, Lungenentzündung)	1. Polysaccharide von 13 Serotypen, gekoppelt an Diphtherietoxoid 2. Polysaccharide von 23 Serotypen
Rotaviren (Durchfall)	Lebende attenuierte Viren
<i>Neisseria meningitidis</i> (= Meningokokken-Stämme A, C, W und Y, Hirnhautentzündung)	Kapseloligosaccharide, konjugiert an Diphtherietoxoid, ein Protein von <i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Masernvirus	Lebende attenuierte Viren
Mumpsvirus	Lebende attenuierte Viren
Rötelnvirus	Lebende attenuierte Viren
Varizella-Zoster-Virus (Windpocken, Gürtelrose)	Lebende attenuierte Viren
Influenzavirus (echte Grippe)	Gereinigte Antigene der jeweils epidemischen Virusstämme (Hämagglutinine und Neuraminidasen)
Humanes Papillomvirus (HPV) (Gebärmutterhalskrebs)	Virusähnliche Partikel aus Kapsidproteinen (Li) der Papillomviren vom Typ 6, 11, 16 und 18

eine langsame Freisetzung des Antigens garantieren. Weitere Beispiele für Substanzen mit Adjuvanswirkung sind unmethylierte bakterielle DNA, die an TLR9 bindet, sowie synthetische Liganden für den TLR4.

Die in Deutschland für die Infektionsprophylaxe beim Menschen zugelassenen inaktivierten Impfstoffe (Tab. 22.1) enthalten meist Aluminiumhydroxid als Adjuvans, der Hepatitis B-Impfstoff zusätzlich Monophosphoryl-Lipid A, ein gereinigtes Derivat von Lipid A (PRR: TLR4). Bei den viralen Lebendimpfstoffen ist kein Adjuvans notwendig, da die viralen Nukleinsäuren selbst starke PAMPs sind (Abschn. 2.1.4).

Für den Impf Erfolg sind weiterhin die Applikationsroute (Abschn. 11.3), die Dosis

und die Zahl der Wiederholungsimpfungen (*Boost*) ausschlaggebend. Bei oralen Pathogenen wie Rotaviren, welche heftige Durchfälle verursachen, empfiehlt sich eine orale Impfung, Inhalation bietet sich für die Prävention der Influenza und möglicherweise auch Tuberkulose an. Der in Deutschland empfohlene Impfkalendar ist in Tab. 22.2 dargestellt.

22.2.2 Heterologe Vakzineeffekte

Studien zeigen, dass die Masernvakzine die Kindersterblichkeit in Entwicklungsländern um bis zu 40 % senken konnte. Es wurden viel mehr Kinder gerettet als vorher an Masern

Tab. 22.2 Impfkalender

Impfung	Alter in										
	Wochen	Monaten					Jahren				
	6	2	3	4	11–14	15–23	5–6	9–14	15–17	ab 18	ab 60
Tetanus		1	2	3	4		A1	A2		Alle 10 Jahre	
Diphtherie		1	2	3	4		A1	A2		Alle 10 Jahre	
Pertussis		1	2	3	4		A1	A2		Alle 10 Jahre	
Hib		1	2	3	4						
Poliomyelitis		1	2	3	4			A1			
Hepatitis B		1	2	3	4						
Pneumo- kokken		1		2	3						S
Rotaviren	1	2									
Meningo- kokken C					1						
Masern					1	2				S	
Mumps					1	2				S	
Röteln					1	2				S	
Varizellen					1	2					
Influenza											Jährlich
HPV								1, 2			

Nach den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert-Koch-Institut in Berlin (Stand 08/18), Infektiologisches Bulletin 2017, Nr. 34, und 2018, Nr. 34. ► <http://www.rki.de>
A: Auffrischimpfung; S: Standardimpfung

gestorben waren. Masernimpfungen scheinen die Infektionsrate im Kindesalter insgesamt günstig zu beeinflussen. Ähnliches wurde bei anderen Lebendimpfungen wie BCG oder Pocken beobachtet. Auch hier ist der Impfeffekt auf die Sterblichkeit deutlich stärker, als er sich durch die erregerspezifische Wirkung der Vakzine erklären ließe. Man spricht von heterologen, unspezifischen oder *off-target*-Vakzineeffekten. Da diese Effekte nur dann deutlich auftreten, wenn im frühen Kindesalter geimpft wird, vermutet man, dass Impfungen das Immunsystem trainieren, so dass es auf die Auseinandersetzung mit Infektionserregern allgemein besser vorbereitet ist. Möglicherweise spielt der Aufbau

eines innaten Immungedächtnisses hierbei eine Rolle (► Abschn. 8.3). Bei den Masern kommt noch hinzu, dass das Virus durch Eliminierung von T- und B-Zellen eine starke Immunsuppression verursacht, denn das bereits etablierte Immungedächtnis wird weitgehend gelöscht und muss vom Immunsystem neu erworben werden. Dies lässt sich durch die Impfung vermeiden.

22.2.3 Reverse Vakzinologie

Der Durchbruch in den Sequenzier- und OMICs-Techniken hat auch die Vakzinologie beflügelt. Es ist nun möglich,

die Kenntnis des gesamten Genoms eines Erregers mit bioinformatischen Methoden für die Entdeckung von Impfantigenen zu nutzen. Auch die Immunantworten auf Infektionen und Impfungen können umfassend analysiert werden, um die Frage zu beantworten: Was schützt tatsächlich?, und dieses Wissen in die Impfstoffentwicklung einfließen zu lassen.

22.2.4 DNA-Vakzinierung

Infektionskontrolle muss weltweit koordiniert erfolgen. Die Technik der **DNA-Vakzinierung** könnte dafür in der Zukunft einen sicheren und im Vergleich zur Impfung mit gereinigten oder rekombinanten Antigenen sehr kostengünstigen Ansatz bieten. Beim Menschen ist bisher noch kein DNA-Impfstoff zugelassen, in der Veterinärmedizin hingegen schon. Bei der DNA-Vakzinierung werden DNA-Sequenzen der Erreger in ein Plasmid (► Abschn. 24.20) kloniert und appliziert. Sobald die DNA von Zellen des Geimpften aufgenommen ist, können die Gene abgelesen und Erregerproteine gebildet werden, die dann als Vakzineantigen wirken. Eleganterweise lassen sich in die Impfplasmide auch kodierende Sequenzen pro-inflammatorischer Zytokine wie z. B. IL2 oder GM-CSF einbauen, die dann ebenfalls im Körper produziert werden. Für DNA-Impfungen wurden nadelfreie Injektionssysteme entwickelt. Die DNA wird an Goldpartikel gebunden, die man mit einer „Pistole“ in den Muskel schießt. Schnelle, preiswerte und virussichere Masseneimpfungen könnten damit möglich werden. Aber da die DNA starke Promotoren enthält, ist man beim Menschen noch vorsichtig.

22.3 Passive Immunisierung gegen Infektionserreger

Von einer passiven Immunisierung spricht man, wenn bei der „Impfung“ schützende Antikörper oder T-Zellen übertragen werden.

Anders als bei der aktiven Immunisierung, bei der Antigene (mit Adjuvantien) verabreicht werden, entwickelt der Geimpfte bei einer passiven Immunisierung keine eigene Immunantwort. Er erhält stattdessen eine vorübergehende Leihimmunität, die aber im Notfall lebensrettend sein kann.

22.3.1 Hyperimmunseren und monoklonale Antikörper

Toxine werden nur durch sofort verfügbare spezifische Antikörper effektiv neutralisiert. Spezifische Hyperimmunseren werden zum Beispiel nach Schlangenbissen oder bei Tollwut- oder Tetanusverdacht bei Ungeimpften verwendet. Monoklonale Antikörper stehen gegen das respiratorische Synzytialvirus (RSV) zur Verfügung, das bei besonders suszeptiblen Neugeborenen tödliche Pneumonien verursachen kann. Die Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, verursacht durch *Clostridium difficile* und seine Toxine, ist eine gefürchtete Komplikation bei langfristiger Antibiotikabehandlung. Mit monoklonalen Antikörpern lässt sich das Toxin neutralisieren.

22.3.2 Immunglobulinsubstitution

Gereinigte, polyvalente Immunglobulinfraktionen aus Seren freiwilliger Spender werden bei Immundefekten mit Immunglobulinmangel (F&Z 8) und bei temporären Ig-Mangelzuständen intravenös oder intramuskulär appliziert (IVIG). Patienten mit angeborenen Immunglobulinmangelsyndromen müssen wegen der begrenzten Serumhalbwertszeit der übertragenen Immunglobuline (► Tab. 1.1) monatlich substituiert werden. Die polyklonalen Immunglobulinpräparationen schützen gegen viele Infektionen, denn sie wurden von den Spendern als Antwort auf Exposition gegenüber den Erregern gebildet, die in der Umwelt häufig vorkommen.

22.4 Tumorstimmung

Aktive und passive Vakzinierungsstrategien bei Tumoren werden in ► Abschn. 13.3 behandelt. Die Tumorthherapie ist ein prominenter Einsatzbereich für monoklonale Antikörper. Ganz unterschiedliche Zielstrukturen auf den Tumorzellen selbst, dem umgebenden Gewebe oder auf Immunzellen können therapeutisch angesprochen werden.

Schließlich wird seit 2007 von der ständigen Impfkommission eine Vakzine zur **Tumorstimmung** empfohlen: Vakzinierung gegen die sexuell übertragenen humanen Papillomviren soll Infektionen und damit auch die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs verhindern, den diese Viren bei chronischem Infektionsverlauf im Verlauf vieler Jahre induzieren können (► Abschn. 22.2). Für dieses bahnbrechende Therapiekonzept erhielt Harald zur Hausen 2008 den Nobelpreis (Tab. 1 in „Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung“).

22.5 Immunisierung zur Toleranzinduktion

Toleranz ist eine aktive Leistung des Immunsystems. Sie ist antigenspezifisch. Zur Induktion und Erhaltung müssen deshalb ebenfalls Antigene benutzt werden.

22.5.1 Allergen-spezifische Immuntherapie

Seit 1911 praktiziert man bei Allergikern nach Identifizierung der auslösenden Allergene eine Allergen-spezifische Immuntherapie (AIT oder SIT), die so genannte Desensibilisierung. Wiederholte Injektionen kleinster Dosen des Antigens verschaffen dem Patienten oft für längere Zeit Linderung oder Symptombefreiheit. Drei Mechanismen werden als Wirkprinzipien diskutiert. Wenn

die Desensibilisierung zur vermehrten Synthese von IgG führt, können sich Immunkomplexe bilden. Diese können erstens an FcγRIIB auf Mastzellen binden und deren Aktivierung inhibieren und zweitens durch Vernetzung von FcγRIIB-Molekülen die allergenspezifischen B-Zellen inhibieren oder eliminieren (► Abschn. 10.1.3). Drittens wird die Induktion allergenspezifischer Tregs diskutiert. Zur AIT können Allergene auch sublingual verabreicht werden.

Traditionell erfolgt die AIT mit Allergenextrakten. Der Trend geht zur molekularen Identifizierung und rekombinanten Herstellung der allergieauslösenden Proteine, wie z. B. Betv1 bei der Birkenpollenallergie. Dies ermöglicht gentechnische Veränderungen der Proteine, mit denen sich erreichen lässt, dass die entstehenden Allergoide selbst keine allergische Reaktion auslösen und bei Hypo-sensibilisierung präferenziell IgG induzieren.

22.5.2 Orale Toleranzinduktion

Auf orale Exposition reagiert das Immunsystem bevorzugt mit Toleranz, d. h., anti-inflammatorisch. Die Schleimhaut hat also ein tolerogenes Milieu (► Abschn. 11.1.4). Orale Toleranz kann im Tierexperiment entweder durch orale Verabreichung hoher Dosen Antigen (**high dose tolerance**) oder mit niedrigen Dosen (**low dose tolerance**) erzeugt werden. Erstere wird durch Anergie oder Deletion spezifischer T-Zell-Klone verursacht, während niedrige Antigendosen Tregs induzieren. Diese Tregs supprimieren nicht nur über die Expression von CTLA-4 und Zell-Zell-Kontakte, sondern auch unspezifisch über lösliches IL10 im Mikromilieu (**bystander suppression**).

Die orale Nahrungsmitteltoleranz entsteht über einen längeren Zeitraum im Kindesalter, und die frühe Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen beugt der Entstehung von Allergien vor. Dies wurde in

Studien mit Erdnüssen gezeigt. Bei Kindern verschwinden Nahrungsmittelallergien nicht selten im Verlauf einiger Jahre, und orale Toleranz entsteht. Diesen Mechanismus nutzt man bei einer oralen Immuntherapie, bei der über Monate steigende Allergendosen verabreicht werden. Auch bei Typ I-Allergien nutzt man inzwischen neben einer AIT mit der Spritze auch sublinguale Allergenapplikationen. Die Schleimhaut unter der Zunge ist sehr resorptiv. Dort sitzen dendritische Zellen, die Tregs induzieren.

■ **Orale Toleranz versus orale Immunisierung?**

Die Schluckimpfung gegen Poliomyelitis schützt ebenso wie die Impfung mit der Nadel gegen Kinderlähmung. Dies steht

nicht im Widerspruch zum vorigen Absatz. Die orale Poliovakzine enthält aktive, attenuierte Viren, welche replizieren und PAMPs besitzen, die zur Schleimhautimmunität mit Produktion von spezifischen sIgA führen (► Abschn. 11.1.3).

? Frage: Warum ist gerade bei Poliomyelitis eine effektive sIgA-getragene, spezifische Immunantwort vorteilhaft? Antwort in ► Abschn. 5.1.7.

Immunmodulation

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

23.1 Immunmodulation durch Antikörper

23.1.1 Rhesusprophylaxe

Rhesus-Blutgruppenantigene (RhD) sind Proteine und werden auf Erythrozyten mancher Menschen exprimiert, bei anderen nicht. RhD-negative Personen werden nach Kontakt mit RhD-positiven Erythrozyten deshalb Antikörper gegen das fremde Antigen produzieren. Das ist insofern von Bedeutung, als dass einmal etablierte Anti-RhD-IgG-Antikörper bei erneutem Kontakt mit RhD-positiven Erythrozyten zu einem bedrohlichen Transfusionszwischenfall (► Abschn. 20.3) führen würden. Dem beugt man durch AB0- und RhD-kompatible Bluttransfusionen vor.

Präformierte Anti-RhD-Antikörper der Klasse IgG haben, da sie plazentagängig sind, aber auch fatale Folgen für RhD-positive Feten in RhD-negativen Müttern. Ohne diese Antikörper wird eine Schwangerschaft in einer solchen Konstellation in der Regel komplikationslos verlaufen. Während der Geburt kommt es aber zu Übertritt von kindlicher RhD-positiver Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf, so dass die Mutter jetzt sensibilisiert wird und fortan Anti-RhD-Antikörper besitzt. Das wird für alle folgenden Schwangerschaften mit RhD-positiven Feten ein großes Problem, denn die IgG-Moleküle wirken von Anfang an und zerstören fetale Erythrozyten, so dass die Schwangerschaft nicht erfolgreich ausgetragen wird, oder die Kinder mit schwerem **Morbus haemolyticus neonatorum**¹ geboren werden. Eine einfache Gabe von Hyperimmunserum gegen RhD (erzeugt in männlichen Freiwilligen) kurz nach der Geburt kann die Induktion einer spezifischen Immunantwort der Mutter verhindern, so dass sie keine Anti-RhD-Antikörper entwickelt. Diese Prophylaxe wird seit 1945 genutzt, ihr molekularer Wirkmechanismus ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt.

Es werden zwei Mechanismen diskutiert: Erstens, eine Maskierung der RhD-Epitope durch Anti-RhD-Antikörper im Hyperimmunserum, so dass die B-Zellen der Mutter diese nicht erkennen können (■ Abb. 5.5), und zweitens eine durch Fcγ-Rezeptoren vermittelte Hemmung der RhD-spezifischen B-Zellen wie in ■ Abb. 5.11 dargestellt.

? Fragen

Weshalb gefährden Antikörper gegen Blutgruppenantigene des AB0-Systems den Fetus nicht?

Antwort in ► Abschn. 5.1.11 und 6.1.6.

23.1.2 Immunsuppression mit Immunglobulinen

Intravenös verabreichbare humane IgG-Präparationen (IVIG) sind polyklonale Immunglobuline verschiedenster Spezifitäten, die aus einem Plasmapool von mehreren hundert gesunden Spendern hergestellt werden. In hohen Dosen appliziert, werden sie zur Therapie von Autoimmunopathien und systemischen Entzündungen eingesetzt. Wie in ► Abschn. 10.1.3 beschrieben, ist die Glykosylierung von IgG für dessen durch Fcγ-Rezeptoren vermittelte Wirkung entscheidend. Damit lässt sich auch die anti-inflammatorische Wirkung von IVIG erklären, die nicht von der Spezifität der übertragenen Antikörper abhängt, sondern von deren vollständiger Glykosylierung. Durch Bindung an DC-SIGN wird auf den Zielzellen die Expression inhibitorischer FcγRIIB erhöht und damit die anti-inflammatorische Wirkung von IgG insgesamt gefördert (■ Abb. 5.11). Durch positive Rückkopplung – neu gebildetes IgG wird ebenfalls vollständiger glykosyliert – kann sich der therapeutische Effekt stabilisieren.

23.1.3 Immunadsorption

Das Prinzip der Immunadsorption (► Abschn. 24.7) kommt zur klinischen Anwendung, wenn unerwünschte Plasmabestandteile, z. B.

1 Das Leitsymptom ist eine starke Anämie durch Hämolyse beim Neugeborenen.

Autoantikörper, entfernt werden sollen. Meist kennt man die Autoantigene im Einzelfall aber nicht. Deshalb werden Immunadsorptionssäulen eingesetzt, die z. B. mit Anti-Human-IgG-Antikörpern oder Protein A beladen sind, um über den Umweg der Entfernung aller IgG-Moleküle des Patienten und der nachfolgenden Substitution mit IVIG (► Abschn. 22.3.2) die Autoantikörperspezifitäten zu eliminieren.

Obwohl zu erwarten ist, dass die Plasmazellen des Patienten erneut Autoantikörper bilden, kann diese Prozedur, die zum Beispiel bei Autoantikörpern gegen Gerinnungsfaktoren, bei Pemphigus vulgaris oder autoimmunen Herzerkrankungen (► Kap. 17) erfolgreich angewendet wird, langfristige Effekte haben, die zum Teil über Jahre anhalten, ohne dass die Therapie wiederholt werden muss. Ein plausibler Wirkmechanismus ist hier ebenfalls die anti-inflammatorische Modulation der Glykosylierung der neu gebildeten Antikörper der Patienten (► Abschn. 10.1.3).

23.2 Immunmodulatorische Wirkstoffe

23.2.1 Glukokortikoide

Therapeutische Glukokortikoide, wie z. B. Prednison, sind synthetische Analoge der Steroidhormone Kortison und Kortisol, die in der Nebennierenrinde gebildet werden. Sie wirken sehr stark anti-inflammatorisch, denn sie nutzen einen physiologischen Feedback-Mechanismus des Immunsystems (► Abschn. 10.4). Aus der Therapie chronisch entzündlicher Immunkrankheiten sind sie nicht mehr wegzudenken. Glukokortikoide sind lipophil und binden im Zellinneren an Glukokortikoidrezeptoren, woraufhin die Komplexe in den Zellkern translozieren. Als Transkriptionsfaktoren beeinflussen sie dort physiologisch fast 1 % aller Gene und orchestrieren die komplexe Stressantwort des Organismus auf vielen Ebenen. Im Immunsystem resultiert daraus u. a. eine anti-inflammatorische Wirkung durch Reduktion pro-inflammatorischer und Steigerung der

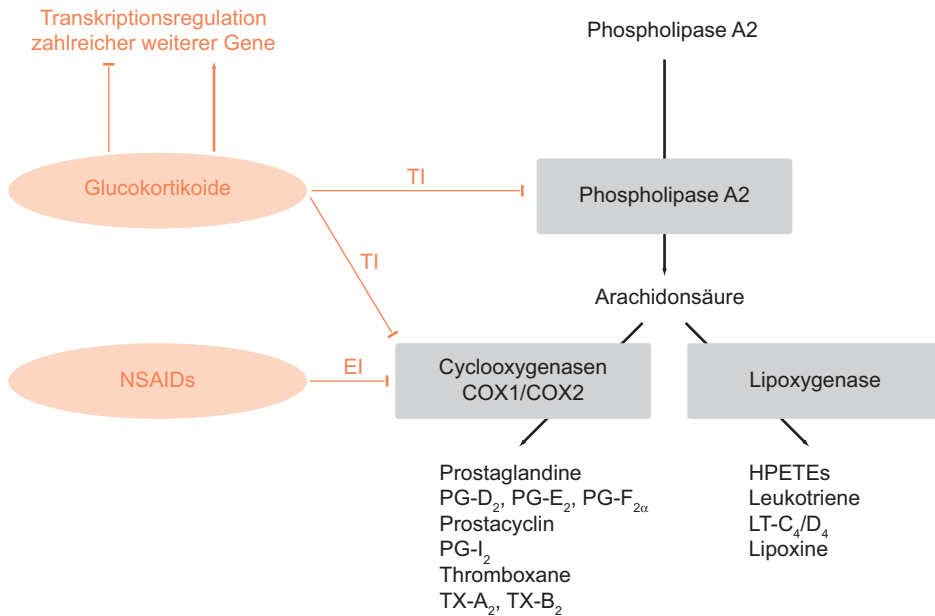
Produktion anti-inflammatorischer Zytokine, Induktion von Apoptosen in Lymphozyten und Eosinophilen, Reduktion der Emigration von Immunzellen aus der Zirkulation ins Gewebe, Hemmung des oxidativen Bursts durch Makrophagen und Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese (vgl. auch ► Abb. 23.1). Wegen erheblicher Nebenwirkungen ist eine Langzeittherapie problematisch, besonders wenn sie hoch dosiert werden muss. Glukokortikoide werden bei inflammatorischen, autoimmunen und allergischen Erkrankungen und bei Transplantatabstoßung mit anderen Medikamenten kombiniert, die ihrerseits ebenfalls – wenn auch andere – Nebenwirkungen haben.

23.2.2 Nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe (NSAIDs)

Nicht-steroidale anti-inflammatorische Wirkstoffe (NSAIDs), wie z. B. Aspirin, Ibuprofen und Diclofenac werden sehr häufig zur Entzündungsdämpfung und Schmerzbekämpfung eingesetzt. Sie hemmen die Bildung von Lipidmediatoren, als Eicosanoide² bekannt, welche im Arachidonsäurestoffwechselweg entstehen. Arachidonsäure wird durch das Enzym Phospholipase A2 aus Membranphospholipiden abgespalten und durch Cyclooxygenasen (COX) oder Lipoxygenasen weiter verstoffwechselt. Dadurch entstehen Prostaglandine, Thromboxane und Prostacyclin einerseits und Leukotriene andererseits (► Abb. 23.1).

Diese entfalten ihre vielfältigen Wirkungen durch Bindung an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (► Tab. 23.1). Der Arachidonsäureweg ist in vielen Zellen und Geweben aktiv. Therapeutisch von besonderem Interesse ist Cyclooxygenase (COX) 2, welche bei Entzündungsprozessen

2 von griechisch eikosi: zwanzig. Die Bezeichnung weist auf 20 Kohlenstoffatome in vielen (jedoch nicht allen) dieser Moleküle hin.



■ **Abb. 23.1** Wirkungen von NSAIDs und Kortikosteroiden auf die Bildung von Lipidmediatoren. NSAIDs inhibieren die enzymatische Aktivität der Cyclooxygenasen 1 und 2 irreversibel. Kortikosteroide interferieren mit dem Stoffwechselweg durch Hemmung der Transkription der Gene von Phospholipase A2 und Cyclooxygenase 2. In beiden Fällen wird die Bildung von Prostaglandinen und Thromboxan unterdrückt. TI: Transkriptionsinhibition; EI: Inhibition der Enzymaktivität

■ **Tab. 23.1** Vielfältige Wirkungen von Eicosanoiden (Beispiele)

	Prostaglandine		Thromboxan	Prostacyclin	Leukotriene
	PG-E ₂	PG-F _{2α}	TX-A ₂	PG-I ₂	LT-C ₄ /D ₄
Blutgefäße	Dilatation		Vasokonstriktion	Vasodilatation	
Niere	Vasodilatation GFR ↑		Vasokonstriktion GFR ↓	Vasodilatation GFR ↑	
Lunge	Broncho- dilatation	Konstriktion	Konstriktion		Konstriktion
Uterus	Kontraktion	Kontraktion			
Thrombozyten	Aggregation ↓		Aggregation ↑	Aggregation ↓	
Magen	Säurebildung ↑ Mukusbildung ↓				
Hypothalamus	Fieber				

GFR: glomeruläre Filtrationsrate; LT: Leukotrien; PG: Prostaglandin; TX: Thromboxan

stark induziert wird, nicht zuletzt in Immunzellen. Die genannten NSAIDs wirken durch irreversible Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2, was insgesamt zu einer starken Entzündungshemmung führt. Angesichts der pleiotropen Wirkungen der Eicosanoide (■ Tab. 23.1) ist verständlich, dass die Wirkstoffe auch eine breite Palette von Nebenwirkungen haben. Dies gilt auch für selektive COX 2-Hemmer, welche mit dem Ziel einer selektiven anti-inflammatorischen Intervention eingesetzt werden.

23.2.3 Zytostatika

Zytostatika zielen auf die Blockade der DNA-Synthese und treffen damit alle sich teilenden Zellen. Damit wirken sie generell immunsuppressiv. Zytostatika, wie Methotrexat, Azathioprin oder Cyclophosphamid, werden deshalb zur Therapie chronisch entzündlicher Erkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis eingesetzt.

23.2.4 Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus

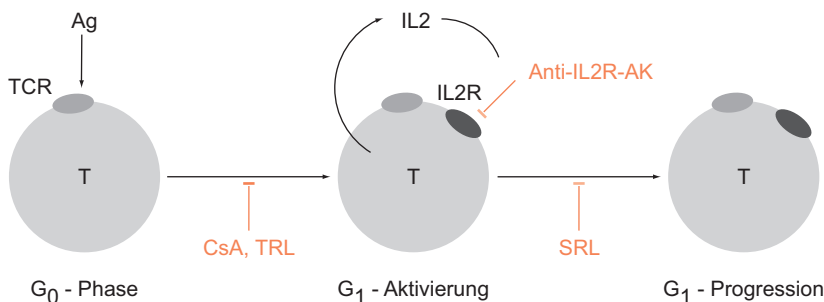
Die immunsuppressiven Pharmaka Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus (TRL, auch FK506 genannt) und Sirolimus (SRL) wurden durch Naturstoff-Screening entdeckt. Sie penetrieren

die Zellmembran und binden im Zytoplasma von T-Zellen an **Immunophiline**. Diese Komplexe interferieren mit Signaltransduktionskaskaden in T-Zellen, die entweder nach Aktivierung über den TCR oder nach Ligation des IL2-Rezeptors angeschaltet werden (■ Abb. 23.2).

Wenn T-Zellen über den TCR aktiviert werden, steigt die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration. Ca^{2+} bindet und aktiviert Calcineurin, eine Phosphatase, die den nukleären Faktor aktivierter T-Zellen im Zytoplasma (NF-ATc) aktiviert (► Abschn. 4.2). Dieser kann dadurch in den Nukleus migrieren und an AT1 binden, wodurch der aktive nukleäre Transkriptionsfaktor NF-ATn gebildet wird. Komplexe aus Immunophilinen und CsA oder TRL hemmen die Phosphataseaktivität von Calcineurin und damit die Zytokinproduktion und Proliferation. Sirolimus (auch Rapamycin genannt) hemmt die IL2-induzierte T-Zell-Proliferation. Die Medikamente werden bei Rejektionskrisen nach Transplantationen (► Abschn. 20.2) und bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt.

23.2.5 Imiquimod und Fingolimod

Imiquimod bindet an TLR7 und wirkt damit als PAMP bzw. Adjuvans. Lokal eingesetzt verstärkt es die inflammatorische



■ Abb. 23.2 Cyclosporin A (CsA), Tacrolimus (TRL) und Sirolimus (SRL) inhibieren selektiv die T-Zell-Aktivierung (z. B. die IL2-Synthese) oder IL2-induzierte T-Zell-Proliferation. Auch blockierende Anti-IL2R-Antikörper gehören zu den selektiv wirkenden T-Zell-Immunsuppressiva

Immunreaktion gegen kleine Hauttumoren und durch Viren verursachte Warzen. $\text{IFN}\alpha$ wird gebildet und erzeugt einen anti-viralen Status. Außerdem wird durch Induktion von $\text{TNF}\alpha$ und IL12 wird eine $\text{T}_{\text{H}}1$ -Antwort gebahnt bzw. verstärkt. So wird eine lokale Entzündung provoziert, und die krankhaften Veränderungen bilden sich zurück.

Fingolimod hingegen wirkt anti-inflammatorisch, indem es die Migration von Lymphozyten aus den peripheren lymphatischen Organen in das Blut und damit in die Gewebe hemmt. Dies geschieht durch Bindung der (intrazellulär modifizierten) Substanz an Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren, die für die Migration notwendig sind. Nach Bindung des Wirkstoffs Fingolimod-Phosphat an die Rezeptoren werden diese Rezeptoren von den Zellen internalisiert und inaktiviert.

23.2.6 Modulatoren der Tyrosinphosphorylierung

Tyrosinkinasen – 90 Enzyme mit dieser Funktion sind beim Menschen bekannt – haben Schlüsselfunktionen in der zellulären Signaltransduktion. Beispiele vom Immunsystem sind die Antigenerkennung mit TCRs und BCRs, die Fc-Rezeptoren und die zahlreichen Zytokine, deren Rezeptoren den Jak-STAT-Signalweg nutzen (► Abschn. 4.3). Die Suche nach spezifischen Inhibitoren dieser Enzyme zur nebenwirkungsarmen Beeinflussung pathophysiologischer Prozesse ist im vollen Gang. Zahlreiche Tyrosinkinase-Inhibitoren sind inzwischen für die Therapie von Tumoren zugelassen, die für ihr malignes Wachstum Kinasesignale benötigen, darunter für viele Tumoren des Immunsystems wie Leukämien und Lymphomen.

Für die Immunmodulation bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis steht der Jak3/Jak1-Inhibitor Tofacitinib³ zur Verfügung.

Weitere Substanzen befinden sich in der klinischen Prüfung ebenfalls mit dem Ziel, chronisch entzündliche Immunkrankheiten wie Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn und GvHD zu therapieren.

23.2.7 Biologische Immunmodulatoren

Monoklonale Antikörper sind wohl das prominenteste Beispiel für biologische Immunmodulatoren. Das breite Spektrum ihrer Zielstrukturen und Anwendungsbereiche ist im ► Kap. 21 skizziert. Das Gebiet entwickelt sich dynamisch.

Zytokine bieten sich zur Modulation der Immunantwort besonders an. Man kann sie als Therapeutika einsetzen oder ihre Wirkung hemmen; meist geschieht dies durch monoklonale Antikörper. So brachte die Neutralisierung der $\text{TNF}\alpha$ -Wirkung einen deutlichen Fortschritt in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis und anderer Autoimmunkrankheiten. Sie gelingt durch monoklonale Anti- $\text{TNF}\alpha$ -Antikörper oder durch rekombinante lösliche TNF -Rezeptoren, welche mit TNF komplexieren und dessen Bindung an TNF -Rezeptoren auf Zelloberflächen verhindern. Klinisch kommen lösliche **Fusionsproteine** zum Einsatz, die aus einem humanen IgG-Gerüst und Rezeptorfragmenten zusammengesetzt sind (Etanercept). Dadurch verleiht man den neutralisierenden löslichen TNF -Rezeptoren die Halbwertszeit von IgG. Auch der physiologische IL1 -Rezeptorantagonist interferiert mit einer Zytokinwirkung. Er bindet an IL1 -Rezeptoren, ohne ein Signal auszulösen, und verhindert damit die Bindung und Wirkung von IL1 . Ein gentechnisch hergestellter IL1 -Rezeptorantagonist, Anakinra, hat die Therapieoptionen bei Autoinflammationskrankheiten erweitert.

Rekombinantes IL2 wird in der Tumorthherapie eingesetzt, um die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu stimulieren. In geringen Dosen aktiviert das Zytokin präferenziell Tregs und kann auf diese Weise zur

3 Die Namen von Kinase-Antagonisten erhalten die Endsilben „-inib“.

Dämpfung von Entzündungen eingesetzt werden, die vom adaptiven Immunsystem getrieben sind. Zur Stimulation der Immunantwort bei chronischen Virusinfektionen werden rekombinante Interferone vom Typ I eingesetzt, die einen antiviralen Status induzieren. IFN β wirkt auch bei multipler Sklerose. Entzündungszeichen, z. B. grippeartige Symptome und Autoimmunphänomene, gehören zu den Nebenwirkungen der Therapie mit den genannten Zytokinen.

Alle biologischen Immunmodulatoren sind Proteine, welche bei einer Magen-Darm-Passage denaturiert und abgebaut werden. Deshalb muss die Therapie parenteral erfolgen, meist durch Injektion oder Infusion.

23.2.8 Beispiele für immunmodulatorische Therapiestrategien

■ Therapie der Transplantatabstoßung

Alloreaktive T-Zell-Klone sind bei der Nierentransplantation höchst unerwünscht. Eine antigenspezifische Toleranzinduktion, die eine immunsuppressive Nachbehandlung dauerhaft überflüssig machen würde, gehört noch zu den unerreichten Zielen. Deshalb wird momentan u. a. folgende Strategie verfolgt: Wie in [Abb. 23.2](#) gezeigt, können **Anti-CD25-Antikörper** die klonale Expansion von T-Zellen durch Blockade des IL2-Rezeptors (CD25) verhindern. Solche antagonistischen Antikörper ([Abb. 5.10](#)) werden erfolgreich zur Abwendung von Abstoßungskrisen eingesetzt, weil sich die alloreaktiven T-Zell-Klone, die die Abstoßungsreaktion initiieren, in der Krisenphase IL2-abhängig teilen. Die Anti-IL2-Rezeptor-Antikörper wirken unabhängig von der jeweiligen Spezifität der alloreaktiven Klone, weil das kritische Moment hierbei ausschließlich der richtige Zeitpunkt der Anwendung ist. Natürlich werden mit dieser Therapie auch u. U. Klone getroffen, deren Proliferation zur Abwehr einer zeitgleich ablaufenden Virusreaktivierung notwendig wäre. Der Erhalt des Transplantats hat

in diesem Falle jedoch Priorität. Cyclosporin A oder Tacrolimus und Sirolimus wirken synergistisch mit Anti-CD25, weil sie an anderen Stellen ebenfalls mit der Aktivierung von T-Zellen interferieren ([Abb. 23.2](#)). Die Entdeckung dieser Wirkung von Cyclosporin A hat zum Erfolg der Transplantationsmedizin wesentlich beigetragen.

■ Therapie chronisch entzündlicher Immunerkrankheiten

Ein anderes erfolgreiches Wirkprinzip ist die neutralisierende Wirkung von Immunmodulatoren auf überschießende Mediatorwirkungen. Als Beispiel seien die **Biologicals gegen TNF** genannt. Nachdem man mit dieser Strategie bei Therapieversuchen gegen Sepsis ([Abschn. 18.1](#)) gescheitert war, war es überraschend, dass eine monokausale Therapie gegen ein einzelnes Zytokin bei Rheumatoider Arthritis (RA) und Morbus Crohn ([Abschn. 18.4](#) und [18.6](#)) wirksam ist. Der Nachteil dieser erfolgreichen, aber teuren Therapie ist die Notwendigkeit, kontinuierlich zu behandeln, da diese passive Immunsierung nur temporär wirkt und der Effekt auf der Blockade von TNF, nicht aber der Verhinderung seiner Produktion basiert. In manchen Fällen ist der therapeutische Effekt bei dieser schubförmig verlaufenden Erkrankung auch dauerhaft, d. h., das Immunsystem kann wieder ein Gleichgewicht erlangen. Auch Hemmung der Wirkung von IL1 und IL6 hat sich bei manchen RA-Patienten bewährt. Alternativ kann die Zytokinwirkung auch durch Jak-Kinaseinhibitoren vermindert werden. Die Erfolge von B-Zell-Depletion mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern einerseits und der Entfernung von IgG durch Immunadsorption andererseits zeigen klar, dass bei dieser Erkrankung auch B-Zellen eine pathogenetische Rolle spielen ([Abschn. 18.4](#)).

? Frage: Welche Nebenwirkungen würden Sie bei einer Dauertherapie mit Anti-TNF-Antikörpern erwarten? Antwort in [Kap. 12](#).

Immunologische Arbeitstechniken auf einen Blick

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 24 *In vitro*-Methoden – 265

Kapitel 25 *In vivo*-Methoden – 297

***In vitro*-Methoden**

- 24.1 Quantitative Immunpräzipitation – 267**
- 24.2 Agglutinationstests – 267**
- 24.3 Gewinnung spezifischer Antisera – 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

24.18 Hybridisierungstechnologien – 285

24.18.1 PCR – 285

24.18.2 RT-PCR – 287

24.18.3 Quantitative **real-time**-PCR (qPCR) – 287

24.18.4 Southern-Blot und Restriktionsanalyse – 287

24.18.5 Northern-Blot – 289

24.18.6 *In situ*-Hybridisierung – 290

24.18.7 *Small interfering* 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

Empfängerserum Isohämagglutinine (Blutgruppe)	Erythrozyten Spenderblutgruppe			
	A	B	AB	0
(A) anti-B				
(B) anti-A				
(AB) -				
(0) anti-A anti-B				

■ **Abb. 24.1** Agglutinationstest zum Nachweis von Isohämagglutininen. Als Kreuzprobe wird der Test vor jeder Bluttransfusion durchgeführt

24.1 Quantitative Immunpräzipitation

Diese Methode wird zum Nachweis von Antigen genutzt. Präzipitierende Antikörper (■ Abb. 5.13) können mit Antigenen Immunkomplexe bilden, die entweder ausfallen oder lösliche Aggregate formen, die durch Trübungsmessung (Immunnephelometrie) detektierbar sind. Unter Nutzung gereinigter Antigenstandards wird eine Eichkurve (Heidelberger Kurve¹, Tab. 1) erstellt, mit deren Hilfe auf die Antigenkonzentration in der Probe geschlossen werden kann, wenn man sich mit der gewählten Verdünnung im Äquivalenzbereich befindet.

24.2 Agglutinationstests

In der Blutgruppenserologie werden Agglutinationstests seit 80 Jahren eingesetzt (Tab. 1). Eine **Kreuzprobe** wird durchgeführt, um

Isohämagglutinine, d. h. Anti-A- oder Anti-B-Antikörper zu detektieren, die gegen Blutgruppenantigene im AB0-System reagieren

(■ Abb. 24.1). Unter Nutzung von Erythrozyten der Blutgruppe A lassen sich A-spezifische Isohämagglutinine (Anti-A-IgM-Antikörper) im Serum nachweisen, weil das Serum die Erythrozyten agglutiniert (verklumpt) (► Abschn. 5.1.13). Ein **Coombs-Test** muss eingesetzt werden, wenn nicht agglutinierende Antikörper gesucht werden, z. B. Anti-Rhesus-Antikörper (IgG). Nach Inkubation RhD-positiver Erythrozyten mit dem Patientenserum und dem „Auswaschen“ (Abzentrifugieren) nicht gebundener Proteine wird ein Anti-Human-IgG-Antiserum vom Kaninchen hinzugegeben (das „Coombs-Serum“), das zur Agglutination führt, falls Anti-Rhesus-Antikörper im Testserum waren (indirekter Coombs-Test). Vermutet man bei einem Patienten mit Hämolyse als Ursache die Bindung von Antikörpern auf den Erythrozyten, kann man diese durch Zugabe eines Anti-Human-IgG-Antiserums nachweisen, welches die mit Antikörpern beladenen Erythrozyten agglutiniert (direkter Coombs-Test).

1 Benannt nach Michael Heidelberger, einem amerikanischen Chemiker und Immunologen.

? Frage: Was sind Isohämagglutinine?
 Warum hat jeder Gesunde mit der
 Blutgruppe B Anti-A-Antikörper? Antwort
 in ► Abschn. 6.1.6 und 23.1.1.

24.3 Gewinnung spezifischer Antiseren

Antikörper sind nicht nur wichtige immunologische Effektormoleküle, sondern auch flexible Werkzeuge und aus Forschung, Technik und Medizin nicht mehr wegzudenken. Das liegt daran, dass sich im großen Repertoire eines Organismus für praktisch jede beliebige Struktur Antikörper finden lassen, die daran mit hoher Affinität binden. Diese spezifischen Bindungseigenschaften macht man sich in vielfältigen Anwendungen zunutze und stellt dafür Antikörperpräparate gezielt her.

Nach einer Immunisierung befinden sich im Serum der immunisierten Tiere (häufig Kaninchen oder Ziegen) spezifische Antikörper, neben den zahlreichen Antikörpern anderer Spezifitäten. Man spricht nun von einem Antiserum. Die Konzentration der spezifischen Antikörper, den Titer, kann man bei Benutzung indirekt durch die größtmögliche Verdünnung feststellen, bei der ein Test noch positiv ausfällt. Wie gut das Antiserum für eine bestimmte Anwendung geeignet ist, hängt außerdem davon ab, ob Kreuzreaktionen der spezifischen Antikörper oder die nicht-spezifischen Antikörper stören. Die Qualität polyklonaler Antiseren unterscheidet sich von Tier zu Tier. Trotz dieser Einschränkungen werden Antiseren seit mehr als 100 Jahren erfolgreich eingesetzt.

24.4 Herstellung monoklonaler Antikörper

Für viele Anwendungen werden heute monoklonale Antikörper (moAK) anstelle von polyklonalen Antiseren eingesetzt. Dabei handelt es sich um Präparationen molekular identischer

Antikörper, wie sie von einem B-Zell-Klon produziert werden (könnten). MoAK lassen sich in praktisch unbegrenzter Menge herstellen und bieten für viele Anwendungen entscheidende Vorteile gegenüber polyklonalen Antiseren. Die Qualität der Präparationen ist viel homogener als bei Antiseren; und moAK lassen sich gentechnisch verändern und für bestimmte Anwendungen optimieren. Für die Therapie werden deshalb fast ausschließlich moAK eingesetzt. Polyklonale Antiseren haben jedoch nach wie vor einen festen Platz im Werkzeugkasten der Immunologie, wie ein Blick in die Produktlisten von Biotech-Firmen beweist (■ Abb. 24.2).

Georges Köhler und Cesar Milstein (Tab. 1) publizierten 1975 die Hybridomtechnik zur Herstellung von moAKs und erhielten für diese bahnbrechende Leistung 1984 den Nobelpreis. Heute werden mehrere Verfahren zur Herstellung dieser begehrten Reagenzien genutzt, von denen drei (stark vereinfacht) dargestellt werden sollen.

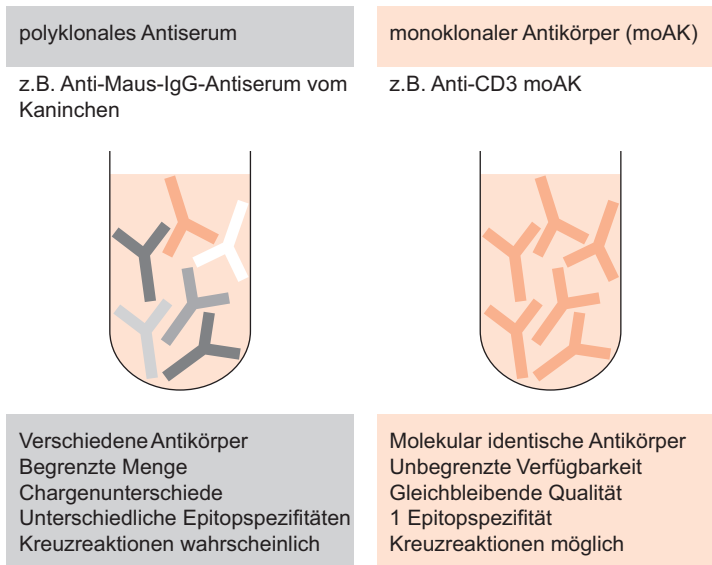
24.4.1 Hybridomtechnik

Die Hybridomtechnik ist besonders für die Herstellung muriner² moAK etabliert (■ Abb. 24.3).

Als erstes werden Mäuse mit dem Antigen immunisiert, an das die moAK später binden sollen. Nennen wir dieses Antigen „X“. Die wenigen X-spezifischen B-Zellen in den lymphatischen Organen werden dadurch aktiviert, vermehren sich, führen Klassenwechsel durch, und durch somatische Hypermutation erhöht sich die Affinität ihrer BCRs für das Antigen X. Den Erfolg der Immunisierung kann man an der Bildung spezifischer Serumantikörper messen.

Nun besitzt die Maus zahlreiche B-Zellen, welche Antikörper der gewünschten Spezifität

² Murin: aus der Maus stammend.



■ **Abb. 24.2** Vergleich monoklonaler Antikörper und polyklonaler Antiseren

bilden können. Allerdings sind diese immer noch eine kleine Minderheit unter den B-Zellen, und selbst wenn es gelänge, sie zu isolieren, würden sie spätestens nach 14 Tagen in der Zellkultur sterben.

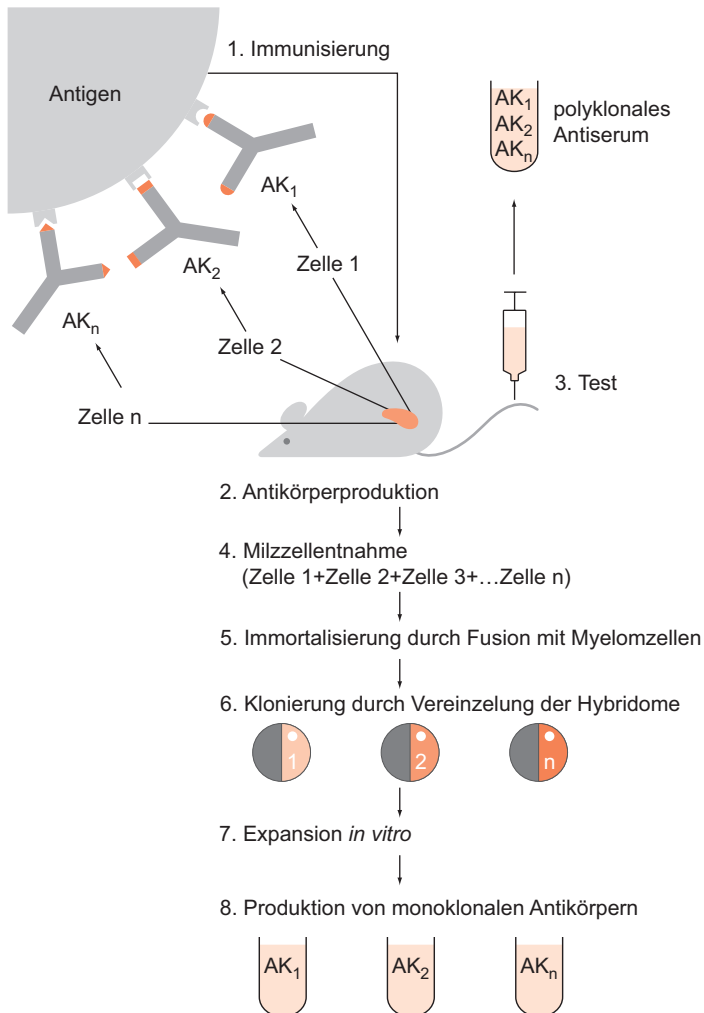
Die Nobelpreisträger hatten die Idee, diese **B-Zellen** zu **immortalisieren**. Durch physische Verschmelzung (Fusion) mit Tumorzellen erlangen sie Unsterblichkeit. Als Fusionspartner eignen sich **Myelomzellen**, d. h. Tumoren von Plasmazellen, weil diese darauf spezialisiert sind, große Mengen Antikörper zu produzieren. Allerdings nimmt man Myelomvarianten, die durch Mutation die Fähigkeit verloren haben, eigene Antikörper zu bilden. Das Fusionsprodukt aus B-Zelle und Myelomzelle nennt man **Hybridomzelle**. Sie produziert Antikörper derselben Spezifität wie die fusionierte B-Zelle.

Damit nicht die Hybridomzellen von nicht fusionierten Tumorzellen überwuchert werden, vergiftet man diese selektiv mit Aminopterin. Das gelingt deshalb, weil für die Fusion solche Myelomzell-Linien eingesetzt werden, denen das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (**HGPRT**) fehlt. Das

Toxin Aminopterin blockiert den Hauptweg der DNA-Synthese. Enzymkompetente Zellen überleben dies, denn HGPRT ermöglicht einen Ersatzsyntheseweg ausgehend von Hypoxanthin und Thymidin. Setzt man der Zellkultur also **Aminopterin**, **Hypoxanthin** und **Thymidin** zu (**HAT-Medium**), sterben die Myelomzellen. Die Hybridome hingegen überleben, da sie von den B-Zellen das Gen für das Enzym HGPRT durch die Fusion erhalten haben (■ Abb. 24.4). Nicht fusionierte B-Zellen sterben nach wenigen Tagen von allein. Auf diese Weise selektioniert man die Hybridomzellen in der Zellkultur.

Das Ergebnis ist ein wildes Gemisch von Hybridomzellen verschiedener AK-Bindungseigenschaften, welches dem B-Zell-Repertoire der immunisierten Maus entspricht. Die Hybridomzellen müssen nun vereinzelt und getestet werden, ob ihre Antikörper Antigen X binden können.

Wurden auf diese Weise interessante Hybridome isoliert, besitzt man eine praktisch unerschöpfliche Quelle für X-spezifische moAK. Denn Hybridomzellen teilen sich unbegrenzt und produzieren kontinuierlich Antikörper.



■ **Abb. 24.3** Herstellung monoklonaler Antikörper mit der Hybridomtechnik

Sie werden tieftemperaturkonserviert und sind jederzeit zur Produktion des moAK verfügbar, auch in sehr großen Mengen, wie sie für die Therapie benötigt werden (► Kap. 21 und 22, Interventionsmöglichkeiten).

24.4.2 Phagendisplay

Ausgangsmaterial für dieses Verfahren ist aus B- oder Plasmazellen isolierte RNA. Diese ist

reich an Antikörpergensequenzen, sowohl der schweren als auch der leichten Ig-Ketten. Nach Umschreiben in cDNA werden die Gensequenzen antigenbindender Domänen der schweren und leichten Ig-Ketten mit einer PCR amplifiziert und zur Expression in Bakteriophagen transduziert. Das Ergebnis des skizzierten Vorgangs ist eine Bank von Phagen, welche **jeweils ein antigenbindendes Antikörperfragment** – bestehend aus den variablen Domänen einer schweren

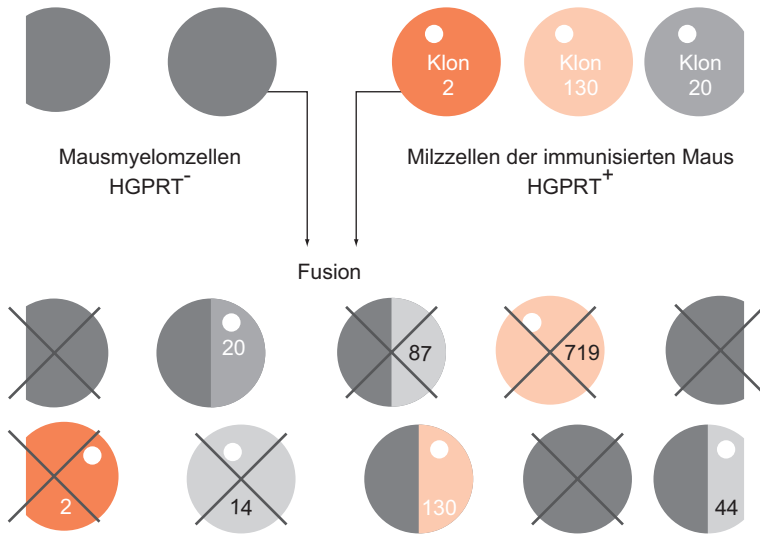


Abb. 24.4 Immortalisierung antikörperproduzierender Milzzellen. Nur Hybridome, die HGPRT-positiv (o) sind, überleben im HAT-Medium (siehe Text). Die Nummern repräsentieren Antikörperspezifitäten aus den ca. 10^7 möglichen in einer Milzzellpopulation der Maus

und einer leichten Kette – auf ihrer Oberfläche exprimieren (Phagendisplay). Durch Bindung an die gewünschte Zielstruktur kann man die passenden Phagen anreichern, die kodierenden Gensequenzen aus ihnen zurückgewinnen und gentechnisch zu kompletten Antikörpergenen ergänzen. Diese werden zur Expression in eukaryotische Zellen transduziert, die nun rekombinante monoklonale Antikörper produzieren. Wenn Ausgangszellen vom Menschen stammen, erhält man auf diese Weise vollständig humane Antikörper, ein großer Vorteil für den therapeutischen Einsatz. Allerdings geht bei der Herstellung der Phagenbanken die ursprüngliche Paarung von schwerer und leichter Kette, wie sie in der einzelnen B-Zelle vorlag, verloren; neue Antikörperspezifitäten entstehen per Zufall. In einem molekularen Evolutionsprozess, der die Affinitätsreifung einer Antikörperantwort nachvollzieht, lassen sich diese weiter optimieren. Es werden dafür mit einem trickreichen biotechnologischen Verfahren (mehr oder weniger) zufällige

Punktmutationen in den *complementarity determining regions* erzeugt, wodurch in einem Schritt Gene für viele Tausend Antikörpervarianten entstehen. Aus dieser Vielfalt lassen sich mit Phagendisplay die jeweils besten Antikörper isolieren. In mehreren Runden von biotechnologischer Mutation und Selektion mittels Phagendisplay erhält man schließlich sehr hoch affine humane monoklonale Antikörper. Diese Technologien haben für neue immunologische Therapien sehr große Bedeutung erlangt. Für ihre Entwicklung erhielten George P. Smith (Phagendisplay) und Sir Gregory P. Winter (molekulare Evolution) 2018 den Nobelpreis für Chemie.

24.4.3 Genklonierung aus Einzelzellen

Etwa eine Woche nach Infektion oder Immunisierung wandern menschliche B-Zellen (präziser: Plasmablasten) aus den peripheren lymphatischen Organen in das Knochenmark,

um sich dort als Plasmazellen zu etablieren. Während des Transits gelingt es, diese B-Zellen, von denen viele antigenspezifisch sind, aus dem Blut zu gewinnen und **aus einzelnen Zellen** RNA zu isolieren. Die Gensequenzen, welche die Antigenbindungsdomänen der schweren und leichten Ketten kodieren, werden dann kloniert, um daraus wie oben beschrieben rekombinante Antikörper herzustellen. Die Paarung von schwerer und leichter Kette der einzelnen B-Zelle und damit deren Antigenbindungseigenschaften bleiben bei diesem Verfahren erhalten. Es ist technisch anspruchsvoll, erscheint jedoch ideal für die Herstellung natürlich selektionierter, hoch-affiner humaner moAK.

24.5 Western-Blotting

Die Namensgebung ist etwas kurios, sie wird in ► Abschn. 24.18.4 erläutert. Werden Proteingemische durch Gelelektrophorese aufgetrennt (meist SDS-PAGE), können sie mittels spezifischer Antikörperbindung (oft verwendet man polyklonale Kaninchenantisera) identifiziert werden. Dazu werden die Proteine vom Gel auf eine **Membran** transferiert und mit dem Antiserum überschichtet. Gebundene Antikörper werden indirekt mit einem enzymmarkierten Nachweisantikörper (Anti-Kaninchen-IgG) detektiert. Durch Substratfärbung werden die gesuchten Proteinbanden sichtbar. Diese Technik wird auch diagnostisch verwendet, um Antikörper, z. B. gegen Erreger, nachzuweisen.

24.6 Enzym-Immunoassays (ELISA)

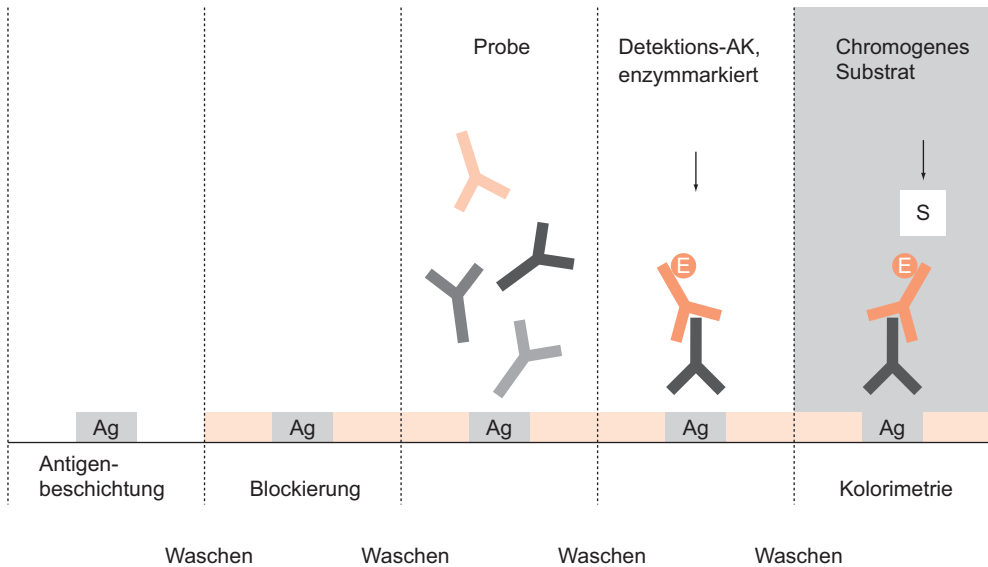
Enzym-Immunoassays (*enzyme-linked immunosorbant assay*, ELISA) sind höchst vielseitige Verfahren zur **Messung löslicher Substanzen**. Die Basis aller ELISA-Varianten sind **Antigen-Antikörper-Reaktionen**. Dabei ist

zu bedenken: Auch Antikörper können *per definitionem* als Antigene fungieren! Dies ist z. B. der Fall, wenn man ein Kaninchen mit IgG der Maus immunisiert, denn das Immunsystem des Kaninchens erkennt die Maus-Antikörper als fremd und reagiert mit der Bildung von Anti-Maus-IgG-Antikörpern.

Zum **Nachweis antigenspezifischer Antikörper** in einem Serum braucht man das Antigen und bindet dieses an die feste Phase, d. h. die Plastikoberfläche der Kavitäten einer Mikrotiterplatte. Freie Oberflächen werden durch Zugabe eines irrelevanten Proteins „blockiert“. Zwischen den Inkubationsschritten werden die Kavitäten gespült („gewaschen“). Nun wird die Probe, z. B. ein Patientenserum, hinzugegeben. Befinden sich darin spezifische Antikörper, binden diese an das Antigen und werden als Einzige nicht wieder herausgewaschen (■ Abb. 24.5). Nun muss die Bindung noch sicht- bzw. messbar gemacht werden.

Ein Beispiel: Um mit einem solchen Test nach **allergenspezifischen** IgE-Antikörpern zu fahnden, bindet man die Allergene an die feste Phase. Spezifische IgE-Antikörper aus dem Patientenserum, die an die Antigene gebunden haben, macht man mit Detektionsantikörpern sichtbar. Detektionsantikörper können zum Beispiel moAK gegen Fc-Teile humaner IgE-Moleküle (Anti-human-IgE-Antikörper) sein, die vorher mit einem Enzym markiert wurden. Diese binden an das allergengebundene IgE. Nach einem letzten Waschschritt gibt man ein chromogenes³ Substrat hinzu, das vom Enzym in einen Farbstoff umgewandelt wird. Die Farbreaktion kann man mit einem Photometer messen. Ihre Intensität ist zu der Konzentration der gesuchten spezifischen Antikörper proportional. (■ Abb. 24.5).

3 chromogen: Farbstoff-bildend.



■ **Abb. 24.5** ELISA zum Nachweis spezifischer Antikörper

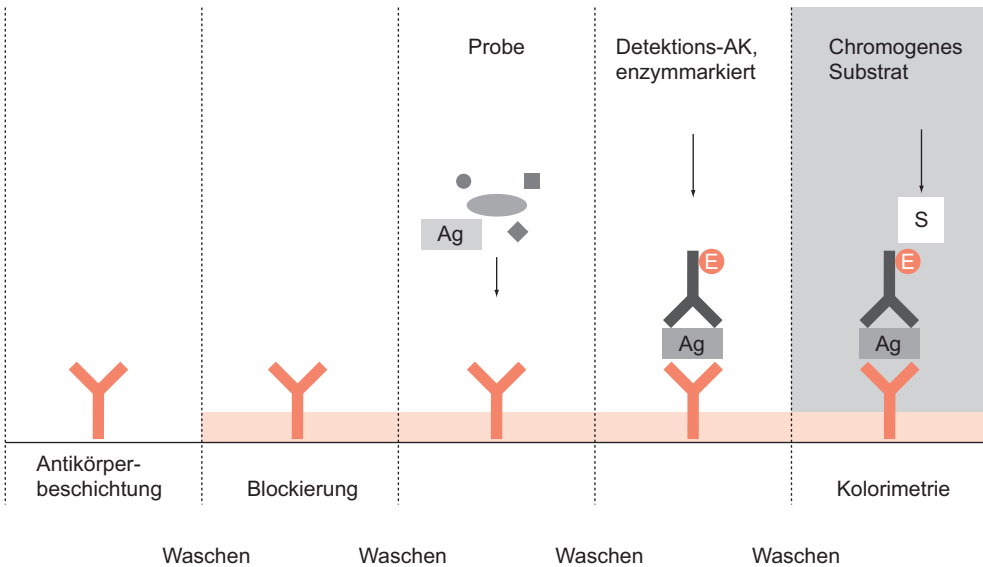
❓ **Frage:** Bei Verdacht auf eine frische Rötelninfektion bei einer Schwangeren kann man Röteln-spezifisches IgG und Röteln-spezifisches IgM messen, indem man verschiedene Detektionsreagenzien einsetzt: Anti-human-IgG-Antiseren oder Anti-human-IgM-Antiseren. Was bedeutet es für die Schwangere und das Kind, wenn der Test eine starke Röteln-spezifische IgG-Antwort erbringt? Antwort in ► Abschn. 6.2.

■ Sandwich-ELISA

Das Prinzip des Sandwich-ELISA ermöglicht die **Quantifizierung von** nahezu jedem löslichen **Antigen**. Um das Beispiel von oben fortzuführen, fragen wir nun, ob bei einem Allergiker die **Gesamt-IgE-Konzentration** im Serum erhöht ist. Sie kann mit einem Sandwich-ELISA beantwortet werden. Das IgE wird in diesem Test zum Antigen (■ Abb. 24.6).

Die Kavität wird mit einem IgE-spezifischen Fangantikörper beschichtet; freie

Bindungsstellen werden blockiert. Nach Zugabe der Serumprobe wird vorhandenes IgE gebunden, alles andere gewaschen. Mit einem Enzym-markierten Detektionsantikörper und einem chromogenen Substrat lässt sich die IgE-Bindung sichtbar machen. Eine Bedingung ist, dass Fangantikörper und enzymmarkierter Detektionsantikörper an verschiedene Epitope auf dem Antigen – in diesem Fall dem IgE – binden. Sonst kann das nicht funktionieren, da beide Antikörper gleichzeitig an das Antigen binden müssen, wie in ■ Abb. 24.6 deutlich wird. Im Vergleich zu einer Standardkurve, die man mit Verdünnungsreihen des gereinigten Antigens bekannter Konzentration erstellt, lässt sich die Konzentration des gesuchten Antigens bestimmen. Diese Technik wird auch für den Nachweis von Zytokinen eingesetzt, z. B. von IFN γ im Quantiferontest bei der Diagnose einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (► Abschn. 12.4.2).



■ Abb. 24.6 Sandwich-ELISA zum Antigennachweis

■ „ELISA“-Varianten mit anderen Nachweissystemen

Die Bezeichnung ELISA impliziert strenggenommen, dass zur Detektion eine Enzymreaktion genutzt wird. Doch lassen sich die Detektionsantikörper auch mit Fluorochromen markieren, per Chemilumineszenz oder auf andere Weise quantifizieren.

■ Multiplex-Systeme

Wenn man mit einer Probe gleichzeitig mehrere ELISAs durchführen kann, spart man Zeit und Probenmaterial. Häufig werden Suspensionsarrays eingesetzt; als typische Anwendung wird hier das *cytokine bead array* beschrieben. Als feste Phase dienen fluoreszierende Kügelchen (*Beads*) anstelle der Kavitäten einer Mikrotiterplatte. Das Besondere ist dabei, dass man für verschiedene Zytokine *Bead*-„Populationen“ mit unterschiedlicher Fluoreszenzintensität einsetzt (Fluoreszenz 1). An diese koppelt man jeweils spezifische Fangantikörper und mischt dann die beladenen *Beads* in einer Suspension. Diese wird nun mit der Probe inkubiert, so dass

die darin enthaltenen Zytokine jeweils an „ihre“ *Beads* binden. Die Bindung weist man mit einem Gemisch Zytokin-spezifischer Detektionsantikörper nach, welche mit einem weiteren Fluoreszenzfarbstoff markiert sind (Fluoreszenz 2). Mit einem Durchflusszytometer (► Abschn. 24.10) misst man nun auf jedem *Bead* beide Fluoreszenzintensitäten. Fluoreszenz 1 identifiziert die *Bead*-Population und damit das Zytokin, Fluoreszenz 2 reflektiert dessen Konzentration in der Probe. Mitgeführte Standardkurven mit Zytokinen bekannter Konzentration ermöglichen die Quantifizierung.

24.7 Affinitätschromatographie und Immunadsorption

Koppelt man spezifische Antikörper an ein Trägermaterial, kann man damit aufgrund der hohen Bindungsaffinität aus einer Lösung Antigene separieren. Bei der **Affinitätschromatographie** wird das Trägermaterial in eine Chromatographiesäule gefüllt, wo es von der

antigenhaltigen Lösung umflutet wird. Die Antigene werden spezifisch gebunden (adsorbiert) und können nach Verwerfen des Durchlaufs unter veränderten Bedingungen (z. B. pH-Wert) eluiert werden. Die Affinitätschromatographie ermöglicht bereits in einem Schritt eine starke Anreicherung der gewünschten Substanz (bei starker Abreicherung aller anderen). Das Adsorptionsprinzip der Affinitätschromatographie ist nicht auf Antigen-Antikörper-Reaktionen beschränkt. Eine wichtige Anwendung ist die Reinigung rekombinant hergestellter Proteine (► Abschn. 24.20.1). Diese können genetisch mit „Histidinschwänzen“ (His-tags) aus sechs Histidinresten versehen werden. His-tags binden mit hoher Affinität an Nickel, so dass sich die „getagten“ Proteine mit kommerziell erhältlichen Nickelsäulen affinitätschromatografisch isolieren lassen.

Auch therapeutische Anwendungen sind mittlerweile etabliert: Bei einer extrakorporalen **Immunadsorption** werden aus dem Patientenserum zum Beispiel Immunglobuline entfernt. Dazu verwendet man Säulen, die mit Anti-Human-Immunglobulin G beladen sind. Bei einer „Sitzung“ werden ca. 30 % aller IgG adsorbiert. Ein Beispiel findet sich in ► Abschn. 23.1.3.

24.8 Messung molekularer Interaktionen in Echtzeit

Mit der Oberflächen Plasmonen-Resonanzspektroskopie (*surface plasmon resonance spectroscopy*) lassen sich molekulare Interaktionen in Echtzeit messen. Das Verfahren eignet sich ausgezeichnet für die Bestimmung der Bindungseigenschaften von Antikörpern oder auch T-Zell-Rezeptoren. Ähnlich wie bei einem ELISA werden Antigene an eine feste Phase gekoppelt, in diesem Fall an einen Metallchip, der in einem Biosensor platziert wird. Biosensoren messen biologische Vorgänge mit physikochemischen Verfahren. Durch die Anlagerung von Molekülen an den Chip werden bei der Resonanzspektroskopie

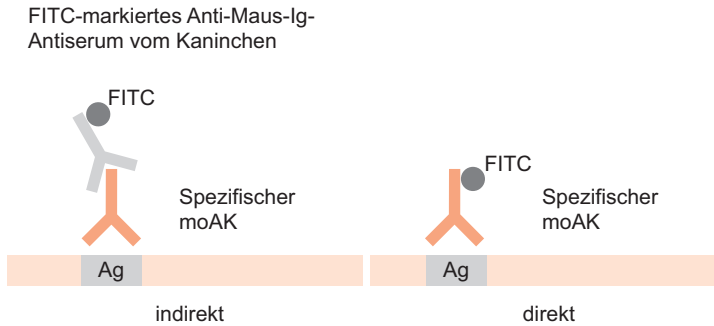
Absorption und Reflexionswinkel eines Lichtstrahls verändert. Anders als beim ELISA handelt es sich um ein kinetisches Verfahren, d. h., der Chip wird während der Echtzeitmessung von einer Pufferlösung überströmt. Setzt man dieser Lösung Antikörper zu, binden diese an das Antigen. Sobald man die Antikörperlösung wieder durch die reine Pufferlösung ersetzt, dissoziieren die Antikörper wieder. Aus den Messkurven lassen sich (unter anderem) Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeiten und daraus die Dissoziationskonstante bzw. Affinität der Antigen-Antikörper-Bindung ableiten. Eine weitere Methode zur Echtzeitmessung molekularer Interaktionen ist die Rasterkraftmikroskopie (► Abschn. 24.9).

24.9 Mikroskopische Techniken

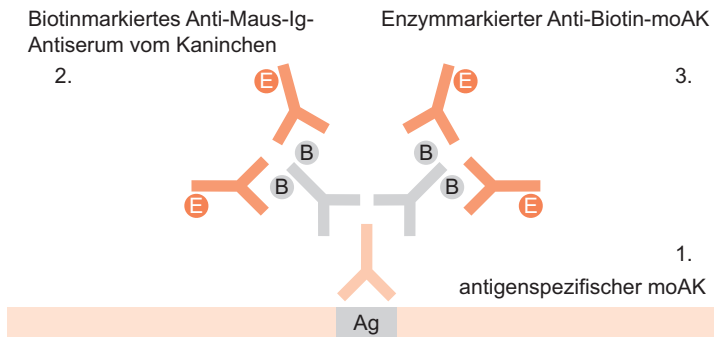
Die digitale Revolution beflügelt auch die Mikroskopie und erschließt ihr neue Dimensionen. Superresolutions-Mikroskope verschieben die Auflösungsgrenze der Lichtmikroskopie bis unter die Wellenlänge des sichtbaren Lichts. Laserscanning-Techniken, aber auch sensitive, hochauflösende digitale Kameras ermöglichen in Kombination mit Bildauswerte-Algorithmen die scharfe Abbildung, Objektivierung und Quantifizierung zahlreicher Parameter in Zellen und Geweben. Voraussetzung ist, dass die interessanten Moleküle und Strukturen sichtbar gemacht werden können. Hier liegt ein wichtiger Einsatzbereich für monoklonale Antikörper mit ihrer exquisiten Spezifität. Die Prinzipien der antikörperbasierten mikroskopischen Verfahren werden am Beispiel der Immunfluoreszenz-Mikroskopie beschrieben.

■ Immunfluoreszenz-Mikroskopie und Immunhistochemie

Mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern (polyklonale Immunglobuline oder monoklonale Antikörper) kann man im Gewebeschnitt mit einem Fluoreszenzmikroskops antigene Strukturen nachweisen (■ Abb. 24.7). Die Qualität



■ Abb. 24.7 Immunfluoreszenzfärbung zum Nachweis von Antigenen (FITC: Fluoresceinisothiocyanat)



■ Abb. 24.8 Enzymimmunhistologische Färbung mit Verstärkereffekt. B: Biotin; E: Enzym

der Bildanalyse lässt sich durch Verwendung eines konfokalen Laserscanning-Mikroskops und den Möglichkeiten digitaler Auswertelgorithmen entscheidend verbessern. Werden die Antikörper statt mit Fluorochromen, wie z. B. **Fluoresceinisothiozyanat (FITC)**, mit Enzymen, z. B. **Peroxidase**, markiert, gelingt der Antigennachweis über die Substratbindung und Farbreaktion. Die Empfindlichkeit der Methode lässt sich trickreich erhöhen (■ Abb. 24.8).

■ Lebendzell-Mikroskopie

Besonders aufschlussreich ist die Langzeitbeobachtung lebender Zellen (*live cell*

imaging). Diese lassen sich mit fluoreszierenden Lebendfarbstoffen markieren und verfolgen. Oder man versieht sie gentechnisch mit fluoreszierenden Proteinen (Beispiel: *green fluorescent protein*, GFP), so dass sie entweder ständig leuchten oder dies nur im Zusammenhang mit interessanten Funktionen tun, z. B. immer dann, wenn sie ein bestimmtes Zytokinen exprimieren (**Zytokin-Reporterzellen**). Es gibt auch Fluoreszenzfarbstoffe, die in lebenden Zellen Änderungen der intrazellulären Kalzium-Konzentration oder des pH anzeigen. Den Möglichkeiten scheinen kaum Grenzen gesetzt zu sein.

■ High-Content-Analysesysteme

In *High-Content-Analysesystemen* werden verschiedene Aspekte auf einer mikroskopischen Plattform kombiniert, darunter

- Parallele Beobachtung zahlreicher Proben in Mikrotiterplatten (*multiplexing*)
- Beobachtung über einen längeren Zeitraum
- Beobachtung mit hochauflösenden digitalen Kameras
- Automatische Bestimmung zahlreicher Parameter mit Bildauswerte-Algorithmen

■ Rasterkraftmikroskopie

Die Rasterkraftmikroskopie (*atomic force microscopy*, AFM) arbeitet nicht mit Licht, sondern mit der Anziehungskraft zwischen dem Objekt und einer äußerst feinen Messnadel, die an einer Blattfeder befestigt ist. Das Gerät rastert die Oberfläche mit der Nadel ab, und deren Ablenkung durch die winzigen Anziehungs- oder Abstoßungskräfte wird präzise gemessen. Die Auflösung der Rasterkraftmikroskopie liegt zwischen 0,1 und 10 nm und ermöglicht die Darstellung einzelner Moleküle! Bindet man einen Antikörper kovalent an die Messnadel, kann man die Kräfte, die bei seiner Wechselwirkung mit einem Antigen wirken, direkt messen.

24.10 Durchflusszytometrie

Um die **Analyse von Einzelzellen** (oder anderen **Partikeln**) in großer Auflösung mit hohem Durchsatz zu ermöglichen, wurden **FACS-(fluorescence activated cell sorter)-**Maschinen entwickelt. Zahlreiche Parameter lassen sich mit dieser Technik innerhalb von Minuten auf Millionen Zellen quantifizieren. Relevante Parameter sind beispielsweise die Zellgröße und -granularität, die Ausstattung mit Oberflächenrezeptoren und intrazellulären Molekülen (Phänotypisierung), die verschiedenen Formen des Zelltds sowie zelluläre Funktionen wie die Produktion von Sauerstoffmediatoren oder die Phagozytose. Man unterscheidet reine Analysegeräte von

Sortern, mit denen sich die analysierten Zellpopulationen auch separieren und lebend für weitere Untersuchungen gewinnen lassen. Um die Messung oder Zellsortierung im FACS zu ermöglichen, müssen die gewünschten Zellstrukturen mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert werden. Dies gelingt elegant mit spezifischen Antikörpern, an welche Fluoreszenzfarbstoffe gekoppelt werden. Für jeden Parameter benötigt man ein eigenes Fluorochrom.

Praktisch geht man wie folgt vor: Die Zellen werden in Suspension mit den fluoreszenzmarkierten Antikörpern inkubiert, ungebundene Antikörper durch „Waschen“ (Abzentrifugieren des Überstandes im Probefläschchen) entfernt und die Zellen mit Puffer resuspendiert. Danach wird die Zellsuspension in das Durchflusszytometer gesaugt. Dieses besteht funktional aus drei Elementen: Fluidik, Optik und Elektronik. **Fluidik:** Die Zellen werden in einem Flüssigkeitsstrom vereinzelt und rasend schnell durch Laserstrahlen geführt. **Optik:** Größe und Granularität der Zellen beeinflussen die Vorwärts- und Seitwärtsstreuung des Laserlichtes, die zu Photodetektoren geleitet werden. Zellen des peripheren Blutes lassen sich so in Populationen einteilen (■ Abb. 24.9a), weil sich Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten in diesen Eigenschaften unterscheiden.

Sind die Zellen mit Fluorochromen markiert, werden diese durch Laserlicht passender Wellenlänge angeregt, und das emittierte Licht wird zu den Photodetektoren gelenkt. Mehrere Laser und ein System aus Spiegeln und optischen Filtern ermöglichen bei jeder Zelle die Messung von etwa 20 mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen markierten Molekülen. **Elektronik:** Photodetektoren messen die Fluoreszenzintensitäten bei jeder einzelnen Zelle, und alle Ergebnisse werden „tabellarisch“ in einer Datenbank gespeichert. Mit computergestützten Analyse- und Visualisierungsprotokollen können diese Daten unter verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet werden. Zellpopulationen lassen sich elektronisch eingrenzen (*gating*) und in ihren weiteren Eigenschaften separat analysieren.

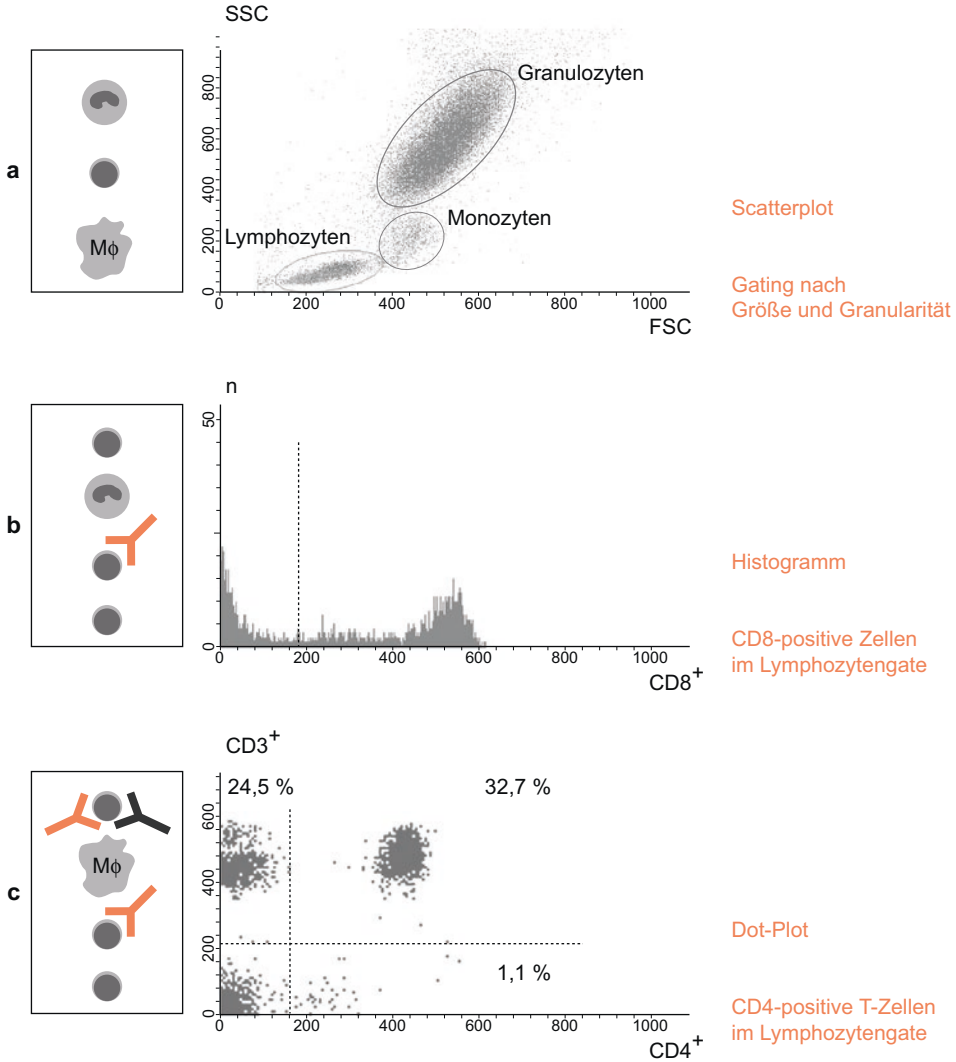


Abb. 24.9 Analyse von Immunzellen im Durchflusszytometer (FACS). Die zu analysierenden Zellen werden einzeln an einem Laserstrahl vorbeigeführt (linke Bildausschnitte). **a** Im peripheren Blut lassen sich Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten ohne Markierung bereits durch ihre unterschiedliche Größe (*forward scattering*, FSC) und Granularität (*side scattering*, SSC) unterscheiden. Die Zellpopulationen werden elektronisch eingegrenzt (*gating*). **b** Die Markierung mit einem monoklonalen Antikörper gegen CD8 erlaubt die Bestimmung des Anteils von CD8⁺-T-Zellen im Lymphozyten-Gate, d. h. Monozyten und Granulozyten werden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. Die stark fluoreszierenden Zellen sind erfahrungsgemäß T-Zellen, die schwach CD8-exprimierenden Zellen sind NK-Zellen. **c** Mittels Zweifarbenfluoreszenz lassen sich auf Einzelzelebene zum Beispiel auch die Anteile von T-Helferzellen (CD3⁺CD4⁺) innerhalb einer Lymphozytenpopulation bestimmen (hier: 32,7 %)

■ Abb. 24.9 zeigt eine solche Analyse am Beispiel der in Teilabb. a eingegrenzten Lymphozyten. Mit einem FITC-markierten Anti-CD8-Antikörper lässt sich in einer Histogrammdarstellung (■ Abb. 24.9b) die **Prozentzahl** CD8-positiver T-Zellen im „Lymphozytengate“ ermitteln. Würden stattdessen Anti-CD3-Antikörper eingesetzt, erhielte man den prozentualen Anteil der T-Zellen unter den Lymphozyten. Die besondere Stärke der Technik liegt in der Möglichkeit der **Mehr-fachfluoreszenz-Messung**. ■ Abb. 24.9c zeigt ein einfaches Beispiel mit zwei Parametern, CD3 und CD4, mit denen sich CD4-positive T-Helferzellen von anderen T-Zellen und von Nicht-T-Zellen abgrenzen lassen (jeweils in Prozenten angegeben). Dies setzt voraus, dass die Fluorochrome, mit denen die Antikörper markiert wurden, Licht verschiedener Emissionswellenlängen emittieren und dadurch unterscheidbar sind.

Das Ergebnis der Durchflusszytometrie sind relative Zellzahlen (Prozente). Man kann die **Absolutzahl** der Zellpopulationen pro Liter Blut ermitteln, wenn man zusätzlich in einer Zählkammer oder mittels Hämocounter die absoluten Leukozyten- und Lymphozytenzahlen im Vollblut bestimmt hat. Alternativ setzt man dem Blut eine bekannte Anzahl von

Eichpartikeln zu (*true count beads*), die sich im FACS von den Zellen abgrenzen lassen. Die Normwerte der Blutzellen finden sich in ■ Tab. 24.1.

Die überragende Bedeutung der Durchflusszytometrie ergibt sich aus der Möglichkeit, auf Einzelzellebene verschiedenste Fragen zu beantworten, z. B. welcher Anteil der T-Zellen aktiviert ist (CD3⁺CD25⁺ oder CD3⁺CD69⁺) oder in welchem Verhältnis naive oder Memoryzellen zueinander stehen (CD3⁺CD45RA⁺ vs. CD3⁺CD45RO⁺). Möchte man wissen, wie viele Monozyten in einer Probe IL10 produzieren (CD14⁺ i. c. IL10), oder welcher Anteil der T-Zellen den Transkriptionsfaktor GATA3 exprimieren (T_H2-Zellen), müssen die Zellmembranen permeabilisiert werden, damit die markierten Antikörper in die Zelle gelangen können.

Die Einführung dieser Technik war ein Meilenstein in der Geschichte der Immunologie. Die Durchflusszytometrie wird auch in vielen anderen Disziplinen eingesetzt, und ihre Möglichkeiten werden ständig erweitert. Grenzen setzt die Anzahl unterscheidbarer Fluorochrome. Mit der **Massenzytometrie** (*cytometry by time of flight*, CyTOF), der Kopplung der Durchflusszytometrie mit Massenspektrometrie, lässt sich die Zahl

■ Tab. 24.1 Zahlen der Blutzellen beim Erwachsenen, Normwerte		
	GPT l ⁻¹	Anzahl pro µl
Leukozyten	4,50–11,00	4500–11.000
Neutrophile	1,80–8,00	1800–8000
Eosinophile	0,05–0,45	50–450
Basophile	0,00–0,20	0–200
Monozyten	0,10–0,80	100–800
Lymphozyten	1,00–4,80	1000–4800
T-Zellen (CD3 ⁺)	0,80–2,50	800–2500
B-Zellen (CD19 ⁺ oder CD20 ⁺)	0,20–0,30	200–300
NK-Zellen (CD16 ⁺ CD56 ⁺ CD3 ⁺)	0,10–0,50	100–500
T-Helferzellen (CD4 ⁺ CD3 ⁺)	0,50–1,60	500–1600
CTLs (CD8 ⁺ CD3 ⁺)	0,30–0,90	300–900

der Parameter, die auf Einzelzellen gleichzeitig erfasst werden können, weiter erhöhen. Anstelle von Fluoreszenzfarbstoffen werden die Antikörper dafür mit Schwermetallionen markiert, welche sich massenspektrometrisch klar unterscheiden lassen. Deren Menge reflektiert dann die Zahl der von den Antikörpern gebundenen Zielmoleküle und wird bei jeder Zelle massenspektrometrisch quantifiziert. Da die Zellen dafür zerstört werden müssen, ist eine Zellsortierung mit dieser Technik nicht möglich.

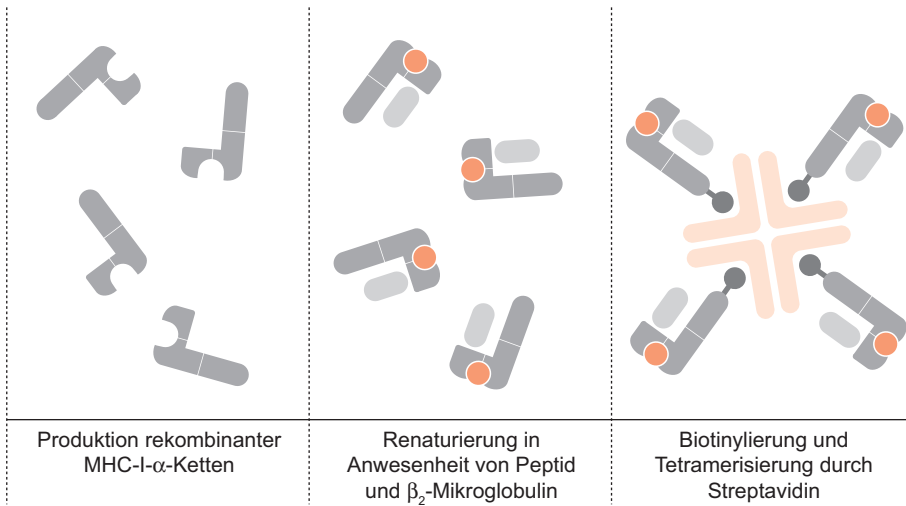
24.11 Zellseparation mit antikörperbeladenen, magnetischen Partikeln

Zellpopulationen lassen sich auch mit magnetischen Partikeln isolieren. Ein Beispiel: Werden Anti-CD19- oder Anti-CD20-Antikörper an magnetische Partikel (*Beads*) gekoppelt und zu einer Zellsuspension gegeben, binden die *Beads* an alle B-Zellen. Nach Inkubation wird ein starker Magnet an das Röhrchen gehalten. Während das Röhrchen eluiert wird, bleiben die selektierten B-Zellen an der Gefäßwand fixiert. Nach Entfernung des Magneten werden die markierten Zellen eluiert und gewaschen. Sie leben und stehen für Analysen und Funktionstest zur Verfügung. Allerdings können die Antikörper, die für die Positivselektion der Zellen eingesetzt werden, diese möglicherweise funktionell beeinflussen. Falls dies stört, kann man Zellsubpopulationen auch durch Negativselektion gewinnen, d. h., man markiert alle Zellen, die man nicht braucht, mit antikörperbeladenen *Beads*, so dass sie durch den Magneten zurückgehalten werden. Damit ist sichergestellt, dass die negativ selektierten Zellen, die untersucht werden sollen, keine Signale durch Antikörperbindung an ihre Rezeptoren erhalten. Oft muss man dafür viele verschiedene Antikörper einsetzen, um alle anderen Populationen mittels Magneten aus der Zellsuspension zu entfernen.

Die Magnet-Zellseparation ist besonders schonend und ermöglicht die Gewinnung großer Zellzahlen, wie sie für den therapeutischen Transfer benötigt werden. Die Methode kann mit durchflusszytometrischer Zellsortierung kombiniert werden, um spezielle Zellpopulationen zu isolieren.

24.12 Tetramer-Technologie

Wie kann man die Lymphozyten zählen, die spezifisch für ein bestimmtes Antigen sind? Bei **B-Zellen** ist dies recht einfach möglich, indem man an das Antigen einen Fluoreszenzfarbstoff koppelt. Dieses Reagenz bindet an die BCRs der spezifischen B-Zellen, welche nun durchflusszytometrisch quantifiziert werden können. Dagegen stellt die Quantifizierung **antigenspezifischer T-Zellen** eine besondere Herausforderung dar, da diese ja ihr antigenes Peptid epitop nur im Komplex mit MHC binden. Nehmen wir als Beispiel die Quantifizierung von CD8⁺-T-Zellen, welche ein Epitop des Cytomegalievirus (CMV) im Kontext mit dem MHC-Allel HLA-A2 erkennen. Um diese zu identifizieren, benötigt man zunächst lösliche, trimolekulare Komplexe, bestehend aus einer HLA-A2- α -Kette, β_2 -Mikroglobulin und dem antigenen Peptid. Gentechnisch modifizierte HLA-A2- α -Ketten ohne Transmembrandomäne und β_2 -Mikroglobulin werden rekombinant hergestellt und lassen sich in Anwesenheit von Peptiden mit passenden Ankeraminosäuren (► Abschn. 2.2) zu solchen Komplexen renaturieren. Leider ist die Affinität der spezifischen TCRs zu ihren MHC/Peptid-Komplexen zu niedrig für eine stabile messbare Bindung. Um ein brauchbares Reagenz zu erhalten, müssen die MHC/Peptid-Komplexe multimerisiert werden. Dies gelingt durch folgenden Trick: Gentechnisch wird an die MHC- α -Kette eine Erkennungssequenz für das Enzym BirA angefügt, welches die kovalente Bindung von Biotin katalysiert. Vier biotinylierte HLA-A2/Peptid-Komplexe können dann mit



■ **Abb. 24.10** Herstellung tetramerer MHC-I-Peptid-Komplexe als Reagenzien für den Nachweis antigenspezifischer T-Zellen

hoher Affinität an das tetravalente Molekül Streptavidin binden, das vorher mit einem Fluorochrom markiert wurde. Mit diesen Tetrameren, bestehend aus vier HLA-A2- α -Ketten, vier β_2 -Mikroglobulinmolekülen, vier Peptiden, einem Streptavidin-Tetramer und vielen Fluorochrommolekülen, lassen sich antigenspezifische T-Zellen zum Beispiel im FACS-Gerät leicht nachweisen (■ Abb. 24.10). Man kann solche Tetramere inzwischen kommerziell erhalten oder auch maßschneidern lassen. Diese Technologie führte zu erstaunlichen Erkenntnissen über die Häufigkeiten antigenspezifischer T-Zellen. Ein Beispiel findet sich in ► Abschn. 8.2.

24.13 Eli-spot

Der Spot-ELISA ist ein modifizierter Sandwich-ELISA (■ Abb. 24.6) zur Quantifizierung von Zellen, welche eine bestimmte Substanz sezernieren. Nehmen wir als Beispiel einen IFN γ -ELI-SPOT, der häufig als Alternative zu einem Zytotoxizitätstest (► Abschn. 24.16) zum Einsatz kommt, wenn es darum geht,

antigenspezifische CTLs zu quantifizieren. CTLs, und natürlich auch T_H1-Zellen, sezernieren nach Aktivierung IFN γ . Zunächst werden Anti-IFN γ -Fangantikörper an die Kavitäten einer Mikrotiterplatte gekoppelt. Danach wird eine Suspension lebender Zellen hineingegeben, in der sich die gesuchten CTLs befinden. Diese werden nun zur Zytokinsekretion stimuliert, z. B. mit antigengepulsten APCs, und mehrere Stunden inkubiert. Sezernieren sie IFN γ in das Kulturmedium, erreicht das Zytokin in unmittelbarer Zellnähe hohe Konzentrationen und wird dort von den Fangantikörpern gebunden. Am Ende der Kulturperiode werden alle Zellen durch Waschen entfernt. Wie beim Sandwich-ELISA folgt nun die Inkubation mit einem enzymgekoppelten Detektionsantikörper, der gegen ein anderes Epitop auf dem IFN γ gerichtet sein muss als der Fangantikörper. Die Bindung der Detektionsantikörper wird durch ein chromogenes Substrat sichtbar gemacht. Im Unterschied zum ELISA ist dieses Substrat jedoch unlöslich und schlägt sich als farbiger Punkt an den Stellen nieder, wo Zellen IFN γ produziert haben. Diese Punkte (*spots*)

werden ausgezählt und in Beziehung zur Zahl der ursprünglich eingesetzten Zellen gesetzt. Der Durchmesser der Punkte vermittelt einen Eindruck von der sezernierten Zytokinmenge.

24.14 Messung der Zellproliferation oder Zytokinproduktion

Für das adaptive Immunsystem ist charakteristisch, dass B- und T-Lymphozyten als Antwort auf einen antigenen Reiz klonal expandieren. Deshalb ist die Messung der Zellteilung für immunologische Fragestellungen von besonderer Aussagekraft. Dafür gibt es verschiedene Verfahren.

Ein Maß für die DNA-Synthese ist der **Einkbau von Thymidin** in die DNA. Dafür werden Zellen in Mikrotiterplatten stimuliert und für eine bestimmte Zeit mit tritiertem Thymidin (^3H -Thymidin) inkubiert. Alle Zellen, die sich teilen, müssen ihre DNA verdoppeln. Dabei bauen sie auch das radioaktive ^3H -Thymidin ein. Nach einer definierten Markierungszeit werden die Zellen durch Zugabe von Wasser lysiert und der Debris mit einer Pumpe durch ein Glasfaserfilter abgesaugt. Die langen DNA-Moleküle werden auf dem Filter zurückgehalten, ungebundenes ^3H -Thymidin dagegen nicht. Nach Trocknung der Filter und Aufbringen einer Szintillationsflüssigkeit kann man die β -Strahlung des DNA-gebundenen Tritiums mit einem Szintillationsmessgerät quantifizieren. Sie ist ein Maß für die Zellteilung. Eine nicht-radioaktive Alternative ist der Einsatz von **5-Bromo-2'-Desoxyuridin (BrdU)**, welches anstelle von Thymidin in die DNA eingebaut wird. Mit spezifischen Antikörpern kann das eingebaute BrdU nach Permeabilisierung der Zellen markiert und mit einem ELISA-Verfahren gemessen werden. Alternativ lassen sich BrdU-positive Zellen mit dem Durchflusszytometer zählen.

Mit standardisierten Stimuli finden solche Tests als **Lymphozytentransformationstest (LTT)** diagnostische Verwendung. Eingesetzt werden z. B. das Mitogen Phytohämagglutinin

(PHA)⁴ sowie der mAK Anti-CD3. Da diese Agenzien die T-Zellen unabhängig von ihrer Antigen-spezifität aktivieren, ist dieser Test ein Maß für die allgemeine T-Zell-Reaktivität.

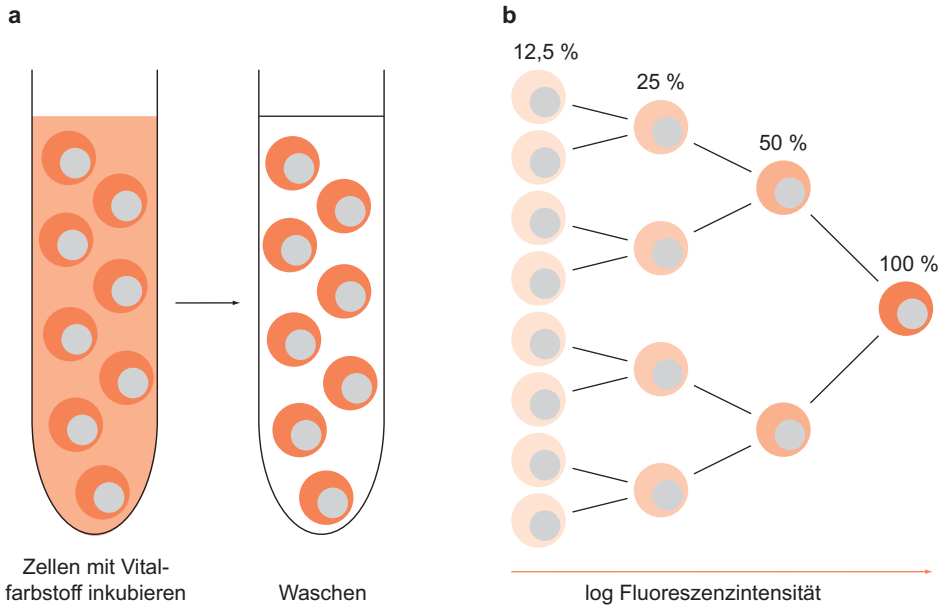
Messung der Zellteilung auf Einzelzellebene ermöglicht die Durchflusszytometrie (► Abschn. 24.10). Dafür werden die Zellen vor Stimulation mit einem fluoreszierenden Vitalfarbstoff inkubiert, der sich im Zytoplasma verteilt, und dann gewaschen. Bewährt hat sich hier z. B. **CFSE** (5,6-Carboxyfluorescein-diacetat-succinimidylester). Es folgt die der Fragestellung angepasste Stimulation. Bei jeder Zellteilung wird das CFSE auf die beiden Tochterzellen aufgeteilt, und die zelluläre Fluoreszenzintensität halbiert sich (■ Abb. 24.11). Durch eine durchflusszytometrische Analyse lässt sich bei jeder Zelle die Zahl ihrer vorausgegangenen Teilungen ermitteln. Durch Kombination mit anderen Markern kann man weitere Fragen beantworten, zum Beispiel: Welche Zelltypen teilen sich? Wie häufig teilen sie sich? Ist die Expression bestimmter Eigenschaften, z. B. Oberflächenmoleküle oder Zytokine, an eine Zellteilung gekoppelt?

Nach der Stimulation der T-Zellen können auch die produzierten Zytokine gemessen werden, was Auskunft über die Qualität der Immunreaktion geben kann. In der Tuberkulosedagnostik ersetzt die Messung von sezerniertem IFN γ inzwischen den traditionellen Tuberkulintest (Hauttest).

24.15 Phagozytostest und oxidativer Burst

Eine einfache Methode zur Analyse der zellulären **Phagozytosekapazität** nutzt die Durchflusszytometrie. Die Zellsuspension, z. B. Vollblut, wird mit opsonierten, fluoreszenzmarkierten *Escherichia coli*-Bakterien bei

4 Ein Mitogen induziert Mitosen, also Zellteilungen. Phytohämagglutinin ist ein Lektin aus der Gartenbohne (*Phaseolus vulgaris*).



■ **Abb. 24.11 Messung der Zellteilung.** a Markierung der Zellen mit einem fluoreszierenden Vitalfarbstoff, z. B. mit CFSE. b Bei jeder Zellteilung wird der Farbstoff auf beide Tochterzellen verteilt. Die Fluoreszenzintensität der Zellen halbiert sich (Auswertung im Durchflusszytometer wie in ■ Abb. 24.9b)

37 °C inkubiert, gewaschen und im FACS-Gerät analysiert. Die Histogrammauswertung (Prinzip dargestellt in ■ Abb. 24.9b) liefert die Zahl der Phagozyten, die markierte Bakterien internalisiert haben. Um sicherzustellen, dass nur phagozytierte Bakterien und nicht etwa außen gebundene zur Fluoreszenzintensität der Zelle beitragen, wird die extrazelluläre Fluoreszenz mit einer Quenchinglösung gedämpft. Die Auswertung ist separat in verschiedenen Zellpopulationen möglich, z. B. Monozyten oder Neutrophilen ■ Abb. 24.9a. In der Regel phagozytieren 95–98 % aller Neutrophilen, womit der *stand-by*-Modus der Zellen des angeborenen Immunsystems deutlich dokumentiert wird.

Auch Effektormechanismen der **intra-zellulären Abtötung** können quantifiziert werden. Hier soll nur die Messung der Fähigkeit von Zellen, nach *in vitro*-Stimulation Sauerstoffradikale zu bilden, erwähnt

werden. LPS oder Bakterien aktivieren die NADPH-Oxidase. Die freigesetzten Sauerstoffspezies, wie das Superoxid anion O_2^- , regen Luminol zur **Chemolumineszenz** an, die in einem Luminometer gemessen werden kann. Die Sauerstoffradikalproduktion kann auch durchflusszytometrisch bestimmt werden. Dazu nutzt man ein fluorogenes Substrat wie Dihydrorhodamin 123, das in die Zellen diffundiert und nach Oxidation grün fluoresziert. Die Fluoreszenzintensität ist der Enzymaktivität der NADPH-Oxidase proportional und lässt sich durch „gating“ auf Monozyten bzw. Neutrophile beziehen (■ Abb. 24.9a).

24.16 Zytotoxizitätstests

Um die zytotoxische Aktivität von NK-Zellen oder CTLs zu messen, inkubiert man sie mit ihren „Opfern“, den sogenannten Zielzellen,

und misst deren Zelltod. Dazu werden die Zielzellen vorher markiert. Beim traditionellen **Chromfreisetzungstest** erfolgt dies mit einer Lösung aus radioaktivem Chromsalz ($^{51}\text{CrO}_4$). Die Zielzellen nehmen das Chrom in ihr Zytoplasma auf und werden danach mit den zytotoxischen Zellen konfrontiert. Kommt es zur Zelllyse, wird das radioaktive Chrom in den Kulturüberstand freigesetzt und kann dort hoch sensitiv gemessen werden.

Radioaktive Methoden werden zunehmend durch nicht-radioaktive Alternativen ersetzt. Eine Möglichkeit bietet die Messung der Enzymaktivität der Laktatdehydrogenase (**LDH**), die aus dem Zytoplasma sterbender Zellen in den Kulturüberstand gelangt; allerdings auch bei sterbenden „Mördern“ (Killerzellen).

Alternativ können die potenziellen Opfer auch mit einem membrangängigen fluoreszierenden Vitalfarbstoff markiert werden. Sie lassen sich dann im **Durchflusszytometer** von den zytotoxischen Zellen unterscheiden. Ihren Tod diagnostiziert man mithilfe eines zweiten Farbstoffs, der nur dann in die Zellen eindringt, wenn ihre Membran durch die zytotoxischen Zellen permeabilisiert ist. Das Prinzip ähnelt dem der serologischen HLA-Typisierung (► Abschn. 24.17). Die Quantifizierung überlebender und toter Zielzellen erfolgt durchflusszytometrisch.

24.17 HLA-Typisierung

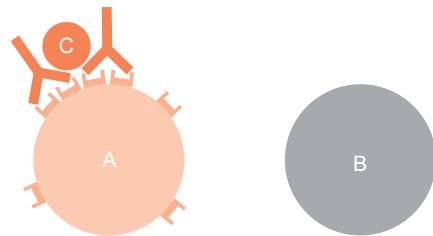
Individuen einer Spezies unterscheiden sich in ihrem Besitz an MHC-Molekülen auf den Zellen. Beim Menschen heißen diese **human leukocyte antigens** (HLAs), da sie zuerst auf Leukozyten identifiziert wurden. Jeder Mensch besitzt maximal zwölf verschiedene HLA-Antigene: sechs HLA-Klasse-I-Antigene und sechs HLA-Klasse-II-Antigene (■ Abb. 2.3). Deren Kenntnis ist für die Suche geeigneter Spenderorgane für eine Transplantation wichtig.

Die Prinzipien der HLA-Typisierung gründen auf der Bindung spezifischer Antiseren an HLA-Allele (serologische Typisierung) und auf

der Analyse der HLA-kodierenden DNA-Sequenzen. Für letzteres werden PCR-Systeme und zunehmend häufig die vollständige DNA-Sequenzierung der HLA-Loci eingesetzt.

Die serologische Typisierung nutzt viele spezifische Antiseren (z. B. von Müttern, die gegen väterliche HLA-Merkmale ihrer Kinder immunisiert sind) und beruht darauf, dass IgG-Moleküle mithilfe des Komplementsystems Zellen lysieren können, auf denen sie ein Epitop spezifisch binden (■ Abb. 24.12). Dabei macht man sich zunutze, dass lebende und tote Zellen mit Farbstoffen zu unterscheiden sind. Für die Analyse werden B-Zellen aus dem Blut angereichert, denn sie exprimieren sowohl MHC-I- als auch MHC-II-Moleküle in hoher Dichte. Sie werden mit den Antiseren inkubiert. Danach wird Kaninchenkomplement hinzugegeben, und der Totfarbstoff Ethidiumbromid (rot) sowie der Lebendfarbstoff Acridinorange (grün) werden zugesetzt. Wo Antikörper aus den HLA-spezifischen Antiseren binden konnten, fluoreszieren die Kulturen rot, wo dies nicht der Fall war, grün.

❓ Frage: Warum verwendet man bei HLA-Typisierungen Kaninchenserum als Komplementquelle? Antwort in ► Abschn. 1.3.5 und ■ Abb. 5.1.



■ Abb. 24.12 Serologische HLA-Typisierung am Beispiel von HLA-B27. Nach Inkubation mit HLA-B27-spezifischen Antiserum und Komplement färbt Ethidiumbromid die lysierten Zellen von Patient A rot, der HLA-B27 auf seinen B-Zellen exprimiert. Der Lebendfarbstoff Acridinorange färbt die DNA der HLA-B27-negativen Zellen von Patient B grün (hier nicht gezeigt), da sie Antikörper- und Komplementzugabe überlebt haben

Allerding erlaubt selbst eine Vielzahl von Antisera nur eine orientierende Typisierung, die für den Aufbau von weltweiten Knochenmarkspenderdateien genutzt wird. Gesunde können sich typisieren und die Daten in solche Dateien einfließen lassen. Damit erklären sie sich bereit, im Eventualfall Knochenmarkstammzellen zu spenden, um einem Patienten mit Leukämie oder Immundefekt das Leben zu retten. Die behandelnden Ärzte suchen in diesen Dateien nach passenden Spendern, deren HLA-Antigenbesatz mit dem des Patienten identisch ist. Weltweit gibt es über 30 Mio. erfasste potenzielle Knochenmarkspender. Dennoch ist wegen des großen Polymorphismus nicht immer ein passender darunter.

Vor einer Knochenmarkspende werden Spender und Empfänger mit sequenzbasierten Verfahren genau typisiert.

24.18 Hybridisierungstechnologien

Hybridisierungstechniken betreffen die Analyse von Nukleinsäuren und beruhen auf der spezifischen Bindung zwischen Adenin und Thymin (bzw. Uracil) einerseits und Guanin und Cytosin andererseits. DNA- bzw. RNA-Abschnitte hybridisieren miteinander, d. h. binden aneinander, wenn ihre Sequenzen komplementär zueinander sind. Die Hybridisierung ist reversibel, sie wird zum Beispiel bei Temperaturerhöhung wieder aufgeschmolzen. Diese sequenzspezifische, reversible Bindung von Nukleinsäuren lässt sich für verschiedenste Fragestellungen und Anwendungen nutzen.

24.18.1 PCR

Die **Polymerase-Kettenreaktion** (*polymerase chain reaction*, PCR) gehört zur täglichen Laborarbeit. Mit dieser Technik kann man bestimmte DNA-Sequenzen dramatisch vermehren und deshalb Spuren von DNA im Ausgangsmaterial nachweisen. Mit der

single-cell-PCR gelingt es tatsächlich, die Genausstattung einzelner Zellen zu analysieren. Die PCR ist auch die Methode der Wahl, wenn es gilt, bestimmte Sequenzen für eine Genklonierung anzureichern. Man benötigt:

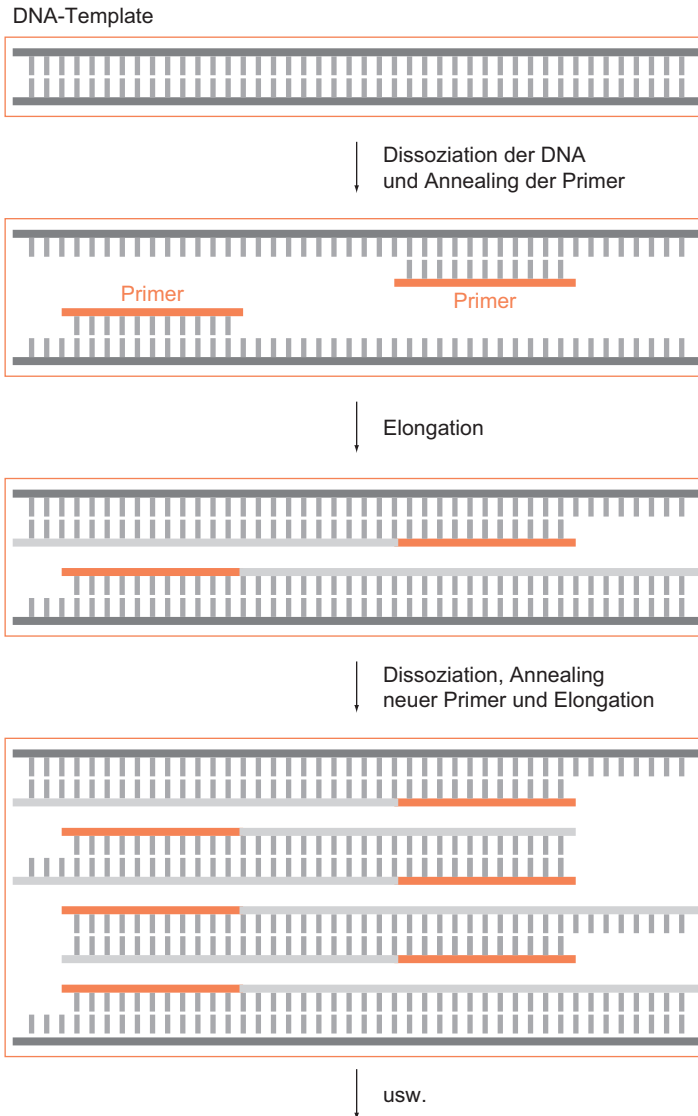
1. die zu prüfende DNA-Präparation, die möglicherweise die gesuchte Sequenz enthält (**template**),
2. zwei kurze synthetische DNA-Fragmente (**Primer**), deren Sequenzen so gewählt werden, dass sie spezifisch mit den beiden Enden des relevanten DNA-Abschnitts hybridisieren können,
3. eine **DNA-Polymerase** und
4. einzelne **Desoxyribonukleotide** (dNTP).

Durch zyklische Variation der Reaktionstemperatur in einem Thermocycler induziert man nacheinander folgende Vorgänge:

1. Dissoziation (94 °C): Sämtliche DNA-Doppelstränge werden aufgeschmolzen, es entstehen DNA-Einzelstränge.
2. Annealing (ca. 40–60 °C, je nach Primereigenschaften): Die Primer hybridisieren mit ihren komplementären Sequenzen auf den DNA-Strängen.
3. Elongation (72 °C): Die Polymerase fügt die passenden Nukleotide an die 3'-Enden der Primer an. Man setzt praktischerweise DNA-Polymerasen von Bakterien ein, die in heißen Schwefelquellen gedeihen und deshalb besonders hitzeresistente Enzyme entwickelt haben, z. B. Taq und Pfu, die Polymerasen von *Thermus aquaticus* bzw. von *Pyrococcus furiosus*.

Danach beginnt ein neuer Zyklus: Dissoziation, Annealing, Elongation usw. (■ Abb. 24.13).

Unter optimalen Reaktionsbedingungen verdoppelt sich am Anfang die Zahl der DNA-Fragmente mit der gesuchten Sequenz bei jedem Zyklus. Wenn einzelne Reaktionsprodukte verbraucht werden, geht die PCR vom „exponentiellen Amplifikationsbereich“ der Reaktion allmählich in eine Plateauphase über; die Reaktion kommt zum Ende. Nach Elektrophorese der PCR-Reaktionsprodukte in einem Agarosegel stellen sich die amplifizierten



■ **Abb. 24.13** Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

DNA-Fragmente nach Zugabe eines in die DNA interkalierenden Fluoreszenzfarbstoffs als scharfe Bande im Gel dar. Ihre Größe kann man durch Vergleich mit parallel aufgetrennten DNA-Standards bekannter Länge abschätzen.

Die Anwendungsmöglichkeiten der PCR erscheinen unbegrenzt. Beispiele sind der

Nachweis bestimmter MHC-Allele bei der HLA-Typisierung, die Detektion geringster Bakterienkontaminationen in Nahrungsmitteln oder im Patientenblut, die Amplifikation von Genen zur Klonierung in einen Expressionsvektor und die Erstellung eines genetischen Fingerabdrucks.

24.18.2 RT-PCR

Möchte man die PCR zur Analyse der Gentranskription, d. h. zum Nachweis bestimmter **RNA**-Sequenzen einsetzen, muss man die isolierte RNA zunächst in DNA umschreiben. Dies gelingt mit dem Enzym **Reverse Transkriptase (RT)** in Gegenwart von Primern. Reverse Transkriptasen sind Enzyme von Retroviren, die damit ihre RNA zur Integration in das Wirtsgenom in DNA umschreiben. Die bei der reversen Transkription entstehenden DNA-Fragmente sind zur RNA komplementär (*complementary DNA*, **cDNA**). Diese bilden jetzt das *template* für eine klassische PCR-Reaktion. Ein typisches Anwendungsbeispiel aus der Immunologie ist der Nachweis der Transkription von Zytokinen in Zellen und Geweben. Die Krönung dieser Technik ist die *single-cell*-RT-PCR, mit der es heute gelingt, in einer einzelnen Zelle die Transkripte zahlreicher Gene gleichzeitig zu untersuchen.

24.18.3 Quantitative *real-time*-PCR (qPCR)

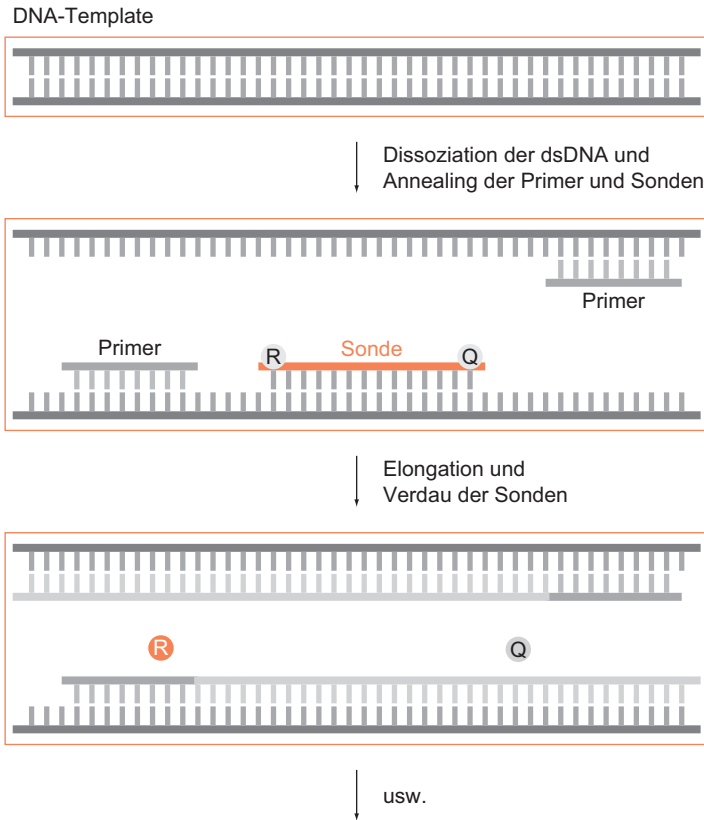
Wenn man die Transkriptionsregulation von Genen analysieren möchte, lautet die wichtigste Frage: Wie viel spezifische mRNA befindet sich in meiner Probe? Leider eignet sich die RT-PCR nur schlecht zur Quantifizierung. Eine elegante Lösung dieses Problems ist die kontinuierliche Beobachtung der Vermehrung der Produkte während der gesamten PCR-Reaktion, die quantitative *real-time*-PCR (qPCR). Mit dieser Technik kann man verfolgen, in welchem PCR-Zyklus ein PCR-Produkt zum ersten Mal nachweisbar wird, wann seine Menge im Bereich des exponentiellen Anstiegs eine bestimmte Schwelle überschreitet und wann Sättigung eintritt. Durch Bestimmung dieser Parameter in parallelen PCR-Reaktionen lassen sich die Mengen der *templates* in verschiedenen Proben miteinander vergleichen und damit zum

Beispiel folgende Fragen beantworten: Enthalten T-Zellen nach Stimulation mit ihrem Antigen mehr IL2-mRNA als vorher? Wie viel mehr?

Wie aber misst man die entstehenden PCR-Produkte in Echtzeit? Eine bewährte Methode ist der Einsatz von kurzen DNA-Fragmenten (Sonden, *probes*), deren Sequenz so gewählt wird, dass sie zwischen den Primern mit der DNA des PCR-Produkts hybridisieren. An die beiden Enden dieser Sonden werden verschiedene Fluoreszenzfarbstoffe kovalent gekoppelt, von denen einer (**quencher**) das emittierte Licht des anderen (**reporter**) absorbieren kann, wenn sich beide in enger räumlicher Nähe befinden. Dies ist nur der Fall, solange sie an die Enden der kurzen DNA-Sonden gebunden sind: Bei Anregung des *reporters* durch Laserlicht misst man dann keine Fluoreszenzemission. Die markierten Sonden binden wie die Primer in jeder Annealing-Phase an die DNA-Einzelstränge und „stören“ dadurch die DNA-Polymerase bei der Elongation. Da das Enzym auch Nukleaseaktivität besitzt, zerlegt es die Sonde „im Vorbeigehen“ kurzerhand in einzelne Nukleotide, während es seine Polymerasetätigkeit fortsetzt. So werden die beiden Fluoreszenzfarbstoffe voneinander getrennt und diffundieren auseinander. Nach Laseranregung wird die Fluoreszenzemission des *reporters* nun nicht mehr vom *quencher* absorbiert. Ihre Intensität ist also ein Maß für die Zahl der Elongationsreaktionen sowie die Menge des PCR Produkts und wird von *real-time*-PCR-Geräten kontinuierlich gemessen (■ Abb. 24.14).

24.18.4 Southern-Blot und Restriktionsanalyse

Zur Zerstörung fremder DNA besitzen viele Bakterienstämme **Restriktionsenzyme**, welche kurze DNA-Sequenzmotive (vier bis acht Basenpaare) spezifisch binden, um die DNA dann durchzuschneiden. Diese



■ **Abb. 24.14 Quantitative *real-time*-PCR.** Die Fluoreszenz des *reporters* (R) wird durch den *quencher* (Q) unterdrückt, solange sich diese in räumlicher Nähe befinden. Dies ist der Fall, solange sie kovalent an die Sonde gebunden sind. Bei der Elongationsreaktion wird die Sonde durch die Polymerase abgebaut, *reporter* und *quencher* können frei diffundieren und entfernen sich voneinander. Nun wird die Fluoreszenz des *reporters* messbar

Enzyme werden experimentell genutzt, um DNA gezielt in Bruchstücke zu zerlegen. Die entstandenen Gemische aus DNA-Fragmenten lassen sich in einem Gel elektrophoretisch auftrennen, und ihre Länge kann durch Vergleich mit DNA-Größenstandards bestimmt werden. Interessiert man sich für ein bestimmtes Gen, kann man dessen Fragmente in dem entstehenden Bandenmuster mit markierten (c)**DNA-Sonden** identifizieren. Damit diese Sonden effizient hybridisieren, müssen die DNA-Bruchstücke nach der Elektrophorese aus dem Gel auf eine Membran transferiert werden (**blotting**). Dieses

Verfahren wurde 1975 von Edwin M. Southern beschrieben, und heißt deshalb Southern-Blot. Fantasiervolle Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entwickelten die Nomenklatur weiter: Beim **Northern-Blot** transferiert man RNA auf eine Membran, beim **Western-Blot** Proteine und beim „Southwestern“ geht es um DNA-bindende Proteine.

Die Sonden müssen markiert werden, damit man ihre Bindung auf dem Blot sichtbar machen kann. Dies erfolgt während ihrer Synthese z. B. durch den Einbau enzymgekoppelter oder radioaktiver Nukleotide. Die Hybridisierung radioaktiver Sonden

wird durch die Schwärzung eines Röntgenfilms sichtbar gemacht; das an eine Sonde gekoppelte Enzym setzt z. B. ein Substrat zu einem Chemilumineszenzfarbstoff um, der Lichtblitze aussendet, welche mit Messgeräten quantifiziert werden.

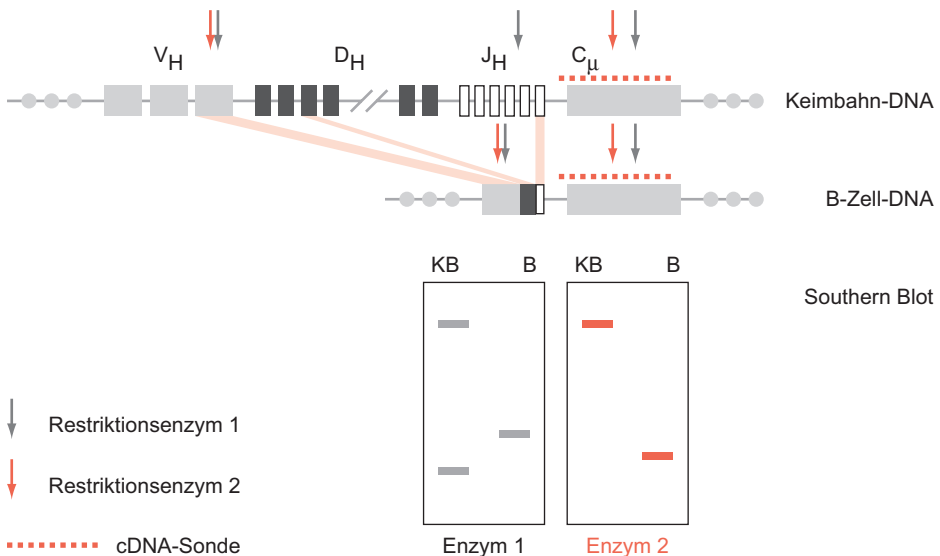
Die beschriebene Technik hat für die Immunologie große historische Bedeutung. Durch Restriktionsverdau, Southern-Blot und Hybridisierung mit Sonden, welche spezifisch mit den konstanten Bereichen der TCR- bzw. BCR-Gene hybridisieren, wurde beispielsweise die somatische Rekombination entdeckt. Bei diesem Vorgang werden große DNA-Abschnitte deletiert (► Abschn. 3.3), und dies verändert die DNA-Fragmentlängen, die nach dem Verdau mit bestimmten Restriktionsenzymen entstehen. Verschiedene Bandenmuster auf dem Southern-Blot charakterisieren die Keimbahnkonfiguration (vor der Rekombination) sowie individuelle T- bzw. B-Zell-Klone (■ Abb. 24.15).

Ein weiteres Anwendungsbeispiel: Bei der Erzeugung von Knock-out-Mäusen (► Abschn. 25.3) wird mit Southern-Blots überprüft, ob in den embryonalen Stammzellen die Gene tatsächlich wie geplant mutiert sind.

Für viele Anwendungen werden Southern Blots inzwischen durch DNA-Sequenzierung verdrängt. Southwestern-Blots, mit denen man die Bindung von Transkriptionsfaktoren an DNA-Sequenzen messen kann, sind nach wie vor aktuell.

24.18.5 Northern-Blot

Der Northern-Blot dient dem Nachweis und der Quantifizierung einzelner mRNA-Spezies in Zellen und Geweben, d. h. der Transkriptionsanalyse einzelner Gene. Zunächst wird die RNA isoliert. Die einzelnen



■ **Abb. 24.15** Darstellung der somatischen Rekombination durch Restriktionsanalyse auf dem Southern-Blot. Bei der somatischen Rekombination von TCRs und BCRs werden genetisches Material und damit auch Restriktionsschnittstellen deletiert. Dadurch ändern sich die Längen der Restriktionsfragmente. Dies kann man nach gelelektrophoretischer Auftrennung der DNA-Fragmente und Southern-Blot durch Hybridisierung mit markierten cDNA-Sonden nachweisen. B: B-Zell-DNA; KB: Keimbahn-DNA

RNA-Spezies werden in einem Agarosegel nach ihrer Größe elektrophoretisch aufgetrennt und auf eine Membran übertragen. Dann wird die gesuchte RNA-Bande durch eine markierte *antisense*-RNA-Sonde nachgewiesen, deren Sequenz komplementär zu der des gesuchten Gens bzw. dessen mRNA ist. Die Membran wird mit dieser Sonde unter genau definierten Bedingungen inkubiert, so dass die Sonde (im Idealfall) nur mit den Transkriptionsprodukten dieses Gens hybridisiert. Das Ergebnis eines Northern-Blot sind Banden, die zweierlei Information enthalten: Ihre Größe gibt Auskunft über die Länge der mRNA und damit z. B. über Spleißvarianten, die Intensität ist ein Maß für die mRNA-Menge im untersuchten Material.

Northern-Blots werden aktuell allmählich durch RNA-Sequenzierung (RNAseq) verdrängt (► Abschn. 24.19.3).

24.18.6 *In situ*-Hybridisierung

Das Prinzip der Southern oder Northern-Blots lässt sich auch auf Gewebeschnitte übertragen. Man nennt das Verfahren dann *in situ*-Hybridisierung. Die Technik wurde zur Beantwortung folgender Frage entwickelt: In welchen Zellen wird ein bestimmtes Gen transkribiert? Oder auch: Welche Zellen enthalten ein bestimmtes Gen? Die Bindung der spezifischen Sonden kann entweder mit Fluoreszenzfarbstoffen (fluoreszente *in situ*-Hybridisierung, FISH) oder mittels Enzym und einem chromogenen Substrat (chromogene *in situ*-Hybridisierung, CISH) im Gewebeabschnitt direkt sichtbar gemacht werden. Durch „Gegenfärbung“ mit zelltypspezifischen Antikörpern lassen sich die entsprechenden Zellen genauer charakterisieren.

24.18.7 *Small interfering RNA* (siRNA)

Aus dem Wissen, dass eukaryotische Zellen doppelsträngige virale RNA effizient abbauen können, entstand die Idee, mit diesem

Mechanismus die zelluläre Genregulation zu manipulieren. Man bringt dazu kurze doppelsträngige siRNA-Sequenzen (*small interfering RNA*) in die Zelle ein. Diese binden an einen zellulären Endonukleasekomplex, RISC (*RNA-induced silencing complex*) genannt, und werden von diesem als Leitsequenzen genutzt. Wenn einer der beiden siRNA-Stränge mit einer mRNA-Sequenz hybridisieren kann, wird diese mRNA vom RISC gespalten. Dadurch sinken die mRNA-Spiegel und mit zeitlicher Verzögerung auch die Produktion des entsprechenden Proteins drastisch. Im Jahr 2001 gelang Thomas Tuschl der Nachweis, dass dieser Eingriff auch in menschlichen Zellen funktioniert und therapeutisches Potenzial hat. Später wurde erkannt, dass die Zellen diesen Mechanismus der RNA-Interferenz selbst zur epigenetischen Genregulation nutzen. siRNAs sind ein Beispiel für regulatorische RNA-Spezies. Diese werden von DNA-Abschnitten kodiert, die man lange für nutzlos hielt und als *Junk-DNA* bezeichnete. Inzwischen hat sich das Thema zu einem wichtigen Forschungsgebiet entwickelt.

24.19 Die OMICs-Revolution

Das Jahr 2003 markiert einen Meilenstein der biomedizinischen Forschung, denn in diesem Jahr legte das Humangenomprojekt das erste vollständige menschliche Genom⁵ vor. Die Sequenzierung der etwa drei Milliarden Basen dauerte mehr als 10 Jahre und verschlang 2,7 Mrd. US\$.

Die Ergebnisse waren erstaunlich: Menschen besitzen nur etwa 20.000 Gene, dazwischen sind nicht-kodierende Sequenzen in beträchtlicher Menge eingestreut, die zunächst als „*Junk-DNA*“ wahrgenommen

⁵ Die Endsilbe -om bezeichnet die Gesamtheit bestimmter Elemente bzw. Moleküle. Genom: Gesamtheit aller Gene; Proteom: Gesamtheit aller Proteine usw.

wurden. Es gibt überraschend wenig Unterschiede zwischen Menschen und anderen Säugetieren, z. B. nur 2,5 % zwischen Menschen und Mäusen.

Das Humangenomprojekt legte den Grundstein für die globalen Bemühungen, die genetische Prädisposition für Krankheiten zu verstehen. Mithilfe genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) wollte man die verantwortlichen Genvarianten bei verschiedenen Phänotypen, etwa bei zahlreichen komplexen Krankheiten, bestimmen. Jedoch ließen sich aus den Ergebnissen weder auf den ersten noch auf den zweiten Blick viele klinisch relevanten Informationen ableiten, zunächst eine große Enttäuschung.

Doch die Aufklärung des menschlichen Genoms, des Bauplans des Lebens, hat neue Horizonte eröffnet und den Blick auf die vielen Regulationsebenen zwischen Genom und Umwelt gelenkt: Epigenom, Transkriptom, einschließlich der nicht-kodierenden RNAs, Proteom und Metabolom. OMICs-Techniken⁶ ermöglichen die Analyse der komplexen molekularen Prozesse, die Gesundheit und Krankheit ausmachen, in hoher Auflösung. Die Verarbeitung der resultierenden riesigen Datenmengen zu nützlichen Informationen fordert Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler heraus. Nur mit Computerunterstützung lassen sich die Daten mit bioinformatischen Methoden analysieren und mit mathematischen Modellen interpretieren.

Aus all dem ergibt sich ein realistischeres, vollständigeres und höchst faszinierendes Bild vom Leben. Die OMICs-Revolution ermöglicht die Entwicklung der Lebenswissenschaft, nicht zuletzt der Immunologie, von eher einer qualitativen zu einer quantitativen Wissenschaft, ein zentrales Projekt des 21. Jahrhunderts.

24.19.1 Genomsequenzierung

Der atemberaubende Preisverfall der DNA-Sequenzierung ermöglicht ihren breiten Einsatz. Moderne Hochdurchsatzverfahren werden beispielsweise zur Analyse des T-Zell- und B-Zellrepertoires eingesetzt. Auch die Aufklärung monogenetischer Immunkrankheiten erfährt durch moderne Sequenzieretechniken einen Schub (► Abschn. 19.1, F&Z 8).

24.19.2 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Zur Aufklärung von komplexen, polygenetisch determinierten Pathomechanismen eignen sich **genomweite Assoziationsstudien**. Die DNA-Sequenzen zweier Menschen sind zu 99,9 % identisch, doch die kleinen Unterschiede machen die genetische Individualität aus und sind wichtig für die Krankheitsdisposition. Man spricht von Genpolymorphismus, wenn in der Bevölkerung mehrere Allelvarianten vorkommen. Allel Variabilität kann durch Genduplikation oder -deletion entstehen, häufig jedoch unterscheiden sich Allele nur in einzelnen Basenpaaren voneinander (*single nucleotide polymorphism*; **SNP**). Etwa 10 Mio. SNPs in proteinkodierenden und nicht-kodierenden DNA-Bereichen machen zusammen einen großen Teil der menschlichen genetischen Individualität aus.

Assoziationsstudien werden durchgeführt, um die Häufigkeit genetischer Merkmale bei Kranken und Gesunden genomweit zu vergleichen. Die Grundlage dafür wurde mit einer multinationalen konzertierten Aktion gelegt, dem humanen HapMap-Projekt, in dem menschliche Gesamtgenome – genauer Haplotypen – sequenziert und die genetischen Unterschiede kartiert werden. Inzwischen lassen sich mit Arraytechniken bei einem Individuum Hunderttausende von SNPs erfassen. Weil jedoch einzelne Genvarianten nur selten mit einem hohen Erkrankungsrisiko einhergehen,

6 Mit OMICs ist der wissenschaftliche Ansatz gemeint, Molekülgruppen in ihrer Gesamtheit zu analysieren.

müssen für die Aufdeckung und Validierung der typischen kleinen Effekte sehr **große Kohorten** mit mehr als zehntausend Individuen untersucht werden. Weltweit schließen sich dafür Forscherteams zusammen, getrieben von der Hoffnung, den genetischen Ursachen vieler Volkskrankheiten auf die Spur zu kommen.

24.19.3 Transkriptomik, Proteomik, Immunproteomik

Die Untersuchung des **Transkriptoms**, so nennt man die Gesamtheit aller transkribierten Gene, ist heute mit Mikroarrays oder RNA-Sequenzierung möglich (RNA-*profiling*). So lässt sich das genetische Programm von Immunzellen in seiner Dynamik verfolgen.

Auf Mikroarrays sind die Gene durch jeweils mehrere Oligonukleotide repräsentiert, welche in einer Anordnung (*array*) mikroskopisch kleiner Punkte an Glasobjektträger gekoppelt sind. Nach Extraktion der mRNA aus den Untersuchungsmaterialien wird diese umgeschrieben in cDNA-Gemische, von denen cRNA-Sonden abgeleitet und durch den Einbau biotinylierter Nukleotide markiert werden. Bei Inkubation auf dem Mikroarray hybridisieren die verschiedenen cRNA-Spezies mit den passenden Oligonukleotiden, und die Bindung wird mit Fluoreszenz sichtbar gemacht und quantifiziert.

RNA-Sequenzierung (RNAseq) beruht auf der Hochdurchsatz-Sequenzierung abgeleiteter cDNA. Sie ermöglicht die quantitative Analyse des Transkriptoms einschließlich der nicht-kodierenden RNA-Spezies und RNA-Spleißvarianten. Inzwischen ist dies sogar auf Einzelzellebene möglich.

Die nächste Regulationsebene ist die Translation des Transkriptoms in das **Proteom**. Moderne, hochsensitive Massenspektrometrie ist notwendig, um wichtige Rezeptoren auf Immunzellen nachzuweisen, von denen viele nur in geringer Menge exprimiert werden.

Mit **Immunproteomik** bezeichnet man die umfassende Analyse von Antikörperantworten. So kann man beispielsweise das Proteom eines Erregers mit zweidimensionaler Gel-Elektrophorese auftrennen und dann mit einem Patientenserum einen Western-Blot durchführen. Die Proteine, an die die Serumantikörper binden, werden massenspektrometrisch identifiziert.

24.20 Rekombinante DNA-Technologie

24.20.1 Gentransfer und Herstellung rekombinanter Proteine

Mithilfe von so genannten **Vektoren** lassen sich Fremdgene in prokaryotische und eukaryotische Zellen einschleusen. Viele gebräuchliche Vektoren sind Weiterentwicklungen bakterieller **Plasmide**. Dies sind doppelsträngige DNA-Zirkel, die eine bakterielle Replikationsstartsequenz (*origin of replication*, ori) besitzen, so dass sie in Bakterien vermehrt werden. Bakterien nutzen solche Plasmide, um Gene für Antibiotikaresistenzen oder Virulenzfaktoren horizontal zu übertragen. Als Werkzeuge für die Gentechnik werden die Plasmide mit einer **Polyklonierungsstelle**, einem bakteriellen **Promotor** und einem **Resistenzgen** ausgestattet. Die Polyklonierungsstelle enthält Erkennungssequenzen für verschiedene Restriktionsenzyme (■ Abb. 24.16). Werden Plasmid und das interessierende Gen mit den gleichen Restriktionsenzymen geschnitten, passen die Bruchstücke an den Schnittstellen genau zusammen und das Gen kann durch eine DNA-Ligase in den Vektor eingefügt, man sagt auch „hinein-kloniert“, werden. Mit den Plasmiden werden nun Bakterien transfiziert. Häufig nutzt man avirulente *E. coli*-Stämme, die aufgrund von Enzymdefekten nur in speziellen Kulturmedien im Labor wachsen können. Bakterien, welche ein Plasmid aufgenommen

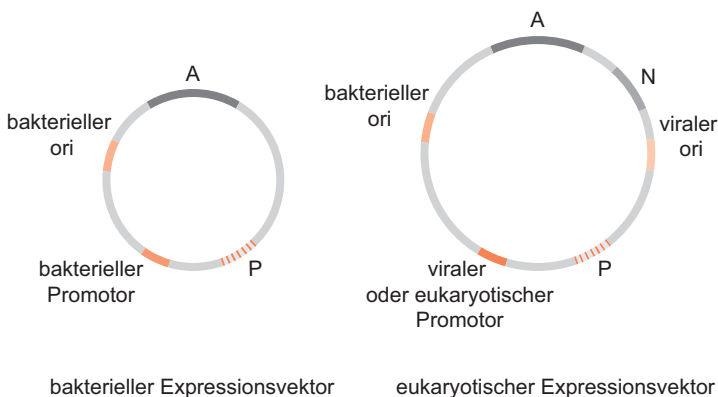
haben, erwerben die darauf kodierte Resistenz, z. B. gegen Ampicillin, und können durch Zugabe dieses Antibiotikums selektioniert werden. Ist der Promotor in den Bakterien aktiv, wird das neue Gen, auch Transgen genannt, transkribiert und in ein rekombinantes Protein translatiert. Da Bakterien sich leicht in Kultur vermehren, lassen sich auf diese Weise große Mengen des gewünschten Proteins gewinnen. So werden beispielsweise Zytokine für den Einsatz in Forschung und Therapie hergestellt.

Allerdings sind die Glykosylierungswege in Bakterien anders als in eukaryotischen Zellen (deshalb können bakterielle Kohlenhydratstrukturen ja auch als PAMPs wirken). Verursacht die „**aberrante**“ Glykosylierung in Bakterien Wirkungsverluste bei den rekombinanten Proteinen, kann deren Expression in tierischen Zellen eine Lösung sein. Hierfür nutzt man Zelllinien, welche sich dauerhaft in Kultur halten und vermehren lassen, z. B. CHO-Zellen (*Chinese hamster ovary cells*). Dafür muss das Gen in einen Expressionsvektor für eukaryotische Zellen kloniert werden, der weitere Elemente enthält: eine eukaryotische Replikationsstartsequenz, einen starken eukaryotischen oder viralen Promotor – Viren können ja mit ihren Promotoren die Expression ihrer Gene in

eukaryotischen Zellen erzwingen –, Spleißsignale und ein Resistenzgen. Bewährt hat sich das Neomycinresistenzgen (*neo*), welches auch Resistenz gegen das Zellgift G418 vermittelt (■ Abb. 24.16). Je nachdem, ob das Transgen in den eukaryoten Zellen auf dem Plasmid verbleibt oder (selten) in das Genom der Zellen integriert wird, spricht man von transienter oder stabiler Transfektion.

24.20.2 Gen-Knock-out

Um ein Gen in einer Zelllinie dauerhaft abzuschalten, sind zwei Schritte notwendig: Zuerst stellt man gentechnisch in einem Vektor eine funktionslose Genvariante her. Dies gelingt elegant durch Insertion eines *neo*-Gens, das die Gensequenz unterbricht und gleichzeitig eine Selektion erlaubt. Danach muss das Gen der Zelle gegen die funktionslose Variante ausgetauscht werden. Hierfür nutzt man den physiologischen Vorgang der homologen Genrekombination aus, der bei der Zellteilung stattfindet, allerdings sehr selten. Deshalb benötigt man wirkungsvolle Selektionsmechanismen: Vektoren für die homologe Rekombination enthalten in einem gewissen Abstand zum interessierenden Gen



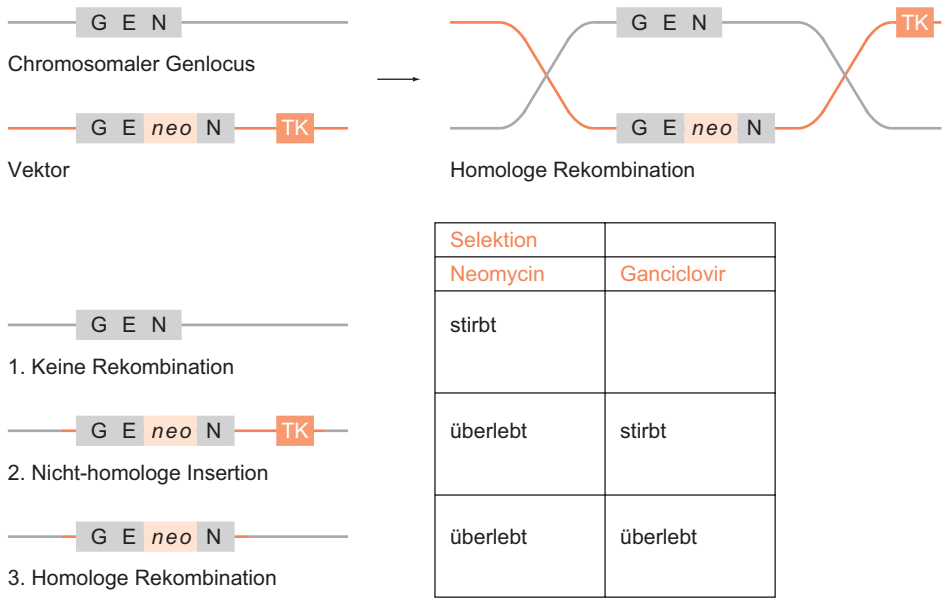
■ **Abb. 24.16** Schematische Darstellung essenzieller Elemente bakterieller und eukaryotischer Expressionsvektoren. A: Ampicillinresistenzgen; N: Neomycinresistenzgen; ori: origin of replication; P: Polyklonierungsstelle

das herpesvirale Enzym Thymidinkinase (TK), so dass homologe Rekombinationen vor dem TK-Gen erfolgen, während bei einer zufälligen Rekombination von Vektorfragmenten die TK meist in das Genom der Zelle mit eingebaut wird. TK setzt das Nukleosidanalogon Ganciclovir in seine pharmakologisch wirksame Form um. Zellen, welche das Enzym exprimieren, werden durch Ganciclovir getötet. In einem sequenziellen Selektionsprozess isoliert man durch Zugabe von Neomycin zunächst alle Zellen, welche das funktionslose Gen in das Genom integriert haben, und dann mithilfe von Ganciclovir die wenigen, die es durch homologe Rekombination gegen das zelleigene Gen ausgetauscht haben (Abb. 24.17). Mit Restriktionsverdau und

Southern-Blot lässt sich der Erfolg überprüfen (► Abschn. 24.18.4).

24.20.3 CRISPR/Cas

Die Gentechnologie hat in den letzten Jahren durch die Entdeckung und Nutzung eines bakteriellen Abwehrsystems, CRISPR/Cas genannt, einen Quantensprung gemacht. CRISPR/Cas ermöglicht es, an fast beliebigen vorbestimmten Stellen im Genom DNA-Doppelstrangbrüche zu erzeugen. Mutationen, besonders der Genaustausch durch homologe Rekombination, werden dadurch wesentlich erleichtert, und Genveränderungen gelingen sehr viel schneller und mit höherer Präzision.



■ **Abb. 24.17 Gen-Knock-out durch homologe Rekombination.** Oben links sind das chromosomale Gen (grau) sowie der Vektor (rot) gezeigt, auf dem die Funktion des Gens durch Insertion eines Neomycin-Resistenzgens ausgeschaltet wurde. Außerdem enthält der Vektor ein Thymidinkinase-Gen, das Zellen suszeptibel für das toxische Nukleosidanalogon Ganciclovir macht. Durch homologe Rekombination beim *crossing-over* (oben rechts) wird das chromosomale Gen gegen das funktionslose ausgetauscht, während die Thymidinkinase auf dem Vektor verbleibt. Unten ist gezeigt, wie sich verschiedene Rekombinationsereignisse auf den chromosomalen Locus auswirken und welche Konsequenzen dies für das Überleben der Zellen in verschiedenen Selektionsmedien hat: Durch zwei aufeinander folgende Selektionsschritte können die Zellen angereichert werden, in denen eine homologe Rekombination erfolgt ist. neo: Neomycinresistenzgen; TK: Thymidinkinasegen

Bei der CRISPR/Cas-Technologie handelt es sich um die biotechnologische Modifikation eines natürlichen bakteriellen Abwehrsystems gegen Bakteriophagen, also gegen Viren der Bakterien. Werden Bakterien von Viren befallen, können sie Sequenzabschnitte der Eindringlinge an bestimmten Stellen in ihr Genom einbauen. Diese CRISPR-Regionen wirken als „genetisches Gedächtnis“ der Bakterienspezies wie folgt: Die Sequenzen werden in CRISPR-RNA (crRNA) transkribiert, welche aus viralen und konservierten Sequenzen besteht. Werden die Bakterien vom gleichen Virus erneut befallen und integriert dieses seine genetische Information in das bakterielle Genom, kann die crRNA dort hybridisieren. Mit der konservierten Sequenz rekrutiert sie eine weitere im Bakteriengenom kodierte RNA-Spezies an den Ort der Virusintegration, die trans-aktivierende crRNA (tracrRNA). Mit der tracrRNA ist das Protein Cas9 (CRISPR-associated) assoziiert, eine Endonuklease, welche die virale DNA nun aus dem bakteriellen Genom wieder herausschneidet.

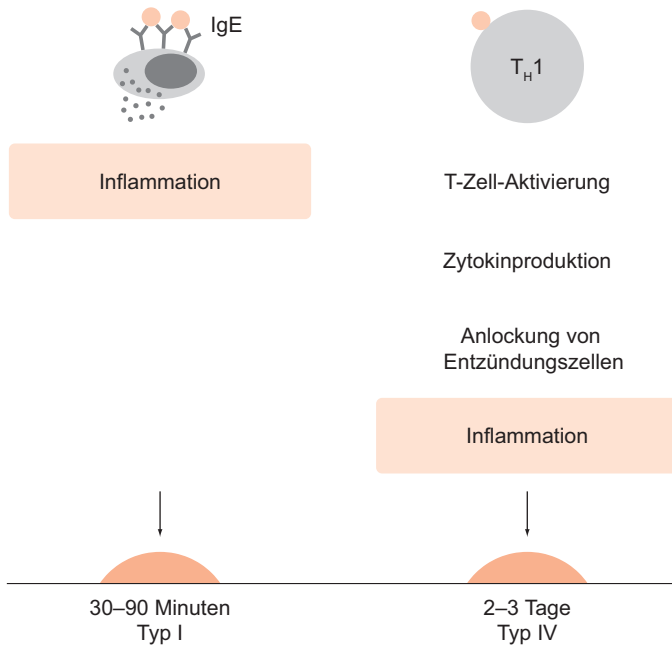
Das CRISPR/Cas-System kommt im Bakterienreich in vielen Varianten vor. Es wird gern mit dem Immunsystem verglichen, denn: 1. Es hat mit Abwehr und der Erhaltung der bakteriellen Integrität zu tun. 2. Die CRISPR-Regionen können als virusspezifisches Gedächtnis der Bakterien aufgefasst werden. 3. Ähnlich wie ein Antikörper wirkt die crRNA als Adapter und verbindet die spezifische Erkennung der viralen Sequenzen mit einer biologischen Funktion, der Rekrutierung einer Endonuklease.

Um das System für Genveränderungen einzusetzen, verlängert man die tracrRNA um Sequenzen, die der DNA-Zielsequenz komplementär sind. So entsteht eine Leit-RNA (*single guide* RNA, sgRNA), die die Funktionen von crRNA und tracrRNA vereint und die Cas9-Nuklease direkt an ihren gewünschten Wirkungsort bringt. Diese Leit-RNA wird dann zusammen mit einem Cas9-kodierenden Vektor durch Transfektion oder Transduktion in die eukaryotischen Zellen eingebracht.



***In vivo*-Methoden**

- 25.1 **Hauttests – 298**
- 25.2 **Adoptiver Zelltransfer – 299**
- 25.3 **Transgene und gendefiziente Tiere – 299**
- 25.4 **Intravitale Bildgebung – 301**



■ **Abb. 25.1** IgE-, Immunkomplex- und T_H1-vermittelte spezifische Immunreaktionen können im intradermalen **Hauttest** nachgewiesen werden

25.1 Hauttests

Bestimmte spezifische Immunreaktionen können mit Hauttests nachgewiesen werden. Klinische Bedeutung hat dies in der Diagnostik von IgE-vermittelten Allergien (Typ I nach Gell und Coombs) und bei der Überprüfung der T_H1-Gedächtnisreaktion (Typ IV). Die intradermalen Hauttests führen im Positivfalle zu Rötung und Schwellung, jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten (■ Abb. 25.1).

Der **Hauttest vom Soforttyp** (Typ I, IgE-vermittelt) wird nach **30–90 min** positiv. Dieser Test wird auch **Prick-Test** genannt, weil das Antigen auf die Haut aufgetragen und danach die Haut mit einer Nadel leicht angeritzt wird. Die mit IgE sensibilisierten Mastzellen in der Haut degranulieren sofort nach Antigenkontakt (► Abschn. 17.1). Man beobachtet an den Einstichstellen der Allergene, die eine Allergie im Patienten hervorrufen, Rötung,

Schwellung und Induration. Diagnostisch ist der Durchmesser der Schwellung.

Mit dem Hauttest **vom verzögerten Typ** (**delayed type hypersensitivity, DTH**, Typ IV, T-Zell-vermittelt) sucht man nach antigen-spezifischen T_H1-Zellen. Diese werden durch Exposition gegenüber ihrem Antigen in der Haut aktiviert. Sie produzieren IFN γ , welches zur Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen stimuliert. Dadurch werden Entzündungszellen angelockt, die vor Ort wieder Rötung, Schwellung und Induration erzeugen. Der Test wird nach **zwei bis drei Tagen** positiv, wenn der Proband eine zellvermittelte (T_H1) Immunität für das Testantigen besitzt. Das Verfahren wird eingesetzt, um eine akute oder latente Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* zu diagnostizieren. Weil er jedoch auch nach Vakzinierung mit *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), einem attenuierten *M. tuberculosis bovis*-Stamm,

positiv wird, bevorzugt man heute *in vitro*-IFN γ -Freisetzungstests, z. B. Quantiferon (► Abschn. 24.14).

Auch **Prick- und Patch-Tests** können zur Testung der Typ-IV-Überempfindlichkeit benutzt werden. Bei Patch-Tests werden Teststreifen auf die Haut gelegt, die mit den Irritantien getränkt wurden. Nach 48–72 h entstehen bei Hypersensitivität Rötung, Schwellung und evtl. Bläschenbildung mit Schmerzhaftigkeit.

25.2 Adoptiver Zelltransfer

Hat man in der experimentellen Forschung die Vermutung, dass in einem Organismus eine Leistung des Immunsystems durch bestimmte Zellen erbracht wird, z. B. der Schutz vor einem bestimmten Infektionserreger oder die Toleranz gegenüber Transplantationsantigenen, kann man den Verdacht erhärten, indem man diese Zellen in einen anderen Organismus überträgt und prüft, ob dieser nun ebenfalls geschützt bzw. tolerant ist. Wenn man nur bestimmte Zelltypen überträgt, lässt sich genauer eingrenzen, welche Zellen für die Leistung verantwortlich sind.

Natürlich möchte man auch wissen, wie lange die übertragenen Zellen im Organismus überleben, wohin sie wandern und welche Effektorfunktionen sie dort ausüben. Dafür muss man die übertragenen Zellen wiederfinden. Man kann sie vor dem Transfer mit einem Vitalfarbstoff wie **CFSE** markieren (► Abschn. 24.14).

In vivo-Proliferations-Test Diese Methode ermöglicht es sogar, die Teilung der Zellen nach der Übertragung in ein Versuchstier zu verfolgen, da sich Menge des CFSE und damit die Fluoreszenzintensität in den Tochterzellen jeweils halbiert (► Abschn. 24.14).

In vivo-Zytotoxizitäts-Test: Auch Zytotoxizität kann man im lebenden Tier messen. Dafür überträgt man adoptiv zwei Typen unterschiedlich markierter Zellen, die Zielzellen („Opfer“) sowie Kontrollzellen. Deren Zahlenverhältnis ändert sich, wenn Zielzellen

sterben, und diese Änderung kann man messen, wenn man die Zellen nach Abschluss der Testperiode wiedergewinnt und analysiert.

In der Humanmedizin kommt adoptiver Zelltransfer auch therapeutisch zum Einsatz, beispielsweise bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (► Abschn. 20.2.3) und bei der Tumorthherapie mit Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) oder CAR-T-Zellen (► Abschn. 13.3).

? Frage: Warum muss der adoptive Zelltransfer bei einem Tierexperiment im syngenischen System erfolgen? Antwort in ► Abschn. 2.5 und 20.2.1).

25.3 Transgene und gendefiziente Tiere

■ Transgene Tiere

Die Stärke des adaptiven Immunsystems, die große Vielfalt seiner BCRs und TCRs, erschwert die Untersuchung der Regeln, die bei der Entwicklung und Aktivierung der T- und B-Zellen gelten. Viele Erkenntnisse, wie zum Beispiel die über zentrale Toleranzmechanismen (► Abschn. 9.1), konnten erst nach einer radikalen Vereinfachung des Systems gewonnen werden: Man erzeugte Mäuse, in denen (fast) alle B- bzw. T-Zellen den gleichen definierten Antigenrezeptor exprimieren. Dies gelang für B-Zellen dadurch, dass man mit einer feinen Glaspipette bereits rearrangierte Gene für die schwere und leichte Ig-Kette in den männlichen Vorkern einer *in vitro*-befruchteten Mauseizelle einbrachte. Diese Gene integrierten in das Genom der Zelle, wurden später in B-Zellen abgelesen, und die kodierten BCRs wurden auf der Zelloberfläche exprimiert. Man spricht von einer BCR-transgenen Maus. Die Expression eines funktionellen BCR unterdrückt durch alle Exklusion (► Abschn. 3.3) weitgehend das Rearrangement anderer Ig-Gene, so dass die meisten B-Zellen dieser Tiere tatsächlich den definierten transgenen BCR nutzen. Dessen Einfluss auf B-Zell-Entwicklung und

-Aktivierung kann jetzt unter verschiedenen Bedingungen untersucht werden. Kreuzt man BCR-transgene Tiere mit solchen, deren Rag-Gene defekt sind (► Abschn. 3.3), werden in den Nachkommen praktisch alle BCRs von den Transgenen kodiert, da diese Tiere ihre eigenen BCR- und TCR-Gene nicht rearrangieren können. Das beschriebene Prinzip lässt sich auch mit TCR- und anderen Genen durchführen.

25

■ Knock-out-Mäuse

Die permanente Ausschaltung eines Gens ist eine Möglichkeit, dessen Funktion in einem Gesamtorganismus zu untersuchen. Heute ist man dafür nicht mehr auf zufällige Mutationen angewiesen, sondern kann ein Gen gerichtet zerstören, indem man es durch **homologe Rekombination** gegen eine funktionslose Variante austauscht. Diese Technologie wurde 2007 mit einem Nobelpreis gewürdigt (Tab. 1 in „Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung“). Das Gen wird zunächst in Zellkultur in **embryonalen Stamm(ES)-Zellen** der Maus ausgeschaltet (► Abschn. 24.20.2). So erhält man Linien embryonaler Stammzellen, welche heterozygot für den Gen-Knock-out sind, was sich im Southern-Blot überprüfen lässt (► Abschn. 24.18.4). Einige dieser Zellen werden nun in murine Blastozysten injiziert. Wenn sie zur Embryonalentwicklung beitragen, ist die entstehende Maus eine genetische Chimäre. Beteiligen sich die Nachkommen der mutierten Zellen auch an der Bildung von Keimbahnzellen (Oozyten bzw. Spermien), kann die Maus das funktionslose Gen an einige Nachkommen vererben. Diese Mäuse der F1-Generation sind dann heterozygot für den Gen-Knock-out und werden als *founder* bezeichnet, da sie neue Mausstämme begründen. Durch Kreuzung ihrer Nachkommen erhält man auch homozygote Tiere, welche – sofern sie lebensfähig sind – kein funktionelles Genprodukt mehr exprimieren. Danach beginnt die Suche nach einer Veränderung im Phänotyp dieser Maus,

um eine nicht redundante Funktion des Genprodukts zu identifizieren. Mit der neuen CRISPR/Cas-Technologie ist dies nun noch einfacher, da Gene auch in normalen Embryonen ausgeschaltet werden können (► Abschn. 24.20.3).

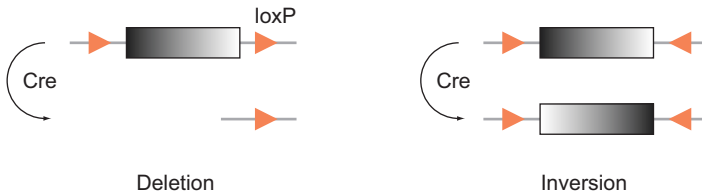
■ Konditionaler Gen-Knock-out

Um ein Gen erst zu einem definierten Zeitpunkt und/oder nur in bestimmten Zellen auszuschalten, wird häufig eine „Technologie“ des Bakteriophagen P1 eingesetzt, die diesem dazu dient, sein Genom nach Integration aus dem Wirtschromosom wieder herauszuschneiden. Das Phagen-genom ist von kurzen Erkennungssequenzen (*loxP*-Motive, *locus of X-ing-[crossing-]over in phage P1*) flankiert, an die eine virale Rekombinase, **Cre** (*causing recombination*), spezifisch bindet. Cre schneidet die virale Gensequenz zwischen den beiden *loxP*-Motiven heraus und fügt sie zu einem DNA-Zirkel zusammen (■ Abb. 25.2).

Um mit diesen Mitteln ein Gen gezielt auszuschalten, werden zuerst durch homologe Rekombination in ES-Zellen *loxP*-Motive an beide Enden des *gene of interest* angefügt (■ Abb. 25.2). Dann muss überprüft werden, ob die Funktion des Gens vorhanden ist, bevor diese Zellen zur Erzeugung einer transgenen Maus eingesetzt werden. Es gibt zahlreiche Cre-transgene Mausstämme, bei denen das Cre-Gen durch einen induzierbaren Promotor reguliert und/oder nur in bestimmten Zelltypen exprimiert wird. Kreuzt man nun ein Tier mit einem *loxP*-flankierten Gen mit einem Cre-transgenen Tier, wird in der Nachkommenschaft das Gen in den Zellen ausgeschaltet, welche Cre exprimieren. Bei einem induzierbaren Cre-Promotor kann der Experimentator dazu selbst das Signal geben.

■ Anwendungsbeispiele

Reporter-Mäuse. Bringt man ein fluoreszierendes Protein wie GFP gentechnisch unter die Kontrolle eines Zelltyp-spezifischen Promotors, leuchten unter dem Fluoreszenzmikroskop oder im Durchflusszytometer



■ **Abb. 25.2** Konditionaler Gen-Knock-out bzw. konditionale Gen-Inversion durch das Cre-lox-System. Erläuterung siehe Text

alle Zellen dieses Typs grün. Auf diese Weise wurden Tiere mit „grünen“ Tregs erzeugt, bei denen GFP unter der Kontrolle des FoxP3-Promotors steht. Oder etwa unter der Kontrolle eines Zytokinen-Promotors bringt GFP alle Zellen zum Leuchten, die dieses Zytokin exprimieren.

Fate-Reporter-Mäuse. Kann sich eine Treg in eine T-Effektorzelle umdifferenzieren oder umgekehrt? Die Frage nach der Plastizität von Zellen ist zentral für das Verständnis des Immunsystems und nicht zuletzt für die Einschätzung der Möglichkeiten und Grenzen therapeutischer Interventionen. Sie lässt sich mit Fate-Reporter-Zellen und -Tieren beantworten. Bei diesen wird ein Genmarker wie GFP angeschaltet, sobald eine Zelle dieses Gen transkribiert. Anders als bei Reporter-Mäusen bleibt der Marker jedoch stabil, selbst wenn die Zellen das Gen wieder abschalten. In unserem Beispiel würden alle Zellen grün leuchten, die einmal FoxP3 aktiviert hatten, selbst wenn sie ihr genetisches Programm ändern und als „Ex-Tregs“ etwa zu T_H17-Zellen werden.

Da es Varianten des GFPs gibt, die in unterschiedlichen Wellenlängen fluoreszieren, können in einem Tier mehrere Zelltypen oder Zellfunktionen sichtbar gemacht werden.

25.4 Intravitale Bildgebung

In der Medizin ist die diagnostische Bildgebung am lebenden Organismus alltäglich und unverzichtbar. Inzwischen sind

nicht-invasive Techniken wie die Kernspintomografie (Magnetresonanztomografie, MRT¹) auch für die Untersuchung von Kleintieren verfügbar und ermöglichen detaillierte Einblicke in das physiologische oder pathologische Geschehen. Es ist dabei ein großer Vorteil, dass man diese Technik mehrmals beim selben Tier einsetzen kann. Durch die Erfassung von Zeitverläufen lassen sich viele Versuchstiere einsparen. Gleichzeitig erhöht sich die Sensitivität der Experimente, weil man Veränderungen mit der individuellen Ausgangslage vergleichen kann.

Mit neuen mikroskopischen Techniken wie der Zwei-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie in Kombination mit Zeitraffer-Videomikroskopie gelingt es, lebende Immunzellen in Organschnitten und sogar in intakten Organen über längere Zeiträume direkt zu beobachten. Die (gentechnische) Markierung mit Fluoreszenzfarbstoffen macht bestimmte Zelltypen oder -funktionen sichtbar. Nicht selten fördern diese – äußerst aufwendigen – Untersuchungen Überraschendes zutage. Phänomene werden entdeckt, von denen niemand etwas ahnte; und Vorstellungen über Interaktion und Funktion von Immunzellen, die auf Querschnittuntersuchungen beruhen, müssen revidiert werden. Die Bedeutung der direkten Beobachtung für unser Verständnis des Immunsystems kann deshalb kaum überschätzt werden.

1 Engl. *Magnetic resonance imaging* (MRI).

Serviceteil

Anhang: Fakten und Zahlen – 304

Stichwortverzeichnis – 327

Anhang: Fakten und Zahlen

FAKTEN UND ZAHLEN 1

Komplement

Klassischer Weg	C1q	Bindet an Fc-Regionen von IgG oder IgM, wenn diese eine spezifische Antigenbindung eingingen, bindet C1r und verursacht dessen Autokatalyse
	C1r	Überführt C1s in aktives Enzym
	C1s	Spaltet C4 und C2
	C4b	Bindet an Zelloberflächen und wirkt als Opsonin, bindet C2 vor dessen Spaltung durch C1s
	C4a	Schwacher Entzündungsmediator
	C2b	Aktive Serinprotease im C3-Konvertase- und C5-Konvertasekomplex
	C4b2b	C3-Konvertase des klassischen Wegs
	C2a	Vorläufer des vasoaktiven C2-Kinins
	C3b	Wichtigstes Opsonin, initiiert Verstärkerschleife des alternativen Weges (bindet Bb), bindet C5 vor Spaltung durch C5-Konvertase, wirkt als Spaltprodukt von C3b immunregulatorisch
	C4b2b3b	C5-Konvertase des klassischen Wegs
	C3a	Chemokin für orientierte Lokomotion, aktiviert Entzündungszellen
Lektinweg	MBL	Mannanbindendes Lektin bindet auf Oberflächen von Phagozyten
	MASP1, 2	MBL-assoziierte C3-Serinproteasen, spalten (wie C1s) C4 und C2
Alternativer Weg	C3bBb	C3-Konvertase des alternativen Wegs
	D	Lösliche Serinprotease, spaltet B nach dessen Fixierung an membrangebundenes C3b
	Bb	Wirkt wie C2b
	P	Properdin stabilisiert C3-Konvertase C3bBb
	C3bBb3b	C5-Konvertase des alternativen Wegs
Terminale Komplement-faktoren	C5b	Bindet Membran-Attacke-Proteine
	C5a	Starker Mediator einer Inflammation, aktiviert Entzündungszellen (Anaphylatoxin)
	C6, 7, 8, 9	Membran-Attacke-Proteine, binden an C5b, bilden Akzeptoren füreinander, insertieren in Lipiddoppelschicht
	C9	Polymerisiert und bildet Pore (Effektormolekül der Zytotoxizität)

Komplement-rezeptoren	CR1 (CD35), CD2 (CD21), CR3 (CD11b/18), CR4 (CD11b/18)	
Komplement-inhibitoren	löslich: C1INH, I, H, C4BP Membran-ge-bunden: CD46, CD55, CD59	
Aktivierte Enzyme sind fett dargestellt		

FAKTEN UND ZAHLEN 2

Die CD-Nomenklatur

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungs-partner	Expression	Funktion
CD1a, b, c, d	<u>CD1A</u> , <u>CD1B</u> , <u>CD1C</u> , <u>CD1D</u>	Ig		Thy, Langerhans-Zellen, DC, B, Darmepithelzellen, glatte Muskelzellen, Gefäße (CD1d)	MHC-I-ähnliche Moleküle, assoziiert mit β_2 -Mikroglobulin, präsentieren Lipidantigene
CD2	<u>CD2</u> , LFA2	Ig	CD58 (LFA3)	Thy, T, NK	Adhäsionsmolekül
CD3	<u>CD3D</u> , <u>CD3E</u> , <u>CD3G</u>	Ig		Thy, T	Komplex bestehend aus γ -, δ - und ϵ -Ketten; notwendig für Membranexpression und Signaltransduktion des TCR
CD4	<u>CD4</u>	Ig	MHC-II, HIV-gp120	Thy-Subpopulationen, T-Subpopulation, Mono, M ϕ	Korezeptor, bindet Lck intrazellulär, HIV-Rezeptor
CD8	<u>CD8A</u> , <u>CD8B1</u>	Ig	MHC-I	Thy, T-Subpopulation	Korezeptor, bindet Lck intrazellulär

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungs-partner	Expression	Funktion
CD11a	<u>ITGAL</u> , CD11a/ CD18 = LFA1	Int- α	CD54 (ICAM1), CD102 (ICAM2), CD50 (ICAM3)	L, G, Mono, M ϕ	Adhäsionsmolekül, α L-Untereinheit von LFA1
CD11b	<u>ITGAM</u> , Mac1, CD11b/ CD18 = CR3	Int- α	CD54 (ICAM1), iC3b, extrazelluläre Matrixproteine	Myeloide Zellen, NK	Adhäsionsmolekül, Komplementrezeptor, α M-Untereinheit von CR3
CD11c	<u>ITGAX</u> , CD11c/ CD18 = CR4	Int- α	Fibrinogen	Myeloide Zellen	Komplementrezeptor, α X-Untereinheit von CR4
CD11d	<u>ITGAD</u>	Int- α	CD50 (ICAM3)	Leukozyten	Adhäsionsmolekül, α D-Untereinheit des Integrins CD11d/CD18
CD13	<u>ANPEP</u> , Aminopeptidase N			Mono, M ϕ	Zink-Metalloproteinase
CD14	<u>CD14</u>		LPS und lipopolysaccharidbindendes Protein LBP	Mono, M ϕ	Teil des hochaffinen LPS-Rezeptorkomplexes; GPI-verankert
CD15	<u>FUT4</u> , Lewis ^x (sLe ^x)			N, Eo, Mono	Endständiges Trisaccharid auf vielen membranständigen Glykoproteinen und Glykolipiden
CD15s	Sialyl-Lewis ^x (sLe ^x)		CD62E; CD62P		Poly-N-Acetylglucosamin
CD16a, b	<u>FCGR3A</u> , <u>FCGR3B</u> Fc γ RIII	Ig	IgG	N, NK, Mono	Niedrig affiner Rezeptor für IgG, vermittelt Phagozytose und ADCC

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungs-partner	Expression	Funktion
CD18	<u>ITGB2</u>	Int- β			Adhäsionsmolekül, β_2 -Untereinheit der Integrine CD11a/CD18 (LFA1), CD11b/CD18 (CR3), CD11c/CD18 (CR4) und CD11d/CD18
CD19	<u>CD19</u>	Ig		B	Korezeptor für B-Zellen, bildet Komplexe mit CD21 (CR2) und CD81 (TAPA1)
CD20	<u>MS4A1</u>			B	Regulation von B-Zellen, kann zu Ca^{2+} -Kanälen polymerisieren
CD21	<u>CR2</u>	CCP	C3d, EBV	B, FDC	Komplementrezeptor, Epstein-Barr-Virus-Rezeptor, Korezeptor auf B-Zellen, bildet Komplexe mit CD19 und CD81 (TAPA1)
CD22	<u>CD22</u> , BL-CAM	Ig	CD75, Konjugate der Sialinsäure	B	Besteht aus α - und β -Untereinheiten, vermittelt B-Zell/B-Zell-Interaktionen
CD23	FCRE2, Fc γ RII	C-Typ-Lektin	IgE-Fc; CD19/CD21/CD81-Komplex	B, aktivierte M ϕ Eo, FDC	Niedrig affiner Rezeptor für IgE, reguliert IgE-Synthese
CD25	<u>IL2RA</u> , Tac	CCP	IL2	aktivierte T, aktivierte B, aktivierte Mono	IL2-Rezeptor α -Kette (bildet zusammen mit CD122 und CD132 den hoch affinen IL2-Rezeptor (F&Z 4))

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungs-partner	Expression	Funktion
CD26	<u>DPP4</u> , Dipeptidylpeptidase IV			aktivierte T, aktivierte B, Mφ, Epithelien	Exopeptidase, spaltet N-terminal die Dipeptide X-Pro oder X-Ala ab
CD27	<u>TNFRSF7</u>	TNF-Rezeptor	TNF- CD70/ TNFSF7	medulläre Thy, T, NK, B-Subpopulation	Kostimulator auf T- und B-Zellen
CD28	<u>CD28</u>	Ig (CD80 Familie)	CD80 (B7.1), CD86 (B7.2)	T-Subpopulationen, aktivierte B	2. Signal; Aktivierung naiver T-Zellen
CD32a, b, c	FcγRII. <u>FCGR2A</u> , <u>FCGR2B</u> , <u>FCGR2C</u>	Ig	IgG-Fc	Mono, G, B, Eo	Niedrig affiner Fc-Rezeptor für Immunkomplexe mit IgG, verschiedene Isoformen wirken aktivierend bzw. inhibierend
CD36	<u>CD36</u> , GPIV, GPIIb			Thr, Mono, DC, Endothelzellen	Adhäsionsmolekül, an der Erkennung und Aufnahme apoptotischer Zellen beteiligt
CD38	T10, <u>ADP-Ribosylcyclase</u>			B, T, aktivierte T, Mono, GC-B, Plasmazellen	NAD-Glykohydrolase, verstärkt die B-Zell-Proliferation
CD40	<u>TNFRSF5</u>	TNF-Rezeptor	CD40L (CD154), TNFSF5	B, Mφ DC, NK, basale Epithelzellen, Endothelzellen	Rezeptor für kostimulatorisches Signal für B-Zellen, fördert Wachstum, Differenzierung, Ig-Klassenwechsel der B-Zellen und Zytokinproduktion bei Mφ und DC
CD41	<u>ITGA2B</u> , CD41/ CD61 = GPIIb/ IIIa	Int-α	Fibrinogen, Fibronektin, von-Willebrand-Faktor, Thrombospondin	Thr, Megakaryozyten	αIIb-Untereinheit von GPIIb/IIIa; Thrombozytenaktivierung

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungspartner	Expression	Funktion
CD42a, b, c, d	a: GPIX, <u>GP9</u> ; b: GPIb α , <u>GP1BA</u> ; c: GPIb β , <u>GP1BB</u> ; d: GPV, <u>GP5</u>	LRR	von-Willebrand-Faktor, Thrombin	Thr, Megakaryozyten	Essenziell für Thrombozytenaggregation bei Verletzungen
CD44	<u>CD44</u> , HermesAntigen, PGP1	Link-Protein	Hyaluronsäure	Leukozyten, Ery	Adhäsionsmolekül
CD45	<u>PTPRC</u> <i>leukocyte common antigen</i> (LCA), T200, B220	Fibronektin-Typ III		alle hämatopoetischen Zellen	Tyrosinphosphatase, essenziell für Signaltransduktion in T- und B-Zellen, alternatives Spleißen der Exons A, B und C resultiert in verschiedenen Isoformen
CD45RO	<u>PTPRC</u>	Fibronektin-Typ III		T-Subpopulationen (aktivierte, memory), B-Subpopulationen, Mono, M ϕ	Isoform von CD45, enthält keines der Exons A, B oder C
CD45RA	<u>PTPRC</u>	Fibronektin-Typ III		naive T, B, Mono	Isoform von CD45, enthält Exon A
CD45RB	<u>PTPRC</u>	Fibronektin-Typ III		T-Subpopulationen, B, Mono, M ϕ G	Isoform von CD45, enthält Exon B
CD46	<u>MCP</u>	CCP	C3b, C4b	hämatopoetische und nicht hämatopoetische Zellen	Komplementkontrollprotein auf Membranoberflächen, vermittelt die Spaltung von C3b und C4b durch Faktor I
CD52	<u>CD52</u> , CAM-PATH-1			Thy, T, B, Mono, G, Spermatozoen	Epitop eines moAK, welcher zur therapeutischen T-Zell-Depletion eingesetzt wird

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungs-partner	Expression	Funktion
CD54	<u>ICAM1</u> (intracellular adhesion molecule 1)	Ig	CD11a/ CD18 (LFA1); CD11b/ CD18 (Mac1); Rhinoviren	Hämatopoetische und nicht hämatopoetische Zellen	Adhäsionsmolekül; Rhinovirusrezeptor
CD55	<u>DAF</u> (decay accelerating factor)	CCP	C3b, CD97	Hämatopoetische und nicht hämatopoetische Zellen	Komplementkontrollprotein auf Membranoberflächen, bindet C3b, dissoziiert C3- und C5-Konvertasen
CD59	<u>CD59</u> , Pro-tek tin, Mac-Inhibitor		C8, C9	Hämatopoetische und nicht hämatopoetische Zellen	Komplementkontrollprotein, blockiert die Bildung des Membran-Attacke-Komplexes
CD62E	<u>SELE</u> , ELAM1, E-Selektin	C-Typ-Lektin, CCP	Sialyl-Leewis ^x	Endothelzellen	Adhäsionsmolekül, vermittelt das Rollen von neutrophilen Granulozyten auf Endothelzellen
CD62L	<u>SELL</u> , LAM1, L- Selektin, LECAM-1	C-Typ-Lektin, CCP	CD34, GlyCAM	T, B, Mono, NK	Adhäsionsmolekül, vermittelt das Rollen auf Endothelzellen
CD62P	<u>SELP</u> , P-Selektin, PADGEM	C-Typ-Lektin, CCP	CD162 (PSGL1)	Thr, Megakaryozyten, Endothelzellen	Adhäsionsmolekül, vermittelt die Interaktion von Thrombozyten mit Endothelzellen sowie mit auf dem Endothel rollenden Monozyten und Leukozyten
CD64	<u>FCGR1</u> , FcγRI	Ig	IgG-Fc	Mono, Mφ, DC	Hoch affiner Fc-Rezeptor für IgG, vermittelt Phagozytose, ADCC
CD71	<u>TFRC</u>			Alle proliferierenden Zellen, alle aktivierten Zellen	Transferrinrezeptor, Aktivierungsmarker für Lymphozyten

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungs-partner	Expression	Funktion
CD74	<u>CD74</u> , Ii			B, Mono, Mφ weitere MHC- II-positive Zellen	MHC-II-assoziierte, invariante Kette
CD79a; CD79b	<u>CD79A</u> , Igα, <u>CD79B</u> , Igβ	Ig		B	Assoziiert mit dem BCR, Funktion bei Membranexpression und Signaltransduktion, vergleichbar mit CD3
CD80	<u>CD80</u> , B7.1	Ig (B7-Familie)	CD28, CTLA4 (CD152)	B, aktivierte Mono, aktivierte DC	Kostimulator
CD86	<u>CD86</u> , B7.2	Ig (B7-Familie)	CD28, CTLA4 (CD152)	B, aktivierte Mono, aktivierte DC	Kostimulator
CD89	<u>FCAR</u> , FcαR	Ig	IgA	Mono, Mφ, G, N, B-Subpopulation, T-Subpopulation	Rezeptor für Fc von IgA, vermittelt Phagozytose, Degranulation, <i>respiratory burst</i>
CD95	<u>FAS</u> , Fas, Apo1, TNFRSF6	TNF-Rezeptor	FasL/ TNFSF6 (CD178)	Breit exprimiert	Induziert Apoptose
CD122	<u>IL2RB</u> , <u>IL2RB</u>	Zytokinrezeptor, Fibronectin-Typ III	IL2, IL15	L, Mono	β-Kette des IL2-Rezeptors, bildet mit CD25 und CD132 den hoch affinen IL2-Rezeptor, bildet mit CD132 den IL15-Rezeptor (F&Z 4)
CD127	<u>IL7R</u>	Fibronectin-Typ III	IL7	BM lymphoide Vorläuferzellen, Pro-B, reife T, Mono	IL7-Rezeptor zusammen mit CD132 (F&Z 4)
CD132	<i>common gamma chain</i> (γc). <u>IL2RG</u>	Zytokinrezeptor	IL2, IL4, IL7, IL9, IL15	B, T, NK, Mast, N	Gemeinsame γ-Kette der Rezeptoren für IL2,IL4, IL7, IL9 und IL15 (F&Z 4)
CD138	<u>SDC1</u> , Syndecan-1		Kollagen-Typ I	Plasmazellen	Heparansulfatproteoglykan

	Andere Namen (NCBI-Name unterstrichen)	Familie	Bindungs-partner	Expression	Funktion
CD152	<u>CTLA4</u>	Ig (CD28-Familie)	CD80, CD86	Aktivierte T, Tregs	Negativer Regulator der T-Zell-Aktivierung
CD154	CD40L, <u>TNFRSF5</u> , TRAP, T-BAM, gp39	TNF-Rezeptor	CD40/ TNFSF5	Aktivierte CD4 ⁺ -T	Induziert Aktivierung von B und DC
CD178	FasL, TNFSF6, <u>FASLG</u>	TNF (Ligand)	Fas/ TNFRSF6 (CD95)	Aktivierte T, NK	Bindet an Fas und induziert Apoptose
CD205	DEC-205, LyZ5, GP200- MR6		Manno-sylierte Proteine	DC	Ag-Aufnahmerezeptor auf DC
CD274	PD-L1	Ig	PD-1	Leukozyten, Tumorzellen	Bindung inhibiert T-Zellen
CD279	PD-1	Ig	PD-L1, PD-L2	Aktivierte T und B	Inhibiert T-Zellen

ADCC: *antibody-dependent cellular cytotoxicity*; ALL: akute lymphatische Leukämie; B: B-Zelle; Bas: basophile Granulozyten; BM: Knochenmark (*bone marrow*); CCP: *complement control protein*; CLEC: C-Typ-Lektin-domäne; CR: Komplementrezeptor; DC: dendritische Zelle; Eo: eosinophile Granulozyten; FDC: *follicular dendritic cell*; GC: *germinal centre*; Ig: Immunglobulinsuperfamilie; HIV: *human immunodeficiency virus*; IFN: Interferon; Int- α : Integrin- α -Kette; Int- β : Integrin- β -Kette; KIR: *killer cell immunoglobulin-related receptor*; L: Lymphozyten; LRR: *leucine-rich repeats*; Mast: Mastzellen; Mono: Monozyten; M ϕ : Makrophagen; N: neutrophile Granulozyten; NK: NK-Zelle; PAMP: *pathogen-associated molecular pattern*; PRR: *pattern recognition receptor*; R: Rezeptor; SC: Stammzelle; ScavR: *scavenger-Rezeptor*; SF: Superfamilie; T: T-Zelle; Thr: Thrombozyten; Thy: Thymozyten; TLR: *toll-like receptor*; TNF: Tumornekrosefaktor; TNFRSF: *tumor necrosis factor receptor superfamily*; TNFSF: *tumor necrosis factor (ligand) superfamily*; X: beliebige Aminosäure Aktuelle Informationen über *human cell differentiation molecules* in Wikipedia und unter: ► <http://www.hcdm.org/>

FAKTEN UND ZAHLEN 3

Selektine und ihre Liganden

	Name	Weitere Namen	Expression	Liganden
Selektine	E-Selektin	CD62E, ELAM1 <i>(endothelium leukocyte adhesion molecule)</i>	Endothelzellen	Sialyl-Lewis ^x (CD15s)
	L-Selektin	CD62L, LAM1 <i>(leukocyte adhesion molecule), LECAM1</i>	B-Zellen, T-Zellen, Monozyten, NK- Zellen	CD34 GlyCAM MAdCAM1
	P-Selektin	CD62P, PADGEM	Endothelzellen, Thrombozyten, Megakaryozyten	PSGL-1 (CD162) Sialyl-Lewis ^x (CD15s)
Selektinliganden	GlyCAM		HEV	L-Selektin, CD62L
	CD34		Kapillarendothel, HEV, hämatopoie- tische Vorläufer- zellen	L-Selektin, CD62L (nur auf HEV)
	Sialyl-Lewis ^x	CD15s	Leukozyten, Endo- thelzellen	E-Selektin (CD62E) P-Selektin (CD62P)
	PSGL-1 (P-Selektin Glyko- protein-Ligand-1)	CD162	Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten	P-Selektin (CD62P)
	MAdCAM1 (<i>muco- sal addressin cell adhesion molecule</i>)		mukosale HEV	L-Selektin (CD62L)
	PNAD (<i>peripheral node addressin</i>)	MECA 79	HEV	L-Selektin (CD62L)

FAKTEN UND ZAHLEN 4

Zytokine und ihre Rezeptoren

Zytokin	Hauptproduzenten	Rezeptoren, -Untereinheiten	Wirkungen
Interleukine			
IL-1 α^a (IL-1F1)	Makrophagen, DCs, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten, Hepatozyten	IL-1R1 (CD121a); IL-1RAP <i>oder</i> IL-1R2 (CD121b)	Fieber, T-Zell-Aktivierung, Makrophagenaktivierung, Endothelaktivierung, Entzündung
IL-1 β^a (IL-1F2)	Makrophagen, DCs, Fibroblasten, Endothelzellen, Keratinozyten,	IL-1R1 (CD121a); IL-1RAP <i>oder</i> IL-1R2 (CD121b)	wie IL-1 α
IL-1 Ra ^a (IL-1F3)	Monozyten, Makrophagen, Neutrophile, Hepatozyten	IL-1R1 (CD121a); IL-1RAP	Bindet an den IL-1-Rezeptor, ohne Signale auszulösen, und wirkt als IL-1-Antagonist.
IL-2	T-Zellen	IL-2R α (CD25); IL-2R β (CD122); γ c (CD132)	T-Zell-Proliferation, NK-Zell-Proliferation, Treg-Proliferation und -Funktion
IL-3 (Multi-CSF)	T-Zellen, Thymusepithel	IL-3R α (CD123); β c (CD131)	Frühe Hämatopoese,
IL-4	T _H 2-Zellen, Mastzellen	IL-4R α (CD124); γ c (CD132)	B-Zell-Aktivierung, IgE-Klassenwechsel, T _H 1-Suppression, T _H 2-Differenzierung
IL-5	T _H 2-Zellen, ILC2s, Mastzellen	IL-5R α (CD125); β c (CD131)	Differenzierung von Eosinophilen, B-Zellen: Proliferation und IgA-Produktion
IL-6	T-Zellen, Makrophagen, Endothelzellen,	IL-6R α (CD126); gp130 (CD130)	Fieber, Akute-Phase-Reaktion Lymphozytendifferenzierung
IL-7	Fibroblasten, Knochenmarkstromazellen	IL-7R (CD127); γ c (CD132)	Wachstum von B- und T-Vorläuferzellen
IL-8 (CXCL8)	Multipel	CXCR1, 2	Chemokin; chemotaktisch für Neutrophile, Basophile, T-Zellen
IL-9	CD4 ⁺ -T-Zellen	IL-9R (CD129); γ c (CD132)	Mastzellaktivierungsverstärkung, T _H 2-Stimulation
IL-10	T-Zellen, Tregs, DC, Makrophagen	IL-10R α (CD210); IL-10R β	Suppression von T _H 1- und T _H 2-Zellen sowie Makrophagen- und DC-Funktionen
IL-11	Fibroblasten, Knochenmarkstroma	IL-11R α ; gp130 (CD130)	synergistisch zu IL3 und IL4 bei Hämatopoese und Thrombopoese
IL-12 (p35/p40)	DC, Makrophagen, B-Zellen	IL-12R β 1 (CD212); IL-12R β 2	Differenzierung von T _H 1-Zellen, NK-Zell- Aktivierung

Zytokin	Hauptproduzenten	Rezeptoren, -Untereinheiten	Wirkungen
Interleukine			
IL-13	T _H 2-Zellen, NKT-Zellen, ILC2s, Mastzellen	IL-13R α 1 (CD213a1); IL-13R α 2(CD213a2); γ c (CD132)	IgE-Klassenwechsel, Suppression von T _H 1-Zellen, B-Zell-Wachstumsfaktor, alternative Aktivierung von Makrophagen (M2), Induktion von Mukusproduktion der Schleimhaut, Induktion der Kollagensynthese von Fibroblasten
IL-14 – nicht vergeben			
IL-15	Nicht-T-Zellen, multipel	IL-15R α ; IL-2R β (CD122); γ c (CD132)	IL-2-ähnlich T-Zell-Überlebensfaktor, NK-Zell-proliferation
IL-16	T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile, Epithelzellen	CD4	Chemotaktisch für T-Helferzellen, Monozyten, Eosinophile, anti-apoptotisch für aktivierte T-Zellen
IL-17A IL-17F	T _H 17-Zellen, ILC3s	IL-17RA (CD217) IL-17RC	Rekrutierung und Aktivierung von Neutrophilen und Monozyten
IL-18 ^a (IL-1F4)	Kupfferzellen, Makrophagen, DCs, Keratinozyten, Chondrozyten, Osteoblasten	IL-18R α (CD228a); IL-18R β (CD228b);	Induziert IFN γ -Produktion in T- und NK-Zellen
IL-19	Monozyten, B-Zellen, Epithelzellen	IL-20R α + IL-20R β ; (IL-20R Typ2)	Anti-inflammatorisch, induziert Typ2-Antworten,
IL-20	T _H 1-Zellen, Monozyten, Epithelzellen	IL-20R α + IL-20R β ; IL-22R α 1 + IL-20R β (IL-20R Typ1 und 2)	Pro-inflammatorisch, stimuliert TNF α -Produktion und Proliferation in Keratinozyten
IL-21	CD4 ⁺ -T-Zellen, NKT-Zellen	IL-21R (CD360); γ c (CD132)	Keimzentumsreaktion, induziert Proliferation von B-, T- und NK-Zellen
IL-22	T _H 17-Zellen, ILC3s, T _H 22-Zellen, NK-Zellen, Neutrophile, γ δ -T-Zellen	IL-22R α 1 <i>oder</i> IL-22R α 2 IL-10R β c	Induziert AMPs, Akute-Phase-Proteine und pro-inflammatorische Faktoren
IL-23 (p19, p40)	Makrophagen, DCs	IL-12R β 1 (CD 212) + IL23R	Stimuliert Proliferation und Differenzierung von T _H 17-Zellen
IL-24	Monozyten, Epithelzellen, B-, T-Zellen	IL-20R α + IL-20R β ; IL-22R α 1 + IL-20R β (IL-20R Typ1 und 2)	Induziert Sekretion von TNF α und IL-6 in Monozyten, inhibiert Tumorwachstum
IL-25 (IL-17E)	T _H 2-Zellen, Mastzellen, Eosinophile, Makrophagen	IL-17RB	Stimuliert die Produktion von T _H 2-Zytokinen
IL-26	T-Zellen, Monozyten	IL-20R α ; IL-10R β c	Antimikrobiell, antiviral

Zytokin	Hauptproduzenten	Rezeptoren, -Untereinheiten	Wirkungen
Interleukine			
IL-27 (p28, EBi3)	Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen	IL-27R α ; gp130c (CD130)	Induziert auf T-Zellen die Expression von IL-12R, Hemmung von T _H 1
IL-28A, B	DCs	IL-28R α c + IL-10R β c	Antivirale Wirkung
IL-29 (IFN λ 1)	DCs	IL-28R α c + IL10R β c	Antivirale Wirkung
IL-30 (IL-27p28)	Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen	IL-27R α ; gp130c (CD130)	Anti-inflammatorisch (antagonisiert IL-27 und IL-6)
IL-31	T _H 2-Zellen, Mastzellen, Makrophagen	IL-31R α / oncostatin M R β (OSMR β)	pro-inflammatorisch, induziert IL-8, TNF, Chemokine
IL-32	NK-Zellen, T-Zellen, Epithelzellen, Monozyten	unbekannt	Pro-inflammatorisch, induziert TNF α
IL-33 ^a (IL-1F11)	Epithelzellen, Keratinozyten, Endothelzellen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen	ST2 (IL-1RL1); IL-1 RAP	T _H 2-Entwicklung; Aktivierung von ILC2s (Alarmin)
IL-34	Viele Zelltypen	CSF-1R	Wachstum und Entwicklung von myeloiden Zellen und Osteoklasten
IL-35	Tregs, B-Zellen	IL-12RB2; gp130	Immunsuppressiv, anti-inflammatorisch
IL-36 α , β , γ ^a (IL-1F6, F8, F9)	Keratinozyten, Monozyten	IL-12Rrp2, IL-1AcP	Pro-inflammatorisch
IL-36 Ra ^a (IL-1F5)		IL-1Rrp2; IL-1RAcP	IL-36-Antagonist
IL-37 ^a (IL-1F7)	Monozyten, DCs, Epithelzellen	IL-18R1; IL-1Rrp	Anti-inflammatorisch
IL-38 ^a (IL-1F10)		IL-1Rrp2	Anti-inflammatorisch, IL-36-Antagonist
Interferone			
IFN α (Interferon- α)	pDCs, Makrophagen	IFNAR1 + IFNAR2 (CD118)	Antiviral, Verstärkung der MHC-Klasse-I-Expression, NK-Zellaktivierung
IFN β (Interferon- β)	Fibroblasten, pDCs	IFNAR1 + IFNAR2 (CD118)	Antiviral, Verstärkung der MHC-Klasse-I- Expression
IFN γ (Interferon- γ)	T _H 1-Zellen, CD8 ⁺ -T-Zellen, NK-Zellen	IFNGR1 + IFNGR2 (CD119)	Makrophagenaktivierung, Ig-Klassenwechsel zu IgG, T _H 1-Differenzierung, Verstärkung der MHC-Klasse-II- Expression

Zytokin	Hauptproduzenten	Rezeptoren, -Untereinheiten	Wirkungen
Weitere Zytokine			
G-CSF (<i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)	Makrophagen, Fibroblasten, Endothelzellen	CSF3R (CD114)	Differenzierung von Neutrophilen
GM-CSF (<i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)	T-Zellen, Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten	GM-CSFR α (CD116); βc (CD131)	Differenzierung und Aktivierung von Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen im Knochenmark
LIF (<i>leukemia inhibitory factor</i>)	Knochenmarkstroma	LIFR (CD118) gp130 (CD130)	Essenziell für embryonale Stammzellen, blockiert Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen
M-CSF (<i>monocyte colony-stimulating factor</i>)	Makrophagen, Knochenmarkstroma, Osteoblasten	CSF1R (CD115)	Wachstum und Differenzierung von Zellen der Monozytenlinie
MIF (<i>macrophage inhibitory factor</i>)	T-Zellen, Hypophyse	MIF-R	Hemmt Makrophagenmigration, induziert Steroidresistenz, Makrophagenaktivator
OSM (<i>oncostatin M</i>)	Knochenmarkstroma	OSMR gp130 (CD130)	Induktion von Zytokinen in Endothelzellen
Stammzellfaktor (c-Kit-Ligand)	Knochenmark-Stromazellen	KIT (CD117)	Reifung aller hämatopoietischen Zellen
TGF β 1 (<i>transforming growth factor-β</i>)	T-Zellen, besonders Tregs, DC, Monozyten Chondrozyten	TGF β R	Suppression von T $_H$ 1- und T $_H$ 2-Zellen, Differenzierung von Tregs und T $_H$ 17-Zellen, Suppression von Makrophagen, Ig-Klassenswitch zum IgA
TSLP (<i>thymic stromal lymphopoietin</i>)	Keratinocyten, Zellen des Respirationstrakts, Endothelzellen, Mastzellen, Makrophagen, Neutrophile, DCs	TSLP-Rezeptor; IL-7R (CD127)	Aktivierung von DCs, Eosinophilen, Mastzellen, T $_H$ 2-Differenzierung

Zytokin	Hauptproduzenten	Rezeptoren, -Untereinheiten	Wirkungen
TNF-Superfamilie			
TNF α^b (<i>tumor necrosis factor-α</i>)	Makrophagen, NK-Zellen, T-Zellen	TNFR1, p55 (CD120a) TNFR2, p75 (CD120b)	Pro-inflammatorisch, Endothelzellaktivierung, Granulombildung
LT- α^b (<i>lymphotoxin-α</i>)	T-Zellen, B-Zellen	TNFR1, p55 (CD120a) TNFR2, p75 (CD120b)	Killing, Endothelzellaktivierung
LT- β^b (<i>lymphotoxin-β</i>)	T-Zellen, B-Zellen	LT- β R oder HVEM	Lymphknotenentwicklung
CD40-Ligand b (CD154)	T-Zellen, Mastzellen, aktivierte Thrombozyten	CD40	B-Zell-Aktivierung, Ig-Klassenwechsel
Fas-Ligand b (CD178)	T-Zellen	CD95 (Fas)	Induktion von Apoptose
CD27-Ligand b (CD70)	T-Zellen	CD27	Stimuliert T-Zell-Proliferation
CD30-Ligand b (CD153)	T-Zellen	CD30	Stimuliert T- und B-Zell-Proliferation
TRAIL b (<i>TNF-related apoptosis-inducing factor</i> , CD253)	T-Zellen, Monozyten, NK-Zellen	TRAILR1 TRAILR2 TRAILR3 TRAILR4	Induktion von Apoptose
TRANCE b (CD254)	T-Zellen	TRANCE	Osteoklastendifferenzierung, DC-Stimulation, Lymphknotenentwicklung
RANKL b (OPGL)	Osteoblasten, T-Zellen	RANK (OPG)	Stimulation von Osteoklasten und Knochenresorption
APRIL b (<i>a proliferation inducing ligand</i> , CD256)	T-Zellen	TACI oder BCMA	B-Zell-Proliferation
LIGHT b (CD258)	T-Zellen	HVEM; LT- β R	Aktivierung dendritischer Zellen
TWEAK b	Makrophagen	TWEAKR	Angiogenese

Zytokin	Hauptproduzenten	Rezeptoren, -Untereinheiten	Wirkungen
TNF-Superfamilie			
BAFF ^b (<i>B cell-activating factor, CD257</i>)	B-Zellen	(TAC1) oder BCMA	B-Zellproliferation
^a Mitglied der IL-1-Superfamilie ^b Mitglied der TNF-Superfamilie DC: dendritische Zelle; IL: Interleukin; R: Rezeptor			

FAKTEN UND ZAHLEN 5

Chemokine und ihre Rezeptoren

Chemokin	Name	Rezeptor	Zielzelle
CXCL1	GRO α	CXCR2	N, Fibro
CXCL2	GRO β	CXCR2	N, Fibro
CXCL3	GRO γ	CXCR2	N, Fibro
CXCL4	PF4	CXCR3B	Fibro
CXCL5	ENA-78	CXCR2	N, Endo
CXCL6	GCP2	CXCR2	N, Endo
CXCL7	LDGF-PBP	CXCR2	N, Fibro, Endo
CXCL8	IL-8	CXCR1, 2	N, Baso, T, Endo
CXCL9	Mig	CXCR3A und B	akt. T, NK, B, Endo, pDC
CXCL10	IP10	CXCR3A und B	akt. T, NK, B, Endo
CXCL11	I-TAC	CXCR3A und B, CXCR7	akt. T, NK, B, Endo
CXCL12	SDF1 α/β	CXCR4, CXCR7	Stammzellen, T, DC, B, akt. T
CXCL13	BLC/BCA1	CXCR5	akt. T, B, DC
CXCL14	BRAK/bolekine		T, Mo, B
CXCL15	Lungkine/WECHE		N, Endo, Epi
CXCL16		CXCR6	akt. T, NKT, Endo
CCL1	I-309	CCR8	N, T, Mo
CCL2	MCP1	CCR2	T, Mo, Baso, iDC
CCL3	MIP1 α	CCR1, 5	Mo, M Φ , T (T _H 1 > T _H 2), NK, Baso, iDC

Chemokin	Name	Rezeptor	Zielzelle
CCL4	MIP1 β	CCR1,5	Mo, M Φ , T ($T_H1 > T_H2$), NK, Baso, iDC, Eo, B Stammzellen
CCL5	RANTES	CCR1, 3, 5	Mo, M Φ , T (T-Memory $> T_H1 > T_H2$), NK, Baso, Eo, iDC
CCL6 (nur Maus)	C10/MRP1	CCR1	Mo, B, T, NK
CCL7	MCP3	CCR1, 2, 3, 5, 10	T, Mo, Eo, Baso, iDC, NK
CCL8	MCP2	CCR2, 3, 5	T, Mo, Eo, Baso, iDC, NK
CCL9 (nur Maus)	MRP2/MIP1 γ	CCR1	T, Mo, Fettzellen
CCL11	Eotaxin	CCR3	Eo, Baso, T_H2
CCL12 (nur Maus)	-	CCR2	Eo, Mo, T
CCL13	MCP4	CCR1, 2, 3	T, Mo, Eo, Baso, DC
CCL14a	HCC1	CCR1	Mo
CCL14a	HCC3	CCR1, CCR5	T, Mo, Eo
CCL15	MIP5/HCC2	CCR1, 3	T, Mo, Eo, DC
CCL16	HCC4	CCR1, 2, 5	Mo, T, NK, iDC
CCL17	TARC	CCR4	T ($T_H2 > T_H1$), iDC, Thy, Treg
CCL18	DC-CK1	CCR8 u. a.	T, iDC, mantle zone B
CCL19	MIP3 β	CCR7	T, DC, B
CCL20	MIP3 α	CCR6	T (T-Memory $> T$), B, NK, Mo, DC
CCL21	6 C-kine	CCR7	T, B, Thy, NK, DC
CCL22	MDC	CCR4	iDC, NK, T ($T_H2 > T_H1$), Thy, Mo, Treg
CCL23	MPIF1	CCR1, 5	Mo, T, N
CCL24	Eotaxin-2/MPIF2	CCR3	Eo, Baso, T
CCL25	TECK	CCR9	M Φ , DC
CCL26	Eotaxin3	CCR3	Eo, Baso, Fibro
CCL27	CTACK	CCR10	T, B
CCL28	MEC	CCR3, 10	T, Eo
XCL1	Lymphotactin	XCR1	T, NK
XCL2	SCM1 β	XCR1	T, NK
CX3CL1	Fractalkine	CX3CR1	akt. T, Mo, N, NK, iDC, Mast

akt: aktiviert; B: B-Zellen; Baso: Basophile; DC: dendritische Zelle; Endo: Endothelzellen; Epi: Epithelzellen; Eo: Eosinophile; Fibro: Fibroblast; i: unreif, *immature*; Mast: Mastzelle; M Φ : Makrophage; Mast: Mastzelle, Mo: Monozyt; N: Neutrophile; NK: NK-Zelle; pDC: plasmazytoide dendritische Zelle; T: T-Zellen; Thy: Thy-mozyt; Treg: regulatorische T-Zelle

FAKTEN UND ZAHLEN 6

NK-Zell-Rezeptoren (Auswahl)

Name	Familie	Liganden	Signal
CD16 (FcγRIII)	Ig	Fc von IgG	+
NKp46 (NCR1, CD335)	Ig	Virales Hämagglutinin	+
NKp44 (NCR2, CD336)	Ig	PCNA; virales Hämagglutinin	+
NKp30 (NCR3, CD337)	Ig	BAT6; B7-H6; virales Hämagglutinin	+
NKp80	C-Typ-Lektin	AICL Glykoproteine	+
NKG2A	C-Typ-Lektin	HLA-E	—
NKG2C; NKG2E, NKG2H	C-Typ-Lektin	HLA-E	+
NKG2D	C-Typ-Lektin	MIC-A; MIC-B; ULBPs	+
KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3	Ig	HLA-C, bestimmte Allele	—
KIR3DL1	Ig	HLA-B	—
KIR3DL2	Ig	HLA-A	—
KIR2DL4	Ig	HLA-A; HLA-B; HLA-G	—
KIR2DS1, KIR2DS2	Ig	HLA-C, bestimmte Allele	+
DNAM-1	Ig	PVR (CD155); Nektin-2 (CD112)	+
ILT2 (LILRB1, CD85j)	Ig	HLA-A; HLA-B; HLA-G	—
LAIR1 (CD305)	Ig	Kollagen	—
2B4	Ig	CD48	+

+: Aktivierung; —: Hemmung der NK-Zellen

FAKTEN UND ZAHLEN 7

Toll-like- und NOD-like-Rezeptoren und ihre Liganden (Beispiele)

Erreger, DAMP	PAMP	Rezeptor (Dimere)
Bakterien	LPS, Gram-negative Bakterien	TLR4/TLR4
	Lipoproteine von Mykobakterien	TLR2/TLR6
	Lipoproteine aller Bakterien	TLR2/TLR1 NLRP7
	CpG aller Bakterien	TLR9
	Flagellin verschiedener Bakterien	TLR5 NLRC4/NAIP
	Peptidoglykan aller Bakterien	NOD1 und NOD2
	<i>Salmonella</i>	TLR4, TLR11
Pilze	Zymosan	TLR2/TLR6
Parasiten	<i>Toxoplasma gondii</i>	TLR11/TLR12
	<i>Trypanosoma cruzi</i> , GPI-Ankerproteine	TLR2/TLR6
	F-Protein von RSV	TLR4/TLR4
	Poly(I:C) verschiedener Viren	TLR3
	ssRNA (VSV, Influenza)	TLR7/TLR8 RIG-1; MDA-5
	dsRNA	TLR3RIG-1; MDA-5
	Zytoplasm. DNA	cGAS
DAMPs	Aluminium-, Cholesterin-, Harnsäure-Kristalle, Silikat, Asbest ...	NLRP3
Körpereigene Stressproteine	HSP60, Fibrinogenfragmente	TLR4/TLR4
Störung der zytoplasmatischen Homöostase	Inaktivierung der RhoA GTPase	Pyrin

ssRNA: single stranded RNA; dsRNA: double stranded RNA

FAKTEN UND ZAHLEN 8

Beispiele monogenetischer angeborener Immundefekte

Name	Verändertes Genprodukt (mutiertes Gen)	Erbgang	Mechanismus	Klinik
Autoinflammation				
Familiäres Mittelmeerfieber (FMF)	Pyrin (MEFV)	AR	Abnormale Aktivierung des Pyrin-Inflammasoms, verstärkte Zytokinproduktion, Störung der Apoptose	Periodische Fieberschübe, Entzündung der Pleura- und Peritonealhöhlen, Arthritis, Akute-Phase-Reaktion
TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)	TNF-RI (p55, TNFRSF1A)	AD	Zellulärer Transport des mutierten TNF-R1 gestört, es folgen Zellstress mit IL-1 β -Freisetzung	Periodische Fieberschübe, Myalgie, Ekzem, Akute-Phase-Reaktion
Cryporin-assoziiertes periodisches Syndrom (CAPS, Muckle-Wells-Syndrom)	NLRP3	AD	Hyperaktivität des NLRP3-Inflammasoms durch aktivierende Mutation	Periodisches Fieber, Urtikaria, Gelenkschmerzen, Konjunktivitis
Zellen des innate Immunsystems				
Chronische Granulomatose (CGD)	Cytochrom-B-Kettendefekte	X, AR	Granulozyten nicht aktivierbar zur Sauerstoffradikalproduktion; kein intrazelluläres Killing	Infektionen mit extrazellulären Bakterien
Leukozytenadhäsionsdefekt I (LAD-I)	β -Kette von LFA-1 (CD18)		Leukozytenadhäsion an Endothelzellen und damit Entzündung beeinträchtigt	Infektionen mit Bakterien und Pilzen
<i>Mendelian susceptibility to mycobacterial disease</i> (MSMD)	IFNGR1, IFNGR2, IL-12p40, IL-12RB, STAT1, NEMO	AD AR	Variabel	Schwere opportunistische Infektionen durch intrazelluläre Bakterien
Komplement				
Hereditäres Angioödem (Quincke-Ödem)	C1-Inhibitor	AD	Nach geringster Komplementaktivierung verursacht C2a eine drastische Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Kehlkopfdeckelschwellung (Ödem); C4 erniedrigt, C3 normal (► Abschn. 1.3.5)	Ödeme, Erstickenfälle durch Stimmbandödem

Name	Verändertes Genprodukt (mutiertes Gen)	Erbgang	Mechanismus	Klinik
C3-Defizienz	C3		Alle Komplementeffektorfunktionen betroffen	Infektionen mit pyogenen Bakterien
C1-Defizienz C2-Defizienz C4-Defizienz	C1, C2, C4		Ausfall des klassischen Wegs der Komplementaktivierung; fehlende Opsonierung von Immunkomplexen durch Komplement	Immunkomplex-Krankheit
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	N-Acetylmethyltransferase (PIG-A)	somatisch	Kein <i>Decay accelerating factor</i> (CD59), da keine Glycosylphosphatidyl-Inositol-Anker gebildet werden	Hämolyse
Zellen des adaptiven Immunsystems				
Schwerer, kombinierter Immundefekt (SCID)	Rag1/Rag2	AR	Keine somatische Rekombination, weder T- noch B-Zellen	Schwere Infektionen mit Viren und Bakterien
X-gekoppelter SCID (XSCID)	IL-2RG, γ c	X	Defekte in der Signalübertragung von IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15; keine T- oder NK-Zellen, B-Zell-Entwicklung normal, jedoch keine T-Zell-Hilfe	
Jak3-Defizienz	Jak3	AR	Wie XSCID, da Jak3 die Signale der γ c-Kette überträgt.	
T-Zell-Entwicklung, T-Zell-Aktivierung				
DiGeorge-Syndrom	T-box 1 Transkriptionsfaktor, Funktionsverlust eines Allels	AD	Kein Thymus, keine T-Zellen	Virusinfektionen
Zap70-Defizienz	Zap70	AR	Keine CD8 ⁺ -T-Zellen, keine T-Zell-Proliferation	Virusinfektionen
Hyper-IgE-Syndrom (HIES)	Mutation der Tyrosinkinase 2 im JAK-STAT-Signaltransduktionsweg	AR AD	T _H 17-Defekt, Störung der IFN γ -Produktion; erhöhte IgE-Konzentrationen	Schwere Infektionen mit pyogenen Bakterien und mit Pilzen
B-Zell-Entwicklung, B-Zell-Aktivierung, Antikörper				
X-Chromosom-gekoppelte Agammaglobulinämie (XLA)	Btk-Thyrosinkinase	X	Keine B-Zellen, keine Antikörper	Infektionen mit pyogenen Bakterien

Name	Verändertes Genprodukt (mutiertes Gen)	Erbgang	Mechanismus	Klinik
<i>Common variable immunodeficiency</i> (CVID)	Verschiedene		Verminderte IgG-Konzentrationen im Serum, manchmal Abwesenheit von IgA	Beginn im frühen Erwachsenenalter: bakterielle respiratorische Infektionen, Otitis media
IgA-Defizienz	?	?	Kein IgA	Meist keine Symptome
Hyper-IgM-Syndrome				
X-Chromosom-gekoppeltes Hyper-IgM-Syndrom	CD40L (CD154)	X	Keine T-Zell-Hilfe für B-Zellen oder Neutrophile, deshalb kein Ig-Klassenwechsel, keine somatische Hypermutation, IgG-, IgA-, IgE-Mangel, Neutropenie	Infektionen mit Bakterien und Pilzen
Autosomal rezessives Hyper-IgM-Syndrom mit zellulärem Immundefekt	CD40, NEMO	AR		
Autosomal rezessives Hyper-IgM-Syndrom mit isoliertem Antikörperdefekt	AID	AR		
Toleranzmechanismen				
Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie (IPEX) <i>X-linked autoimmunity / allergic dysregulation syndrome</i> (XLAAD)	FoxP3 Autoimmunität, Autoinflammation mit/ohne Allergie	X	Keine FoxP3-positiven T-Zellen	Autoimmunität, Autoinflammation mit/ohne Allergie
Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom (ALPS)	Fas oder Fas-L	X	Apoptosedefekt, deshalb Leukozytose und geschwollene Lymphknoten	Autoimmunerkrankung
AD: autosomal dominant; AR: autosomal rezessiv; NEMO: NFκB essential modulator; X: X-chromosomal gekoppelt				

Stichwortverzeichnis

A

- Abatacept 225
- Abstoßungsreaktion 42
- Adalimumab 227
- Adapterprotein 58, 60
- Adjuvans 249, 250
- Adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) 136
- Affinitätschromatographie 274
- Agammaglobulinämie, X-Chromosomal-gekoppelte (XLA) 324
- Agglutination 75
- Agglutinationstest 267
- AIDS (*acquired immune deficiency syndrome*) 230
 - Epidemie 231
 - Latenzzeit 233
- AIM2 33
- AIRE (*autoimmune regulator*) 110, 206
- Akute-Phase-Protein 17, 18
- Alarmin 98
- Alemtuzumab 225
- Allergen 205
- Allergie 200, 203
 - IgE-vermittelte 210
 - Typ 1 204, 254
- Allison, J. P. 179
- Alpha/Beta-T-Zelle 39
- ALPS (autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom) 325
- Altern 189
- Aluminiumhydroxid 250
- Alveolitis, allergische 218
- AMP-Kinase (AMPK) 139
- Anaphylaxie XVII, 213
- Anergie 112, 147
- Angiogenese 100
- Angioödem, hereditäres 323
- Angiotensin-II-Rezeptor-Autoantikörper 215
- Anti-CD25-Antikörper 261
- Antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC) 69
- Antigen XIII, 11, 15
 - MIC-A 37
 - MIC-B 37
- Antigenbeseitigung 96
- Antigenerkennung
 - durch adaptives Immunsystem 45
 - durch angeborenes Immunsystem 45
- Antigenpräsentation 79
- Antigenpräzipitation 74
- Antigenprozessierung 40
- Antigenrezeptorentstehung 54
- Antigenvariation 164
- Anti-HLA-Antikörper 238
- Antikörper 6, 15
 - Agglutination 75
 - agonistischer 72
 - antagonistischer 73
 - anti-idiotypischer 70, 71
 - gegen citrullinierte Peptide 226
 - Herstellung 268
 - humanisierter 244
 - kreuzreagierender 12
 - maskierender 71
 - monoklonaler 244
 - zur Tumorthherapie 179
 - neutralisierender 72
 - Nomenklatur 245
 - präzipitierender 74
 - und Phagozytose 70
 - Zielstrukturbeispiele 244
 - zur Therapie 244
- Antikörperaffinität 11
- Antikörperantwort
 - primäre 88
 - sekundäre 91
- Antikörperbildung, T-Zell-unabhängige 87
- Antikörperfunktion 69, 70
- Antikörperklasse 12
- Antikörperkonstrukt, bispezifisches 180
- Antikörperproduktion 49
- Antikörperstruktur 9, 10
- Antikörpertransport, rezeptor-vermittelter 74
- Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis 216
- Anti-Rezeptor-Antikörper 73
- Anti-Rezeptor-Autoantikörper 216
- Antiserum 269
- Antiserumgewinnung 268
- Apoptose 63
 - Signalwege 64
- Applikationsroute 192
- APRIL 318
- Arachidonsäure 211, 257
- Arachidonsäureweg 257
- Arbeitstechnik, immunologische 267
- Arzneimittelüberempfindlichkeit 236
- Assoziationsstudie, genomweite (GWAS) 291
- Asthma, allergisches 223

- Atomic force microscopy* (AFM) 277
- Atopie 205
- Autoantikörper 210, 215, 216
 - gegen G-Protein-gekoppelten Rezeptor 215
- Autoimmune polyendocrine syndrome type 1* (APS-1) 206
- Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* (APECED) 206
- Autoimmunkrankheit 200, 201, 205, 210, 218
 - systemische 217
- Autoinflammation 202
- Autoreaktivität 111
- Avidität 12
- Aviditätsmodell 109

B

- B cell-activating factor* (BAFF) 319
- Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) 249, 298
- Bakterium, intrazelluläres 159
- Barrierefunktion 15, 17
- Bauernhofstudie 207
- Becherzelle 145
- Behring, E. v. XIV, XV
- Benacerraf, B. XVI
- Beta-Defensine 16
- Beta-Glukan 34
- Beutler, B. A. XVI
- Biological 244
 - gegen TNF 261
- Biosimilar* 245
- Bispecific T cell engagers* (BiTE) s. Antikörperkonstrukt, bispezifisches
- Bluttransfusion 240
- Blutvergiftung s. Sepsis
- Blutzelle, Normwert 279
- B-Lymphozyt 5, 88, 89
 - autoreaktiver 89
 - naiver 135
- B-Memoryzelle 102
- Boost 250
- Bordet, J. XV
- Breg (regulatorische B-Zelle) 97
- Bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT) 144
- Burnet, F. M. XV, 48, 174
- Bursa fabricius 5
- Burst, oxidativer 78
- B-Vorläuferzelle 51

Bystander suppression 253
 B-Zell-Aktivierung 87
 B-Zell-Follikel 8, 89
 B-Zell-Gedächtnis 102
 B-Zelle, regulatorische (Breg) 97
 B-Zell-Rezeptor 38
 – Diversität 53
 B-Zell-Toleranz 110
 – periphere 114

C

C1-Inhibitor 24
 C1q 19
 C3-Konvertase 20
 C3b 20
 C5a 23
 C5-Konvertase 23
 Calcineurin 59, 259
 Capecchi, M. R. XVI
 Carrier 90
 Cas9-Nuklease 295
Causing recombination (Cre) 300
 CC-Chemokin 121
 CCL11 (Eotaxin) 122
 CCL19 135
 CCL21 135
 CCR5-Gen-Mutation 233
 CCR7 135
 CD (*cluster of differentiation*) 6
 – CD1a–e 37
 – CD4 109
 – CD4⁺-T-Zelle 85, 97, 126, 227
 – Subpopulation 127
 – CD4⁺-T-Helferzelle 77, 79, 233
 – CD8⁺-T-Zelle, Aktivierung 86
 – CD16 38
 – CD20 179
 – CD21 126
 – CD25 109, 119
 – CD27-Ligand 318
 – CD28 85, 87
 – Molekülfamilie 87
 – CD30-Ligand 318
 – CD34 313
 – CD35 126
 – CD40-Ligand 86, 318
 – CD45 65
 – CD59 24
 – CD80 85, 87
 – CD86 85, 87
 – CD95L 76
 – Nomenklatur 305

Chemokin 77, 121, 319
 – CCL1-28 319
 – CCL21 134
 – CXCL1-16 319
 Chemokinrezeptor 121
 – CCR7 104
 Chemolumineszenz 283
 Chemotaxis 84
 Chimärismus 194
Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T-Zelle) 180
 Chromfreisetzungstest 284
Class II-associated invariant chain peptide (CLIP) 42
 Coffman, L. R. 202
 Colitis ulcerosa 226
Common variable immunodeficiency 325
Complementarity determining region (CDR) 10, 70
 Complementary DNA (cDNA) 287
Constant fragment s. Fc-Fragment
 Coombs, R. XV
 Coombs-Test 267
Corticotropin-releasing factor (CRF) 136
 CR s. Komplementrezeptor
 CRISPR/Cas-Technologie 294, 295
Cross-linking 71, 73
 CX3CL1 320
 CXC-Chemokin 121
 CXCR3 122
 CXCR5 135
 Cyclooxygenase (COX) 257
 – COX 1 258
 – COX 2 257, 258
 – COX-2-Hemmer 259
 Cyclooxygenaseweg 212
 Cyclosporin A 259
Cytokine bead array 274
Cytotoxic T lymphocyte (CTL)
 – *activation-associated protein 4* (CTLA-4) 87, 97
 – Aktivierung 87

D

D-Penicillamin 236
Damage associated molecular pattern (DAMP) 29
 Darm 145, 146, 148, 153
 Darmflora 147
 Darmschleimhaut 145

Dausset, J. XVI
 DC-SIGN (Oberflächenmolekül) 124
Decay accelerating factor (DAF) 24
 Dectin-1 34
Delayed type hypersensitivity reaction (DTH) 219
Dendritic cell (DC), homöostatische Migration 85
 Dermatitis, atopische 213
 Dermis 150
 Desensibilisierung 253
 Desmoglein 3 216
 Diabetes mellitus Typ 1 224
 Diapedese 84
 DiGeorge-Syndrom 324
 Diversität, funktionale 52
 DJ-Komplex 51
 DNA-Vakzinierung 252
 Doherty, P. XVI
 DRB1*15:01 225
Ductus thoracicus 132
 Durchflussszytometrie 277, 279

E

Edelman, G. XVI
 Ehrlich, P. XIV, XV
 Eicosanoid, Wirkung 258
Emergency myelopoiesis 98
 Enterozyt 145, 147
 Entzündung 84, 96, 137, 139
 – Abklingen 97
 Entzündungskrankheit 203
 – chronische 203
 Enzym-Immunoassay (ELISA) 272, 274
Eosinophil cationic protein (ECP) 81
 Eosinophile, Funktion 212
 Eotaxin 122
 Epidermis 150
 Epigenom 204
 Epitop 11
 Epstein-Barr-Virus 225
 Erregerabtötung
 – extrazelluläre 79
 – intrazelluläre 78
 Escapevariante 164, 165
 Etanercept 260
 Exklusion, allele 54
 Exotoxin 43
 Expressionsvektor 293
 Extravasation 99, 133

F

- Fab-Fragment 9
- Faktor H 24
- Familiäres Mittelmeerfieber (FMF) 323
- Färbung, enzymimmunhistologische 276
- Fas 64
 - Ligand 64, 76, 185, 232, 318
 - Rezeptor 63
- Fate-Reporter-Maus 301
- FcεRI 211
- Fc-Fragment 9
- Fc-Rezeptor 123, 124
- FcRn (neonataler IgG-Transportrezeptor) 123
- FCγ-Rezeptor 73, 123, 124
- FCγRIIB 124, 253
- FCε-Rezeptor 71, 123
- Fetus 185, 186
- Fibroblast growth factor (FGF) 99
- Fibroblast yes-related non-receptor kinase (Fyn) 58
- Fieber, akutes rheumatisches 214
- Fingolimod 260
- Flora, kommensale 16
- Fluoresceinisothiozyanat (FITC) 276
- Fluorescence activated cell sorter (FACS) 277
- Formyl-Methionin 32
- Formylpeptidrezeptor 32, 121
- FoxP3 (Transkriptionsfaktor) 109
- Fragment of antigen binding s. Fab-Fragment
- Frustrated phagocytosis 194

G

- Galactosylrest 239
- Gamma/Delta-T-Zelle 39
- Gancilovir 294
- Geburt 186
- Gen-Knock-out 293, 294
 - konditionaler 300, 301
- Genklonierung aus Einzelzellen 271
- Genomsequenzierung 291
- Gentransfer 292
- Gewebemakrophagen 84, 97
- Gewebereparatur 99
- Glukokortikoid 257
- Gluten 227
- GlyCAM 313
- Glycosphingolipid-enriched microdomain (GEM) 58
- Glykosylierung 293

- Glykosylphosphatidylinositol (GPI) 58
- Goodpasture-Pasture Syndrom 215
- Graft- versus host disease (GvHD) 239
- Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 98, 317
- Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) 317
- Granulomatose, chronische (CGD) 323
- Granulozyt 4, 77, 132
 - basophiler 4
 - eosinophiler 4, 81
 - Sekretionsprodukte 81
- Granulysin 77
- Granzym B 75
- Graves' disease s. Morbus Basedow
- GTPase-activating protein (GAP) 59
- Guanosin-Adenin-Synthase, zyklische (cGAS) 33
- Gut-associated lymphoid tissue (GALT) 144
- GWAS (genomweite Assoziationsstudien) 291

H

- Hämagglutinin 169
- Hämoglobinurie, paroxysmale nächtliche 324
- Haplotyp 37
- Hapten 11, 90
- HAT-Medium 269
- Hausen, H. z. XVI
- Haut 150, 153
 - Zellkommunikation 151
- Hauttest 298
 - vom verzögerten Typ 298
- Heidelberger, M. XV, 267
- High-Content-Analysesystem 277
- High dose tolerance 253
- High endothelial venule (HEV) 8, 132
- Histamin 212
- Histokompatibilitätsunterschied 238
- HIV (human immune deficiency virus) 164, 165, 230, 232
 - Infektion 231–233
- Hochdurchsatz-Sequenzierung 292
- Homing 132, 140, 151
 - Signal 149
- Homöostase 96
- Honjo, T. 179
- Human immune deficiency virus s. HIV
- Human leukocyte antigen (HLA) 34, 284
 - HLA-B 35
 - HLA-B27 205, 233
 - HLA-C 35
 - HLA-DP 36
 - HLA-DQ 36
 - HLA-DR 36
 - HLA-DR3 224
 - HLA-DR4 224
 - HLA-E 37
 - HLA-G 37, 185
 - Typisierung 284
- Humanes Papillomvirus (HPV), Vakzine 181
- Hunger 139
- Hybridisierungstechnologie 285
- Hybridomtechnik XVIII, 268, 269
- Hybridomzelle 269
- Hygienehypothese 207
- Hyper-IgE-Syndrom (HIES) 324
- Hyper-IgM-Syndrom 325
 - autosomal rezessives 325
 - X-Chromosom-gekoppeltes 325
- Hyperinflammation 222, 223
- Hypersensitivitätsreaktion 201
 - Klassifikationssystem 202
 - Typ I 211
 - Typ II 213, 214
 - Typ III 216, 217
 - Typ IV 219
- Hypophysen-Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse 136

I

- Idiotyp 10, 70
- IDO (Enzym) 178
- IGF (IFNγ-inducing factor) 100
- Ignoranz 111
- Imiquimod 259
- Immature dendritic cell (iDC) 130
- Immunabwehr von *Staphylococcus aureus* 168
- Immunadsorption 256, 275
- Immunantwort 92
 - adaptive 85, 105
 - Beendigung 100
 - Koordinierung 116, 117
 - primäre 84
 - primäre vs. sekundäre 91
 - Qualität 152
 - sekundäre 91
- Immundefekt 230
 - angeborener 230, 323
 - erworbener 230
- Immunevasionsstrategie 161–165
- Immunfluoreszenzfärbung 276
- Immunfluoreszenz-Mikroskopie 275
- Immungedächtnis 105

- innates 104, 105
- Immunglobulin (Ig) 6
- IgA 14
- Defizienz 325
- sekretorisches (sIgA) 146
- IgD 13, 14
- IgE 14, 15, 71, 205
- IgG 14, 70, 75, 186
 - autoreaktives 214
- Immunkomplex 73
- Ig-Kette
 - leichte 10, 13
 - schwere 10, 13
- IgM 12, 14, 75, 88
- sIgA 14
- Struktur 13
- Immunglobulinen 50
- Immunglobulinklasse 12
- Immunhomöostase 116
- Immunisierung
 - aktive 248, 249
 - passive 248, 252
 - zur Toleranzinduktion 253
- Immunkomplex 217
- Immunkomplexerkrankung 217, 218
- Immunmodulation 242
 - durch Antikörper 256
- Immunmodulator, biologischer 260
- Immunobead 280
- Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome* s. IPEX-Syndrom
- Immunopathie, therapiebedingte 236
- Immunophilin 259
- Immunoreceptor tyrosine-based activation motif* (ITAM) 37, 57, 66
- Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif* (ITIM) 37, 65, 66
- Immunparalyse 222
- Immunpathogenese 200
- Immunpräzipitation, quantitative 267
- Immunproteomik 292
- Immunreaktion 117
 - chronisch-entzündliche, Therapie 261
 - pathogene 200, 201
 - primäre 103
 - sekundäre 103
 - Typ 1 159, 207
 - Typ 2 160, 207
 - Typ 3 158
- Immunregulation 140
- Immunseneszenz 188, 189
- Immunstimulation 242
- Immunsuppression mit Immunglobulin 256
- Immunsuppressivum 259

- Immunsystem
 - adaptives 5, 28
 - adultes 187
 - angeborenes 28
 - Aufgaben 195
 - der Haut 150
 - im Alter 188
 - innates 29
 - mukosales 144
 - Prägung 187
 - Therapien 242
 - und Partnerwahl 184
 - und Stoffwechsel 138
- Immuntherapie 253
 - allergenspezifische (AIT) 253
- Immuntoleranz 114
- Immunzelle
 - Effektorfunktion 82
 - Informationsverarbeitung 56
- Impfkalender 251
- Impfung s. Immunisierung oder Vakzinierung
- Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO) 186
- In-situ-Hybridisierung* 290
- Inducible co-stimulator* (ICOS) 87
 - Lingand 87
- Infektabwehr, systemische 149
- Infektion, opportunistische 231
- Inflammasom 63
 - Hyperreaktivität 202
- Infliximab 227
- Influenzaimpfstoff 169
- Influenzavirus 169
- Inhibitor of NFκB* (IκB) 60
- iNOS (induzierbare Stickoxidsynthase) 78
- Inside-out signalling* 133
- Integrin 133, 134
 - LFA1 134
- Interferon (IFN) 316
 - IFNα 316
 - IFNβ 316
 - IFNγ 79, 92, 98, 119, 120
- Interleukin (IL)
 - IL-1 136
 - IL-1α^a 314
 - IL-1β^a 314
 - IL-2 314
 - IL-2 314
 - IL-4 98, 131, 160, 314
 - IL-5 314
 - IL-6 131, 314
 - IL-7 314
 - IL-8 314
 - IL-9 314
 - IL-10 314
- IL-13 98, 224
- IL-17 92, 315
- IL-23 131
- IL-25 98, 224
- IL-33 98, 224

- In-vivo*-Proliferations-Test 299
- In-vivo*-Zytotoxizitäts-Test 299
- Inzidenz 207
- IPEX-Syndrom 206, 325
- Isohämagglutinin 88, 240, 267
- Isohämagglutininachweis 267
- Isotyp 10

J

- J-Kette 12
- Jak3-Defizienz 324
- JAK-Familie 59
- JAK/STAT-Signaltransduktionsweg 61
- Janeway, C. XVI, 28
- Jenner, E. XIII, XV, 248
- Jerne, N. XV
- Jesty, B. B. XV

K

- Kaposi-Sarkom-Virus 165
- Kardiomyopathie, dilatative 215
- Keimbahnkonfiguration 50, 51
- Keimzentrumsreaktion 135
- Keratinozyt 150–152
- Killer cell immunoglobulin-like receptor* (KIR) 37, 110
- Klassifikation nach Gell und Coombs 201, 202
- Klon 48
- Knochenmark 7
- Knock-out-Maus 300
- Koch, R. XIV, XV
- Köhler, G. XVI, XVIII, 268
- Kollektin 16
- Komplementaktivierung 19, 20
 - alternativer Weg 21, 23, 304
 - klassischer Weg 20, 21, 304
- Komplement-Defizienz 324
- Komplementfaktor 304
- Komplementinhibitor 23, 24, 305
- Komplementrezeptor (CR) 125, 126, 305
 - C3aR 126
 - C5aR 126
 - CR1 126
 - CR2 126
 - CR3 125, 126
 - CR4 126

Komplementsystem 18, 22, 24
 Konjugatimpfstoff 249
 Kontaktdermatitis 219
 Kontraktion, klonale 96
 Krankheitserreger,
 Abwehrstrategie 158
 Kreuzprobe 267
 Kreuzreaktion 11
 Kynurenin 186

L

L-Selektin 134
 Laktoferrin 78
 Landsteiner, K. XV, 48
 Langerhans-Zelle 85, 150
 Lebendvakzine 250
 Lebendzell-Mikroskopie 276
 Lebersinusendothelzelle 147
 Leitzytokin 120
 Lektin, mannanbindendes 20
 Lektinweg 20, 304
 Leukämie 240
Leukemia inhibitory factor (LIF) 317
 Leukotrien 258
 – B4 212
 Leukozytenadhäsionsdefekt I
 (LAD-I) 323
 LIGHT 318
 Lipid A 31
 Lipopolysaccharid (LPS) 31, 80, 212
 – Sensing 62
 Lipoxigenase 257
 Lipoxigenaseweg 212
 Low dose tolerance 253
 Lymphe 132
 Lymphknoten 8, 135
 – Querschnitt 9
Lymphocyte kinase (Lck) 58
 Lymphotoxin (LT)
 – LT- α 318
 – LT- β 318
 Lymphozyt XVIII
 – Energiebedarf 138
 – intra-epidermaler 150
 – und Stoffwechsel 141
 Lymphozytenhomöostase 111
 Lymphozytenrezirkulation 132
 Lymphozytentransformationstest 282
 Lymphozytenzahl in Organen 144

M

M-Zelle 145
Macrophage inhibitory factor (MIF) 317
Major basic protein (MBP) 81

Major histocompatibility complex
 (MHC) 34
 – Genlocus 35
 – MHC-I-Molekül 36, 76
 – MHC-IB-Molekül 37
 – MHC-II-Molekül 36
 – MHC-I- vs. MHC-II-Molekül 35
 – Mismatch 42
 – Polymorphismus 36
 – Restriktion 40
 Makrophagen 4, 80, 92
 – M1 97, 98
 – M2 97–99
 – regulatorische 98
Mammalian target of rapamycin
 (mTOR) 139
 Masernimpfung 251
 Massenzytometrie 279
 Mastzelldegranulation 125
 Mastzelle 4, 15, 71, 125, 210
 – IgE sensibilisierte 72
 – IgE-unabhängige Aktivierung 212
 – Sekretionsprodukte 80
 Mastzellfunktion 211
 Matzinger, P. 28
 MDA5 33
 Medawar, P. XV, 186
 Membran-Komplement-Protein 24
 Memoryzelle 91, 102
 Memoryzellentwicklung 103
*Mendelian susceptibility to mycobacte-
 rial disease* (MSMD) 323
 Merozoit 170
 Metschnikoff, E. XVIII, 4
 Migration, homöostatische 150
 Mikroben-assoziiertes molekulares
 Muster (MAMP) 30
 Mikrobiomaufbau nach Geburt 187
 Mikrochimärismus 194
 Mikroglobulin 35
 Milstein, C. XVI, XVIII, 268
 Milz 8
Minor histocompatibility antigen 34,
 42
 Missing self 76, 178
 Mitogen 282
Mitogen-activated protein (MAP), MAP-
 Kinase-Weg 59
Molecular mimicry 214
Monocyte colony-stimulating factor
 (M-CSF) 317
 Mononukleose 225
 Monozyt 4, 132
 Morbus Basedow 215
 Morbus Bechterew 205
 Morbus Crohn 226
 – Therapie 261

Morbus haemolyticus neona-
 torum 256
 Mossman, T. R. 202
*Mucosal addressin cell adhesion
 molecule* (MAdCAM1) 313
 Mukosa-assoziierte invariante T-Zelle
 (MAIT) 44
 Mukus 16
 Multiple Sklerose 225
 Mustererkennung, molekulare
 Muster 31
 Mustererkennungsrezeptor 29
 Myasthenia gravis 216
Mycobacterium tuberculosis 168
Myelin oligodendrocyte glycoprotein
 (MOG) 110
*Myeloid-derived immune suppressor
 cell* (MDSC) 99, 178
Myeloid-derived suppressor cell
 (MDSC) 99
 Myelomzelle 269
 Myelopoese 98

N

Nahrungsmitteltoleranz 253
 – orale 147
 Natalizumab 225
 Natürliche Killer-(NK-)Zelle 37, 177
 – Rezeptor 38, 76
 – Toleranz 110
 – Zytotoxizität 76
 NETose 79
 Neugeborenes 186
 Neuraminidase 169
 Neuropeptid 137
Neutrophil extracellular traps (NETs) 4,
 79
 Neutrophile 98
 – Extravasation 99
 Neutrophilenelastase 79
 NF κ B (*nuclear factor of B cells*) 60
 Nicht-steroidaler anti-inflammatori-
 scher Wirkstoff (NSAID) 257
 NK-Zell-Rezeptor 321
 – DNAM-1 321
 – ILT2 321
 – KIR2DL 321
 – KIR2DS1 321
 – LAIR1 321
 – NKG2 321
 – NKp30 321
 – NKp44 321
 – NKp46 321
 – NKp80 321
 NKG2-Kette 38

NKT-Zelle, invariante (iNKT) 44
 NOD-like-Rezeptor (NLR) 32, 322
 NOD2-Protein 227
 Northern-Blot 288, 289
Nuclear factor of activated T cells
 (NFAT) 59
 Nukleinsäure 32
 Nukleinsäuresensor 33

O

Off-target-Vakzineffekt 251
Oncostatin M (OSM) 317
 Opsonierung 16, 70
 Opsonin 16, 125
 – C3b 304
 Opsonophagozytose 78, 158
 Organ, lymphatisches 7, 8
 – sekundäres 135

P

Paneth-Zelle 145
 Parasit 160
 Parasympathikus 136
Passenger leukocyte 239
 Pasteur, L. XIII, XV, XVIII
Pathogen associated molecular pattern
 (PAMP) 29, 30
 – Vita-PAMP 33
Pattern recognition receptor (PRR) 29,
 31, 33, 92
 – RIG-like 31
 Pemphigus 216
 Penicillin 236
 Pentraxin 16
 Peptidyl-Arginin-Deiminase 226
Peripheral node addressin (PNAD) 134,
 313
 Peyer'sche Plaque 145, 146
 PFEMP1 170
 Phagendisplay 270, 271
 Phagolysosom 78
 Phagosom 4, 78
 Phagozyt 78, 193
 Phagozytose 70, 78, 125
 Phagozytosekapazitätsmessung 282
 Phospholipase C γ 58
 Phosphatidylserin 97, 193
 Phospholipase A2 257, 258
 PI3-Kinase 139
 Pilzabwehr 160
 Pirquet, C. XV
 Plasmazelle 5
 Plasmid 292
Plasmodium falciparum 164, 170

Plasmonen-Resonanzspektrosko-
 pie 275
Platelet-derived growth factor
 (PDGF) 99, 100
 Plazenta 185
 Pocken XIII
 Poliomyelitis 254
 Poliovakzine, orale 254
 Poly-Ig-Rezeptor 123
 Polymerase-Kettenreaktion
 (PCR) 285, 286
 Polysaccharid 249
 – zwitterionisches 43
 Porter, R. XVI
 Prick- und Patch-Test 299
Programmed cell death (PD)
 – PD-1 87, 97
 – PD-L1 87
 – PD-L2 87
 Prostacyclin 258
 Prostaglandin 258
 Protease-aktivierbarer Rezeptor
 (PAR) 212
 Protein
 – C4-bindendes 24
 – formyliertes 32
 P-Selektin Glykoprotein-Ligand-1
 (PSGL-1) 313
 Pulpa
 – rote 8
 – weiße 8
 Purpura, autoimmune thrombozy-
 topenische 215

Q

Quantitative real-time-PCR
 (qPCR) 287, 288
Quencher 287
 Quincke-Ödem 323

R

RANKL 318
 Rapamycin 259
 Ras-Protein 59
 Rasterkraftmikroskopie 277
Recombination activating gene
 (RAG) 51
 – RAG1 51
 – RAG2 51
 Regelkreis, neuroimmunologi-
 scher 135, 136
 Region, hypervariable 10
 Rekombination
 – homologe 300
 – somatische 53

Relatives Risiko (RR) 205
Reporter 287
 Reporter-Maus 300
 Resilienz 166, 167
 Resistenz 166
 Restriktionsanalyse 289
 Restriktionsenzym 287
Retinoic acid inducible gene I (RIG-I) 33
 Retinsäure 146
 Reverse Transkriptase (RT),
 RT-PCR 287
 Rezeptor, Signalwegaktivierung 56
 Rezeptoredition 110
 Rezeptormodulation 110
 Rhesusfaktor 256
 Rhesusprophylaxe 71, 256
 Rheumatoide Arthritis (RA) 226
 – Therapie 261
 Richet, C. XV
 Risikophänotyp, immunologi-
 scher 189
 Rituximab 225, 226, 244, 245
RNA-induced silencing complex
 (RISC) 290

S

Safer sex 234
 Sandwich-ELISA 273
Sarcoma-associated kinase (SARK) 58
 Sauerstoffradikal, reaktives 78
 Scavengerrezeptor 34
 Schleimhaut 16
 Schleimhautbarriere 148
 Schluckimpfung 254
 Schock
 – anaphylaktischer 213
 – septischer 222
 Schwangerschaft 184, 186
 – immunologisches
 Reaktionsprofil 184
 Schwellung 84
Second messenger 57
 Selbsttoleranz 108, 110
 Selektin 313
 – E-Selektin 313
 – Ligand 313
 – L-Selektin 313
 – P-Selektin 313
 Selektion
 – klonale 49
 – negative 109
Sentinel cell 84, 97
 Sepsis 165, 222
 Sepsistherapie 223
 Serinprotease 19, 24, 76

- MBL-assoziierte (MASP) 304
 - Serokonversion 88
 - Serotyp 164
 - Serumkrankheit 217
 - SH2-Domäne 57
 - Sialyl-Lewis^x 313
 - Signal transducer and activator of transcription* (STAT)-Protein 60
 - Signalmolekül, receptorassoziiertes 56
 - Signaltransduktion 66
 - Single nucleotide polymorphism* (SNP) 291
 - Sirolimus 259
 - SIT (Desensibilisierung) 253
 - Small interfering RNA* (siRNA) 290
 - Snell, G. XVI
 - Southern, E. W. 288
 - Southern-Blot 287, 289
 - Spätphasenreaktion, allergische 212
 - Spot-ELISA 281
 - Src homology2 domain-containing phosphatases* (SHP2) 65
 - Stammzellfaktor (c-Kit-Ligand) 317
 - Staphylococcus aureus* 167
 - Steinman, R. M. XVI
 - Stimulator of interferon genes* (STING) 33
 - Straßenfeger-Leukozyt XIX
 - Subcutis 150
 - Superantigen 43
 - Suppression 112
 - Suppressor of cytokine signalling* (SOCS)-Protein 65
 - Surfactant-Protein A 186
 - Symphathikus 136
 - Synzytiotrophoblast 185
- T**
- T-Helferzelle 90, 127
 - T-Suppressorzelle 113
 - Tacrolimus 259
 - Tai Chi Chih 189
 - Technik, mikroskopische 275
 - T_{HH}-Zelle 127, 128
 - T_H1-Antwort, Polarisierung durch Chemokine 122
 - T_H1-Zelle 127, 159, 202
 - T_H2-Antwort, Polarisierung durch Chemokine 123
 - T_H2-Zelle 127, 161, 205
 - T_H17-Zelle 92, 127, 128, 131
 - T_H22-Zelle 150
 - Theorie
 - der immunologischen Tumorüberwachung 174
 - der klonalen Selektion 48, 49
 - Thromboxan 258
 - Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) 224, 317
 - Thymidineinbau 282
 - Thymidinkinase 294
 - Thymozyt 8, 108–110
 - Thymus 6, 7, 108, 109
 - Thymusepithelzelle 110
 - Tier, transgenes 299
 - T-Lymphozyt 6, 280
 - T-Memoryzelle 104
 - Tocilizumab 226
 - Tod durch Vernachlässigung 96
 - Todesrezeptor 63
 - Todesrezeptorligand 178
 - Todessignal 63
 - Tofacitinib 260
 - Toleranz 192
 - gegenüber Mikrobiom 192
 - periphere 108, 111
 - zentrale 108
 - Toleranzinduktion 253
 - Toleranzmechanismus, aktiver 112
 - Toll-like receptor* (TLR) 31, 60
 - TLR2 322
 - TLR3 33, 322
 - TLR4 32, 322
 - TLR7 32, 33, 322
 - TLR8 32, 33
 - TLR9 33, 322
 - TLR11 322
 - Tonegawa, S. XVI, XVIII
 - Toxic shock syndrome toxin-1* 43
 - TRAIL-Rezeptor 77
 - TRANCE 318
 - Transforming growth factor* (TGF)
 - TGF α 99
 - TGF β 99, 100, 119, 120, 131
 - TGF β 1 317
 - Transfusionszwischenfall 240
 - Transkriptionsfaktor 57
 - Transkriptom 292
 - Transmembran-Adapterprotein 58
 - Transplantatabstoßung 238
 - Mechanismus 239
 - Therapie 261
 - Transplantation
 - allogene 237, 238
 - autologe 237
 - syngene 237
 - Xenotransplantation 239
 - Transporter associated with antigen processing* (TAP) 40
 - Transzytose 146
 - TRAPS (TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom) 323
 - Treg 97, 109, 113, 127, 128
 - Entwicklung 113
 - peripherer (pTreg) 113, 130
 - thymischer (tTreg) 113
 - Trophoblast 185
 - Einwachsen 184
 - Trypanosoma brucei* 164
 - Tryptase 212
 - TSLP 98
 - Tumor 174
 - CTL-Antwort 177
 - *Surveillance* s. Tumorüberwachung
 - Tumorabwehr 174, 176
 - durch NK-Zellen 175
 - durch T-Zellen 175
 - Tumorantigen 176
 - Tumorantigenverlust 178
 - Tumorerkennung 193
 - Tumorescape 174, 178
 - Tumornekrosefaktor (TNF)
 - löslicher Rezeptor 185
 - Rezeptor 119
 - sTNFR1 118
 - *TNF-related apoptosisinducing factor* (TRAIL) 318
 - TNF α 118, 119, 136, 318
 - TNFR1 118
 - Tumortherapiestrategie 179
 - Tumortoleranz
 - aktiv induzierte 178
 - passive 178
 - Tumorüberwachung 176
 - immunologische 174
 - Tumorstimmung 180, 253
 - Tumorwachstum 178
 - Typ-1-Infektion 120
 - Typ-II-Medikamentenüberempfindlichkeit 236
 - Typ-I-Penicillinallergie 236
 - Tyrosin-based signalling motifs* (TBSM) 61
 - Tyrosinkinase 260
 - cSrc 58
 - Inhibitor 260
 - vSrc 58
 - T-Zell-Aktivierung 85, 86, 112
 - T-Zell-Areal 8, 89
 - T-Zell-Entwicklung 108
 - T-Zell-Erschöpfung 97, 165
 - T-Zell-Gedächtnis 103
 - T-Zell-Hilfe 88–90, 92, 114
 - T-Zell-Oligoklonalität 189

T-Zell-Rezeptor 39, 41

- Diversität 53
- Genlocus 51
- Signaltransduktion 57

T-Zelle

- Mukosa-assoziierte invariante (MAIT) 44
- regulatorische (Treg) 97
- thymische regulatorische (tTreg) 109
- T-Zell- vs. ILC-Subpopulationen 129
- und Autoimmunkrankheit 218
- zytotoxische (CTL) 75

U

Übergewicht 139

Urtikaria 213

Ustekinumab 227

V

V-Element 51

Vakzine 248, 249

- zugelassene Antigene 250

Vakzineeffekt, heterologer 250

Vakzinierung, s. auch Immunisierung 248

- aktive 248
- DNA-Vakzinierung 252
- passive 248
- Tumor 253

Vascular endothelial cell growth factor (VEGF) 99

Vielfalt, kombinatorische 52

Virus 159

Vitamin A 146

VpreB 53

W

Wächterzelle 84, 97

Werner, O. 189

Werner-Syndrom 189

Western-Blot 272, 288

Wirkstoff, immunmodulatorischer 257

Wundheilung 99

Wurmbefall 160

X

X-Chromosom-gekoppelte Agammaglobulinämie (XLA) 324

XCL1 320

XCL2 320

Xenotransplantation 239

Y

Yalow, R. XVI

Z

Zap70 58

- Defizienz 324

Zelldifferenzierung 57

Zelle

- dendritische 5, 129, 130, 132
- follikuläre 5
- myeloide 130
- plasmazytoide 5, 130
- hämatopoietische 7
- innate lymphoide (ILC) 5, 128

Zellmigration 77

Zellproliferationsmessung 282, 285

Zelltod durch Vernachlässigung 109

Zelltransfer, adoptiver 299

Zentralnervensystem, Reaktion auf Entzündung 136

Zinkernagel, R. XVI

Zöliakie 227

Zwei-Photonen-Fluoreszenzmikroskopie 301

Zytokin 118, 119, 121, 227, 260

- pro-inflammatorisches 222
- Übersicht 314

Zytokinfreisetzung 77

Zytokinnetzwerk 120

Zytokinrezeptor 59, 118

- Übersicht 314

Zytostatikum 259

Zytotoxizität 75

Zytotoxizitätstest 283



Willkommen zu den Springer Alerts

Jetzt
anmelden!

- Unser Neuerscheinungs-Service für Sie:
aktuell *** kostenlos *** passgenau *** flexibel

Springer veröffentlicht mehr als 5.500 wissenschaftliche Bücher jährlich in gedruckter Form. Mehr als 2.200 englischsprachige Zeitschriften und mehr als 120.000 eBooks und Referenzwerke sind auf unserer Online Plattform SpringerLink verfügbar. Seit seiner Gründung 1842 arbeitet Springer weltweit mit den hervorragendsten und anerkanntesten Wissenschaftlern zusammen, eine Partnerschaft, die auf Offenheit und gegenseitigem Vertrauen beruht.

Die SpringerAlerts sind der beste Weg, um über Neuentwicklungen im eigenen Fachgebiet auf dem Laufenden zu sein. Sie sind der/die Erste, der/die über neu erschienene Bücher informiert ist oder das Inhaltsverzeichnis des neuesten Zeitschriftenheftes erhält. Unser Service ist kostenlos, schnell und vor allem flexibel. Passen Sie die SpringerAlerts genau an Ihre Interessen und Ihren Bedarf an, um nur diejenigen Information zu erhalten, die Sie wirklich benötigen.

Mehr Infos unter: springer.com/alert