

1.2.6 Adaptives Immunsystem

Das Wort „adaptieren“ bedeutet „anpassen“ und das ist der wichtigste Unterschied zum inerten Immunsystem: Der Mechanismus, mit dem „fremd“ und „nicht fremd“ erkannt wird. Während das angeborene Immunsystem selbstständig bestimmte Oberflächenmerkmale an Zellen untersucht und aufgrund des Ergebnisses bestimmt, ob eine Immunantwort erfolgen soll oder nicht, benötigt das adaptive Immunsystem spezifische Informationen dafür.

Ein gutes Beispiel dafür ist der Unterschied zwischen einem Streifenpolizisten und einem Zielfahnder. Der Streifenpolizist (Makrophage, dendritische Zelle) kontrolliert ein bestimmtes Gebiet und achtet darauf, ob ihm etwas verdächtig vorkommt (z. B. ein offenes Fenster mit einer Leiter davor). Erkennt er ein pathogenes Muster, z. B. einen maskierten Einbrecher (PAMP eines Bakteriums), der gerade über die Leiter sein Diebesgut in Sicherheit bringen will, dann greift er in das Geschehen ein. Er versucht, den Einbrecher zu verhaften, alarmiert weitere Kollegen (weitere Immunzellen) und informiert das Polizeipräsidium (schaltet auch das adaptive Immunsystem ein).

Der Zielfahnder (T-Lymphozyt) hat eine ganz andere Aufgabe. Er streift nicht einfach durch ein Gebiet und kontrolliert, ob alles in Ordnung ist. Stattdessen hat er den Auftrag, eine ganz bestimmte Zielperson (ein Antigen, gegen das er vorher sensibilisiert wurde) zu suchen. Dafür hat er vorher spezifische Informationen zur gesuchten Person erhalten, die meistens vorher von Streifenpolizisten (Makrophagen, dendritische Zellen) gesammelt wurden. Damit wird sichergestellt, dass sich seine Tätigkeit ausschließlich auf die gesuchte Zielperson konzentriert und nicht aus Versehen ein Unschuldiger in das Visier der Ermittlungen gerät. Findet er die gesuchte Person, dann schlägt er sofort zu.

Unterschiede zwischen inertem und adaptivem Immunsystem

Das adaptive Immunsystem benötigt für seine Aktivierung eindeutige Informationen, bevor es tätig werden kann. Diese werden auch als Signale be-

zeichnet und dazu gehört z. B. eine **spezifische Antigeninformation**. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass das adaptive Immunsystem aus jeder Auseinandersetzung lernt. Es ist in der Lage, die wichtigsten Informationen zu einem Erreger in **Gedächtniszellen** (Memory Cells) zu speichern. Kommt es erneut zu einem Erregerkontakt, dann kann das adaptive Immunsystem diesmal schnell und gezielt in das Geschehen eingreifen und die eingedrungenen Erreger vernichten. Das spart Zeit und sichert somit einen Überlebensvorteil gegenüber Erregern, die sich schnell vermehren.

Einteilung des adaptiven Immunsystems nach Oberflächenmerkmalen

Die Zellen des adaptiven Immunsystems (**Abb. 1.3**) tragen verschiedene **Oberflächenmerkmale**. Diese werden mit dem Begriff **CD** (Cluster of Differentiation) bezeichnet, was man sinngemäß mit „Unterscheidungsmuster“ übersetzen könnte. Anhand dieser unterscheidet man zwischen Immunzellen, die entweder Antigene vernichten (**zytotoxische T-Zellen**), bei der immunologischen Reaktion eine regulierende Funktion haben (**T-Helferzellen, regulatorische T-Zellen**) oder Antikörper produzieren (**B-Lymphozyten**). Auch alle anderen Zellen des adaptiven Immunsystems, z. B. die Gedächtniszellen, werden nach einem spezifischen CD-Oberflächenmerkmal unterschieden. Die CD-Nomenklatur umfasst derzeit ca. 300 verschiedene Cluster.

Wichtige Zellen des adaptiven Immunsystems und deren Aufgaben sind:

- **zytotoxische T-Zellen** (CD8): Vernichtung von Antigenen
- **T-Helferzellen** (CD4): Einleitung bzw. Regulation einer Immunantwort durch die Produktion von Immunbotenstoffen (Zytokinen)
 - **TH1-Zellen** (entstehen durch vermehrte Bildung von IL-12 durch Makrophagen): Induktion der zellulären Immunantwort, v. a. durch die Sekretion von IFN- γ und IL-2
 - **TH2-Zellen** (entstehen durch vermehrte Bildung von IL-4 durch Makrophagen): Induktion der humoralen Immunantwort, v. a.

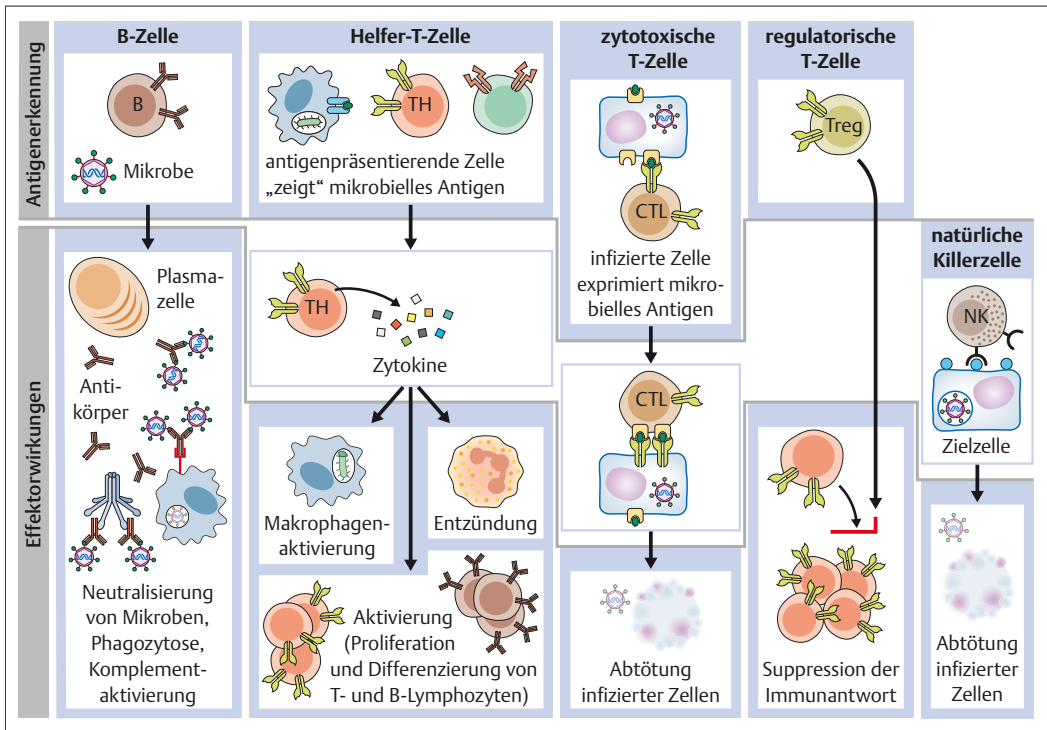


Abb. 1.3 Lympozytenklassen und ihre Funktion.

durch die Sekretion von IL-10 und Transforming Growth Factor β (TGF- β)

- **TH17-Zellen** (CCR6, CCR4 u. a.): Aktivierung neutrophiler Granulozyten, wichtige Schlüsselfunktion bei Autoimmunerkrankungen
- **regulatorische T-Zellen** (CD4⁺–CD25⁺ u. a.): Regulation immunologischer Vorgänge, verfügen über verschiedene Immunbotenstoffe
- **B-Lymphozyten** (CD19) bzw. Plasmazellen (CD26, CD28 u. a.): Produktion von Antikörpern, Antigenpräsentation
- **B-Gedächtniszellen** (CD19⁺, CD27⁺ u. a.): Immungedächtnis
- **T-Gedächtniszellen** (CD40, RO u. a.): Immungedächtnis

Histokompatibilitätskomplex: Freund oder Feind?

Für die T-Lymphozyten, aber auch für die NK-Zellen, spielt der Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) eine zentrale Rolle. Mit diesem Begriff wird eine Grup-

pe von Genen bezeichnet, die sich beim Menschen auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 befindet und deren Aufgabe die Codierung von Proteinen für die **Immunerkennung** ist. Diese speziellen Eiweißstrukturen, die als MHC-Immunkomplexe bezeichnet werden, befinden sich auf der Oberfläche von fast allen Körperzellen. Man kann sie sich als eine Art „Betriebsausweis“ vorstellen, anhand dessen erkannt wird, ob eine Zelle körpereigen ist oder ob es sich um eine fremde und damit feindliche Zelle handelt. Zu diesem Zweck präsentieren MHC-Moleküle auf ihrer Oberfläche Eiweißbestandteile aus dem Inneren der Zelle.

Auch bei Veränderungen innerhalb der Zelle, z. B. bei intrazellulärem Virusbefall, verändern sich die MHC-Moleküle auf der Zellmembran und das Immunsystem kann daran erkennen, dass die Zelle erkrankt ist und zerstört werden muss. Da die ersten MHC-Immunkomplexe zuerst auf Leukozyten nachgewiesen werden konnten, hat man sie HLA-System genannt (Human Leucocyte Antigen). Man kann 2 MHC-Komplexe voneinander

unterscheiden: den MHC-I- und den MHC-II-Komplex.

MHC-I-Komplex

Der MHC-I-Komplex befindet sich auf den Oberflächen von allen **kernhaltigen Körperzellen** außer den Trophoblasten (Zellschicht zur Ernährung des Embryos während der Schwangerschaft) und den Erythrozyten (kernlos). Seine Hauptaufgabe ist die **Präsentation** von Eiweißbestandteilen aus dem Inneren der Zelle, die als **antigene Peptide** bezeichnet werden und quasi ein Abbild der in den Zellen hergestellten Eiweiße sind (Abb. 1.4A). Dadurch signalisiert die Zelle, dass ihr Stoffwechsel ordnungsgemäß abläuft und dass es sich bei ihr um eine **gesunde Zelle** handelt. Da dies im Grunde permanent abläuft, hat das Immunsystem eine stetige Kontrolle über mögliche intrazelluläre Infektionen, v. a. mit Viren.

Bei einer viralen Infektion bzw. bei der Umwandlung von einer gesunden in eine Tumorzelle verändern sich die Proteinstrukturen auf dem MHC-I-Komplex. In der Folge kommt es dazu, dass die NK-Zellen bzw. die zytotoxischen T-Zellen (T-Killerzellen) dies erkennen und die betroffene Zelle zerstören. Bei manchen Virusinfektionen bzw. Tumorerkrankungen kann es dazu kommen, dass keine MHC-Moleküle ausgebildet werden, was einen Schutz vor der Erkennung durch zytotoxische T-Zellen darstellt. In diesem Fall schützt sich der Körper, indem die NK-Zellen diesen Zustand erkennen („missing self“) und die betroffene Zelle vernichten.

MHC-II-Komplex

Wenn es zu einem Kontakt zwischen Erregern und bestimmten Abwehrzellen des angeborenen Immunsystems kommt, werden die Erreger zunächst phagozytiert und deren Eiweißstrukturen innerhalb der Abwehrzelle mittels eiweißspaltender Enzyme (Proteasen) zu einfachen Eiweißbausteinen (Peptiden) abgebaut. Diese stellen **erregerspezifische Informationen** dar, die auf der Zelloberfläche als MHC-II-Komplex präsentiert werden (Abb. 1.4B). Nicht jede Immunzelle ist in der Lage, diese Aufgabe zu erfüllen, weshalb sie auch als **antigenpräsentierende Zellen** (Antigen Presenting Cells, APC) bezeichnet werden.

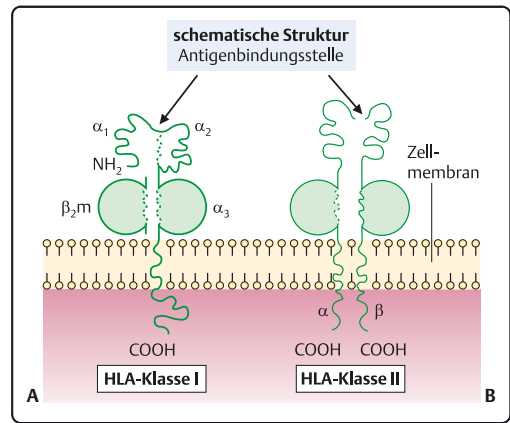


Abb. 1.4 Histokompatibilitätskomplexe. (Quelle: Voll R, Lamprecht P, Warnatz K et al. HLA-Struktur. In: Blum H, Müller-Wieland D, Hrsg. Klinische Pathophysiologie. 11., unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020. doi:10.1055/b000000121; basierend auf: Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B et al. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2. Nature 1987; 329: 506–512 und Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC et al. The three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. Nature 1993; 364: 33–39)

- A** MHC-I-Komplex: Die antigenen Peptide befinden sich in der Grube zwischen der α_1 - und der α_2 -Untereinheit.
- B** MHC-II-Komplex: Die antigenen Peptide befinden sich in der Grube zwischen der α_1 - und der β_1 -Untereinheit.

Zu den APC gehören hauptsächlich **dendritische Zellen** und **Makrophagen**, aber auch **Monozyten**, **B-Lymphozyten** und Epithelzellen der Thymusdrüse. Sie geben Informationen über erregerspezifische Oberflächenmerkmale mittels MHC-II-Komplex auf ihrer Oberfläche an T-Helferzellen weiter.

Immunologische Toleranz

Die Fähigkeit einer **ausbleibenden oder stark verminderten Reaktion** des Immunsystems wird Selbsttoleranz oder immunologische Toleranz genannt. Das aktuelle wissenschaftliche Modell der Selbsttoleranz beruht auf der Theorie der **klonalen Deletion** des Mikrobiologen Joshua Lederberg (1925–2008). Danach lernen die unreifen T-Zellen (Thymozyten) im Rahmen der Selektion, dass sie nicht an einen unveränderten MHC-I-Komplex binden, sondern nur an solche mit Veränderungen bei den auf dem MHC-I-Komplex präsentier-

ten Peptiden, was auf das Vorliegen einer viralen Infektion der Zelle hindeutet. Dieser Mechanismus ist essenziell dafür, dass das Immunsystem nicht irrtümlich gesunde Zellen angreift.

* Merke

Selbsttoleranz kann auf 2 Wegen induziert werden:

- zentral in der Thymusdrüse
- peripher in den sekundären lymphatischen Organen wie Milz, Tonsillen, Lymphknoten, mukosaassoziierten Lymphfollikeln im Darm

Zentrale Toleranz

Unreife Thymozyten, also Vorstufen von T-Lymphozyten, die noch keine spezifische Ausrichtung als Abwehrzelle haben, werden im **Thymus** zu reifen Lymphozyten, indem sie einen positiven oder negativen Deletionsprozess durchlaufen (lat. dele-re = vernichten) (**Abb. 1.5**).

Bei der **positiven Deletion** werden den Thymozyten im Thymusepithel mittels MCH-Molekülen körpereigene Peptide präsentiert. Dabei überleben nur diejenigen Thymozyten, welche die MCH-I- oder MCH-II-Moleküle erkennen können und dabei mit mittlerer Affinität an sie binden. Bindet ein T-Lymphozyt überhaupt nicht an das MCH-I-Molekül, dann ist er nicht imstande, diese körpereigene Struktur zu erkennen und somit nutzlos. Diese Zellen bekommen im weiteren Reifungsprozess kein Überlebenssignal und gehen zugrunde.

Bei der **negativen Deletion** geht es darum, dass der Thymozyt an keine Selbstpeptidkomplexe bindet. In diesem Fall würde diese Reaktion bei einer reifen T-Zelle zu einer Autoimmunreaktion führen und der Thymozyt würde durch Apoptose getötet werden. So überleben letztlich nur T-Zellen, welche die spezifischen körpereigenen MCH-I-Moleküle erkennen können, aber nicht mit körpereigenen Peptiden reagieren. Tatsächlich schaffen das nur 1–2% der Thymozyten und entwickeln sich zu zytotoxischen T-Zellen und T-Helferzellen.

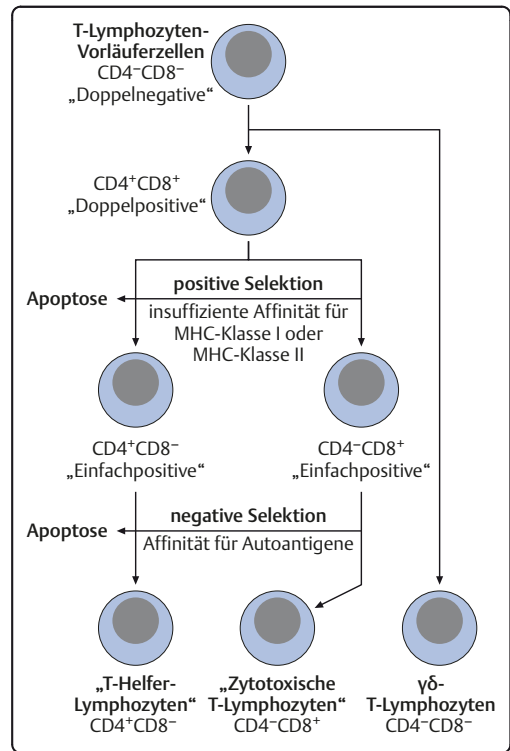


Abb. 1.5 Reifung von T-Lymphozyten im Thymus. (Quelle: Trautmann A, Kleine-Tebbe J. T-Lymphozyten. In: Trautmann A, Kleine-Tebbe J, Hrsg. Allergologie in Klinik und Praxis. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017)

Periphere Toleranz

Neben der zentralen Induktion der autologen Toleranz im Thymus existieren auch Mechanismen in der Peripherie, die in den **sekundären lymphatischen Organen** stattfinden. Dabei spielen die **dendritischen Zellen** eine wesentliche Rolle. Neben der Aufnahme von Antigenen sammeln diese Zellen des angeborenen Immunsystems auch körpereigene Proteine, die aus dem allgemeinen Umbau der Zellen stammen. Diese werden in den lymphatischen Organen den T-Zellen präsentiert. Es kommt dadurch aber nicht zu einer autoimmunnen Reaktion, sondern stattdessen werden **T-Zellen**, die sich **gegen körpereigene Proteine** sensibilisiert haben, **abgeschaltet** (Anergie) bzw. **sterben ab** (Apoptose). Zusätzlich bilden sich bestimmte Formen von T-Zellen, sog. regulatorische

T-Zellen (Treg), denen eine Schlüsselrolle bei der Selbsttoleranz zukommt.

Ein weiterer Mechanismus, mit dem die dendritischen Zellen die Aktivität von T-Zellen beeinflussen, ist die Fähigkeit, die essenzielle Aminosäure **Tryptophan enzymatisch abzubauen**. Tryptophan wird für die Proliferation der T-Zellen benötigt. Dendritische Zellen bauen diese Aminosäure mittels des Enzyms Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) ab, sodass sie nicht mehr bzw. nicht mehr in ausreichendem Maß für die T-Zell-Proliferation zur Verfügung steht. Einmal in ihrer Proliferation gehemmt, ist es kaum noch möglich, diese wieder zu restimulieren. Auf diese Weise sind dendritische Zellen in der Lage, autoreaktive T-Zellen zu inaktivieren. Dieser Effekt zeigt sich auch bei B-Lymphozyten und NK-Zellen, allerdings wirkt sich die Tryptophandepletion nicht auf die Aktivität der dendritischen Zellen aus.

Dendritische Zellen: wichtige Immunregulatoren

Dendritischen Zellen (DC) kommen im Immunsystem 2 grundlegende Aufgaben zu, die sich diametral voneinander unterscheiden: **Immunität und (Selbst-)Toleranz**. Verschiedene Faktoren können DC im Rahmen der Antigenaufnahme aktivieren, z. B. virale RNA oder bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), die über entsprechende Toll-like-Rezeptoren zu einer Aktivierung der DC führen. Im weiteren Verlauf präsentiert dann die aktivierte DC ihre Antigene und es kommt zu einer immunologischen Reaktion. Diskutiert wird, ob es Unterschiede in der Art der Aktivierung der DC gibt, die dann zur (Selbst-)Toleranz führen, z. B. durch voll differenzierte, aber nicht aktivierte DC. In einem anderen Modell werden unreife DC diskutiert, die über die Expression von IL-10 und TGF- β die Bildung von Treg-Zellen anregen.

Differenzierung von T-Helferzellen

Prinzipiell entstehen alle Lymphozyten im Knochenmark. Dort wandern sie aus und erhalten ihre spezifische Prägung in den primären lymphatischen Organen, also der Thymusdrüse und

im Knochenmark. T-Zellen werden im Thymus ausgebildet. In ihrem Genom befinden sich alle Informationen, um in zytotoxische T-Zellen oder T-Helferzellen zu transformieren. Stellen Sie sich einen Abiturienten vor, der nach seinem Schulabschluss viele Möglichkeiten für eine Berufsausbildung hat. Er könnte z. B. Jurist, Kaufmann oder Architekt werden, hat sich im Moment aber noch nicht entschieden. Nun kommt es zu einem „zündenden Funken“ und er entschließt sich für eine ganz bestimmte Ausbildung. Bei den naiven T-Zellen besteht dieser aus Zellbotenstoffen (Zytokinen), die von antigenpräsentierenden Zellen (APC) ausgeschüttet werden.

Zum einen präsentieren die APC auf **MHC-I-Molekülen** Antigenfragmente (Peptide) von intrazellulären Antigenen **CD8-positiven T-Lymphozyten**. Zum anderen phagozytieren APC extrazelluläre Antigene, verstoffwechseln sie zu Peptiden und präsentieren diese auf **MHC-II-Molekülen CD4-positiven T-Lymphozyten** (Abb. 1.6). Durch die Präsentation der Peptide kommt es zur Aktivierung, also klonalen Expansion und Differenzierung der T-Zellen.

Aus **T-CD4** werden unter dem Einfluss von IL-2 **TH0-Zellen**. Wenn es sich um einen intrazellulären Erreger (Viren, bestimmte Bakterien) handelt, wird durch die Einwirkung bakterieller Endotoxine auf Monozyten vermehrt **IL-12** produziert, wodurch sich aus TH0-Zellen **TH1-Helfer-Zellen** entwickeln, weil diese nun für den aktuellen Erregerkontakt benötigt werden. Durch die Einwirkung von TH1-Helfer-Zellen können zytotoxische T-Zellen bzw. deren TCR an die befallenen Zellen binden und diese zerstören. Bei extrazellulärem Erregerkontakt kommt es vermehrt zur Produktion von **IL-4**, was dann dazu führt, dass vermehrt **TH2-Helfer-Zellen** gebildet werden. Je nachdem, ob es sich also um eine IL-12 oder IL-4 vermittelte Signalübertragung handelt, wird in der TH0-Zelle ein bestimmter **Transkriptionsfaktor** aktiviert. Transkriptionsfaktoren sind Proteine, welche die RNA-Polymerase dazu veranlassen, bestimmte Genabschnitte abzulesen und damit zu aktivieren. Durch IL-12 wird der Transkriptionsfaktor T-bet aktiviert und es erfolgt die Umwandlung in eine TH1-Helfer-Zelle, während IL-4 durch Aktivierung

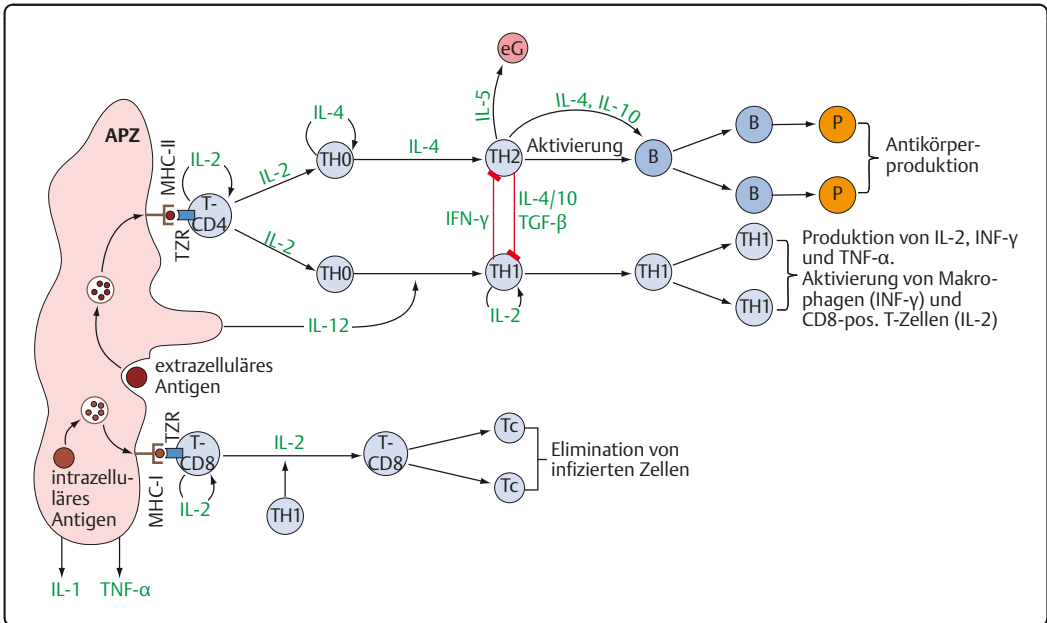


Abb. 1.6 Aktivierung naiver T-Lymphozyten und Differenzierung der T-Helferzellen (TNF- α = Tumornekrosefaktor- α , TH0 = naive T-Helferzellen, TH1 = T-Helferzellen vom Typ TH1, TH2 = T-Helferzellen vom Typ TH2, eG = eosinophile Granulozyten, TGF- β = Transforming Growth Factor β , B = B-Zellen, P = Plasmazellen, Tc = zytotoxische T-Zellen). (Quelle: Graefe K. Spezifische (erworbene) Immunabwehr. In: Bönisch H, Hrsg. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2016)

des Transkriptionsfaktors GATA-3 dafür sorgt, dass eine TH2-Helfer-Zelle gebildet wird.

Die spezifische Immunantwort verläuft sowohl auf humoraler als auch auf zellulärer Ebene, und bei beiden Reaktionen spielen T-Helferzellen eine wichtige Rolle: **TH1-Zellen** aktivieren die **zelluläre**, während **TH2-Zellen** die **humorale** Immunantwort stimulieren, indem sie mithilfe von IL-4 und IL-10 die Proliferation von B-Zellen und deren Differenzierung zu Plasmazellen induzieren, die dann antigenspezifische Antikörper produzieren (**Abb. 1.6**). Einige der B-Lymphozyten werden zu B-Gedächtniszellen, die den Körper bei einer erneuten Infektion mit demselben Erreger viel effizienter schützen können, da in diesem Fall sofort Plasmazellen bzw. Antikörper gebildet werden können.

Aus **T-CD8** werden unter dem Einfluss von IL-2 und unter Mithilfe von TH1-Zellen **zytotoxische T-Zellen**, die dann mit einem passenden Rezeptor (TCR-Rezeptor) an erkrankte Zellen binden, um diese zu zerstören. Die Ausbildung eines spezi-

fischen Rezeptors, der passgenau und ausschließlich an dieses spezielle Antigen bindet, ist eines der besonderen Merkmale des adaptiven Immunsystems. Erinnern Sie sich noch an das Beispiel vom Streifenpolizisten und dem Zielfahnder?

Ein weiterer wichtiger Faktor ist, dass für die endgültige Aktivierung eines zytotoxischen T-Lymphozyten neben der Antigenpräsentation immer auch Kofaktoren notwendig sind, ohne die es nicht zur Ausbildung einer immunologischen Reaktion kommt. Das ist eine der Vorsichtsmaßnahmen des Körpers, um eine Reaktion gegen körpereigene Zellen, also eine Autoimmunreaktion, zu verhindern. Bisher sind 2 kostimulatorische Moleküle identifiziert worden, die in die Aktivierung von T-Zellen involviert sind: die Glykoproteine CD28 und CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein), die von T-Zellen exprimiert werden. Diese sind u.a. notwendig, damit T-Helferzellen bzw. zytotoxische T-Zellen IL-2 produzieren können, dem eine zentrale Bedeutung bei der entzündlichen Reaktion zufällt. Unter anderem

regt IL-2 die Bildung von NK-Zellen bzw. zytotoxischen T-Zellen an, es verstärkt die zellzerstörende Kraft in den Fresszellen (Makrophagen) und regt die Produktion weiterer Immunbotenstoffe wie Interferone und Tumornekrosefaktoren an. Ohne diese Kofaktoren kommt es zu keiner Immunreaktion; der T-Lymphozyt wird entweder inaktiviert (Anergie) oder er stirbt ab (Apoptose).

Wird der T-Lymphozyt aktiviert, spielt das Enzym **Calcineurin** eine wichtige Rolle bei der weiteren Einleitung der Immunantwort. Es aktiviert den Transkriptionsfaktor NF-AT (Nuclear Factor of Activated T-Cells). Dieser ist für das Ablesen verschiedener Geninformationen der T-Lymphozyten verantwortlich. Diese produzieren dann bei einer Entzündungsreaktion verschiedene Zytokine wie Interleukine, Interferone oder auch koloniestimulierende Faktoren, die bei der Koordination der Immunantwort eine wichtige Funktion einnehmen.

Eine weitere Schlüsselsubstanz für die Aktivierung bzw. die klonale Expansion von T-Lymphozyten ist **Pyrimidin**, das als Ausgangssubstanz für die Bildung der Basen Uracil, Thymin und Cytosin dient. Bei einer Aktivierung genügen den T-Lymphozyten die üblicherweise zur Verfügung stehenden bzw. aus dem Zellstoffwechsel recycelten Mengen an Pyrimidin nicht, weshalb sie enzymatisch neues Pyrimidin bilden (De-novo-Synthese).

Die meisten **Lymphozyten** befinden sich in den Lymphknoten, u. a., um dort antigene Informationen aufzunehmen. Um die **Lymphknoten verlassen** zu können, wird ein Gewebshormon aktiviert, das als **Sphingosin-1-phosphat** bezeichnet wird. Es führt zu einer vermehrten Migration der Lymphozyten aus den Lymphknoten bzw. hemmt deren Rückkehr. Diese Interaktion wird von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren vermittelt, die sich auf der Oberfläche der Lymphozyten befinden.

Zytotoxische T-Zellen: unbesiegbare Kampfmaschinen

Auch die zytotoxischen T-Zellen entstehen im Knochenmark und durchlaufen in der Thymusdrüse den Prozess der Deletion. Sie verfügen über ein Arsenal an chemischen „Kampfstoffen“, hauptsächlich Eiweiße mit zellzerstörender Wirkung

wie Perforin, Granzyme oder Granulysin. Auf ihrer Oberfläche tragen sie Rezeptoren, an die nur jeweils ein ganz bestimmter Krankheitserreger andocken kann. **Aktiviert** werden die zytotoxischen T-Zellen **mittels dendritischer Zellen**, welche die Antigene erkennen und den zytotoxischen T-Zellen präsentieren. Die dendritischen Zellen patrouillieren permanent durch die Gewebe und Zellverbände. Entdecken sie Antigene, dann aktivieren sie zuerst T-Helfer- und NK-Zellen. Finden diese dann ebenfalls dasselbe Antigen, produzieren sie bestimmte Eiweißstoffe (Signalproteine oder Chemokine genannt), mit deren Hilfe dann diejenigen zytotoxischen T-Zellen angelockt werden, deren T-Zell-Rezeptor mit dem jeweils entdeckten Antigen übereinstimmt. Für die endgültige Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen ist darüber hinaus noch die Präsentation weiterer kostimulatorischer Signale notwendig. Einmal aktiviert, beginnen die zytotoxischen T-Zellen, sich permanent zu teilen und identische Zellklone zu bilden, die dann direkt in den Abwehrkampf eingreifen. Sie binden schließlich an die Zielzelle und **zerstören** mit ihren Eiweißen deren **Zellmembran**, sodass diese absterben. Zytotoxische T-Zellen haben eine derart zellzerstörende Wirkung, dass das Immunsystem absolut sicher gehen muss, dass es sich bei dem erkannten Antigen tatsächlich um eine fremde Zelle, z. B. um einen bakteriellen Erreger, handelt. Dazu braucht es 2 Signale, die ein und dasselbe aussagen. Allerdings sind dendritische Zellen auch in der Lage, die Aktivität von T-Zellen zu bremsen.

Im Rahmen der **T-Zell-Aktivierung** spielen verschiedene chemische Substanzen eine Rolle, u. a. auch die essenzielle Aminosäure **Tryptophan**. Dendritische Zellen verfügen über das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), mit dessen Hilfe sie das Tryptophan aufspalten können. Wenn kein bzw. zu wenig Tryptophan zur Verfügung steht, verändert sich die Immunantwort in den T-Zellen. Dabei sterben sie entweder ab (Apoptose) oder werden inaktiv (Anergie), was dazu führt, dass sie keine Antigene mehr vernichten. Die Anergie ist i. d. R. unumkehrbar.

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen ist **Glutathion** (S. 233), ein körpereigenes Tripeptid aus den Aminosäuren

Cystein, Glutamin und Glycin. Es hat starke Radikalfängereigenschaften, die von T-Zellen dazu genutzt werden, Oxidationsprodukte zu entgiften bzw. freie Radikale zu neutralisieren, die im Rahmen der klonalen Expansion, des Zellwachstums und der Auseinandersetzung mit Pathogenen entstehen. Darüber hinaus spielt Glutathion aber ebenfalls eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung von T-Zellen. Ohne Pathogene befinden sich diese in einem inaktiven Zustand, den man sich als eine Art „Schlafzustand“ vorstellen kann. Dieser gewährleistet, dass nur ein Minimum an Energie verbraucht wird. Um diesen Schlafzustand aufzuheben und die T-Zellen quasi aufzuwecken, ist Glutathion essenziell notwendig. Ohne Glutathion fehlt eine ganze Reihe an Signalereignissen, die dazu dienen, die Stoffwechselaktivität zu erhöhen und damit die T-Zelle zu aktivieren. In der Folge wird diese also nicht aktiviert.

Einige der aktivierten zytotoxischen T-Zellen differenzieren sich im Lauf des Entzündungsprozesses zu **T-Gedächtniszellen**, damit sie bei einer möglichen erneuten Präsentation dieses spezifischen Antigens wieder schnell zur Verfügung stehen können.

B-Lymphozyten: Antikörperbildung und Immungedächtnis

Auch die B-Lymphozyten werden, wie die T-Lymphozyten, im **Knochenmark** gebildet. Dabei steht der Buchstabe „B“ für Bursa fabricii (Bursa cloacis), ein lymphatisches Organ bei Vögeln, das bei diesen zur primären Differenzierung der B-Lymphozyten dient. Da dieses Organ und seine besondere Bedeutung zuerst bei Vögeln entdeckt wurden, tragen diese Immunzellen den Namen „B-Lymphozyten“. Mittlerweile steht der Buchstabe „B“ auch für „Bone Marrow“ (engl. Knochenmark), weil das der Ort ist, an dem die B-Lymphozyten gebildet werden. Ihre **Hauptaufgabe** ist die **Bildung von Antikörpern**; sie sind also für die spezifische humorale Immunabwehr im Körper verantwortlich.

Im Knochenmark werden aus hämatopoetischen Stammzellen zuerst **Pro-B-Zellen** gebildet. Diese haben noch keine Immunglobuline (Immuneiweiße) auf ihrer Zelloberfläche ausgebildet

und sind daher noch nicht in der Lage, sich zu sensibilisieren und Antikörper zu bilden. In mehreren Stadien erfolgt nun ein Umbau derjenigen Genabschnitte, die für die Codierung der Immunglobuline verantwortlich sind. Am Ende dieses Prozesses kommt es zur Ausbildung **membrangebundener Immunglobuline**, die als **B-Zell-Rezeptoren** bezeichnet werden.

Im Knochenmark erfolgt dann eine **negative Selektion**, ähnlich wie bei den T-Lymphozyten, bei der sie nicht auf präsentierte MHC-I-Moleküle reagieren dürfen. Tun sie das doch, werden sie zerstört (im Mausmodell sind das ca. 90% der täglich produzierten Zellen). Wenn sie erfolgreich das Knochenmark verlassen haben, beginnen sie mit der Expression verschiedener B-Zell-Rezeptoren der Klassen IgM und IgD auf ihrer Oberfläche. IgD findet man kaum im Blut als freies Immunglobulin, stattdessen liegt es hauptsächlich an ruhenden B-Lymphozyten als Rezeptor für Antigene vor (**Abb. 1.7**). Diese Zellen hatten noch keinen Antigenkontakt und patrouillieren im Blut und in der Lymphe. Wenn es zu einem Kontakt zwischen dem B-Zell-Rezeptor und einem Antigen kommt, wird dieses zunächst vom B-Lymphozyten aufgenommen (rezeptorvermittelte Endozytose) und die antigenspezifischen Peptide werden in Form eines MHC-Klasse-II-Moleküls auf der Zelloberfläche des B-Lymphozyten präsentiert.

Analog zu den T-Zellen benötigt ein B-Lymphozyt ebenfalls 2 **kostimulatorische Signale**, um endgültig aktiviert zu werden. Diese werden von **T-Helferzellen** geliefert, die in Blut und Lymphe zirkulieren und dort Antigene aufnehmen. Dabei bilden sie einen spezifischen T-Zell-Rezeptor (TCR) für dieses spezielle Antigen aus. Dieser bindet dann an das MHC-Klasse-II-Molekül auf der Oberfläche desjenigen B-Lymphozyten, der ebenfalls diese spezifische Antigeninformation trägt. Man kann sich das wie 2 Teile eines Puzzles vorstellen, die genau ineinanderpassen müssen, damit es zu einem Kontakt zwischen T-Helferzelle und B-Lymphozyt kommt und dieser dann aktiviert werden kann. Das 2. kostimulatorische Signal erfolgt über die Bindung von 2 Oberflächenrezeptoren, sog. CD40 (B-Zelle) bzw. CD40L (T-Zelle), die an den Oberflächen beider Zelltypen ausgebildet sind.

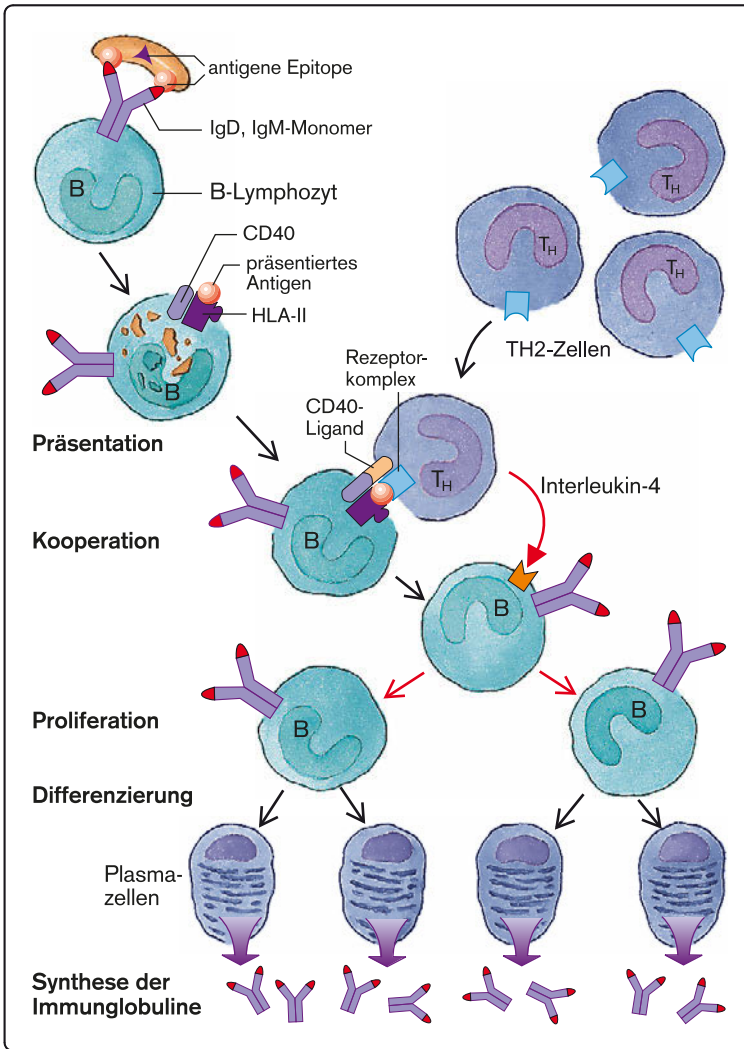


Abb. 1.7 Stimulierung von B-Lymphozyten durch T-Helferzellen. Präsentation: Ein B-Lymphozyt erkennt über IgD und IgM ein Antigen, fängt es ein, verdaut es und präsentiert es im MHC-II-Komplex auf seiner Zelloberfläche. Kooperation: TH2-Zellen mit dem passenden Rezeptorkomplex auf ihrer Zelloberfläche erkennen es und binden daran. Das CD40-Protein stabilisiert die Bindung zwischen den beiden Zelltypen. Proliferation: Unter der stimulierenden Wirkung von IL-4 vermehren und differenzieren sich die B-Lymphozyten zu Plasmazellen. Differenzierung: Der Vorteil der spezifischen Erkennung eines antigenen Epitops durch TH2-Zellen und der Epitoperkennung durch B-Lymphozyten liegt in der erhöhten Zuverlässigkeit, mit der die Epitope eines Antigen durch immunkompetente Zellen identifiziert werden können. (Quelle: Walzog B, Fandrey J. Spezifische zelluläre Abwehr. In: Pape H, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2019)

Stimuliert durch diese beiden Signale beginnt die B-Zelle sich zu teilen, was als **klonale Expansion** bezeichnet wird, weil sich immer wieder neue Zellklone der ursprünglichen Zelle bilden, welche die spezifischen Antigeninformationen in sich tragen. Gleichzeitig schüttet die T-Helferzelle verschiedene Zytokine aus, u. a. IL-4, das als Wachstumsfaktor für B-Zellen wirkt. Am Ende der klonalen Expansionsphase entstehen aktivierte B-Zellen, die nun **Plasmazellen** genannt werden und **antigenspezifische Antikörper produzieren** sowie B-Gedächtniszellen.

Antikörper: Feindmarkierung

Im Körper finden sich zahlreiche Eiweiße (Proteine), z. B. Albumin und β -Globulin, die im Labor mittels Serumelektrophorese dargestellt werden können. Die Antikörper bestehen aus einem bestimmten Eiweiß, das als **γ -Globulin** bezeichnet wird. Es gibt 5 **Antikörperklassen**, die sich hinsichtlich Struktur und Funktion unterscheiden:

- **IgA:**
 - kommt als sekretorisches und Serum-IgA vor
 - aktiviert das Komplementsystem
 - neutralisiert Mikroorganismen
 - induziert Entzündungsreaktionen

- **IgD:**
 - ist in membrangebundener Form Teil der B-Rezeptoren auf naiven B-Lymphozyten
 - Effektorfunktionen sind nicht genau bekannt
- **IgE:**
 - bindet an Mastzellen und Granulozyten
 - wichtige Funktion bei Allergien und Abwehr von Parasiten
- **IgM:**
 - ist in membrangebundener Form Teil der B-Rezeptoren auf naiven B-Lymphozyten
 - wird als 1. Immunglobulin bei einer Immunreaktion gebildet
 - bildet Pentamere und besitzt dadurch 10 Antigenbindungsstellen
 - aktiviert das Komplementsystem
- **IgG:**
 - wird nach IgM bei der Primärantwort gebildet und im Rahmen der Sekundärantwort bei wiederholtem Antigenkontakt
 - ist plazentagängig und kann daher Feten und Neugeborene vor Gefahren schützen
 - aktiviert das Komplementsystem

Antikörper können im Blut zirkulieren (IgM, IgG), sich in Körperflüssigkeiten befinden (z. B. IgA), aber auch gebunden an Immunzellen vorliegen, z. B. an Mastzellen (IgE) oder an B-Lymphozyten (IgD, IgM). Sie gehören zur **spezifischen humoralen Abwehr** und dienen dazu, einen erkannten Erreger zu markieren und ihn auf diese Weise für Immunzellen erkennbar zu machen. Diese Eigenschaft wird auch als **Opsonierung** (Leckermachen) bezeichnet und hilft, dass die Immunabwehr möglichst schnell möglichst viele Erreger abtöten kann. Im Rahmen der Labordiagnostik kann man anhand von Antikörperbestimmungen Aussagen über eine akute bzw. abgelaufene Infektion mit einem bestimmten Erreger treffen.

1.2.7 Proteine und Enzyme

Transkriptionsfaktoren: essenziell für die Umsetzung genetischer Informationen

Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die an die **DNA** binden und das **Ablesen** der dort gespeicherten Information **steuern**. Im ersten Schritt der Genexpression, der **Transkription**, kommt es zur Synthese von RNA (Ribonukleinsäure), die dann durch RNA-Polymerasen zu verschiedenen RNA-Typen (z. B. m-RNA, t-RNA) synthetisiert wird. Bei der Transkription wird nur ein bestimmter Teil des DNA-Codes abgelesen und von DNA in RNA „umgeschrieben“ (transkribiert).

Bei **Entzündungen** spielen verschiedene **Transkriptionsfaktoren** eine wichtige Rolle, die i. d. R. von Zellbotenstoffen (Zytokinen) aktiviert werden. T-Helferzellen werden durch den Transkriptionsfaktor T-bet in TH1-Zellen umgewandelt, während der Transkriptionsfaktor GATA-3 dafür sorgt, dass sich eine TH2-Zelle entwickelt. Beide Varianten sind also schon im Genom der Helferzelle enthalten, die Entwicklung in die eine oder andere Richtung wird aber jeweils durch einen Transkriptionsfaktor bestimmt.

Der Transkriptionsfaktor NF- κ B (Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer of Activated B-Cells) hat eine zentrale Bedeutung bei der Immunabwehr, der Zellproliferation und der Zellapoptose (programmierter Zelltod). Er ist in fast allen Körperzellen vorhanden und wird im Rahmen der Immunantwort von TNF- α und Interleukin-1 aktiviert. Intrazellulär kann NF- κ B aber auch durch Bakterienbestandteile (Lipopolysaccharide) oder Doppelstrang-RNA (diese kommt ausschließlich in Viren vor) aktiviert werden. Im Kontext von Autoimmunerkrankungen und deren Behandlung ist interessant, dass die immunsupprimierende Wirkung von Kortison an NF- κ B ansetzt, indem es an diesen Transkriptionsfaktor bindet und ihn damit inaktiviert.