

Das Immunsystem (Teil 1 - 7)*

Teil 2: Das erworbene Immunsystem

Part 2: The acquired immune system

T.W. Langefeld¹, J. Mühlling², J. Engel², H. Harbach² und T. Chakraborty³

¹ Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. K.S. Kreymann)

² Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. M. A. Weigand)

³ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. T. Chakraborty)

► **Zusammenfassung:** Das erworbene Immunsystem besitzt antigen-spezifische Abwehrmechanismen, deren Aufgabe es ist, spezifische Antigene zu eliminieren. Dieses Immunsystem wird über das gesamte Leben weiterentwickelt. Es gibt zwei Bereiche dieses Systems: die humorale Immunität und die Zell-vermittelte Immunität. Die humorale Immunität umfasst die Antikörperproduktion gegen Antigene, während die Zell-vermittelte Immunität die Produktion von zytotoxischen T-Lymphozyten, aktivierte NK-Zellen und Zytokinen als Antwort auf einen Antigen-Kontakt beinhaltet. Die humorale Immunität wird durch B-Lymphozyten aktiviert, die Zell-vermittelte Immunität durch T-Lymphozyten. Haupteigenschaften des erworbenen Immunsystems sind: die klonale Selektion und Proliferation von Zellen, die Antigen-spezifische Rezeptoren ausbilden, sowie die Bildung eines Immun-Gedächtnisses.

► **Schlüsselwörter:** Angeborenes Immunsystem – T-Zellen – B-Zellen – Antikörper – Antigen.

► **Summary:** The adaptive, or acquired, immune system is provided with antigen-specific defence mechanisms whose task it is to eliminate injurious antigens. This immune system continues to develop throughout a person's lifetime. The system comprises two types of immunity: humoral and cell-mediated immunity. The former has the task of producing antibodies to counter attacks by antigens, while the latter responds to the presence of an antigen by producing cytotoxic T-lymphocytes, activated NK cells, and cytokines. Humoral immunity is mediated by B-lymphocytes, and cell-mediated immunity is initiated by T-lymphocytes. The main features of adaptive immunity are: clonal selection and the proliferation of cells expressing clonally distributed antigen-specific receptors, and the development of an immune memory.

► **Keywords:** Adaptive Immune System - T-Cells – B-Cells – Antibodies - Antigens.

Einführung

Entwicklungsgeschichtlich sehr viel später als die angeborene Immunabwehr entwickelte sich das erworbene oder adaptive Immunsystem, zusammen mit dem Auftreten der Vertebraten. Das erworbene Immunsystem umfasst die Antigen-spezifischen Abwehrmechanismen des Körpers gegenüber eindringenden Pathogenen. Es ist ein anpassungsfähiges und erinnerungsfähiges System. Das erworbene Immunsystem muss sich zunächst dem eindringenden Pathogen anpassen. Dieser Vorgang kann Tage dauern. Dieses System wird ein ganzes Leben hindurch weiterentwickelt.

Es besteht aus zwei Bereichen:

- der humoralen Immunität

Sie ist in die Produktion von Antikörpern als Antwort auf ein Antigen involviert und wird von B-Zellen vermittelt.

- der Zell-vermittelten Immunität

Sie ist in die Produktion von zytotoxischen T-Lymphozyten, aktivierte Makrophagen, aktivierte Natural-Killer-(NK)-Zellen sowie Zytokinen involviert. Die Zell-vermittelte Immunität wird von T-Lymphozyten initiiert.

Antikörper sind spezifische Proteinkomplexe, die von B-Lymphozyten in das Blut sezerniert werden. Sie haben eine Schlüssel-Schloss-Beziehung zu fremden Antigenen. Die Zell-vermittelte Immunität reagiert mit dem Antigen über den T-Zell-Rezeptor der T-Lymphozyten, die dadurch aktiviert werden. Nach dem ersten Kontakt mit einem fremden Antigen wird die spezifische Immunantwort langsam entwickelt (= primary immune response, nicht zu verwechseln mit dem angeborenen Immunsystem). Die Antwort ist spezifisch, und es entwickelt sich ein Gedächtnis für das entsprechende Antigen, das über einen langen Zeitraum bis hin zum Lebensende persistiert. Kommt es zu einem zweiten Kontakt mit dem Antigen, ist die

* Rechte vorbehalten

► spezifische Immunantwort intensiver und schneller (= secondary immune response).
Um die Funktionsweise des erworbenen Immunsystems zu verstehen, müssen zunächst einige Begriffe geklärt werden.

Antigene

Antigene sind definiert als Substanzen, die mit den körpereigenen Antikörpern und mit den Antigen-Rezeptoren von Lymphozyten reagieren. Das Antigen wird vom Körper als fremd erkannt und aktiviert das erworbene Immunsystem. Es besitzt vier Eigenschaften:

1. ein hohes Molekulargewicht
2. chemische Komplexität
3. Epitope
4. Fremdartigkeit.

Hohes Molekulargewicht und chemische Komplexität

Antigene sind hochmolekulare Proteine (Glykoproteine, Lipoproteine und Nukleoproteine) oder Polysaccharide (Lipopolysaccharide). Man findet sie auf den Oberflächen von Viren, Mikroorganismen (Bakterien, Pilzen, Protozoen) und humanen Zellen.

Epitope

Die Bereiche eines Antigens, die mit einem Antikörper oder einem Rezeptor auf T- oder B-Lymphozyten eine Bindung eingehen, bezeichnet man als Epitope oder Antigen-Determinanten. Die Größe eines Epitops kann zwischen 5 bis zu 15 Aminosäuren oder 3 bis 4 Zuckerresten betragen. Einige Antigene, wie Polysaccharide, tragen mehrere Epitope, die aber alle die gleiche Spezifität besitzen. Andere Antigene, wie Proteine, tragen mehrere Epitope unterschiedlicher Spezifität.

Fremdartigkeit

Der Körper erkennt ein Antigen als fremd, wenn das Epitop des Antigens an den ihm entsprechenden, spezifischen Rezeptor eines B- oder T-Lymphozyten bindet.

Es wird angenommen, dass das erworbene Immunsystem zwischen 10^7 und 10^9 verschiedene Antigen-Epitope erkennen kann. Das bedeutet umgekehrt: der Körper ist in der Lage, 10^7 bis 10^9 unterschiedliche B- und T-Lymphozyten zu bilden, die jeweils einen unterschiedlichen Antigen-Rezeptor tragen.

Es gibt verschiedene Strukturen, die der Körper als fremd erkennt:

- mikrobielle Strukturen (bakterielle Zellwände, Kapseln, Flagellen, Pili, virale Kapseln etc.)
- mikrobielle Toxine.

Der Körper kann aber auch nicht-infizierendes Material als fremd erkennen, z.B.:

- Allergene (Staub, Pollen, Haare, Lebensmittel, Bienengift, Medikamente etc.)
- Haptene¹
- fremdes Gewebe oder Zellen (Transplantate, Transfusionen)
- körpereigenes Gewebe, das der Körper nicht mehr als eigen erkennt (bei Autoimmunerkrankungen)
- entartete Zellen (Krebszellen, infizierte Zellen).

Antikörper

Antikörper reagieren mit extrazellulären Strukturen von Pathogenen und deren toxischen Produkten. Sie kommen in Körperflüssigkeiten wie Blut, Spinalflüssigkeit, Gelenksflüssigkeit etc. vor. Da Körperflüssigkeiten in der Antike als humor bezeichnet wurden, nennt man die Antikörper-vermittelte Immunität humorale Immunität².

Antikörper besitzen eine Y-Form, wobei die beiden Arme zwei identische Antigen-bindende Determinanten tragen. Diese sind von Antikörper zu Antikörper variabel. Der Schaft des „Y“ definiert die Klasse des Antikörpers und determiniert seine funktionellen Eigenschaften. Es gibt fünf Antikörper-Klassen: IgG, IgM, IgD, IgA, IgE.

Der einfachste und direkteste Mechanismus ist die Bindung eines Antikörpers an sein spezifisches Antigen (virale oder bakterielle Strukturen oder bakterielle Produkte wie Toxine) und die anschließende Blockierung des Antigens. Nun kann es keine Zellen mehr infizieren oder zerstören. Diesen Vorgang nennt man Neutralisierung. Er ist wichtig zum Schutz gegen bakterielle Toxine oder Viren.

Allerdings ist dieses Verfahren gegenüber Bakterien, die sich innerhalb der Zelle vermehren, nicht suffizient. In diesem Fall ist es Aufgabe des Antikörpers, Phagozyten zu aktivieren, damit sie das Bakterium phagozytieren. Dies ist auch wichtig für Bakterien, die der direkten Erkennung durch Phagozyten entgehen. Die Antikörper binden an diese Bakterien und hüllen sie in einen Antikörpermantel, der jetzt von den Phagozyten erkannt werden kann.

¹ Hapten: ist ein kleines Molekül, das selbst nicht als Antigen wirkt. Bindet es aber an ein größeres Protein, kann es als dessen Epitop wirken und eine Immunantwort auslösen. Ein Beispiel hierfür ist die Penicillinallergie. Penicillin bindet an Proteine von Körpergewebe und wirkt dann als Antigen, welches eine allergische Immunantwort stimuliert.

² Die Vorstellung von „humor“ wurde von Hippokrates formuliert, als er Körpersäfte untersuchte. Nach ihm gab es vier Körpersäfte (humor): Blut, Schleim, die gelbe und die schwarze Galle. Diese Theorie wurde später von Galen weiterentwickelt. Er ordnete den Körpersäften bestimmte Temperamente zu. ►

- Die dritte Aufgabe der Antikörper besteht in der Aktivierung des Komplementsystems. Dies ist ein Beispiel für die Ergänzung von angeborener und erworbenen Immunabwehr.

Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC-I- und MHC-II-Moleküle)

MHC-I-Moleküle werden von allen Zellkern-haltigen Zellen im Körper produziert. Sie binden an Peptid- oder Protein-Antigene, die sich bereits durch Phagozytose oder Pinozytose im Zytoplasma der MHC-I-Zelle befinden. Bei diesen Antigenen handelt es sich zum Beispiel um:

- durch Virusreplikation entstandene Proteine
- von intrazellulären Bakterien sezernierte Proteine
- Proteine, die den Phagosomen entkommen konnten
- Tumorantigene, produziert von Krebszellen.

Nach der Bindung des Proteins/Peptids an ein MHC-I-Molekül gelangt dieser Protein-MHC-I-Komplex an die Zelloberfläche und kann dort von T-Lymphozyten erkannt werden, die eine Signalkaskade in Gang setzen.

MHC-II-Moleküle werden von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) gebildet. Sie binden an exogene Antigene. Exogene Antigene kommen von außen in den Körper und befinden sich z.B. auf Bakterien, Pilzen, Protozoen und freien Viren. Die exogenen Antigene werden von den APC durch Phagozytose aufgenommen und befinden sich in Phagosomen. Nach Fusion mit dem Lysosom wird das Antigen durch Proteasen zu Peptiden abgebaut. Diese Peptide werden mit den MHC-II-Molekülen gebunden und an der Zelloberfläche präsentiert. Dort wird dieser Komplex von CD4-Lymphozyten erkannt, welche ihrerseits die humorale und die Zell-vermittelte Immunantwort regulieren (Abb. 1).

Antigen-präsentierende Zellen

Die APC haben zwei Funktionen innerhalb des erworbenen Immunsystems:

- sie nehmen Antigene auf und präsentieren diese mittels MHC-I- oder MHC-II-Molekülen auf ihrer Zelloberfläche den T-Lymphozyten
- sie senden Signale aus, welche die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten bewirken.

Zu den APC gehören u.a. die dendritischen Zellen.

Dendritische Zellen

Die dendritischen Zellen nehmen Protein-Antigene durch Phagozytose oder Pinozytose auf, binden sie

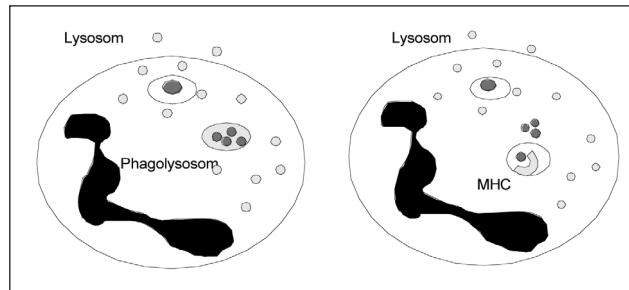


Abb. 1: Antigene binden an MHC-Moleküle.

z.B. an MHC-II-Moleküle und präsentieren diesen Komplex auf ihrer Zelloberfläche. Die naive T-Zelle kann diesen Komplex mittels eines passenden T-Zell-Rezeptors (TCR) und dem Oberflächenmolekül CD4 erkennen. Dendritische Zellen, die MHC-I-gebundene Proteine an ihrer Oberfläche tragen, werden von naiven T-Zellen mit entsprechendem T-Zell-Rezeptor und CD8 erkannt.

Dendritische Zellen befinden sich im Epithelium der Haut, des Respirationstraktes und des Gastro-Intestinal-Traktes. Sie werden von pro-inflammatorischen Zytokinen aktiviert und wandern vom Epithel über Lymphbahnen in Lymphknoten ein, um dort ihren Antigenkomplex einer Vielzahl von naiven T-Lymphozyten zu präsentieren.

Aktivierung von naiven T-Lymphozyten durch APC

Aktivierung von naiven CD4-Lymphozyten durch APC

Die exogenen Antigene werden von den APC durch Phagozytose aufgenommen und befinden sich in Phagosomen. Nach der Fusion mit dem Lysosom wird das Antigen durch Proteasen zu Peptiden abgebaut. Diese Peptide werden mit den MHC-II-Molekülen gebunden und an der Zelloberfläche präsentiert. Hier werden sie von den CD4-Lymphozyten bemerkt. Der CD4-Lymphozyt kann, wenn er über den zu dem Antigen passenden komplementären Rezeptor verfügt, an den Antigen-MHC-II-Komplex andocken. Durch diese Bindung wird der CD4-Lymphozyt aktiviert und differenziert zu einer Effektor-CD4-Zelle. Dabei kann er sich je nach Stimulus entweder zu einer T-Helfer-1-Zelle (Th1) oder zu einer Th2-Zelle umwandeln.

Aktivierung von naiven CD8-Lymphozyten durch APC

Dendritische Zellen und Makrophagen sind in der Lage, infizierte Zellen oder Tumorzellen zu phagozytieren und intrazellulär abzubauen. Dadurch können endogene Antigene in dendritischen Zellen und

► Makrophagen zu Peptiden abgebaut und an MHC-I-Moleküle gebunden werden. Dieser Komplex wird an die Zelloberfläche transportiert und dort präsentiert. Der Peptid-MHC-I-Komplex wird von CD8-Lymphozyten bemerkt. Der CD8-Lymphozyt kann, wenn er über den zu dem Antigen passenden komplementären Rezeptor verfügt, an den Antigen-MHC-I-Komplex binden. Durch diese Bindung wird der CD8-Lymphozyt aktiviert; er differenziert zu einem zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL).

Generell werden bei der Aktivierung von T-Lymphozyten ruhende, naive Zellen in einen aktiven Zustand überführt. Die Aktivierung kann durch zwei unterschiedliche Prozesse geschehen:

- Prozessierung, Präsentation und anschließende Interaktion mit dem spezifischen TCR eines T-Lymphozyten (s. auch weiter unten „Der Ablauf der erworbenen Immunantwort“)
- Expression von Zytokinen, beispielsweise Interleukin-2.

Die Bindung des TCR auf der T-Zelle an einen entsprechenden Liganden führt nicht zu einer suffizienten Aktivierung dieser T-Zelle. Dazu ist die Hilfe sogenannter Co-Stimulatoren auf den T-Lymphozyten nötig. Diese Stimulatoren reagieren mit weiteren, spezifischen Liganden auf der Oberfläche von APCs. Zu diesen Co-Stimulatoren gehören unter anderem CD28 und CD40L.

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten werden im Knochenmark produziert und benötigen die dortigen Bindegewebeszellen sowie deren Zytokine für ihre Reifung. Während seiner Entwicklung wird jeder B-Lymphozyt genetisch programmiert, damit er in der Lage ist, Antikörper einer einzigen Spezifität zu bilden. Diese Antikörper können an das komplementäre, spezifische Epitop eines Antigens binden. Typischerweise befinden sich über 100.000 dieser identischen, spezifischen Antikörper auf der Oberfläche eines B-Lymphozyten. Sie sind auch als Oberflächen-Immunglobuline (sIg = surface immunoglobulin) bekannt und fungieren als B-Zell-Rezeptoren (Abb. 2).

Aktivierung von B-Lymphozyten durch T-Lymphozyten-abhängige Antigene

Die meisten Proteine sind T-Zell-abhängige Antigene. Damit naive B-Lymphozyten proliferieren, differenzieren und Antikörper produzieren können, müssen sie in Kontakt mit Effektor-T4-Lymphozyten treten. Das erste Signal erhalten die naiven B-Lymphozyten, wenn der B-Zell-Rezeptor auf ihrer Zelloberfläche an

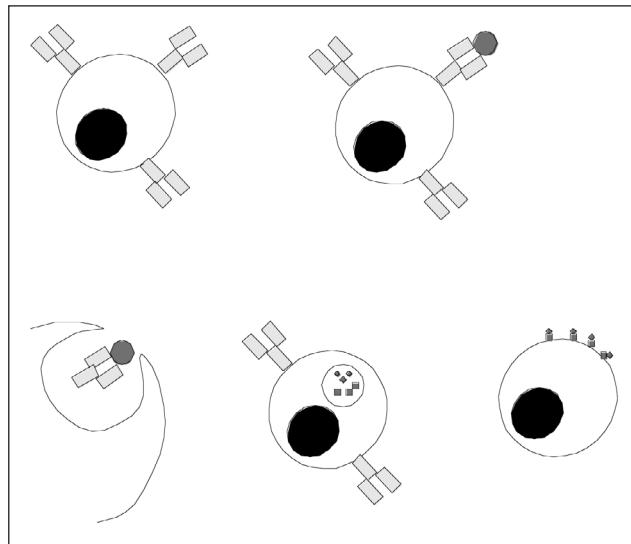


Abb. 2: B-Lymphozyten.

das Epitop des T-Zell-abhängigen passt und dort bindet. Die B-Lymphozyten benötigen aber noch ein zweites Signal. Dieses erhalten sie, wenn eine Komponente des Komplementsystems C3b an eine mikrobielle Struktur bindet. C3b degradiert zu C3d, welches seinerseits mit dem Komplementrezeptor CR2 eine Verbindung eingeht. CR2 befindet sich auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten.

Diese beiden Signale befähigen naive B-Lymphozyten zur Produktion von MHC-II-Molekülen, co-stimulierenden Molekülen und Rezeptoren für Zytokine, die von T-Lymphozyten ausgeschüttet werden.

Einmal gebunden, wird das Antigen ingestiert und abgebaut. Die entstandenen Peptidepitope werden mit den frisch gebildeten MHC-II-Molekülen zu einem Komplex verknüpft und zur Oberfläche der B-Zelle transportiert. Der nun aktivierte B-Lymphozyt kann jetzt direkt mit T4-Lymphozyten interagieren, besonders mit Th2-Zellen, die die Antikörperproduktion der B-Zelle fördern. Aber auch die Th2-Zelle wird durch den Kontakt aktiviert. Sie sezerniert Zytokine, wie Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-5 und Interleukin-6. Diese Zytokine

- ermöglichen aktivierte B-Zellen zu proliferieren
- stimulieren aktivierte B-Zellen zur Produktion von Antikörpern
- fördern die Differenzierung von B-Zellen zu Antikörper-sezernierenden Plasma-Zellen
- ermöglichen Antikörper-produzierenden Zellen, die Klasse der Antikörper zu wechseln.

Nach Proliferation kann die aktivierte B-Zelle in einen Antikörper-produzierenden B-Lymphozyten, in eine Plasma-Zelle oder in eine B-Gedächtnis-Zelle differenzieren. ▶

► Aktivierung von B-Lymphozyten durch T-Lymphozyten-unabhängige Antigene

Bei den T-unabhängigen Antigenen (TI) handelt es sich um große Karbohydrate und Fettmoleküle mit multiplen, sich wiederholenden Subunits. Sie wirken als pathogene Muster, von denen es zwei Arten gibt:

- TI1: bakterielles LPS von gram-negativen Bakterienwänden
- TI2: Polysaccharide von mikrobiellen Kapseln.

B-Lymphozyten produzieren Antikörper gegen diese T-unabhängigen Antigene ohne Interaktion mit T-Lymphozyten. Sie binden an das TI1 über ihre eigenen Toll-like-Rezeptoren (TLR) und produzieren anschließend Antikörper gegen das pathogene Muster. Antikörper gegen TI1 werden auch als natürliche Antikörper bezeichnet, da sie gegen Bakterien im Körper gebildet werden. TI2 aktivieren die B-Lymphozyten durch die Bindung an ihre B-Zell-Rezeptoren.

T4-Lymphozyten (T4-Zelle, T4-Helfer-Zelle, Th4, CD4-Zelle)

T4-Lymphozyten werden im Knochenmark produziert und reifen im Thymus. Sie tragen das Oberflächenmolekül CD4 und besitzen weiterhin T-Zell-Rezeptoren (TCR). Zusammen mit CD4 können diese Rezeptoren Peptid-MHC-II-Komplexe von exogenen Antigenen auf der Oberfläche von APC erkennen. Während seiner Entwicklung wird jeder T4-Lymphozyt so genetisch programmiert, dass er einen TCR mit einer einzigen Spezifität produziert und an seine Oberfläche bringt.

Effektor-T4-Lymphozyten regulieren sowohl die humorale als auch die Zell-vermittelte Immunantwort durch die von ihnen produzierten Zytokine. Um diese sezernieren zu können, muss die naive T4-Zelle ihrerseits durch von APC produzierte Zytokine aktiviert werden. Durch die verschiedenen molekularen Interaktionen zwischen APCs und T4-Lymphozyten werden Signale und Zytokine für die Aktivierung der naiven T4-Zelle produziert. Sie proliferiert und differenziert sich zu einer Effektor-Zelle. Es gibt zwei verschiedene Typen der Effektor-Zelle, basierend auf den Zytokinen, die sie produziert:

- Th1-Zelle: erkennt die von Makrophagen präsentierten Antigene. Sie stimuliert und fördert die Zell-vermittelte Immunität. Außerdem sezerniert sie Interleukin-2, Interferon- γ , Lymphotxin und TNF- α
- Th2-Zelle: erkennt die von B-Lymphozyten präsentierten Antigene. Sie fördert die Antikörperproduktion und produziert die Interleukine 2, 4, 5, 10 und 13.

Zu den generellen Aufgaben der Effektor-T4-Lymphozyten gehören die:

- Aktivierung von Makrophagen und NK-Zellen
- Produktion von Zytokinen, die B-Lymphozyten aktivieren
- Produktion von Zytokinen, die ihrerseits T-Lymphozyten aktivieren.

T8-Lymphozyten (T8-Zelle, zytotoxische T-Zelle, CTL, CD8-Zelle)

T8-Lymphozyten tragen das Oberflächenmolekül CD8 und besitzen auch T-Zell-Rezeptoren (TCR), ähnlich denen der T4-Lymphozyten. Zusammen mit CD8 können diese Rezeptoren Peptid-MHC-I-Komplexe von endogenen Antigenen erkennen. Während seiner Entwicklung wird jeder T8-Lymphozyt genetisch so programmiert, dass er einen TCR mit einer einzigen Spezifität produziert und an seine Oberfläche bringt. Naive T8-Zellen werden durch die von APC produzierten Zytokine aktiviert. Sie proliferieren und differenzieren sich zu Effektor-Zellen, die zytotoxische T-Lymphozyten (CTL) genannt werden. Aber auch die Signale von T4-Lymphozyten, insbesondere den Th1-Zellen, bewirken ein Aktivieren der T8-Lymphozyten. Die CTL zerstören mit intrazellulären Bakterien oder Viren infizierte Zellen sowie Tumorzellen durch Apoptose, den programmierten Zelltod.

Der Ablauf der erworbenen Immunantwort

Bei Eindringen von Mikroorganismen in den Körper kommt es zuerst zu einem Kontakt zwischen dem angeborenen Immunsystem und dem Pathogen. Die nichtspezifische, angeborene Immunantwort ist für die Aktivierung der erworbenen Immunantwort essentiell. Die lokale Freisetzung von Zytokinen innerhalb der angeborenen Immunantwort führt zu einer Aktivierung der dendritischen Zellen, die daraufhin Antigene aufnehmen und präsentieren können. Die dendritischen Zellen wandern in das lymphatische Gewebe und präsentieren dort einer Vielzahl von naiven T-Lymphozyten ihr Antigen. Die naiven T-Zellen proliferieren und differenzieren zu Effektor-T-Zellen, die die lymphatischen Organe verlassen und entweder die Zell-vermittelte Immunantwort am Ort der Infektion im Gewebe initiieren oder in den lymphatischen Geweben verbleiben und die humorale Immunantwort stimulieren, indem sie B-Lymphozyten aktivieren.

Der Mechanismus, der von der naiven T-Zelle zur T4-Helfer-Zelle führt, ist noch nicht völlig aufgeklärt. Aber Zytokine scheinen diesen Schritt zu beein- ▶

flussen. Die Anwesenheit von Interleukin-12 und Interferon- γ scheint die naiven T4-Zellen zu der Differenzierung in Th1-Zellen zu stimulieren. Außerdem hemmt Interferon- γ die Proliferation von Th2-Zellen. Interleukin-12 wird von dendritischen Zellen und Makrophagen produziert, Interferon- γ von NK-Zellen und T8-Lymphozyten sezerniert. Beide Zytokine dominieren die frühe Immunantwort auf Infektionen mit Viren und intrazellulären Bakterien wie Listeria.

T4-Lymphozyten, die unter dem Einfluss von Interleukin-4 oder Interleukin-6 reifen, scheinen sich zu Th2-Zellen zu differenzieren. Die Anwesenheit von Interleukin-4 oder Interleukin-10 scheint die Differenzierung zu Th1-Zellen zu hemmen. Interleukin-4 wird von Leukozyten und Mastzellen sezerniert.

Die unterschiedliche Beschaffenheit von Pathogenen im Zusammenspiel mit dendritischen Zellen, Makrophagen und NK-Zellen kann das Gleichgewicht der Zytokine in der frühen Immunantwort beeinflussen und so das Verhältnis von Th1- zu Th2-Zellen verändern. Th1-Zellen sind ausschlaggebend für die Aktivierung von Makrophagen und die Proliferation von zytotoxischen CD8-Zellen. Sie sezernieren Interleukin-2, welches T8-Lymphozyten proliferieren lässt, und Interferon- γ , das T8-Lymphozyten unterstützt, indem es eine Hochregulation von MHC-I-Molekülen in deren Zielzellen bewirkt. Th2-Zellen sind die potentesten Aktivatoren von B-Lymphozyten und damit verantwortlich für die Antikörper-Produktion und die Bildung bestimmter Antikörper-Klassen. Beide Subtypen der T4-Lymphozyten regulieren sich gegenseitig im Sinne einer gegenseitigen Rückkopplung. Wenn ein Subtyp vermehrt auftritt, wird der andere durch die Zytokinproduktion des ersten blockiert. Einige Pathogene können mit dem angeborenen Immunsystem so interagieren, dass die frühe Zytokinausschüttung zu ihren Gunsten ausfällt. T8-Lymphozyten sind ebenfalls in der Lage, die Immunantwort durch die Produktion von Zytokinen zu regulieren. Effektor-T8-Zellen können zusätzlich zu ihrer zytotoxischen Funktion Zytokine produzieren, die entweder typisch für Th1- oder für Th2-Zellen sind.

Ein weiterer Faktor, der die Differenzierung von T4-Lymphozyten beeinflusst, ist das präsentierte Peptid. Eine Vielzahl an großen Peptiden scheinen die Th1-Differenzierung zu stimulieren, während eine geringe Anzahl an präsentierten Peptiden die Differenzierung zu Th2-Zellen auslöst. Außerdem scheinen Peptide, die stark mit dem TCR reagieren, die Th1-Antwort zu stimulieren, während Peptide, die nur schwach an den TCR binden, die Th2-Differenzierung initiieren.

Die volle Aktivierung von naiven T-Lymphozyten dauert 4-5 Tage. Effektor-T8-Zellen müssen vom lym-

phatischen Gewebe, in dem sie aktiviert worden sind, zu den infizierten Zellen oder den Tumorzellen wandern, um sie zu zerstören. Auch Th1-Zellen verlassen das lymphatische Gewebe, um zu dem Ort der Infektion zu gelangen und dort die anwesenden Makrophagen zu aktivieren. Wenn das angeborene Immunsystem das Endothelium am Ort der Infektion aktiviert hat, werden Effektor-T-Zellen rasch rekrutiert. Zu Beginn der Immunantwort werden nur wenige der Effektor-T-Zellen, die in das Entzündungsgebiet einwandern, spezifisch an die Antigene des Pathogenen binden können. Nur die Effektor-T-Zelle, die eine Bindung mit den Antigenen eingehen kann, das heißt spezifisch ist, wird ihre Funktion ausführen können und die infizierten Zellen oder die aktivierte Pathogen-beladenen Makrophagen zerstören.

Th2-Zellen verbleiben im lymphatischen Gewebe und interagieren mit B-Lymphozyten. Sie aktivieren die B-Lymphozyten zur Proliferation, Differenzierung und zur spezifischen Antikörperproduktion. Diese Antwort dauert 5-10 Tage.

Ist die Infektion erfolgreich durch das erworbene Immunsystem bekämpft worden, geschehen zwei Dinge: die Effektor-Zellen haben keinen Stimulus mehr und gehen durch Apoptose zugrunde. Die sterbenden Zellen werden durch Phagozyten und andere Zellen eliminiert. Wenige Effektor-Zellen verbleiben und differenzieren zu Gedächtniszellen (memory cells). B-Gedächtniszellen sind in der Lage, bei einer Reinfektion innerhalb von 1-3 Tagen spezifische Antikörper zu produzieren. T4-Gedächtniszellen bewahren sich ihre Helper-Funktion.

Eine schützende Immunität gegenüber Reinfektionen ist eine der wichtigsten Aufgaben der erworbenen Immunität.

Zusammenfassung

Für die spezifische Eliminierung eindringender Pathogene benötigt der Körper das erworbene Immunsystem. Die zuerst ablaufende, angeborene Immunantwort aktiviert die folgende, erworbene Immunabwehr durch die Ausschüttung von Zytokinen und Aktivierung dendritischer Zellen, die daraufhin in den Zustand Antigen-präsentierender Zellen (APC) wechseln. Diese transportieren Antigene der eingedrungenen Pathogene zu den lymphatischen Geweben und präsentieren sie dort zirkulierenden naiven T-Lymphozyten. Diese wandeln sich in Effektor-T-Zellen um und initiieren entweder die Zellvermittelte Immunantwort am Ort der Infektion oder verbleiben im lymphatischen Gewebe und leiten die humorale Immunabwehr durch Aktivierung der B-Lymphozyten ein. Im Idealfall eliminiert die erwor-

- gute Immunantwort die Pathogene und sorgt für einen Schutz vor Reinfektionen (Immungedächtnis).

Literatur:

1. **Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M.** Immunology. New York: Garland Science Publishing; 2005.
2. **McKenna K, Beignon AS, Bhardwaj N.** Plasmacytoid Dendritic Cells: Linking Innate and Adaptive Immunity. *J Virol* 2005;79(1):17-27.

Primärliteratur:

3. **Hoebe K, Janssen E, Beutler B.** The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 2004;5(10):971-974.
4. **Schmid D, Dengjel J, Schoor O, Stevanovic S, Munz C.** Autophagy in innate and adaptive immunity against intracellular pathogens. *J Mol Med*. 2006;84(3):194-202.
5. **Jiang H, Chess L.** An integrated view of suppressor T-cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest* 2004;114(9):1198-1208.
6. **Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA.** CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14:233-258.

Internet:

http://ddl.raiuniversity.edu/assignments/btech_biotech/sem_3/immunology.doc

<http://de.wikipedia.org/wiki/immunsystem>
<http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit3/cellular/adoptive/adoptive.html>
http://www.aber.ac.uk/~dcswww/ISYS/immune_system.html
<http://www-micro.msb.le.ac.uk/MBChB/1b.html>
http://www-immuno.path.cam.ac.uk/~immuno/part1/lec15/lec15_9...

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Tanja W. Langefeld
 Klinik für Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistraße 52
 20240 Hamburg-Eppendorf
 Deutschland
 Tel.: 040 42803 2759
 Fax: 040 42803 5309
 E-Mail: t_langefeld@yahoo.de