

7

Immunologie

Die Mechanismen der Immunabwehr, mit denen ein Organismus Virusinfektionen bekämpft, können in zwei Gruppen eingeteilt werden. Zum einen gibt es die *unspezifischen, nichtadaptativen Immunreaktionen*, die eindringende Erreger als fremd erkennen und eliminieren. Diese sogenannte natürliche oder angeborene Immunabwehr wird als erste aktiv, nachdem ein Virus die äußeren physikalischen Schutzschranken des Körpers (Haut, Schleimhaut) überwunden hat. Sie besteht aus bestimmten Zellen, nämlich aus den dendritischen Zellen, den Granulocysten, den Monocysten und Makrophagen sowie den natürlichen Killerzellen. Diese verfügen über Proteine, die als Rezeptoren (beispielsweise toll-like-Rezeptoren, Komplementrezeptoren) für bestimmte Erregerstrukturen und für die löslichen Produkte des unspezifischen Immunsystems (Akutphaseproteine, die Faktoren des Komplementsystems, Cytokine, Chemokine und Interferone) dienen. Auf die Wirkung und Funktion der Cytokine, Chemokine und Interferone wird in ► Kapitel 8 gesondert eingegangen. Die zweite Verteidigungslinie ist die *spezifische, adaptive Immunabwehr*, die sich erst im Laufe beziehungsweise nach der Etablierung einer Infektion entwickelt. Sie umfasst die antikörperproduzierenden B-Zellen – das *humorale Im-*

munsystem – sowie die T-Helferzellen und die cytotoxischen T-Lymphocyten, welche gemeinsam das *zelluläre Abwehrsystem* repräsentieren. Die adaptiven Immunreaktionen können bestimmte Erregertypen oder -subtypen gezielt erkennen, diese bei einer Reinfektion wieder erkennen und eliminieren. Sie sind langanhaltend, und im Verlauf ihrer Entwicklung wandelt sich ein Teil der stimulierten Lymphocyten in Gedächtniszellen um, die dem Organismus eine *schützende Immunität* gegen Infektionen mit dem gleichen Erregertyp verleihen. Die Systeme der spezifischen und unspezifischen Immunantwort stehen vor allem über die Cytokine, Chemokine und Interferone in engem Kontakt miteinander. Eine Immunantwort wird im Allgemeinen durch *Antigene* ausgelöst. Hierbei kann es sich um die infektiösen Erreger selbst, einzelne Proteinkomponenten oder Zuckerstrukturen handeln. Das Immunsystem erkennt diese als fremd, kann also zwischen körpereigenen und -fremden Komponenten unterscheiden. Die Antigene müssen allerdings eine bestimmte Größe aufweisen, um die verschiedenen Immunreaktionen auszulösen. Man weiß, dass Moleküle mit einer Molekularmasse von weniger als 3–4 kD hierzu meist nicht in der Lage sind.

7.1 Welche zellulären und molekularen Komponenten des Immunsystems bilden die „erste Front“ gegen eindringende Erreger?

7.1.1 Dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind weiße Blutzellen, die durch stark verzweigte Ausstülpungen (lat. *dendriticus*: verzweigt) der Zellmembran charakterisiert sind. *Plasmacytoide (lymphoide) dendritische* (pDC) und *myeloide dendritische Zellen* (mDC) entstehen aus haematopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark, mDCs differenzieren sich vermutlich alternativ zu Makrophagen direkt aus Monocyten. Sie wandern als unreife dendritische Zellen aus dem Blut in nahezu alle Gewebe des Körpers ein und bilden dort ein *dichtes Netzwerk von Wächterzellen*, die – ähnlich wie die neutrophilen Granulocyten und die Makrophagen – extrazelluläre Bestandteile durch Phago- und Endocytose aufnehmen. Zu diesen dendritischen Zellen der Gewebe zählt man die *Langerhans-Zellen* der Haut und Schleimhaut, die *Kupfferschen Sternzellen* der Leber, die *interdigitierenden Zellen* der Milz und der Lymphknoten, die *interstitiellen dendritischen Zellen* und die *M-Zellen* des MALT (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe). Sie kontrollieren ihre Umgebung ständig auf das Eindringen und die Anwesenheit von Pathogenen (Viren, Bakterien, Pilze), welche sie durch Wechselwirkung mit Rezeptoren der PRR-Familie (*pattern recognition receptors*) erkennen. Zu diesen zählen die toll-like-Rezeptoren (TLRs), welche erregerspezifische Strukturen erkennen und sich daran binden (► Abschnitt 7.1.5). Durch diese Kontakte wird in den dendritischen Zellen die Synthese und Sekretion großer Mengen von *IFN- α* und *- β* sowie *proinflammatorisch wirkender Cytokine* eingeleitet; dies bewirkt, dass Granulocyten und Makrophagen aktiviert werden und sich zum Infektionsort bewegen. Die dendritischen Zellen selbst reifen dabei und phagozytieren die Erreger. Wie die Makrophagen können sie Peptide, welche durch den Abbau der Erregerproteine entstehen, im Komplex mit MHC-Klasse-II-Proteinen auf der Oberfläche präsentieren und als *antigenpräsentierende Zellen* die Abwehrreaktionen des spezifischen Immunsystems einleiten. Im Unterschied zu den Makrophagen können die dendritischen Zellen jedoch die Gewebe, in die sie eingewandert sind, auch wieder verlassen und gelangen aktiviert über die abfließende Lymphflüssig-

keit zur Milz und den Lymphknoten, den lokalen Organisationszentren der immunologischen Abwehr. Hier nehmen sie als antigenpräsentierende Zellen Kontakt mit B- und T-Lymphocyten auf und sind somit entscheidend an der Einleitung der spezifischen Immunantwort beteiligt: Sie aktivieren T-Helfer-Lymphocyten und Makrophagen, steuern das Cytokinmuster der entstehenden T-Helfer-Lymphocyten zu IFN- γ produzierenden T_H1-Zellen beziehungsweise IL-4 produzierenden T_H2-Zellen, sie leiten die Bildung von cytotoxischen T-Lymphocyten ein und induzieren mittels der T-Zellhilfe die Differenzierung der Plasmazellen zu Antikörper-produzierenden B-Lymphocyten. Plasmacytoide und myeloide dendritische Zellen sind damit hoch spezialisiert zur Stimulation der spezifischen Immunantworten und ein wichtiges Bindeglied zwischen der unspezifischen und der spezifischen Abwehr.

Die *follikulär-dendritischen Zellen* ähneln zwar morphologisch den plasmacytoiden und myeloiden dendritischen Zellen, haben jedoch völlig andere Funktionen. Sie befinden sich als residente und nicht mobile Zellen in den Keimzentren der Lymphknoten und der anderen sekundären Lymphorgane (beispielsweise Milz, Tonsillen, Peyer'sche Plaques). Sie stammen vermutlich nicht von Vorläuferzellen aus dem Knochenmark ab und können Pathogene oder Proteinkomponenten der Erreger nicht phagozytieren und abbauen. Auf ihrer Oberfläche verfügen sie hingegen über Fc-Immunglobulin- und C3-Komplement-Rezeptoren, mittels derer sie sich an Antigen-Antikörperkomplexe binden. Diese Komplexe präsentieren sie den B-Lymphocyten und bewirken deren Proliferation und Reifung. Dabei erfolgt beispielsweise der Wechsel der schweren Immunglobulinketten (Immunglobulinklassen-*switch*; ► Abschnitt 7.2.2).

7.1.2 Granulocyten

Beim Menschen sind etwa 60 bis 70 Prozent der zirkulierenden weißen Blutzellen Granulocyten, die einen polymorphen, in drei bis vier Segmente unterteilten Zellkern und im Cytoplasma eine Vielzahl von *Lysosomen* besitzen. Letztere bezeichnet man wegen ihrer Erscheinung im mikroskopischen Bild auch als Granula. Die Zellen werden im Knochenmark gebildet und gelangen von dort ins Blut. Sie haben eine relativ kurze Halbwertszeit von zwei bis drei Tagen. Aufgrund der unterschiedlichen Anfärbbarkeit ihrer Granula, die vor allem Proteasen und andere abbauende Enzyme enthalten, kann man sie in die Untergruppen der *neutrophilen*, *eosinophilen* und *basophilen Granulocyten* einteilen.

Vor allem die *neutrophilen Granulocyten*, die mit etwa 90 Prozent die größte Subpopulation darstellen, sind an den ersten Abwehrmaßnahmen gegen virale Infektionen beteiligt; pro Tag bildet der Mensch etwa 10^{11} neutrophile Granulocyten. Während der ersten Stunden nach ihrer Bildung haben sie noch keinen segmentierten Kern, weshalb man sie als *stabkernig* bezeichnet. Um infiziertes Gewebe zu erreichen, verlassen die neutrophilen Granulocyten in einem durch *Adhäsionsmoleküle* und *Chemokine* (chemotaktisch wirkende, lösliche, als Lockstoffe wirkende Proteine, die unter anderem von den durch Erregerkontakte aktivierten dendritischen Zellen freigesetzt werden) vermittelten, mehrstufigen Prozess den Blutstrom und dessen Gefäße. Dabei lagern sie sich mittels Adhäsionsmolekülen auf ihren Zelloberflächen, wie L-Selectin, VCAM-1 und ICAM-1 (*vascular* beziehungsweise *intracellular adhesion molecule 1*) an die Endothelzellen an, die ihrerseits – ebenfalls chemokinvermittelt – die entsprechenden Liganden (E- und P-Selectin, Integrine) produzieren. Das ermöglicht den Granulocyten eine schnelle Passage durch die Interzellularräume des Endothels, welches die Blutkapillaren auskleidet. Im weiteren Verlauf gelangen sie entlang eines Konzentrationsgradienten von Chemokinen, die sie anhand der zugehörigen Chemokinrezeptoren auf ihrer Oberfläche binden zum Entzündungs- beziehungsweise Infektionsort. Sie sind damit die ersten Immunzellen, die dort eintreffen. Die neutrophilen Granulocyten schütten bei Kontakt mit den Erregern den Inhalt ihrer Granula in die Umgebung aus, oder sie phagozytieren die Erreger. Diese sind danach von Membranvesikeln, den Phagosomen, umgeben, die mit den intrazellulären Granula zu Phagolysosomen verschmelzen. Hierdurch kommen die Erreger mit degradierenden Enzymen (unter anderem Proteasen, Lysozym, Myeloperoxidasen, Hydrolasen, Muraminidasen) in Kontakt und werden abgetötet. Die Granulocyten werden durch die Interaktion mit den Erregern stimuliert. Als Folge bilden sie eine Vielzahl von *entzündungsfördernden Faktoren* wie IL-8, IL-1, IL-6 (IL = Interleukin), TNF- α (Tumornekrosefaktor) sowie Leukotriene und Prostaglandine. Vor allem das IL-8 wirkt chemotaktisch und lockt weitere Granulocyten und auch T-Lymphocyten an den Infektionsort. Die freigesetzten Stoffe wirken nicht nur immunregulatorisch. Einige – beispielsweise das IL-1 – sind auch an der Entstehung von Fieber und der Steigerung der Schmerzempfindung beteiligt. Die Phagozytose wird noch effektiver, wenn die Oberflächen der Erreger mit Antikörpern komplexiert sind, die zu einem späteren Zeitpunkt der Infektion entstehen. Sie stellt dann einen Teil der antikörperabhängigen zellvermittelten Cytotoxizität (*ADCC, antibody dependent cell cytotoxicity*) dar. Sollten die neutrophilen Granulocyten wäh-

rend der ersten sechs Stunden nach ihrer Entstehung nicht aktiviert werden, also nicht mit Infektionserregern und/oder Entzündungsreaktionen in Kontakt kommen, dann wird in ihnen natürlicherweise die Apoptose eingeleitet; die abgestorbenen Granulocyten werden in der Leber durch die dort angesiedelten Makrophagen abgebaut.

Die *eosinophilen* und *basophilen Granulocyten* repräsentieren nur etwa zwei bis fünf beziehungsweise 0,2 Prozent der weißen Blutzellen. *Mastzellen* sind Gewebezellen der Schleimhäute oder des Bindegewebes. Ihre Aufgabe ist derjenigen der basophilen Granulocyten sehr ähnlich. Die Hauptfunktion der eosinophilen Granulocyten ist die Abwehr von extrazellulären Parasiten, die infolge ihrer Größe nicht phagozytiert werden können, zum Beispiel von Würmern (Helminthen). Sie werden durch chemotaktische Stoffe angelockt, lagern sich an die Parasiten an und geben darauf den Inhalt ihrer Granula, also Enzyme, Sauerstoffradikale und cytotoxisch wirkende Proteine wie beispielsweise das *major basic protein* MBP, an die Umgebung ab; das MBP stellt eine Gruppe von kleinen, argininreichen Proteinen dar, die für Helminthen, aber auch für Säugetierzellen, vor allem für die Zellen des Bronchialepithels, toxisch sind. Die eosinophilen Granulocyten sind aber auch zur Phagozytose von kleineren Erregern oder IgE-haltigen Immunkomplexen befähigt. Die basophilen Granulocyten und die Mastzellen sind an der Entstehung allergischer Immunreaktionen beteiligt, da sie auf ihrer Oberfläche IgE-Rezeptoren besitzen und bei Anlagerung von IgE-haltigen Antigen-Antikörper-Komplexen *Histamine*, *Heparine*, *Proteasen* und *Leukotriene* freisetzen. Histamine werden auch bei Kontakt der Mastzellen mit dem MBP der eosinophilen Granulocyten ausgeschüttet. Die eosinophilen Granulocyten reagieren dann ihrerseits mit der Abgabe von Histaminasen und Arylsulfatasen, wirken also der Histaminausschüttung entgegen. Störungen dieser Prozesse können zu allergischen Reaktionen führen.

7.1.3 Monocyten und Makrophagen

Monocyten und *Makrophagen* bilden zusammen mit den Granulocyten und den dendritischen Zellen die *mononucleären Phagocyten*, die zu den wichtigsten Zellen des unspezifischen Immunsystems gehören. Etwa zwei bis acht Prozent der Blutzellen sind Monocyten. Sie sind groß und enthalten in ihrem Cytoplasma viele Lysosomen sowie einen gut ausgeprägten Golgi-Apparat. In ihrer Zellmembran sind sowohl MHC-Klasse-I- als auch MHC-Klasse-II-Proteine verankert. Die Monocyten

entwickeln sich im Knochenmark aus den myeloischen Stammzellen, die sich unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren wie GM-CSF und M-CSF (*granulocyte-monocyte und monocyte colony-stimulating factor*) zu Monoblasten entwickeln. Diese differenzieren sich weiter zu Monocyten, welche das Knochenmark verlassen und zwischen 20 und 30 Stunden im Blut zirkulieren, bevor sie als *Makrophagen* in verschiedene Gewebe- und Organsysteme einwandern. Ähnlich wie die neutrophilen Granulozyten folgen auch die Makrophagen den durch Adhäsionsmoleküle und Chemokine vermittelten Wegen, verlassen den Blutstrom und gelangen früh an den Infektionsort. Sie können körperfremdes Material, das heißt die Erreger selbst oder von ihnen abgeleitete Proteinkomponenten, durch Phagozytose aufnehmen und abbauen. Während dieses Vorgangs entstehen aus den abgebauten Proteinen Peptide, die durch den proteolytischen Abbauprozess mit den MHC-Klasse-II-Proteinen interagieren und auf der Zelloberfläche der Monocyten und Makrophagen präsentiert werden können. So werden diese zu *antigenpräsentierenden Zellen*, die das spezifische Immunsystem, nämlich die T-Helferlymphocyten, aktivieren (► Abschnitt 7.2.1). Des Weiteren produzieren *aktivierte Makrophagen* bestimmte Oberflächenproteine wie CD14, CD16 und CD86 (CD steht für *cluster of differentiation*) sowie die toll-like-Rezeptoren (TLR) 2 und 4. CD14 interagiert wie auch TLR2 und TLR4 mit Lipopolysacchariden (Endotoxinen) gramnegativer Bakterien. Wenn diese Rezeptoren mit Lipopolysacchariden in Berührung kommen, veranlassen sie die Makrophagen zur Phagozytose und zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie TNF- α , IL-1 β und IL-6.

7.1.4 Natürliche Killerzellen

Die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) entwickeln sich aus den Vorläuferzellen im Knochenmark. Im Unterschied zu den T-Lymphocyten verbleiben die natürlichen Killerzellen im peripheren lymphatischen Gewebe, wo sie sich zu großen, granulären Lymphocyten entwickeln, die charakteristische Oberflächenmarker besitzen. Eine ihrer Hauptfunktionen ist die Eliminierung virusinfizierter Zellen und Tumorzellen. NK-Zellen bewirken in Zellen, die auf ihrer Oberfläche besonders geringe Konzentrationen an MHC-Molekülen aufweisen, die Einleitung des programmierten Zelltods (Apoptose). Diese Art des Erkennens und Eliminierens virusinfizierter und transformierter Zellen ist von entscheidender Bedeutung. Die Anzahl der MHC-Proteine ist auf der Oberfläche solcher Zellen häufig redu-

ziert, um so den MHC-abhängigen spezifischen Immunreaktionen zu entgehen. Grundsätzlich sind NK-Zellen auf die Zerstörung aller kernhaltigen Zellen programmiert. MHC-I-Moleküle auf der Zelloberfläche hemmen jedoch diese Aktivität. Daher leiten die NK-Zellen die Apoptose selektiv in denjenigen Zellen ein, die keine MHC-I-Expression zeigen. Dafür besitzen die NK-Zellen auf ihrer Oberfläche *KIR-Rezeptoren* (*killer cell immunoglobulin-like receptors*), die MHC-Moleküle erkennen und sich daran binden. Die KIR-/MHC-Interaktion führt zu einem inhibitorischen Signal, das die Killer-Aktivität der NK-Zelle unterdrückt. Fehlt diese Wechselwirkung, dann veranlassen die *KAR-Rezeptoren* (*killing activatory receptors*), die ebenfalls in der Zellmembran der NK-Zellen verankert sind, die Ausschüttung von toxisch wirkenden Botenstoffen, welche in den als MHC-verarmt erkannten Zellen die Apoptose veranlassen. NK-Zellen sind immer funktionell aktiv, sie müssen nicht wie die Granulozyten und Makrophagen durch Bindung bestimmter Cytokine in einen aktivierten Zustand überführt werden. Ihre Aktivität kann aber durch IL-12 oder IFN- α und - β gesteigert werden; diese Botenstoffe werden beispielsweise von aktivierten dendritischen Zellen, Monocyten und Makrophagen sezerniert. Die NK-Zellen produzieren dann selbst große Mengen an IFN- γ und anderer Cytokine (IL-1, TNF- α), die weitere immunologische Aktivierungsschritte zur Folge haben (► Kapitel 8). Daher haben NK-Zellen neben ihrer cytotoxischen Wirkung auch eine immunregulatorische Bedeutung.

7.1.5 Die toll-like-Rezeptoren

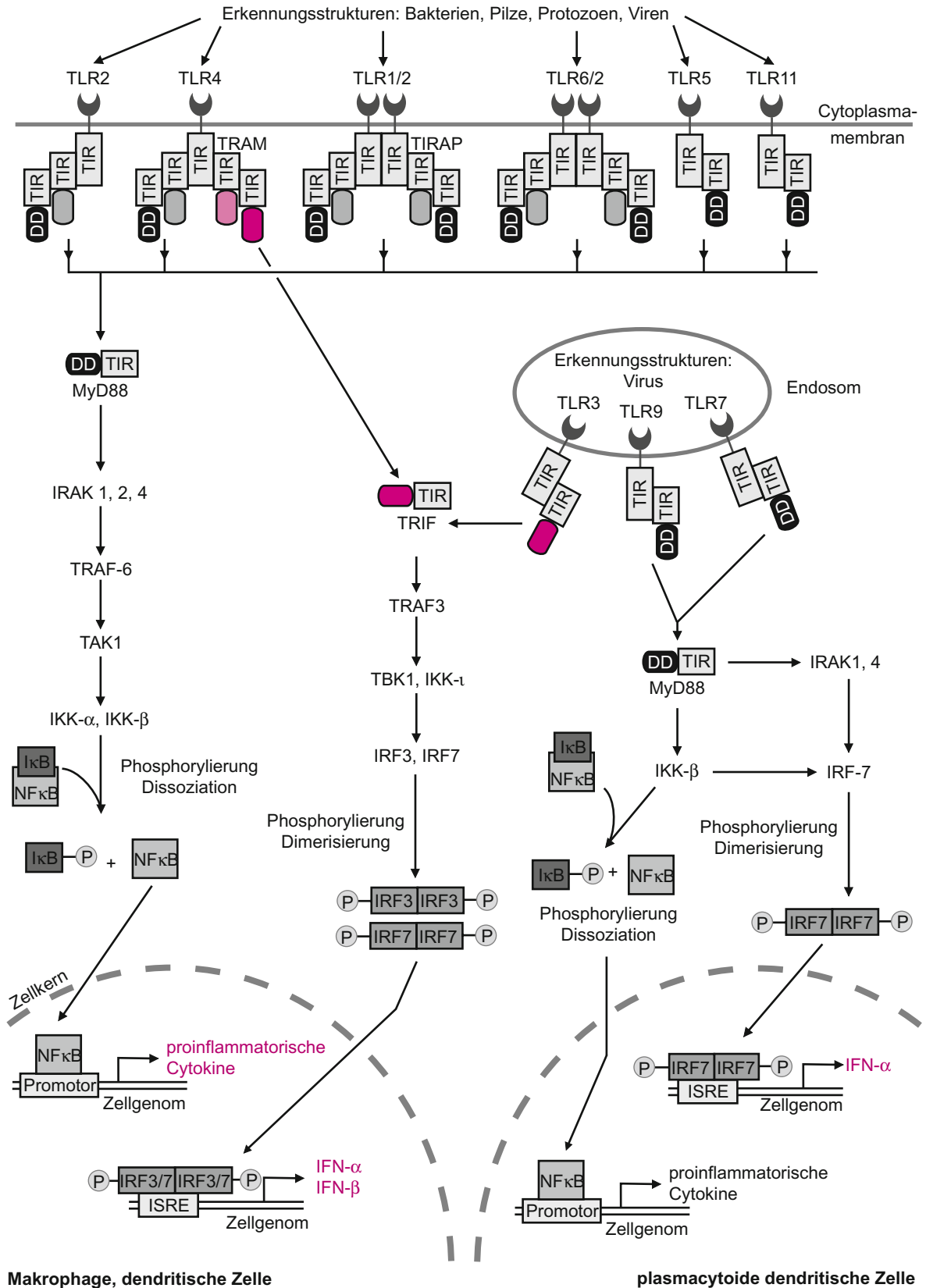
Toll-like-Rezeptoren (TLRs) sind Mitglieder einer Proteinfamilie, die dem unspezifischen, angeborenen Immunsystem zugerechnet wird. TLRs finden sich in allen Vertebraten, also auch Fischen und Reptilien. Ihr Name leitet sich vom *TOLL*-Gen ab, welches bei *Drosophila melanogaster* entdeckt wurde: Es zeigt Homologie zu dem Gen, welches für den IL-1 Rezeptor codiert. Dies legt nahe, dass die TLRs Mitglieder eines evolutionär sehr alten Systems sind. Bei den meisten Tierarten und auch beim Menschen hat man bisher mehr als zehn verschiedene TLRs entdeckt, manche kommen aber nur in bestimmten Spezies, beispielsweise in der Maus, jedoch nicht im Menschen vor. TLRs werden vor allem in dendritischen Zellen, Monocyten und Makrophagen gebildet und gehören zur Gruppe der *pattern recognition receptors* (PRR). Sie sind in der Cytoplasmamembran (TLR1, 2, 4, 5, 6, 11) oder in der Membran des Endosomen (TLR3, 7, 8, 9) verankert und dienen der Erken-

nung von *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Dabei handelt es sich um Strukturen, welche ausschließlich auf oder in Krankheitserregern (Bakterien, Viren, Pilzen) vorkommen. Die TLRs verleihen dem angeborenen Abwehrsystem damit die Fähigkeit, zwischen „selbst“ und „nicht selbst“ zu unterscheiden: TLR1 interagiert spezifisch mit Peptidoglycan-Komponenten grampositiver Bakterien, wohingegen TLR4 sich an die Lipopolysaccharide der gramnegativen Bakterien bindet und TLR5 Flagellin erkennt – ein Protein der Bakteriengeißeln (► Tabelle 7.1). Die spezifische Erkennung viraler Erregerstrukturen erfolgt vor allem durch die in der Endosomenmembran verankerten TLRs 3, 7, 8 und 9: TLR3 bindet doppelsträngige RNA-Moleküle, TLR7 und TLR8 interagieren mit einzelsträngiger RNA und TLR9 mit unmethylierten CpG-Motiven in einzel- und doppelsträngiger DNA. Doppelsträngige RNAs sind charakteristische Moleküle, die als Genomkomponenten oder Intermediate der Replikation von RNA-Viren vorkommen; in einer uninfizierten Zelle existieren sie nicht. Entsprechendes gilt für einzelsträngige DNA oder unmethylierte CpG-Motive. In Kontakt mit den toll-like-Rezeptoren kommen diese virusspezifischen Komponenten, nachdem sie von den dendritischen Zellen phagozytiert wurden und im Endosom vorhanden sind

(► Abbildung 7.1). Indem die verschiedenen toll-like-Rezeptoren über ihre extrazellulären beziehungsweise in das Endosomenlumen orientierten, leucinreichen Domänen mit den unterschiedlichen erregerspezifischen Ligandenstrukturen wechselwirken, werden intrazelluläre Signalkaskaden induziert. Einige der toll-like-Rezeptoren können auch heterodimere Komplexe bilden, die dann in ihrer Ligandenbindung modifiziert sind oder miteinander überlappen. Als Folge der Ligandenbindung können sich an die ins Cytoplasma orientierten, konservierten *TIR-Domänen* (Toll/IL-1R-Domäne) der TLRs unterschiedliche, als Adaptoren wirkende TIR-Domänenproteine wie MyD88 (*myeloid differentiation response gene 88*) oder hierzu ähnliche Faktoren anlagern. Dadurch werden in einem mehrstufigen Vorgang unter Beteiligung der IRAK-Kinasen (*IL-1R associated kinase*) einerseits die Mitglieder der Proteinkinasefamilie IKK (I κ B-Kinase) aktiviert, welche den Inhibitor I κ B des NF κ B phosphorylieren. Als Folge kann der als Transkriptionsaktivator wirkende Faktor NF κ B in den Zellkern gelangen und dort die Expression verschiedener proinflammatorisch wirkender Cytokine und Adhäsionsproteine einleiten. Einige der IKK-Kinasen phosphorylieren jedoch auch IRF-3 und IRF-7 (*interferon-regulatory factor*), welche dadurch ihre Aktivität als

Tabelle 7.1 Die toll-like-Rezeptoren des Menschen, ihrer Liganden und Erregertypen, von welchen sie aktiviert werden

toll-like-Rezeptor	Lokalisation	Liganden	Erreger
TLR1/2	Cytoplasmamembran	triacylierte Lipopeptide	Bakterien, Mycoplasma
TLR2	Cytoplasmamembran	Peptidoglycan Lipoarabinomannan Modulin Zyosan Glycosylphosphatidyl-Inositol Hämagglutinin	grampositive Bakterien Mycobakterien <i>Staphylococcus aureus</i> Pilze <i>Trypanosoma cruzi</i> Masernvirus
TLR2/6	Cytoplasmamembran	diacylierte Lipopeptide	Mycoplasma
TLR3	Endosomenmembran	dsRNA	Viren
TLR4	Cytoplasmamembran	Lipopolysaccharide virale Membranproteine	gramnegative Bakterien respiratorisches Syncytialvirus Maus-Mamma-Tumor-Virus
TLR5	Cytoplasmamembran	Flagellin	Bakterien
TLR7	Endosomenmembran	ssRNA Guasinanalaga	Viren
TLR8	Endosomenmembran	ssRNA	Viren
TLR9	Endosomenmembran	unmethylierte CpG-Motive in DNA	Bakterien, Viren
TLR11	Cytoplasmamembran	profilinähnliche Strukturen Proteinkomponenten	<i>Toxoplasma gondii</i> uropathogene <i>E. coli</i>



7.1 Die durch die toll-like-Rezeptoren vermittelten Aktivierungswege (vereinfachte schematische Darstellung). Die toll-like-Rezeptoren sind in der Cytoplasmamembran (TLR1/2, TLR2, TLR4, TLR6/2, TLR5, TLR11) oder in der Endosomenmembran (TLR3, TLR7, TLR9) von dendritischen Zellen und Makrophagen/Monocyten verankert. Die TLRs wechselwirken mit erregerspezifischen Strukturen (PAMPs). Dadurch verändert sich die Struktur der cytoplasmatischen TIR-Domänen der TLRs, was die Anlagerung DD- (*death-domain*)-haltiger TIR-Domänenproteine (beispielsweise MyD88, TRIF) bewirkt. Dies induziert Signalkaskaden, die an diesen verschiedenen Kinasen (IRAK, IKK, TRAF, TBK) beteiligt sind und bewirkt die Aktivierung von NF κ B oder IRF3/IRF7. Diese aktiven Transaktivatoren werden in den Zellkern transportiert und leiten die Expression von proinflammatorischen Cytokinen und Klasse-I-Interferonen ein.

transaktive Proteine entfalten und die Expression der für IFN- α und IFN- β codierenden Gene veranlassen. Andererseits kann die Weiterleitung der Signale auch MyD88-unabhängig durch Anlagerung von TRIF (*TIR-domain containing adaptor inducing IFN- β*) an die TIR-Domänen der toll-like-Rezeptoren unter Beteiligung der Phosphatidylinositol-3-Kinase erfolgen. Die unterschiedlichen Wege münden aber alle in die Aktivierung der Synthese von entzündlich wirkenden Cytokinen und Adhäsionsfaktoren sowie von Klasse I-Interferonen.

Die toll-like-Rezeptoren stehen somit in der vordersten Linie der Immunabwehr. Sie werden nach dem Eindringen eines Virus oder eines anderen Infektionserregers als erste aktiv und leiten die weiteren Schritte sowohl der unspezifischen wie spezifischen Immunreaktionen ein.

7.1.6 Akutphaseproteine

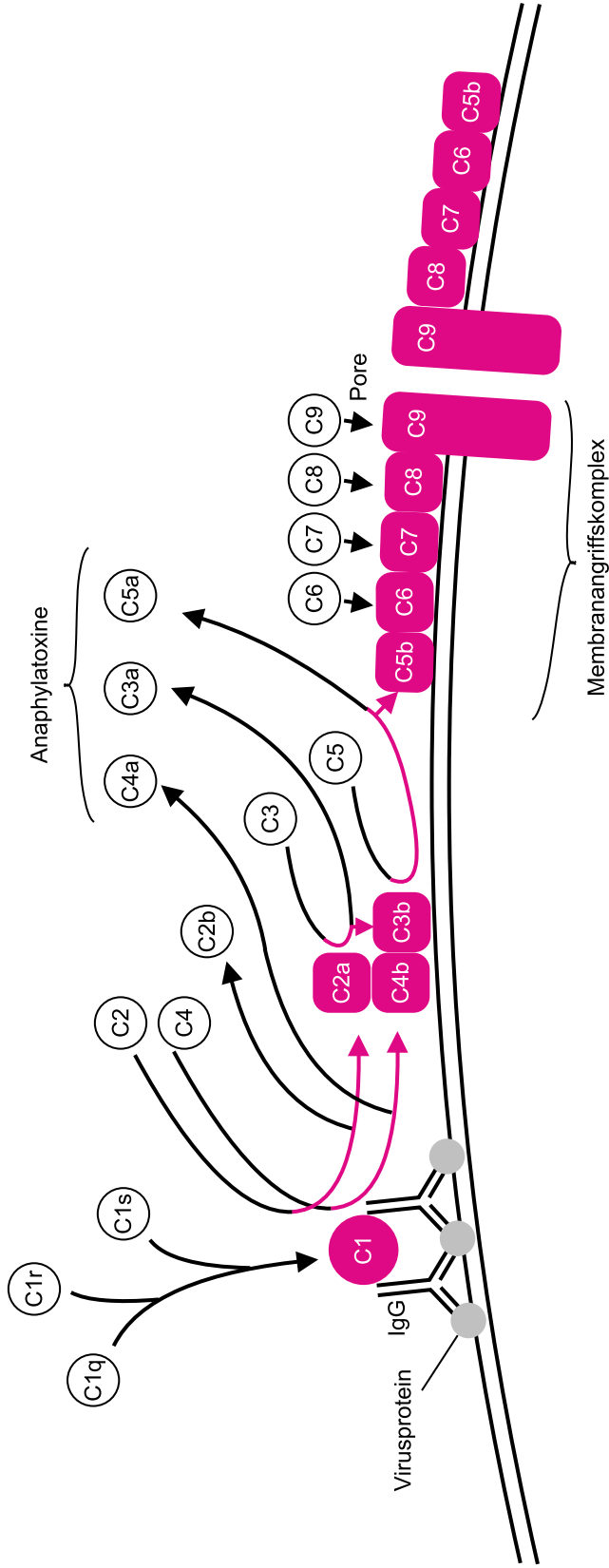
Diese große Gruppe unterschiedlicher Proteine ist ein Teil der systemischen Reaktion des Körpers auf Infektionen, Entzündungen oder Gewebeverletzungen. Sie werden von Hepatocyten gebildet, und bei Stimulierung durch IL-1 und/oder IL-6 erhöht sich ihre Synthese um ein Vielfaches. Diese Cytokine werden von aktivierten Granulocyten und Makrophagen sezerniert und gelangen über den Blutstrom in die Leber. Zu den Akutphaseproteinen zählt als ein unspezifischer Entzündungsmarker, das *C-reaktive Protein* (CRP); es erhielt seinen Namen, da es zusammen mit Ca²⁺-Ionen mit dem C-Polysaccharid der Pneumokokken reagiert. CRP wird innerhalb weniger Stunden nach einem immunologischen Stimulus im Blut nachweisbar. Es bindet sich an *Phosphocholin* und erkennt so Phospholipid-Bestandteile in Membrankomponenten von Viren, Bakterien und zerstörten körpereigenen Zellen. Das mit Phosphocholin komplexierte CRP aktiviert das Komplementsystem; es hat opsonisierende Wirkung und wird von neutrophilen Granulocyten und Makrophagen phago-

cytiert. Dadurch aktiviert es weitere immunologische Abwehrreaktionen.

Weitere Mitglieder der Akutphaseproteine sind Kontrollfaktoren der Blutgerinnung wie das Fibrinogen, das die Vorstufe des Fibrins darstellt, das α_1 -Glycoprotein und Proteinaseinhibitoren wie das α_2 -Haptoglobulin, das α_2 -Makroglobulin, α_2 -Anti-Chymotrypsin, das α_1 -Anti-Trypsin und der C1-Esterase-Inhibitor; diese regulieren die Gerinnungs- und Kininkaskaden. Auch verschiedene Komponenten wie die *C3-Komponente* des *Komplementsystems* sind Bestandteile der Akutphaseproteine.

7.1.7 Das Komplementsystem

Das Komplement ist einer der wichtigsten Mediatoren von Entzündungsreaktionen. Entzündungen sind eine Folge von Infektionen und ursächlich mit den Prozessen verbunden, die durch die unspezifische Immunantwort eingeleitet werden. Das Komplement wird über zwei unterschiedliche Wege aktiviert: den sogenannten *klassischen* und den *alternativen Aktivierungsweg*. Beide münden jedoch in den gleichen Mechanismus zur Lyse virusinfizierter Zellen, Bakterien, Parasiten oder Tumorzellen. *Antikörper-Antigen-Komplexe* induzieren den klassischen Weg. Dagegen wird der alternative Weg unabhängig von der Anwesenheit von Immunglobulinen aktiviert. Im Komplementsystem verbinden sich damit der spezifische und der unspezifische Teil des Immunsystems, es stellt aber auch ein Bindeglied zwischen dem zellulären und dem humoralen Ast der Immunantwort dar. Die beiden Wege der Komplementaktivierung basieren auf mehreren Faktoren, die sich in einem kaskadenartigen Vorgang gegenseitig aktivieren. Die zentrale Reaktion, in der sich die beiden Wege treffen, ist die *proteolytische Spaltung der Komplementkomponente C3* in C3a und C3b durch die C3-Konvertase. Beim alternativen Weg wird diese Umwandlung spontan durch bestimmte *Zuckerstrukturen* auf der Oberfläche von Bakterien, Viren, Pilzen, Protozoen sowie von



virusinfizierte Zelle

7.2 Aktivierung des klassischen Weges der Komplementkaskade durch eine virusinfizierte Zelle, an deren Zelloberfläche Virusproteine vorhanden sind. An diese Proteine können sich Antikörper spezifisch binden. Je zwei benachbarte IgG-Antikörper oder ein gebundener IgM-Antikörper können die Anlagerung der Komponente C1q, C1r und C1s zu C1 bewirken. C1 ist eine Protease, die die Komponente C2 zu C2a und C2b sowie C4 zu C4a und C4b spaltet. C2a und C4b bilden einen Komplex, der sich an die Cytoplasmamembran anlagert und seinerseits die Komponente C3 spaltet. C3b wird kovalent an die Strukturen der Zelloberfläche gebunden. Der Komplex von C4b, C2a und C3bprozessiert die Komponente C5 zu C5a und C5b. Letzteres interagiert wiederum mit der Zelloberfläche und bewirkt die Anlagerung des Membranangriffskomplexes aus C6, C7, C8 und C9, der durch Porenbildung die Zerstörung der infizierten Zelle einleitet. Die während des Prozesses abgespaltenen Proteine C4a, C3a und C5a wirken als Anaphylatoxine. In der Abbildung sind die aktiven Komponenten der Komplementkaskade jeweils rot dargestellt, ihre inaktiven Vorläufer dagegen schwarz.

tumor- oder virusinfizierten Zellen eingeleitet. Beim klassischen Weg wird sie indirekt durch Antikörper ausgelöst, die an die Oberflächen der jeweiligen Erreger oder Zellen gebunden sind. An den Fc-Teil der Immunglobuline lagern sich die drei Subkomponenten C1q, C1r und C1s an und bilden die aktive Einheit (► Abbildung 7.2). Diese wirkt als Protease und prozessiert die Komponenten C4 und anschließend C2, woraufhin sich die Spaltprodukte C4b und C2a an die Membranoberfläche der Zielstruktur, also die infizierte oder transformierte Zelle, das Virus oder Bakterium, den Pilz oder Einzeller anlagern. Sie bilden als Komplex die oben erwähnte C3-Konvertase des klassischen Weges. Bei der Spaltung von C3 wird die Konformation der Untereinheit C3b so verändert, dass eine reaktive Thioesterbindung exponiert wird. Diese reagiert mit funktionellen Seitengruppen der Aminosäuren, die an der Oberfläche der Erreger, Zellen oder auch der Antigen-Antikörper-Komplexe zugänglich sind. Dadurch wird die C3b-Untereinheit kovalent gebunden. Das C3b markiert die Strukturen als fremd und gibt damit ein Signal, das die Phagozytose durch Granulozyten, Makrophagen und Monozyten einleitet.

Durch die Bindung der C3b-Komponente an Zielstrukturen auf Membranen wird zugleich der lytische Weg des Komplementsystems aktiviert. An seinem Beginn steht die Bildung der C5-Konvertase, die beim klassischen Weg aus dem Komplex von C4b, C2a und C3b besteht. Beim alternativen Weg kommt es unabhängig von C4b und C2a zur Spaltung der C5-Komponente in C5a und C5b. C5b bindet sich an das oberflächenassoziierte C3b und bewirkt die Anlagerung der Faktoren C6, C7, C8 und C9, die zusammen den *Membrangriffskomplex* bilden. Dieser lagert sich in die Zellmembranen ein und durchsetzt sie mit Poren; der Erreger oder die Zelle wird durch Lyse zerstört.

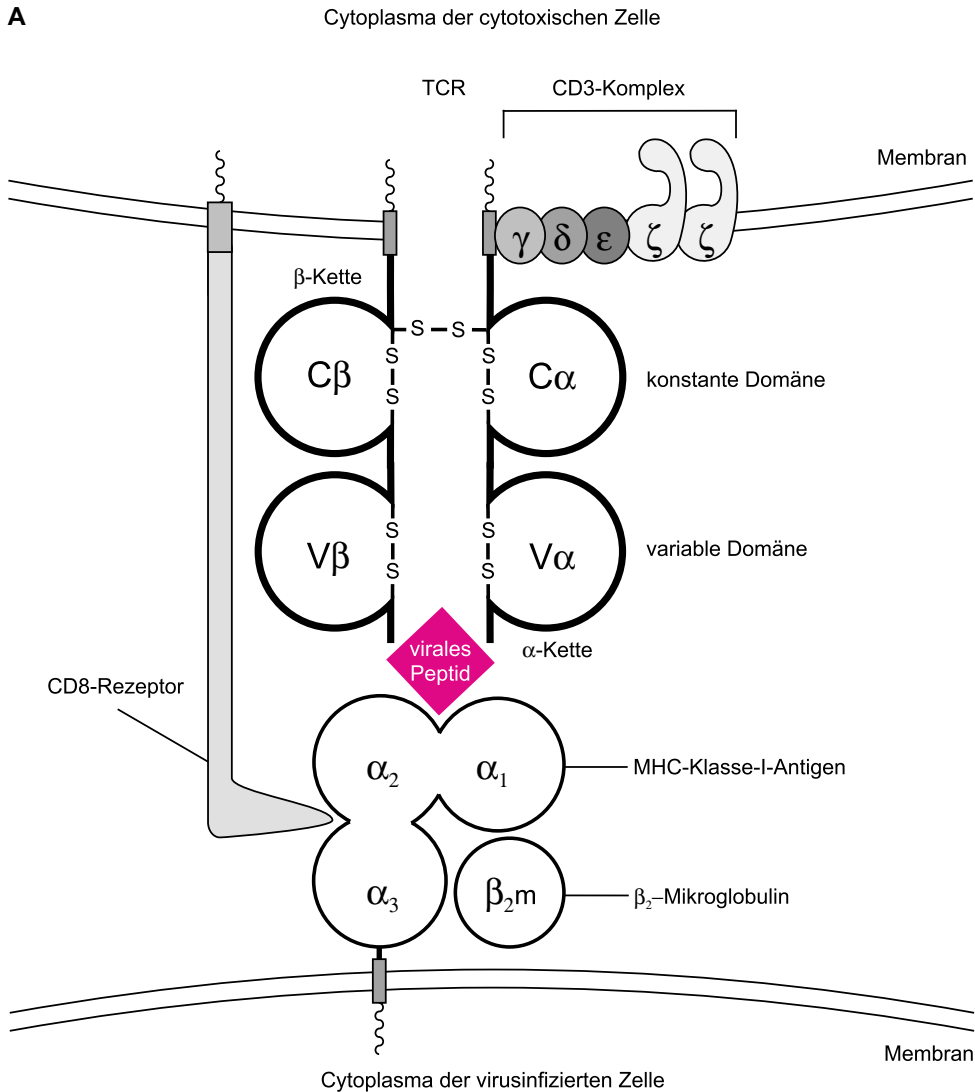
Die kleinen Komponenten C4a, C3a und C5a, die während der Komplementaktivierung als lösliche Produkte von C4, C3 beziehungsweise C5 abgespalten werden, bilden die *Anaphylatoxine*. Sie sind immunregulatorisch von großer Bedeutung, denn sie induzieren die Ausschüttung des histaminhaltigen Granulinhaltendes basophilen Granulozyten und der Mastzellen in die Umgebung. So erhöhen sie die Durchlässigkeit der Gefäßwände und bewirken eine Kontraktion der glatten Muskulatur. C5a wirkt chemotaktisch auf Makrophagen und neutrophile Granulozyten, die in der Folge an den Infektionsort wandern und hier die weiteren Mechanismen der Immunabwehr induzieren.

7.2 Welche „Waffen“ stehen der spezifischen Immunabwehr zur Verfügung?

7.2.1 T-Lymphocyten

Die T-Lymphocyten haben eine zentrale Bedeutung für die Regulation der Immunantwort und für die Erkennung und Eliminierung von virusinfizierten Zellen oder Tumorzellen aus dem Organismus. Die spezifische Erkennung veränderter Zellen erfolgt über den *T-Zell-Rezeptor* (TCR), einen Proteinkomplex, der in der Cytoplasmamembran der T-Lymphocyten verankert ist. Bei 95 Prozent der T-Lymphocyten handelt es sich dabei um ein Heterodimer aus einer α - und einer β -Kette. Selten findet man Zellen mit $\gamma\delta$ -T-Zell-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, die ein Heterodimer aus einer γ - und einer δ -Kette besitzen. Ein großer Teil dieser T-Lymphocyten davon trägt weder CD4- noch CD8-Rezeptoren. Die Funktion der $\gamma\delta$ -T-Zellen ist nicht endgültig geklärt; sie haben vermutlich regulatorische Aufgaben und sind als *regulatorische T-Zellen* an der Unterdrückung der zellulären Immunantwort im Anschluss an eine Infektion beteiligt. Zudem können sie lösliche Proteine wie Phosphatderivate und MHC-Klasse-I-ähnliche Moleküle binden und sind wohl auch an der Elimination epithelialer Infektionen beteiligt. Alle Proteinketten der T-Zell-Rezeptoren sind über eine carboxyterminale, hydrophobe Aminosäurefolge in der Cytoplasmamembran der T-Zellen verankert. Ihr oberflächenexponierter Teil verfügt jeweils über eine konstante und eine variable Domäne, die über Disulfidbrücken stabilisiert sind. Die variablen Domänen sind für die Spezifität der verschiedenen T-Lymphocyten verantwortlich. Mit ihnen erkennen sie fremde Strukturen auf den Oberflächen ihrer Zielzellen. Die Vielfalt der T-Zell-Rezeptoren kommt dadurch zustande, dass im Verlauf der Differenzierung der unreifen Thymocyten zu T-Lymphocyten – ein Vorgang, der noch während der Embryogenese im Thymus stattfindet – die genetische Information von 50 bis 100 verschiedenen V-Genabschnitten über *somatische Rekombination* und *alternative Spleißprozesse* in unterschiedlicher Weise mit einigen wenigen D- und J- sowie den C-Segmenten kombiniert wird. Ähnliche Vorgänge findet man auch bei der Generierung der variablen Regionen der Immunglobuline (► Abschnitt 7.2.2).

Mit dem TCR ist der *CD3-Proteinkomplex* verbunden. Dieses Heterotrimer besteht aus je einer membranverankerten γ -, δ - und ϵ -Kette, die nach der Bindung des TCR an Fremdstrukturen ein Signal an die ζ -Unterein-



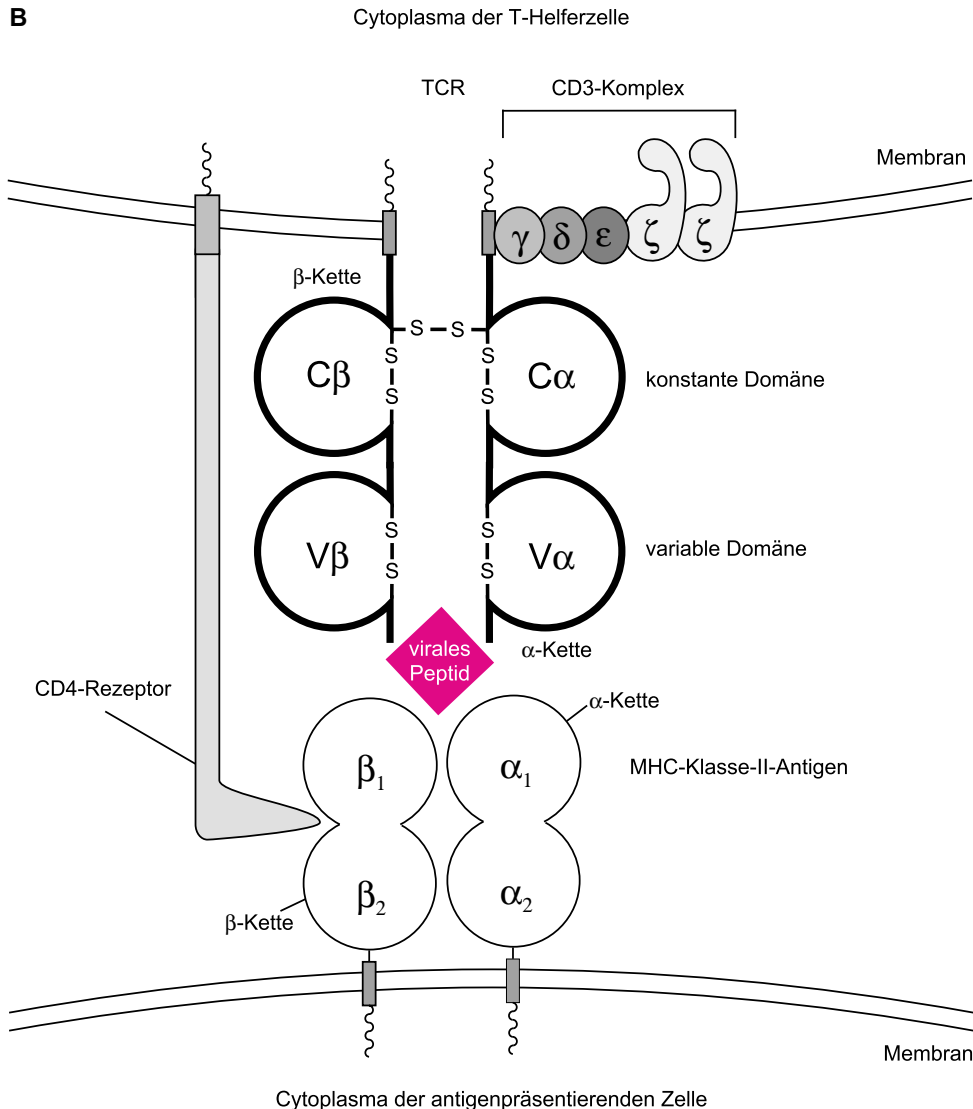
7.3 Die wichtigsten Komponenten der Wechselwirkung von T-Lymphocyten mit antigenpräsentierenden Zellen.

A: Erkennung von virusinfizierten Zellen durch cytotoxische T-Lymphocyten. Der Komplex aus MHC-Klasse-I-Antigen und β_2 -Mikroglobulin lagert in seine antigenbindende Grube ein Peptid (rot) ein, das aus dem Abbau von Virusproteinen stammt, die in der infizierten Zelle selbst synthetisiert werden (produktive Virusinfektion, intern). Dieser Komplex wird spezifisch vom T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt, der über die variablen Domänen seiner α - und β -Kette damit in Wechselwirkung tritt. Unabhängig hiervon bindet sich das CD8-Rezeptorprotein (grau schattiert) der cytotoxischen T-Zelle an eine konservierte Domäne im MHC-Klasse-I-Antigen. Die Proteininteraktionen induzieren in ihrer Gesamtheit strukturelle Umlagerungen im T-Zell-Rezeptor, die über den CD3-Komplex in das Zellinnere weitergegeben werden. Der T-Lymphocyt gibt cytotoxisch wirkende Proteine und Perforine ab, welche die infizierte Zelle lysieren und so töten.

heiten und so in das Zellinnere weiterleiten (► Abbildung 7.3). Als weitere Proteine sind mit dem TCR – außer bei $\gamma\delta$ -T-Zellen – entweder *CD4*- oder *CD8-Rezeptoren* assoziiert: Ihr Vorhandensein gliedert die T-Lymphocyten in die Untergruppen der $CD4^+$ -T-Helferzellen und der $CD8^+$ -cytotoxischen-T-Zellen. Sie vermitteln bei der spezifischen Fremderkennung die

Interaktion der T-Zellen entweder mit *MHC-Klasse-II*- oder mit *MHC-Klasse-I-Antigenen*.

Für die Aktivierung einer T-Zelle ist neben der Wechselwirkung des T-Zell-Rezeptors mit einem MHC-/Peptid-Komplex auf Seite der antigenpräsentierenden Zellen noch ein *costimulatorisches Signal* notwendig: Dieses wird meist durch die Interaktion der B7-Proteine (B7.1



7.3 (Fortsetzung) **B:** Erkennung von antigenpräsentierenden Zellen durch T-Helferzellen. Das MHC-Klasse-II-Antigen, das aus einer α - und einer β -Kette besteht, lagert in seine antigenbindende Grube ein Peptid (rot) ein, das aus dem Abbau von Virusproteinen von anderen Zellen stammt (extern), die von einer Zelle, beispielsweise von einem Makrophagen, durch Endocytose aktiv aufgenommen wurden. Dieser Komplex wird spezifisch vom T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt, der über die variablen Domänen seiner α - und β -Kette damit in Wechselwirkung tritt. Unabhängig hiervon bindet sich das CD4-Rezeptorprotein (grau schattiert) der T-Helferzelle an eine konservierte Domäne im MHC-Klasse-II-Antigen. Die Proteininteraktionen induzieren in ihrer Gesamtheit strukturelle Umlagerungen im T-Zell-Rezeptor, die über den CD3-Komplex schließlich in das Zellinnere weitergegeben werden. Die T-Helferzelle reagiert mit der Freisetzung von Cytokinen.

oder B7.2) oder der CD40-Proteine auf den antigenpräsentierenden Zellen mit ihren Liganden, dem CD28-Protein (CTLA-4, *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*) beziehungsweise dem CD40-Liganden auf den T-Zellen vermittelt. Erst durch die costimulatorisch wirkende Wechselwirkung kommt es zur IL-2 vermittelten Proliferation der T-Lymphocyten. Bleiben diese costimulato-

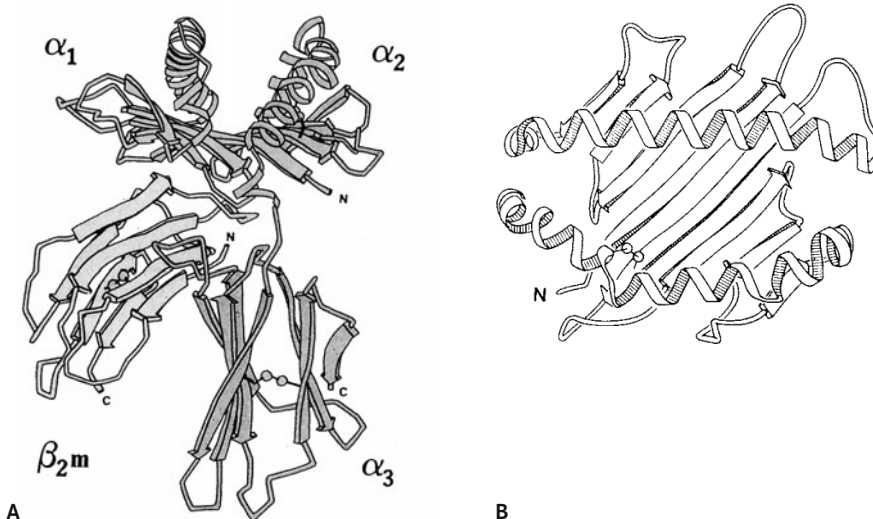
rischen Signale aus oder werden sie durch bestimmte virusspezifische Eigenschaften unterdrückt, können die T-Zellen in *Anergie*, ein Stadium der funktionellen Ruhestellung, eintreten oder durch Einleitung der Apoptose zugrunde gehen. T-Zellen, die CD4⁺ und eine große Menge an CD25 exprimieren, wurden als wichtige regulatorische T-Zellen (*Treg*) erkannt, welche die

Immunantwort gegenüber Selbst-Antigenen und somit Selbst-Toleranz und Autoimmunität entscheidend beeinflussen.

Cytotoxische T-Zellen

Die CD8⁺-cytotoxischen-T-Lymphocyten erkennen virusinfizierte Zellen, lysieren diese und tragen so entscheidend zur Begrenzung der Infektion im Organismus bei. Sie lagern sich dabei über den TCR-Komplex und den CD8-Rezeptor an *MHC-Klasse-I-Proteine* an, die *Peptidabschnitte viraler Proteine* als Fremdkomponenten präsentieren. MHC-Klasse-I-Proteine oder Antigene befinden sich auf allen Zellen eines Organismus mit Ausnahme der Zellen im Gehirn (► Abschnitt 4.1.2). Es handelt sich dabei um Heterodimere aus einer membranverankerten α -Kette und einem β_2 -Mikroglobulin (► Abbildung 7.3A). Der oberflächenexponierte Teil der α -Kette ist in drei Domänen gegliedert, wobei die α_1 - und α_2 -Domänen so gefaltet sind, dass ein antiparalleles Faltblatt entsteht, dem zwei α -Helices aufliegen. Die Struktur gleicht einer *Grube*: Das β -Faltblatt bildet den Boden, die α -Helices die Ränder (► Abbildung 7.4). In diese Grube können sich Peptide mit einer Länge von etwa neun Aminosäuren einpassen. Sie werden durch eine Kombination aus hydrophoben und ionischen

Wechselwirkungen gebunden. Handelt es sich hierbei um Abschnitte von Virusproteinen, dann erkennt der T-Zell-Rezeptor der cytotoxischen T-Zelle den Komplex als „fremd“ und lagert sich an. Ist die Zelle nicht infiziert, dann ist die Grube mit Peptiden belegt, die aus zelleigenen Proteinen stammen. Diese werden nicht als fremd erkannt, weil cytotoxische T-Zellen mit solchen Spezifitäten schon während der T-Zellreifung im Thymus zurückgehalten und eliminiert werden. Die Beladung der MHC-Klasse-I-Proteine mit den Peptiden erfolgt im endoplasmatischen Reticulum. Voraussetzung hierfür ist, dass eine *aktive Neusynthese* der viralen Proteine erfolgt – eine Situation, die nur in infizierten Zellen gegeben ist, in denen die viralen Gene im Zuge der Virusreplikation exprimiert und in Proteine übersetzt werden (► Abbildung 7.5A). Ein kleiner Teil davon wird nach der Synthese dem Proteasomenkomplex im Cytosol zugeführt und abgebaut; die dabei anfallenden Peptide werden von einem Peptidtransporter (TAP, *transport associated protein*), der in die Membran des endoplasmatischen Reticulums eingelagert ist, in das ER-Lumen transportiert. Hier passen sie sich in die Grube der MHC-Klasse-I-Moleküle ein, die als membranverankerte Proteine am endoplasmatischen Reticulum synthetisiert werden. Dabei ragt der später an der Zelloberfläche exponierte Anteil in das Lumen; bis zur Ausbildung stabiler Komplexe mit dem β_2 -Microglobu-



7.4 Struktur des oberflächenexponierten Teils des MHC-Klasse-I-Antigens (HLA-A2). (Aus Bjorkman, P. J., in: *Nature*; (1987) 329, S. 506–512.) **A:** Darstellung des Komplexes aus HLA-A2 und β_2 -Mikroglobulin, basierend auf den Daten der Röntgenstrukturanalyse. Die Faltung der Aminosäurekette des HLA-A2 in die drei Domänen α_1 , α_2 und α_3 führt zur Bildung der antigenbindenden Grube aus den zwei α -Helices der Domänen α_1 und α_2 , hier dargestellt durch Spiralen. Mit C ist in der α_3 -Domäne das carboxyterminale Ende markiert. An dieser Stelle geht die Aminosäurekette in die Transmembranregion über. Für die Erstellung der Kristallstruktur wurde diese Region durch proteolytische Spaltung entfernt. **B:** Schematische Darstellung der antigenbindenden Grube des HLA-A2 (Aufsicht). Den Boden bilden sechs antiparallele β -Faltblätter (durch Pfeile dargestellt), denen zwei α -Helices (dargestellt durch die Spiralen) aufliegen.

lin und dem Peptid wird die MHC- α -Kette an *Calnexin* gebunden, einem mit der ER-Membran verbundenen Protein, das als Chaperon wirkt und verhindert, dass die MHC-Aminosäurekette vorzeitig ihren endgültigen Faltungszustand einnimmt. Der schließlich gebildete Komplex aus Peptid, α -Kette und β_2 -Mikroglobulin gelangt durch die Golgi-Vesikel und das *Trans*-Golgi-Netzwerk an die Zelloberfläche, wird in der Membran verankert und kann von den T-Zell-Rezeptoren der CD8⁺-T-Lymphocyten erkannt werden. Daraufhin geben die T-Lymphocyten cytotoxische Faktoren (sogenannte Grancyme), Radikale sowie *Perforine* ab. Letztere oligomerisieren unter dem Einfluss von Ca²⁺-Ionen und werden in die Membran der als fremd erkannten Zelle eingelagert, durchsetzen sie mit Poren und lysieren sie. Voraussetzung für diesen Vorgang ist, dass die entsprechenden T-Lymphocyten durch Cytokine wie IL-2 und Interferon- γ stimuliert worden sind, die von T-Helferzellen sezerniert werden. Auch Cytokine wie IL-1, TNF- α und IFN- α , die von den Zellen des unspezifischen Immunsystems, zum Beispiel von aktivierten Makrophagen, abgegeben werden, erhöhen die Aktivität der cytotoxischen T-Lymphocyten. Über sie besteht also eine enge Verbindung der unspezifischen Immunreaktionen mit der spezifischen, cytotoxischen T-Zellantwort. Auch können cytotoxische T-Zellen mittels ihres Fas-Liganden über Kontakt zu Fas-Rezeptoren auf der Oberfläche der Zielzellen ein Selbsttötungsprogramm (Apoptose; Abbildung 5.1) auslösen. Neben diesen zur Abtötung der antigenpräsentierenden Zellen führenden cytotoxischen Funktionen können die CD8⁺-T-Lymphocyten durch Freisetzung von IFN- γ auch eine nicht-cytotoxische antivirale Antwort bewirken.

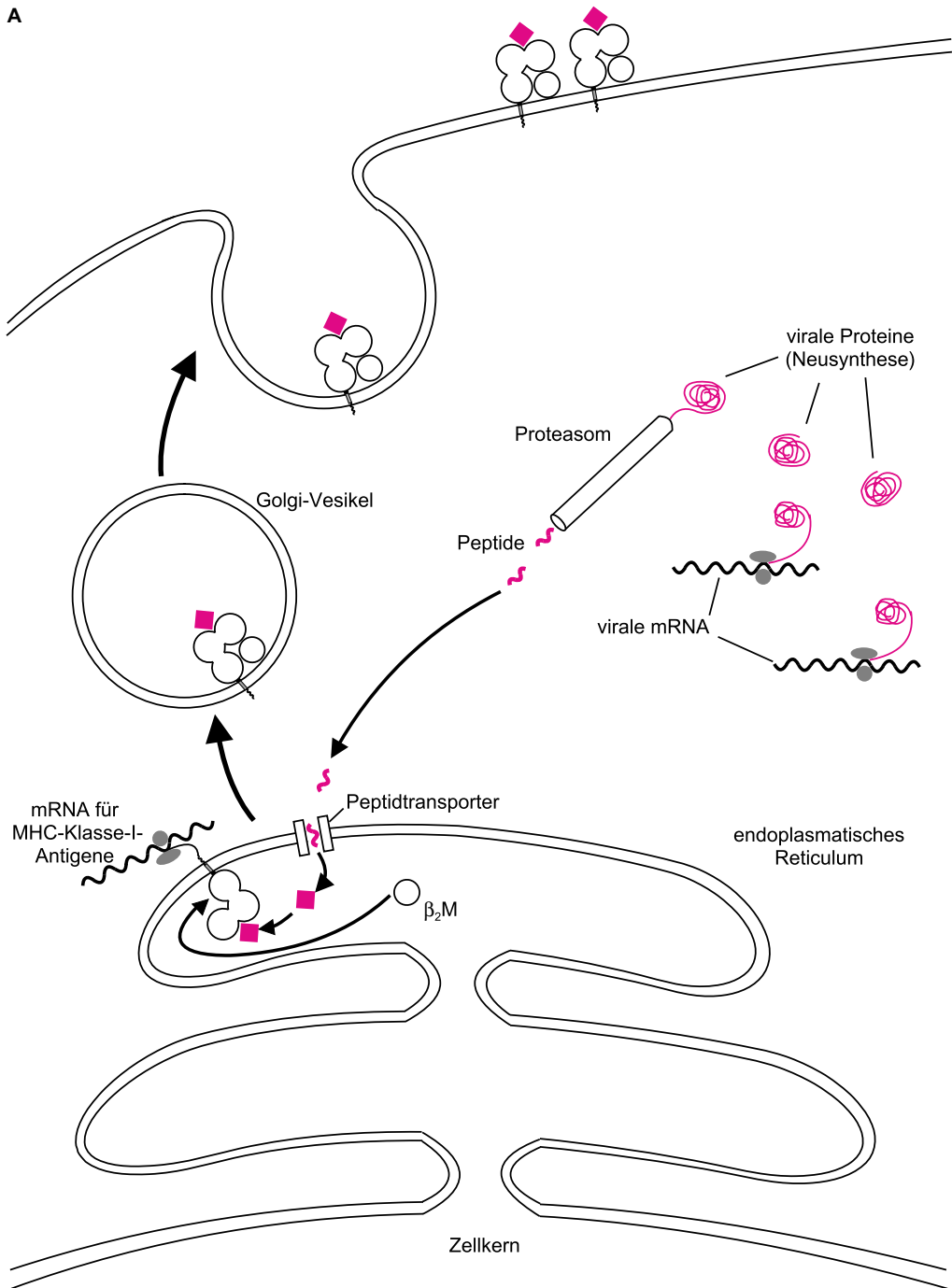
Jeder Mensch verfügt über die genetische Information für bis zu sechs verschiedene α -Ketten der MHC-Klasse-I-Antigene, die man beim Menschen auch als HLA (*human leukocyte antigen*) bezeichnet: Je zwei Moleküle sind von Typ HLA-A, -B und -C. Sie werden auf dem menschlichen Chromosom 6 codiert und nach den Mendelschen Regeln vererbt. Die HLA-Moleküle lassen sich verschiedenen Haplotypen zuordnen, die sich in den Aminosäurefolgen der α -Ketten unterscheiden. Man kennt heute über 30 verschiedene Haplotypen der HLA-A-Kette, über 60 HLA-B- und 15 HLA-C-Typen, die meist noch in weitere Subtypen unterteilt werden können. Diese große Vielfalt in Verbindung mit den Vererbungsregeln bedingt, dass jeder Mensch über eine eigene Zusammenstellung von HLA-Haplotypen verfügt. Jede Körperzelle eines Menschen – mit Ausnahme der Nerven-, Gehirn- und bestimmten Augenzellen – besitzt somit ein charakteristisches HLA-„*make-up*“. Die unterschiedliche Aminosäurezusammensetzung manifestiert sich dabei vor allem in den Resten,

welche die antigenbindende Grube auskleiden. Deshalb können die verschiedenen HLA-Haplotypen nur ganz bestimmte Peptidabschnitte binden. Man weiß heute, dass dies der Grund für die unterschiedliche genetische Fähigkeit einzelner Individuen ist, immunologisch auf Infektionskrankheiten zu reagieren. Verfügt ein Mensch beispielsweise über einen HLA-Subtyp, der Peptide eines bestimmten Virusproteins nur schlecht binden kann, so werden die entsprechenden infizierten Zellen weder erkannt noch eliminiert.

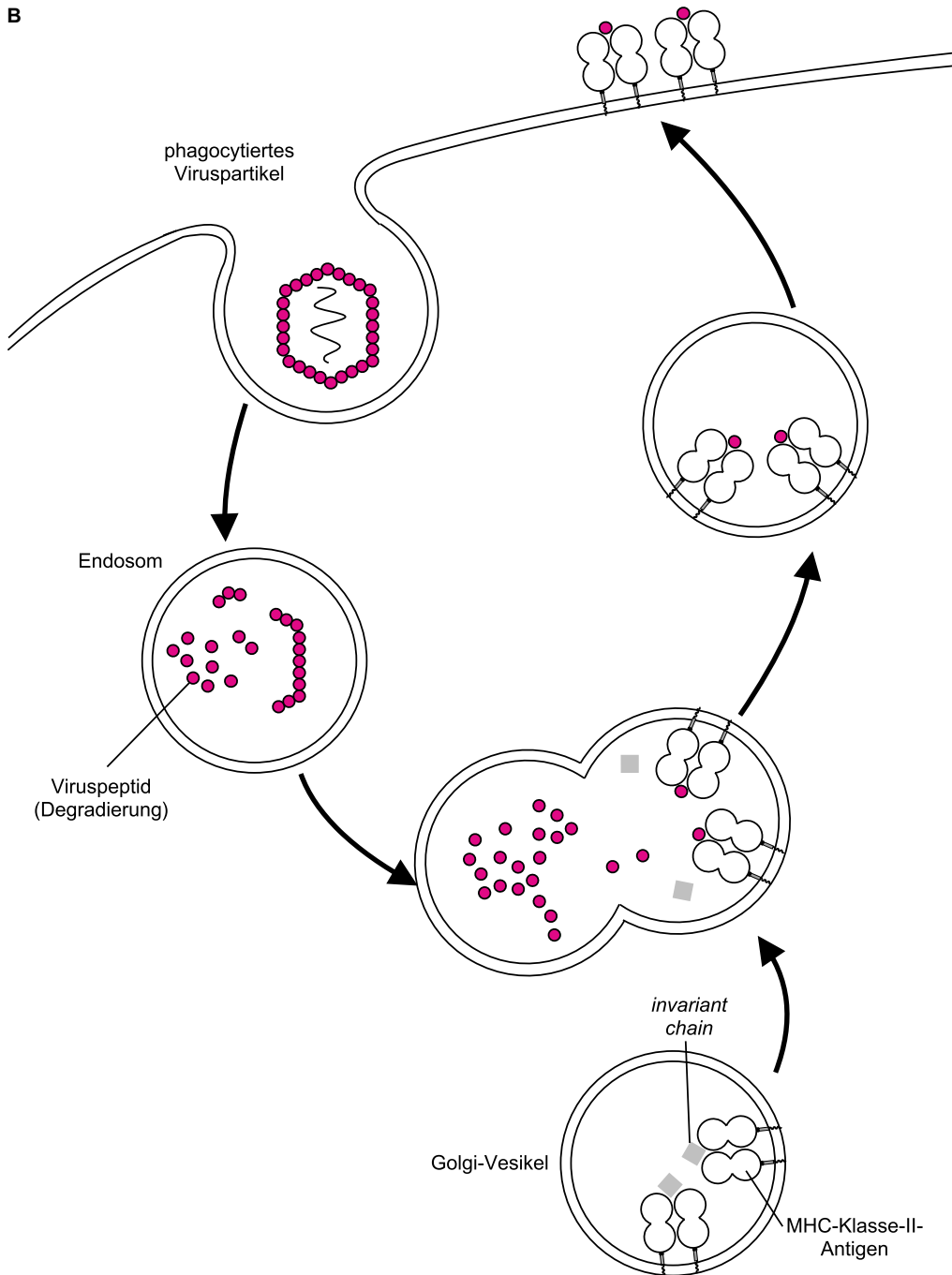
Dieser Mechanismus erklärt auch die genetisch bedingte große Empfänglichkeit der Geparden für eine Infektion mit dem felinen Coronavirus und der relativen Häufigkeit der damit verbundenen felinen infektiösen Peritonitis (FIP; ► Abschnitt 14.8). Geparden haben eine sehr enge genetische Basis und sind nicht in der Lage, wichtige, protektiv wirkende Epitope des Membranproteins vom FIP-Virus auf ihren MHC-I-Molekülen zu präsentieren. Die damit stark verminderte zelluläre Immunität gegenüber diesem Virus erklärt das häufige Auftreten von FIP bei Geparden – eine Erkrankung, die bei unseren Hauskatzen, welche aufgrund ihrer MHC-I-Moleküle entsprechend protektiv wirkende Viruspeptide präsentieren können, nur sporadisch vorkommt.

T-Helferzellen

Die Rezeptoren der T-Helferzellen binden in Kombination mit dem CD4-Protein an *MHC-Klasse-II-Antigene*, die ähnlich wie die oben beschriebenen Klasse-I-Antigene Peptide viralen Ursprungs enthalten. MHC-Klasse-II-Antigene sind nur auf potenziell antigenpräsentierenden Zellen vorhanden, beispielsweise auf Monocyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, B- und T-Lymphocyten. Es sind Heterodimere aus einer α - und einer β -Kette, die beide in der Membran verankert sind (► Abbildung 7.3B). Die aminoterminal orientierten α_1 - und β_1 -Domänen sind zu einer antigenbindenden Grube gefaltet, in die Peptide mit einer Länge bis zu 20 Aminosäuren eingepasst werden können. Die Bindung scheint in diesem Fall nicht so spezifisch von der Aminosäurefolge der Peptide abhängig zu sein, wie man es von den MHC-Klasse-I-Antigenen kennt. Auch bei den MHC-Klasse-II-Antigenen findet man eine hohe genetische Vielfalt: Jeder Mensch verfügt über je ein DP-, DQ- und DR-Allel, von denen es ebenfalls viele verschiedene Haplotypen gibt. Sie werden ebenfalls auf dem Chromosom 6 codiert und nach Mendelschen Regeln vererbt. Jeder Mensch hat also sechs theoretisch verschiedene HLA-Klasse-II-Gene, von denen es viele Haplo- und Subtypen gibt.



7.5 Mechanismen der Antigenprozessierung und Beladung der MHC-Antigene. **A:** Die Beladung von MHC-Klasse-I-Antigenen. In der virusinfizierten Zelle werden im Infektionsverlauf Virusproteine (rot) synthetisiert. Ein Teil hiervon wird durch das Proteasom im Zytosol abgebaut. Ein Transporterprotein, das sich in der Membran des endoplasmatischen Reticulums befindetet, schleust die so entstandenen Peptide in das Lumen des ER zurück. Diese lagern sich in die antigenbindende Grube von MHC-Klasse-I-Molekülen ein, die in die Membran des endoplasmatischen Reticulums eingelagert sind und in dessen Lumen ragen. Hier assoziiert dieser mit dem β_2 -Mikroglobulin (β_2M). Die MHC-Klasse-I-/Peptid-Komplexe werden über den Golgi-Apparat und das Trans-Golgi-Netzwerk zur Zelloberfläche transportiert.



7.5 (Fortsetzung) **B:** Die Beladung von MHC-Klasse-II-Antigenen. Ein Virusbestandteil, der von einer anderen Zelle stammt, wird von einem Makrophagen aufgenommen und im Endosom durch Enzyme abgebaut (degradiert). Hierbei entstehen Peptide (rot). MHC-Klasse-II-Moleküle werden am endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und die externen Domänen in das Lumen eingeschleust. Diese bilden einen Komplex mit einem kleinen Protein, der *invariant chain* (grau schattiert), das sich in die antigenbindende Grube einlagert. Im Stadium des *trans*-Golgi fusionieren die Vesikel mit den Endosomen, die die aufgenommenen und weiter degradierten Virusbestandteile beinhalten. Die *invariant chain* wird abgebaut, statt ihrer lagern sich die Viruspeptide in die antigenbindende Grube ein. Die MHC-Klasse-II-/Peptid-Komplexe werden weiter zur Zelloberfläche transportiert und hier verankert.

Die Beladung der HLA-Klasse-II-Moleküle mit Peptiden unterscheidet sich von derjenigen der HLA-Klasse-I-Proteine: Die Proteine, von denen sich die Peptide ableiten, werden in den antigenpräsentierenden Zellen nicht selbst neusynthetisiert. Die HLA-Klasse-II-Moleküle binden stattdessen Fragmente von Proteinen aus anderen, zum Beispiel virusinfizierten Zellen, die von der HLA-Klasse-II tragenden Zelle *phagozytiert* wurden und in die Endosomen gelangen, wo sie proteolytisch weiter abgebaut werden (► Abbildung 7.5B). In diesem Zellkompartiment befinden sich auch die HLA-Klasse-II-Moleküle nach ihrer Translation am endoplasmatischen Reticulum. Nach der Synthese und während des Transports liegen sie im Komplex mit einem dritten, kleinen Protein vor, der sogenannten *invariant chain*. Dieses ist in die antigenbindende Grube des HLA-Klasse-II-Heterodimers eingepasst. Erst wenn der Komplex über den Golgi-Apparat die Endosomen erreicht, wird die *invariant chain* in dem sauren pH-Milieu durch Proteolyse abgespalten. Dadurch wird verhindert, dass während des Transports zelleigene Peptide eingelagert werden. Im Endosom treffen also externe, internalisierte Fremdpeptide und endogene HLA-Klasse-II-Proteine zusammen. Sie bilden Komplexe und werden zur Zelloberfläche transportiert, wo sie in der Membran verankert und den CD4⁺-T-Helferzellen präsentiert werden.

Die T-Helferlymphocyten reagieren auf die Interaktion mit den antigenpräsentierenden Zellen mit der *Freisetzung vieler verschiedener Cytokine* und stimulieren so die Aktivität der anderen immunologisch aktiven Zellen. Bei ihrem ersten Kontakt mit einem Antigen sezernieren die naiven T-Helferzellen (T_H0-Zellen) die gesamte Palette an möglichen Faktoren. Diese Eigenschaft geht verloren, wenn sich die T_H0-Zellen entweder zu T_H1- oder T_H2-Zellen differenzieren. T_H1-Zellen fördern durch die Ausschüttung der Cytokine IL-2 und Interferon- γ vor allem die Aktivierung weiterer T-Helferzellen sowie diejenige von cytotoxischen T-Zellen und Makrophagen. T_H2-Zellen geben hingegen bevorzugt IL-4, IL-5, IL-6 und IL-10 ab und stimulieren die Proliferation und Differenzierung von Prä-B-Zellen zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen. Die durch Antigenerkennung aktivierte T-Helferzelle steuert also mithilfe der Cytokine die Immunantwort (► Kapitel 8).

Regulatorische T-Zellen

Erst 1995 wurden CD4⁺/CD25⁺-Lymphocyten nachgewiesen, die autoreaktive Zellen kontrollieren konnten. Heute sind einige Phänotypen dieser T-Zellen bekannt, die regulierend auf das angeborene, aber auch auf das adaptive Immunsystem wirken. Regulatorische T-Zel-

len sorgen dafür, dass aktivierte Immunzellen dem Gewebe durch ihre inflammatorische und cytotoxische Eigenschaften nicht zu viel Schaden zufügen. Gibt es zu wenig regulatorische Zellen, können Immunzellen ungehindert aktiviert werden. Handelt es sich dabei um selbstreaktive T-Zellen, dann kommt es zu Autoimmunerkrankungen und zu massiven Gewebeschäden. Gibt es zu viele regulatorische T-Zellen, wird das Immunsystem zu stark unterdrückt. In solch einem Falle können Infekte nicht adäquat bekämpft oder transformierte Zellen nicht eliminiert werden. Damit steigt das Krebsrisiko.

Auch bei der immunologischen Kontrolle von viralen Infekten scheinen regulatorische T-Zellen eine Rolle zu spielen. So konnten unterschiedliche Krankheitsverläufe bei Infektionen mit Herpes-Simplex-Viren oder Hepatitis-C-Viren gezeigt werden. Die Viren können vom Immunsystem eliminiert werden, wenn regulatorische T-Zellen die Immunantwort nicht einschränken. Jedoch führt dies gleichzeitig zu einer starken Gewebsschädigung, die auf Dauer letal ist.

7.2.2 B-Lymphocyten und Antikörper

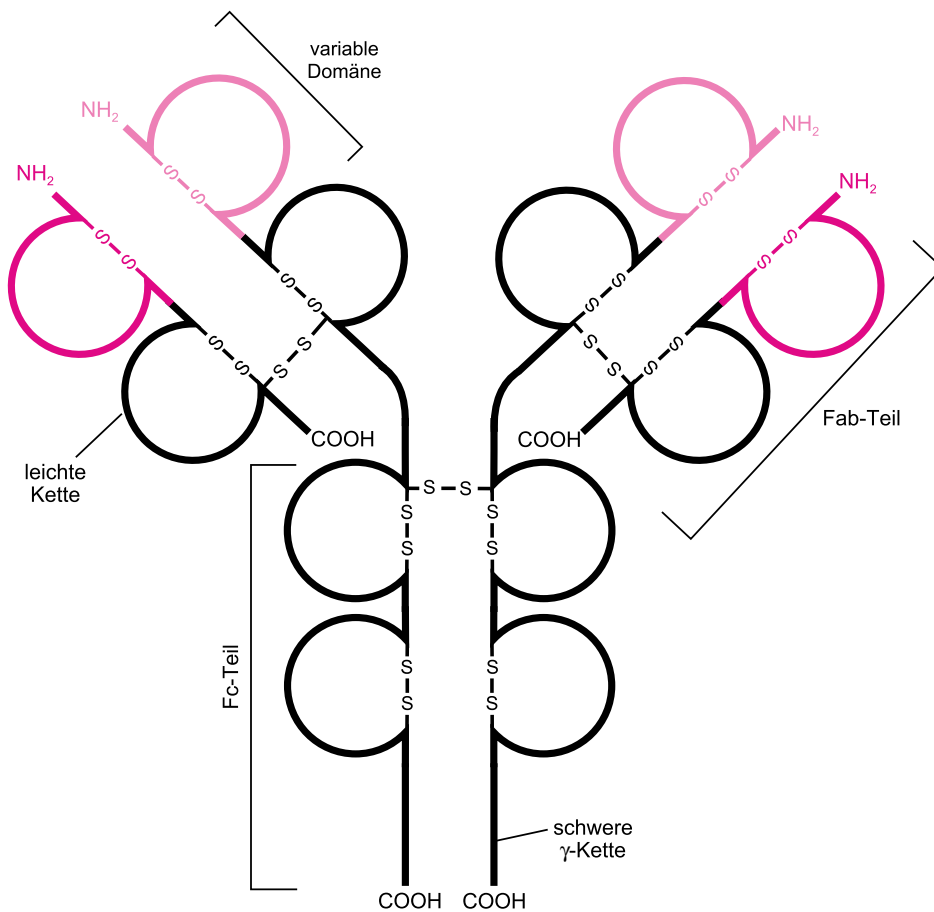
Die Antikörpermoleküle und ihre Aufgaben

Antikörper oder Immunglobuline sind *bifunktionelle Moleküle*. Sie verfügen in den Fab-Teilen (*fragment antigen binding*) einerseits über hochvariable Domänen, die es ihnen ermöglichen, mit praktisch jedem theoretisch vorstellbaren Antigen spezifisch zu interagieren (► Abbildung 7.6). Diese Wechselwirkung erlaubt in bestimmten Fällen die direkte Neutralisierung von Viren, wenn dadurch beispielsweise eine Infektion der Zellen verhindert wird. Andererseits besitzen Antikörper den bei allen Molekülen (Subklassen) identischen Fc-Teil (*fragment constant oder crystalline*). Zu seinen Funktionen gehört die *Bindung an Fc-Rezeptoren*, die sich auf den Oberflächen von Makrophagen, Monocyten und neutrophilen Granulocyten befinden; diese Bindung induziert die *Phagozytose des Antigen-Antikörper-Komplexes*. Außerdem aktivieren Antigen-Antikörper-Komplexe den *klassischen Weg der Komplementkaskade*, der seinerseits die Phagozytose der Komplexe erleichtert und zur Lyse infizierter Zellen führt. Auch die antikörpervermittelte Zelltoxizität (*ADCC-Antwort*) der neutrophilen Granulocyten ist einer der durch Immunglobuline ausgelösten Effekte. Diese Zellen binden sich über ihre Fc-Rezeptoren an Antikörper, die mit viralen

Oberflächenproteinen auf infizierten Zellen komplexiert sind, und schädigen diese durch Ausschüttung ihres Granulainhaltes.

Genereller Aufbau Antikörper sind Glycoproteine, die von den Plasmazellen in großer Menge in das Blut abgegeben werden. Sie bestehen aus je zwei leichten und zwei schweren Ketten, die in einer *Y-förmigen Grundstruktur* angeordnet sind (► Abbildung 7.6). Die leichten Ketten bestehen aus einer aminoterminalen variablen und einer carboxyterminalen konstanten Domäne. Innerhalb der variablen Domäne existieren Regionen mit einer noch einmal deutlich erhöhten Variabilität der Aminosäuresequenz. Diese *complementarity determining regions (CDR)* treten mit dem jeweiligen Antigen in Wechselwirkung und bestimmen die Spezifität und Affinität der Bindung. Die einzelnen Domänen sind durch intramolekulare Disulfidbrücken stabilisiert. Beim Menschen findet man λ - und κ -Versionen der leichten Ketten, die

durch Unterschiede in der konstanten Region gekennzeichnet sind. Anhand der schweren Ketten, die sich hinsichtlich ihrer Art und Größe unterscheiden, lassen sich die Immunglobuline in die Klassen *IgM*, *IgG*, *IgA*, *IgD* und *IgE* einteilen. Auch die schweren Ketten besitzen in den aminoterminalen Bereichen eine variable Domäne, der eine unterschiedliche Anzahl konstanter Domänen folgt: Bei den schweren γ -, α - und δ -Ketten der *IgG*-, *IgA*- und *IgD*-Moleküle sind es drei, bei der μ -Kette des *IgM* und der ϵ -Kette des *IgE* gibt es vier konstante Domänen. Die leichten und schweren Ketten sind im Antikörpermolekül so miteinander kombiniert, dass jeweils die variablen, aminoterminalen Bereiche und die folgenden konstanten Domänen der leichten und schweren Ketten miteinander wechselwirken. Sie bilden die beiden Arme des Ypsilon, die auch als Fab-Fragmente bezeichnet werden. Eine intermolekulare Disulfidbrücke verbindet die leichten und schweren Ketten kovalent miteinander. Die schweren Ketten dimerisieren



7.6 Aufbau eines Antikörpermoleküls am Beispiel des *IgG*. Die Faltung der einzelnen Domänen und ihre Stabilisierung durch Disulfidbrücken ist schematisch angedeutet. Rot: variable Domänen, schwarz: konstante Domänen.

ab der zweiten konstanten Domäne und bilden den Stiel des Ypsilons, der auch als Fc-Fragment bekannt ist. Auch die beiden schweren Ketten sind über eine Disulfidbindung miteinander verknüpft.

IgM-Antikörper Von diesen Immunglobulinen existiert eine in der Cytoplasmamembran der Prä-B-Zellen verankerte Version, die als *Antigenrezeptor* dient; für das sich daran bindende Antigen bleibt die B-Zelle und in Folge auch die Plasmazelle spezifisch. Eine andere IgM-Version wird von den Zellen nach einem Antigenstimulus sezerniert und ist für die *frühe Aktivierung des Komplementsystems* wichtig. Das von den Zellen freigesetzte IgM liegt als Komplex von fünf Antikörpereinheiten vor, deren Fc-Anteile über kurze J-Peptide miteinander verbunden sind. IgM-Moleküle sind die *ersten Antikörper*, die im Verlauf einer Infektion gegen einen bestimmten Erreger gebildet werden. Ihr Anteil am Gesamtimmunglobulin im Serum beträgt etwa zehn Prozent. IgM-Antikörper binden Antigene mit einer relativ *geringen Affinität*.

IgD-Antikörper Ähnlich wie IgM wird IgD in der Frühphase der Infektion in geringen Mengen gebildet und liegt ebenfalls in einer membranständigen Version auf B-Zellen vor. Sein Anteil am Gesamtimmunglobulin beträgt weniger als ein Prozent. Seine Funktion ist nicht endgültig geklärt. Man vermutet, dass auch das IgD als *Antigenrezeptor* wirkt und für die antigeninduzierte Differenzierung der Prä-B-Zellen zu Plasmazellen notwendig ist.

IgG-Antikörper IgG bildet mit 75 Prozent des Gesamtimmunglobulins die größte Antikörperpopulation im Serum. Es ist der wichtigste Antikörper und verleiht bei wiederholtem Kontakt mit den gleichen Erregern eine *schützende Immunantwort*. Im Gegensatz zum IgM besitzt das IgG eine sehr *hohe Affinität*, bindet die Antigene also sehr spezifisch. Es gibt insgesamt vier verschiedene IgG-Subklassen. Sie haben unterschiedliche Funktionen und werden in Abhängigkeit vom Erreger- und Antigentyp gebildet: Bei viralen Infektionen überwiegen in der frühen Phase die Subklassen IgG₁ und IgG₃, die als einzige zur *Aktivierung des Komplementsystems* befähigt sind. Bei länger zurückliegenden Infektionen findet man nur noch IgG₃. IgG₂ wird vor allem durch bakterielle Polysaccharidstrukturen induziert. IgG-spezifische *Fc-Rezeptoren* befinden sich auf Makrophagen, Monocyten und neutrophilen Granulocyten, die durch die Bindung des Antigen-Antikörper-Komplexes zur Phagozytose veranlasst werden. Des Weiteren induziert IgG die Mechanismen der ADCC-Antwort.

IgA-Antikörper Der IgA-Anteil am Gesamtimmunglobulin im Serum beträgt nur 15 Prozent. In den Schleimhäuten und den Körpersekreten wie Speichel, Bronchialflüssigkeit und Urogenitalsekreten ist es jedoch der vorherrschende Antikörper; es wird in den Plasmazellen in der Submucosa produziert und durch einen aktiven Mechanismus zum größten Teil durch Epithelzellen hindurch auf die Schleimhäute sezerniert. Hierzu müssen sich die monomeren IgA-Moleküle mittels einer J-Kette zu Dimeren verbinden. Die IgA-Dimere lagern sich dann an einen IgA-Rezeptor auf der „Rückseite“ der Epithelzellen an, werden zusammen mit dem Rezeptor aufgenommen und zur „Vorderseite“ des Epithels transportiert. Das Rezeptorprotein bleibt dabei als sekretorische Einheit (*secretory piece*) mit dem IgA-Dimer assoziiert und stabilisiert den Komplex in der Schleimhaut. Das IgA spielt eine wichtige Rolle bei der *lokalen Infektabwehr* in Schleimhautbereichen und der *Verhinderung wiederholter Infektionen* mit den gleichen Erregertypen.

IgE-Antikörper IgE wird vor allem bei *Parasitenbefall* gebildet und induziert durch die Bindung seines Fc-Teils an die entsprechenden Rezeptoren auf basophilen Granulocyten und Mastzellen die *Ausschüttung von Histaminen*. Bei gesunden Personen ist IgE im Serum nur in Spuren nachweisbar. Deutlich erhöht ist es dagegen bei *Allergikern*. Hier ist es bei wiederholtem Auftreten des gleichen Antigens für die allergischen Reaktionen und die damit einhergehende Histamin- und Prostaglandinausschüttung, zum Beispiel im Bronchialbaum, sowie für die *anaphylaktische Schockreaktion* mitverantwortlich.

Bildung der Antikörpervielfalt und der Subklassen

B-Zellen produzieren Antikörper und sind deshalb zusammen mit den T-Lymphocyten für die Etablierung einer spezifischen Immunantwort erforderlich. Sie entwickeln sich aus den pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks – diese sind die Vorläufer für alle hämatopoetischen Zellen – unter dem Einfluss von Cytokinen (IL-3) zu B-Vorläuferzellen. Für die weitere Differenzierung zu Prä-B-Zellen sind IL-4, IL-5 und IL-6 nötig. Während dieses Prozesses erfolgt auf DNA-Ebene über *somatische Rekombinationen* die Neuordnung der variablen Bereiche der Immunglobulingene. Zuerst werden die D- und J-Segmente der schweren Kette miteinander kombiniert. Dann wird ihnen nach dem Zufallsprinzip eines der über hundert V-Segmente vorgelagert, sodass in der Prä-B-Zelle eine definierte Anordnung von VDJ-Abschnitten vorliegt. Diese werden durch Spleißen mit

den konstanten Regionen der μ -Kette zusammengefügt. Anschließend werden auch die V- und J-Segmente der leichten λ - und κ -Ketten neu arrangiert und bei der Transkription über Spleißen mit den C-Abschnitten verbunden. Die entsprechenden Proteinketten werden synthetisiert und gelangen an die Zelloberfläche. In dieser Phase haben die Prä-B-Zellen membranständiges IgM auf den Oberflächen und sezernieren geringe Mengen der IgM-Moleküle mit den entsprechenden Spezifitäten. Die vielen Millionen Kombinationsmöglichkeiten der VDJ-Regionen der schweren Ketten beziehungsweise der VJ-Abschnitte der leichten Ketten gewährleisten, dass praktisch für jedes mögliche Antigen ein spezifisch bindendes IgM-Molekül existiert. In niedrigen Konzentrationen sind sie kontinuierlich auf den entsprechenden Zellen und im peripheren Blut vorhanden und können die Erreger neutralisieren. Die löslichen IgM-Antikörper bilden Komplexe mit den Antigenen und wirken als *Induktoren der Komplementkaskade*. Die membranständigen IgM-Moleküle fungieren hingegen als *Antigenrezeptoren* und bewirken dabei die Aufnahme des entstandenen membranständigen Antigen-Antikörper-Komplexes. Die Proteine werden im Endosom abgebaut, wo die Fremdpeptide des Antigens sich an HLA-Klasse-II-Proteine binden können. Von dort gelangen sie als MHC-Komplex zurück an die Zelloberfläche. In dieser Phase werden die Prä-B-Zellen zu antigenpräsentierenden Zellen, an die sich T-Helferzellen mit den entsprechenden Spezifitäten der T-Zell-Rezeptoren binden und daraufhin eine große Anzahl verschiedener Cytokine abgeben (► Kapitel 8). Die B-Zellen werden dadurch zur weiteren Proliferation und Differenzierung zu Plasmazellen angeregt. In dieser Phase erfolgt auch der *Wechsel der Immunglobulinklassen (switch)*, das heißt, die variablen Domänen der schweren Ketten werden durch alternative Spleißereignisse mit den entsprechenden Segmenten der γ -Ketten oder – in Abhängigkeit von empfangenen Cytokinsignalen – der anderen schweren Ketten kombiniert. In den DNA-Abschnitten, die innerhalb der V-Domänen für die hochvariablen CDR-Abschnitte codieren, kommt es zu Mutationen. Durch diese Reifung mittels der *somatischen Hypermutation* erhalten die Antikörper ihre endgültige, hochaffine Spezifität.

Wann liegt im Organismus eine spezifische Immunantwort vor?

Die unspezifischen, nichtadaptiven Immunreaktionen sind angeboren und liegen bereits im neugeborenen Lebewesen vor. Im Unterschied dazu werden die meisten spezifischen zellulären und humoralen Abwehrmecha-

nismen erst durch Kontakt mit Infektionserregern nach der Geburt ausgebildet. Damit sich die hochaffine Bindung der T-Zell-Rezeptoren von T-Helfer- und cytotoxischen T-Zellen sowie diejenige der variablen Regionen der Antikörper entwickeln kann, muss das Immunsystem und somit der Organismus Kontakt mit den jeweiligen Viren und anderen Infektionserregern haben – diese Vorgänge finden mit Ausnahme der transplacental übertragenen Viren erst nach der Geburt statt. Wird der Embryo dabei infiziert, dann kann er ab der 22. Schwangerschaftswoche selbst IgM- und IgG-Antikörper bilden. Beim Menschen wird den Neugeborenen jedoch ein erster spezifischer Schutz durch die *mütterlichen Antikörper* verliehen (Leihimmunität), die während der Schwangerschaft und auch durch das Stillen in den Blutkreislauf des Kindes gelangen und dort etwa ein halbes Jahr lang spezifische Schutzfunktionen übernehmen (Nestschutz), wobei sie nach und nach abgebaut werden. Grundlage dafür ist der menschliche Placentationstyp (*Placenta haemochorialis*), der auf einer weitgehenden Auflösung der Strukturen maternaler Placentaanteile beruht. Hier umspült das maternale Blut direkt die von der Chorionmembran umgebenen fetalen Kapillaren, die für Antikörper der Subklasse IgG durchlässig sind.

Bei Tieren ist die Situation unterschiedlich: Bei Pferden und Schweinen liegt eine vollständige Trennung der intakten fetalen und maternalen Seite der Placenta (*Placenta epitheliochorialis*) vor, wohingegen bei Wiederkäuern und Fleischfressern (Hunden und Katzen) das Uterusendothel und in unterschiedlichem Ausmaß auch die Submucosa des Uterus aufgelöst ist (*Placenta syndesmochorialis* beim Wiederkäuer und *Placenta endotheliochorialis* beim Fleischfresser). Die unterschiedlichen Placentationstypen haben direkten Einfluss auf die Weitergabe von mütterlichen Immunglobulinen: Je vollständiger die maternale und fetale Seite voneinander getrennt sind, desto undurchlässiger wird die Placenta für Antikörpermoleküle. Im Unterschied zum Menschen findet die Übertragung der Immunglobuline bei Wiederkäuern und Schweinen ausschließlich und bei Hunden und Katzen überwiegend über das *Kolostrum* statt. Hierunter versteht man die bis wenige Tage nach der Entbindung gebildete eiweißreiche Vormilch, die neben Vitaminen und Antikörpern auch Leukocyten enthält. Die Resorption der Antikörper durch die Jungtiere erfolgt dabei nur während der ersten Lebensstunden.

7.3 Wie kann die Abwehr von Viren Autoimmunerkrankheiten hervorrufen?

Der Organismus hat durch das Immunsystem die Möglichkeit, Antikörper und T-Zell-Rezeptoren mit Spezifitäten für viele Millionen Antigene zu entwickeln. Dabei muss gewährleistet sein, dass diese ausschließlich Fremdartigene erkennen und keine körpereigenen Strukturen angreifen. Wenn das Immunsystem nicht mehr zwischen „selbst“ und „fremd“ unterscheidet und gegen körpereigene Strukturen und Zellen reagiert, können sich *Autoimmunreaktionen* ausbilden. Im anderen Fall kommt es zur *Toleranz*.

Normalerweise werden während der Embryogenese und auch danach im Thymus T-Zellen mit Rezeptoren ausgewählt und zurückgehalten, die körpereigene Strukturen erkennen. Sie gelangen somit nicht in das periphere Blut, sondern gehen durch Apoptose, also den programmierten Zelltod, zugrunde. Diese *klonale Selektion* garantiert, dass im Organismus keine T-Helferlymphocyten und cytotoxischen T-Zellen vorhanden sind, die Selbst-Spezifitäten besitzen. Da die Antikörperproduktion auf die Hilfe von T-Zellen angewiesen ist, sollten auch keine Immunglobuline mit entsprechender Selbsterkennung vorhanden sein. Virusinfektionen lösen gelegentlich Autoimmunreaktionen aus. Einige Viren codieren für Proteine, die zellulären Polypeptiden ähneln, jedoch nicht mit ihnen identisch sind. Das ist unter anderem beim Masernvirus der Fall, das für ein dem basischen Myelin des Gehirns ähnelndes Protein codiert, beim humanen Immundefizienzvirus, das mehrere Proteinabschnitte besitzt, die mit verschiedenen Zellkomponenten homolog sind, sowie beim Epstein-Barr-Virus (► Abschnitte 15.3, 18.1 und 19.5). Aufgrund ihrer Ähnlichkeit induzieren diese Viren immunologische Kreuzreaktionen mit den entsprechenden Zellproteinen. Man bezeichnet das Nachahmen zellulärer Proteine als *molekulare Mimikry*. Nach der jeweiligen Infektion können cytotoxische T-Lymphocyten vorliegen, die körpereigene Zellen angreifen und lysieren. Kreuzreaktive T-Helferzellen können die Produktion von Immunglobulinen einleiten, die gegen Zellproteine gerichtet sind. Die so entstehenden Zellantigen-Antikörper-Komplexe können alle möglichen Abwehrreaktionen auslösen, die vom Angriff der neutrophilen Granulocyten mit der Ausschüttung von entzündungsfördernden Faktoren bis hin zur Aktivierung der Komplementkaskade mit ihren zellschädigenden Effekten reichen. Lagern sich diese Komplexe in den Synovialspalten ab, dann können die induzierten Immunreak-

tionen schwere Gelenkentzündungen hervorrufen. Derartige Vorgänge sind eine mögliche Ursache der postinfektiösen *reaktiven Arthritiden*, wie sie beispielsweise mit Röteln- oder Parvovirusinfektionen assoziiert sind (► Abschnitte 14.6 und 20.1).

Es gibt jedoch noch andere Mechanismen. So induziert das Epstein-Barr-Virus im Verlauf der Primärinfektion, der infektiösen Mononucleose, eine *polyklonale Aktivierung* von T-Zellen, die mit einer erhöhten Cytokinausschüttung reagieren und so auch B-Zellen polyklonal stimulieren (► Abschnitt 19.5). Ohne Rücksicht auf die Antigenpezifität werden viele B- und T-Lymphocyten stimuliert. Bei vielen Patienten mit einer akuten Epstein-Barr-Virus-Infektion findet man infolgedessen Immunreaktionen gegen verschiedene körpereigene Strukturen; die erhöhte Aktivierungsrate äußert sich in Lymphknotenschwellungen und der Lymphadenopathie. Der Organismus reagiert auf Virusinfektionen mit der Produktion von IFN- α , - β und - γ . Diese Interferone induzieren unter anderem eine *erhöhte Expression* von MHC-Klasse-I- und MHC-Klasse-II-Proteinen auch auf der Oberfläche nichtinfizierter Zellen. Aufgrund der MHC-Überexpression kann es zu immunologischen Nebenwirkungen kommen und die entsprechenden Zellen werden von T-Lymphocyten angegriffen; im Fall der Epstein-Barr-Virus-Infektion führt dies zur Mononucleose im Blutbild. Die unspezifische Proliferation kann in diesem Fall durch weitere, lang anhaltende stimulierende Faktoren (beispielsweise Malaria, Chromosomen-Translokationen) im Laufe der Zeit zu monoklonalen beziehungsweise polyklonalen maligne entarteten Zellen und zu Burkitt-Lymphomen führen. Auch die Wirkung von *Superantigenen* führt zum immunologischen Angriff auf Körperzellen. Solche Proteinmoleküle binden sich einerseits an bestimmte V β -Ketten der T-Zell-Rezeptoren, andererseits an MHC-Klasse-II-Proteine auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen. Beide Zelltypen werden so in antigenunabhängiger Weise miteinander in Kontakt gebracht. Diese unspezifische Stimulierung führt zur oligoklonalen Expansion von T-Zellen mit bestimmten β -Ketten in den Rezeptoren, die unter anderem auch gegen zelleigene Strukturen gerichtet sind. Zusätzlich findet man die Ausschüttung der entsprechenden Cytokine. Man hat Hinweise darauf, dass das Tollwutvirus, das Maus-Mamma-Tumor-Virus und einige weitere Retroviren – möglicherweise auch das humane Immundefizienzvirus – über Superantigene verfügen (► Abschnitte 15.1 und 18.1).

7.4 Auf welche Weise können Viren dem Immunsystem entgehen?

Etliche Viren haben im Laufe ihrer Evolution Mechanismen entwickelt, die es ihnen ermöglichen, der Immunantwort ihres Wirtes auszuweichen. Häufig ist diese Fähigkeit auf die ungenau arbeitenden viralen Enzyme zurückzuführen, welche meist als RNA-Polymerasen die viralen Genome replizieren. Folglich haben insbesondere RNA-Viren eine sehr hohe Mutationsrate und variieren – wie die Hepatitis-C-, die humanen Immundefizienz- und die Influenzaviren – unter dem Selektionsdruck der Antikörper kontinuierlich die Sequenz und Struktur ihrer oberflächenexponierten Proteinregionen und entkommen damit der neutralisierenden Wirkung der Immunglobuline (Quasi-Spezies; ▶ Abschnitte 14.5, 16.3 und 18.1). Außerdem verändert die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus das Muster der von den Zellen produzierten Cytokine und Chemokine. Dadurch verlieren das zelluläre Immunsystem und insbesondere die cytotoxischen T-Lymphocyten ihre Wirkung (▶ Abschnitt 18.1).

Andere Viren haben ebenfalls recht einfache Wege gefunden, die Immunantwort des Wirtsorganismus zu umgehen und persistierende Infektionsformen zu entwickeln. Die Papillomaviren (▶ Abschnitt 19.3) infizieren beispielsweise die Zellen der äußersten Hautschichten – eine ökologische Nische, die für das Immunsystem kaum zugänglich ist. Herpes-simplex-Viren produzieren während der Latenz in Nervenzellen keine Virusproteine, daher erkennt das Immunsystem die Zellen auch nicht als infiziert. Dagegen produzieren Hepatitis-B-Viren (▶ Abschnitt 19.1) im Infektionsverlauf große Mengen ihres Oberflächenproteins HBsAg, das daraufhin in hohen Konzentrationen im Blut vorliegt und die HBsAg-spezifischen neutralisierenden Antikörper abfängt.

Neben diesen eher ungezielten Möglichkeiten zum Ausweichen der Immunantwort haben aber viele Viren, insbesondere die DNA-Viren, spezielle Vorgehensweisen entwickelt, mittels derer sie die Abwehrreaktionen gezielt unterdrücken können. Dies ermöglicht es ihnen, persistierende Infektionen zu etablieren. Am weitesten verbreitet ist dabei die *Reduktion der MHC-Antigene* auf den Oberflächen der infizierten Zellen. Der verringerte MHC-Klasse-I-Gehalt verhindert die Erkennung durch die zelluläre Immunantwort; diese Möglichkeit wird von Adenoviren, Herpesviren (Cytomegalovirus, humanes Herpesvirus 8 und Epstein-Barr-Virus), aber auch von humanen Immundefizienzviren genutzt. Die infizierten Zellen können die viralen Peptid-Antigene nicht mehr

präsentieren, die cytotoxischen T-Lymphocyten erkennen die Zellen nicht, und das Virus entgeht der Eliminierung (▶ Abschnitte 18.1, 19.4 und 19.5). Die molekularen Mechanismen, welche die Viren für die Reduktion der MHC-Antigene entwickelt haben, sind unterschiedlich: Adeno- und auch die Cytomegaloviren halten mit bestimmten Virusproteinen die neu gebildeten MHC-Klasse-I-Proteine im endoplasmatischen Reticulum zurück und verhindern den Transport zur Zelloberfläche. Damit die MHC-verarmten Zellen nicht von NK-Zellen angegriffen werden, codieren die Cytomegaloviren zusätzlich für ein MHC-Klasse-I-Homolog, welches mit dem KIR-Rezeptor interagiert und so verhindert, dass sich die cytotoxische Aktivität der NK-Zellen entfalten kann (▶ Abschnitt 19.5). Die humanen Immundefizienzviren verfügen hingegen über Proteinfunktionen, welche die oberflächenexponierten MHC-Proteine destabilisieren, um danach ihre Endocytose und ihren proteolytischen Abbau zu veranlassen. De facto finden sich zu fast allen immunologischen Angriffspunkten gegenüber Viren Beispiele entsprechender gezielter Ausweich- oder Unterwanderungsstrategien im Rahmen der viralen Immunevasion.

Interferone haben eine ausgeprägte antiviral wirkende Aktivität (▶ Kapitel 8). Um dieser unspezifischen Immunabwehr zu entgehen, greifen etliche Viren in die Signalwege zur Aktivierung der Expression der IFN-Gene ein: Sie verhindern die Phosphorylierung der STAT-Proteine und bewirken ihren Abbau (Paramyxoviren; ▶ Abschnitt 15.3), verfügen über Proteinkomponenten, welche die Aktivität der PKR oder der 2'-5'-Oligoadenylatsynthese inhibieren, ihre Bindung an doppelsträngige RNA verhindern oder sie abbauen (Reoviren, humane Immundefizienzviren, Adenoviren, Epstein-Barr-Virus, Pockenviren; ▶ Abschnitte 17.2, 18.1, 19.4, 19.5 und 19.6). Alternativ hierzu verfügen viele Viren über Möglichkeiten, welche die Cytokinsynthese verhindern oder ihre Wirkung einschränken. Die Asfarviren codieren für ein zum IκB-Faktor homologes Protein, welches durch das Eingreifen in den Signalweg die Aktivierung des NFκB und somit die Synthese vieler immunologisch wichtiger Genprodukte verhindert (▶ Abschnitt 19.7). Vor allem die Pockenviren, aber auch einige Herpesviren produzieren Virusproteine, die zu verschiedenen Cytokin- oder Chemokinrezeptoren homolog sind, von den infizierten Zellen sezerniert werden und die löslichen Botenstoffe der unspezifischen Immunabwehr im Blut abfangen (▶ Abschnitte 19.5 und 19.6). Jedoch ist insbesondere bei Herpesviren auch die Synthese von Chemokinalogenen, welche die entsprechenden Rezeptoren blockieren, eine gern genutzte Möglichkeit zur Unterdrückung der immunologischen Abwehr.

7.5 Weiterführende Literatur

- Abbas, A. K.; Lichtman, A. H.; Pober, J. S. *Immunologie*. Bern (Huber) 1996.
- Alcami, A.; Koszinowski, U. H. *Viral mechanisms of immune evasion*. In: *Immunology Today* 21 (2000) S. 447–455.
- Brostoff, J.; Scadding, G. K.; Male, D.; Roitt, I. M. *Klinische Immunologie*. Weinheim (VCH/Chapman & Hall) 1993.
- Eisenächer, K.; Steinberg, C.; Reindl, W.; Krug, A. *The role of viral nucleic acid recognition in dendritic cells for innate and adaptive antiviral immunity*. In: *Immunobiology* 212 (2007) S. 701–14.
- Elgert, K. D. *Immunology. Understanding the Immune System*. New York (Wiley Liss Inc.) 1996.
- Janeway, C. A.; Travers, P.; Walport, M.; Shlomchik, M. *Immunologie*. 6. Auflage Heidelberg (Spektrum Akademischer Verlag) 2002.
- Kaufmann, S. H. E.; Sher, A.; Ahmed, R. *Immunology of infectious diseases*. Washington (ASM Press) 2002.
- Morgan, K. O.; Morgan P. B.; Morgan, P. *Complement: Clinical Aspects and Relevance to Disease*. London, San Diego, New York (Academic Press) 1990.
- Müller, T.; Hamm, S.; Bauer, S. *TLR9-mediated recognition of DNA*. In: *Handb. Exp. Pharmacol.* 183 (2008) S. 51–70.
- Paul, W. E. *Fundamental Immunology*. 4. Aufl. Philadelphia, New York (Lippincott-Raven) 1999.
- Roitt, I. M.; Brostoff, J.; Male, D. K. *Kurzes Lehrbuch der Immunologie*. 3. Aufl. Stuttgart (Thieme) 1995.
- Rouse, B. T.; Sarangi, P. P.; Suvas, S. *Regulatory T cells in virus infections*. In: *Immunol. Rev.* 212 (2006) S. 272–286.
- Sakaguchi, S.; Sakaguchi, N.; Asano, M.; Itoh, M.; Toda, M. *Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases*. In: *J. Immunol.* 155 (1995) S. 1151–1164.
- Takeuchi, O.; Akira, S. *Recognition of viruses by innate immunity*. In: *Immunol. Rev.* 220 (2007) S. 214–24.
- Tizard, I. R. *Veterinary Immunology: An introduction*. 8. Aufl. Philadelphia (W. B. Saunders Company) 2008.
- Vercammen, E.; Staal, J.; Beyaert, R. *Sensing of viral infection and activation of innate immunity by toll-like receptor 3*. In: *Clin. Microbiol. Rev.* 21 (2008) S.13–25.
- Wagner, H.; Bauer S. *All is not Toll: new pathways in DNA recognition*. In: *Journal of Experimental Medicine* 203 (2006) S. 265–268.
- Zhang, S. Y.; Jouanguy, E.; Sancho-Shimizu, V.; von Bernuth, H.; Yang, K.; Abel, L.; Picard, C.; Puel, A.; Casanova, J. L. *Human Toll-like receptor-dependent induction of interferons in protective immunity to viruses*. In: *Immunol. Rev.* 220 (2007) S. 225–36.
- Zwilling, B. S.; Eisenstein, T. K. *Macrophage-Pathogen Interactions*. New York, Basel, Hong-Kong (Marcel Dekker Inc.) 1994.