

# Immunsystem: Verstehen ist wichtig

Über das Immunsystem weiss man immer mehr. Doch die Fülle der Einzeldaten ist dem Verständnis nicht zwangsläufig förderlich: Der Überblick geht verloren. Vielleicht mit ein Grund, weshalb noch nicht alle neuen, bahnbrechenden Erkenntnisse der Immunologie-Forschung Allgemein-gut geworden sind.

Jürg Lendenmann



«Die Biologie ist nicht Ja-Nein», sagt Immunologie-Forscher Dr. med. Stefan Kuchen, Oberarzt und Forschungsgruppenleiter am Inselspital Bern.

«Das Blut ist primär unser Spiegel des menschlichen Immunsystems und leider ein sehr rudimentäres Guckloch», sagt Immunologie-Forscher Dr. med. Stefan Kuchen, der u. a. während 6,5 Jahren an den National Institutes of Health, Bethesda, USA, gearbeitet hatte. Trotz dieser Hürde habe die Immunologie in den letzten Jahren einen immensen Wissenszuwachs erfahren. «Doch viel über das Immunsystem zu wissen, heisst nicht zwangsläufig, es auch zu verstehen», macht der Mediziner auf einen wichtigen Punkt aufmerksam. Zudem seien viele neue Erkenntnisse über das Immunsystem noch immer nicht über die Fachkreise hinaus bekannt geworden.

## Gefahren erkennen – fremde und körpereigene

«Ursprünglich ging man davon aus, das Abwehrsystem habe die Aufgabe, Fremdes von Körpereigenem zu unterscheiden», sagt Kuchen. Diese Betrachtungsweise wurde in den letzten

Jahren jedoch revidiert. Wie die Forscherin Polly Matzinger 1994 in ihrem «Danger Model» postuliert habe, gehe es darum, ob etwas für den Körper eine Gefahr darstelle oder nicht. «Woher die Gefahr kommt, ist zweitrangig.»

Doch wie gelingt es dem Körper etwas zu erkennen, das sein Gleichgewicht (Homöostase) bedrohen kann? «Der Schlüssel hierzu sind molekulare Muster, sogenannte PAMPs (pathogen-associated molecular pattern), auf der Oberfläche von Krankheitserregern. Zellen, die über Rezeptoren für diese PAMPs verfügen, können die Erreger erkennen.» Interessant sei, dass nicht nur Zellen des Immunsystems PAMPs erkennen können, sondern z. B. auch Zellen des Bindegewebes (Fibroblasten).

«Neben PAMPs hat man auch DAMPs (Damage-associated molecular pattern) gefunden – Substanzen, die von Körperzellen freigesetzt werden, wenn sie geschädigt sind oder zugrunde gehen», erklärt Kuchen und fährt fort: «Die bei der Schädigung resp. beim Zelltod freigesetzten Substanzen führen zu einer Stimulation des Immunsystems, die wichtig ist für Aufräumprozesse, Wundheilung und Regeneration.»

Die aufgrund des stereotypen Erkennens solcher Muster (PAMPs, DAMPs) ausgelöste unspezifische Entzündungsreaktion wird dem angeborenen Immunsystem zugerechnet.

## Von Präsentiertellern und Immunglobulinen

Zum angeborenen Immunsystem zählen auch die dendritischen Zellen. Sie bilden ein wichtiges Bindeglied zum adaptiven Immunsystem und spielen eine wichtige Rolle in der klassischen Aktivierungskaskade: «Eindringlinge wie Bakterien, Viren und Parasiten werden häufig als Erstes durch dendritische Zellen erkannt. Diese Wachposten verfügen über verschiedene Rezeptoren, die unspezifisch Muster an der Oberfläche des Bakteriums erkennen können. Werden dendritische Zellen durch die Stimulation solcher Rezeptoren aktiviert, wandern sie entlang den Lymphgefässen in die Lymphknoten. Dort stimulieren sie andere Zellen des Immunsystems, indem sie antigene Fragmente des Erregers auf Präsentiertellern, sogenannte MHC-Moleküle, an ihrer Oberfläche präsentieren.

Die antigenpräsentierende Zelle aktiviert T-Lymphozyten, T-Zellen genannt, die dem adaptiven Immunsystem angehören und Antigen-spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche tragen. T-Zellen erkennen jedoch Antigene nur, wenn sie ihnen in verdauter Form auf Präsentiertellern serviert werden.»

Allerdings würden T-Zellen nur aktiviert, wenn neben dem Antigenfragment auf dem Präsentierteller parallel dazu noch andere Co-Aktivierungssignale einträfen. «Das verhindert eine überschüssige Aktivierung des adaptiven Immunsystems auf einen minimalen Reiz. Wie wichtig die Kontrolle ist, sehen wir am Beispiel von Autoimmunerkrankungen, wo diese Kontrolle gestört ist.»

Im nächsten Schritt der Kaskade aktivieren T-Zellen B-Lymphozyten (kurz: B-Zellen), die dann zu Gedächtniszellen und Antikörper-produzierenden Plasmazellen differenzieren.

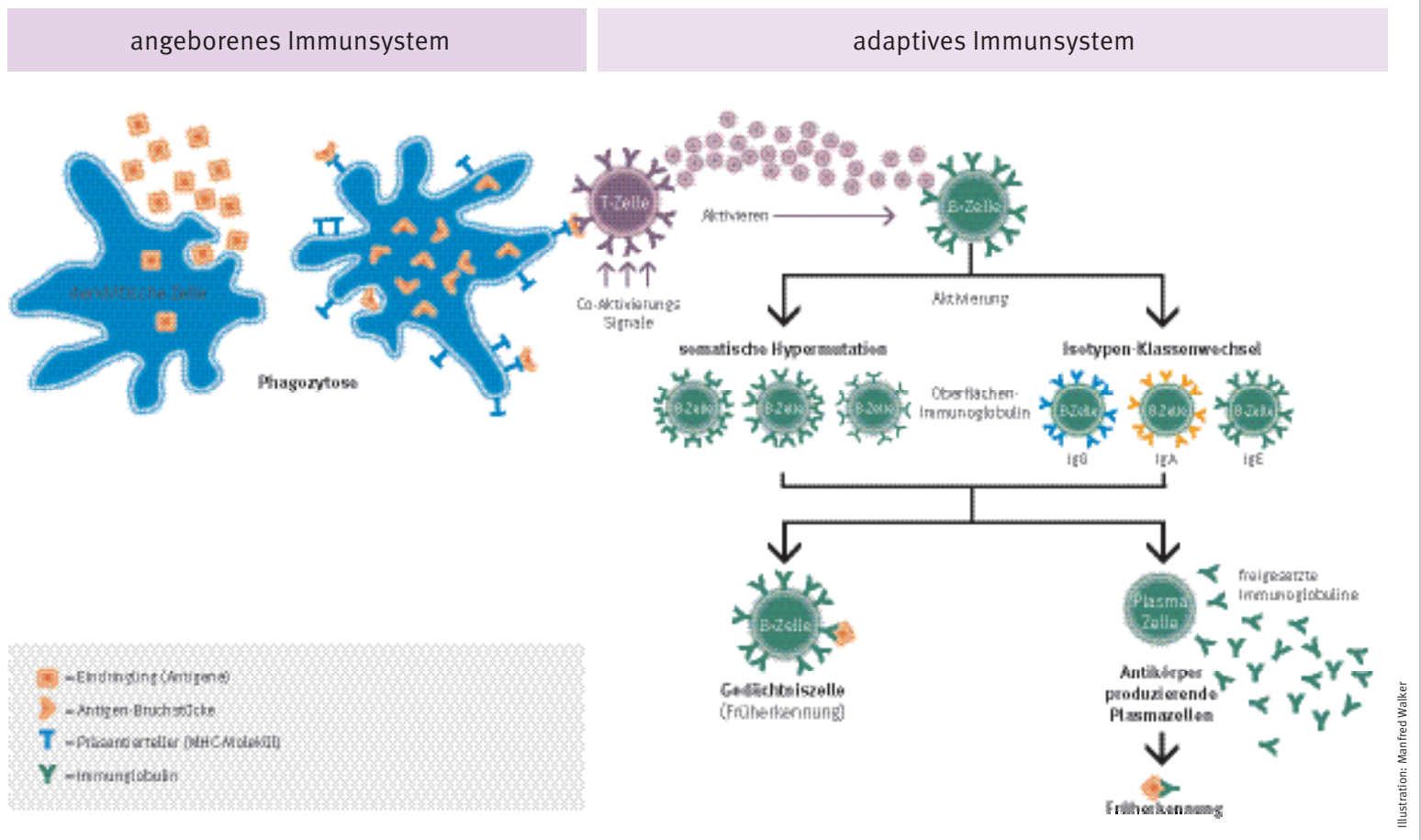
«Die Antigen-spezifischen Rezeptoren von B-Zellen werden Immunglobuline genannt. Werden diese freigesetzt, spricht man von Antikörpern. Werden sie auf der Oberfläche der B-Zellen verankert, spricht man von B-Zell-Rezeptoren. Im Gegensatz zu T-Zell-Rezeptoren, die nur prozessiertes Antigen zusammen mit MHC-Molekülen erkennen, können Immunglobuline Antigene direkt binden. Immunglobuline spielen deshalb bereits in der Frühphase einer Abwehrreaktion eine wichtige Rolle.»

## Der Zufall als wichtiges Prinzip

Aussergewöhnlich ist, wie die antigenspezifischen Rezeptoren der T- und B-Zellen gebildet und im Falle der B-Zellen auch modifiziert werden. «Was sonst mit aller Gewalt verhindert wird, findet hier absichtlich statt: eine Schädigung des Erbguts», sagt Kuchen. «Die Diversität entsteht durch eine zufällige Rekombination von genetischen Elementen. Bei den T-Zellen findet sie im Thymus, bei den B-Zellen im Knochenmark statt.

Bei den neu gebildeten Zellen kommt es zuerst zu einer Positiv-Selektion: Alle Zellen, die bis zu einem bestimmten Zeitpunkt einen spezifischen Rezeptor zu bilden vermochten, überleben, die anderen sterben ab.

## Aktivierungskaskade des Immunsystems (sehr vereinfacht)



Danach durchlaufen die überlebenden Zellen eine Negativ-Selektion – quasi eine Qualitätskontrolle: Zellen, die eine zu starke Bindung gegen körpereigene Strukturen aufweisen, werden eliminiert. Auf diese Weise werden jene Zellen mit einem Rezeptor eliminiert, die potenziell gefährlich werden könnten.»

Während der Thymus in der Pubertät schrumpft und die T-Zell-Bildung im frühen Jugendalter abgeschlossen wird, werden lebenslang täglich Millionen von B-Zellen neu im Knochenmark gebildet.

### Begehrtes Forschungsobjekt: B-Zellen

Von T-Zellen unterscheiden sich B-Zellen noch durch weitere bemerkenswerte Eigenschaften: «B-Zellen haben die Möglichkeit, aus einem guten Rezeptor einen noch besseren zu machen. Wird ein Erreger erkannt, vermehren sich die B-Zellen und mutieren dabei die Bindungsstellen des Immunoglobulins. Im Rahmen dieser somatischen Hypermutation können so Rezeptoren mit noch höherer Bindung zum Antigen entstehen.» Zudem könne der B-Zell-Rezeptor seinen Isotyp wechseln, etwa von IgM zu IgG. «Der gleiche Antikörper kann so als IgM und IgG vorliegen. Beide Immunglobuline binden an das gleiche Antigen, haben aber eine andere Effektorfunktion. Das macht die B-Zellen und die Anti-

körper so zu einem interessanten biologischen, immunologischen Forschungsfeld.»

### Kehrseite Autoimmunität

Trotz vielfältiger Kontrollmechanismen kann sich die Immunantwort gegen körpereigene Strukturen richten. «Bei einer Autoimmunität erkennen T-Zellen und/oder B-Zellen spezifische körpereigene Strukturen als fremd und es kommt zu Entzündungs-/Immunreaktionen», erklärt der Forscher. Bei Lupus erythematodes, einer Autoimmunerkrankung des rheumatischen Formenkreises, würden sich B-Zellen, die mit körpereigenen Strukturen reagieren, gar noch optimieren und dann einen «perfekten Antikörper» bilden. So werde eine optimale Immunantwort gegen etwas generiert, das im Normalfall vom Immunsystem nicht erkannt resp. nicht angegriffen wird.

### Redundanz und Pleiotropie

Zur Behandlung überschüssiger Immunantworten stünden nicht nur klassische immunsuppressive/immunmodulierende Medikamente zur Verfügung. Dr. Kuchen: «Wir verfügen heute über viel mehr therapeutische Möglichkeiten. Mit den Biologika – es sind in der Mehrheit monoklonale Antikörper – steht uns eine ganz neue Klasse von Medikamenten zur Verfügung.»

In der Rheumatologie seien dies beispielsweise Medikamente, die den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) spezifisch blockieren würden. Das sei jedoch nicht immer unproblematisch. Denn wie andere Zytokine habe auch TNF- $\alpha$  vielfältigste Wirkungen, erklärt Dr. Kuchen und weist auf ein wichtiges Merkmal des Immunsystems hin: «Das Immunsystem ist geprägt durch Redundanz – viele verschiedene Faktoren wirken auf etwas Bestimmtes – und Pleiotropie – ein Faktor hat viele verschiedenen Wirkungen. Wenn Sie TNF- $\alpha$  hemmen, hemmen Sie zwar spezifisch TNF- $\alpha$ , aber Sie blockieren unspezifisch alle TNF- $\alpha$ -vermittelten Prozesse.»

### Die Biologie ist robust

In jedem Körper gäbe es Zellen, die mit körpereigenen Strukturen interagierten. Und vermutlich seien es diese autoreaktiven Zellen, die zu einer Autoimmunität führen können. Kuchen: «Es gibt jedoch periphere Toleranzmechanismen, die ein «wildes Pferd» durchaus in Schach halten können. Da sind wir wieder beim Begriff der Redundanz: Es gibt zahlreiche verschiedene Kontrollmechanismen. Denn Biologie ist definiert durch Stabilität, sie ist nicht Schwarz-Weiss, ist nicht Ja-Nein. Es wird erstaunlich viel Variabilität und Abweichung von der Norm toleriert. Darum ist sie auch so schwierig zu verstehen.» ■