

# 1

## Das Immunsystem

### 1.1

#### Bedeutung des Immunsystems

Menschen mit einem defekten Immunsystem zeigen eine hohe Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen durch opportunistische Keime, die unbehandelt zum Tode führen können. Bei schlimmen Formen der schweren kombinierten Immunschwächekrankheit SCID (*severe combined immunodeficiency*) (Tabelle 1.1), können betroffene Babys beispielsweise nur unter keimfreien Bedingungen, wie sie unter einem Plastikzelt (*bubble*) maschinell erzeugt werden, überleben. Menschen, die an der Immunschwächekrankheit AIDS leiden (Kap. 6.5), erliegen im Endstadium der Krankheit häufig zusätzlichen Infektionen (Sekundärinfektionen), die für gesunde Menschen harmlos wären.

Das Immunsystem schützt unseren Körper nicht nur vor krankmachenden (pathogenen) Keimen. In einem gesunden Körper entstehen Tag für Tag einzelne bösartige Zellen, aus denen sich ein Tumor entwickeln könnte. Die Effektorzellen unseres Immunsystems erkennen aber in der Regel solche Zellen und eliminieren sie. Ebenso, wie das Immunsystem vor der Entstehung von Tumoren schützt, existieren auch Mechanismen, die uns vor der Entstehung von Autoimmunerkrankungen schützen (Kap. 6).

Diese Beispiele zeigen, dass die Bedeutung des Immunsystems nicht nur darin besteht, unseren Organismus vor pathogenen, körperfremden Keimen zu schützen, sondern unseren Körper auch vor inneren, körpereigenen und potentiell gefährlichen Strukturen zu bewahren. Nach Polly Matzinger besitzt unser Immunsystem letztlich die Funktion, „*to detect and protect against danger*“. Es schützt uns vor äußeren und inneren, potentiell selbstzerstörerischen Gefahren. Diesen „*job*“, verrichtet das Immunsystem nicht alleine, sondern in Zusammenarbeit mit anderen, nichtimmunologischen Zellstrukturen unseres Organismus.

Jeder Mensch besitzt sein individuelles Immunsystem. Dadurch wird gewährleistet, dass in Zeiten von immunologischen Naturkatastrophen wie beispielsweise verheerenden Epidemien oder Pandemien, es mit hoher Wahrscheinlichkeit immer eine Gruppe von Individuen geben wird, die solche Katastrophen überleben. Ein weiteres Beispiel verdeutlicht die Individualität unseres Immunsystems. Transplante werden in der Regel durch das Immunsystem des Empfängers schnell abgestoßen, wenn der Spender nicht zuvor nach speziellen Auswahlkriterien ausgesucht worden ist.

**Tabelle 1.1.** Eine Liste von Immunschwäche-Krankheiten, deren Ursachen und Auswirkung

Immunschwäche-Krankheit	Merkmal	Immundefekt	Anfälligkeit
SCID	ADA-Mangel	weder B- noch T-Zellen	allgemein
SCID	PNP-Mangel	weder B- noch T-Zellen	allgemein
SCID	X-gekoppelt: Defekt der gC-Kette	keine T-Zellen	allgemein
SCID	Autosomaler SCID: Gendefekte für DNA Reparatur	weder B- noch T-Zellen	allgemein
DiGeorge-Syndrom	Thymusaplasie	variierende Anzahl an T- und B-Zellen	allgemein
MHC-I Mangel	TAP-Mutationen	keine CD8-Zellen	Viren
MHC-II Mangel	MHC-II Gene nicht exprimiert	keine CD4-Zellen	allgemein
Wiskott-Aldrich-Syndrom	X-gekoppelt: Defekt im WASP- Gen	mangelhafte Antikörper gegen Polysaccharide	extrazelluläre Bakterien
X-gekoppelte Agammaglobulämie	Btk-Tyrosinkinase fehlt	keine B-Zellen	extrazelluläre Bakterien
X-gekoppeltes Hyper-IgM-Syndrom	defekter CD40-Ligand	kein Isotypwechsel	extrazelluläre Bakterien
Fehlfunktion der Phagozyten	verschiedene	keine Phagozytenfunktion	extrazelluläre Bakterien
Defekte im Komplementsystem	verschiedene	Verlust von Komplement-Komponenten	extrazelluläre Bakterien
Defekte der natürlichen Killerzellen (NK)	unbekannt	Verlust der NK-Funktion	Herpesviren
Ataxia teleangiectatica	PI-3-Kinase-Gen defekt	Geringe Zahl von T-Zellen	Atemwegs-Infektionen

**Definition**

**SCID** angeborene, quantitative und/oder qualitative Defekte im Abwehrsystem infolge von Störungen der Entwicklung bzw. Differenzierung immunkompetenter Zellen, insbesondere der Stammzellen im Knochenmark, die zur Insuffizienz der humoralen und zellvermittelten Immunität führen

**Opportunistische Infektion** In der Medizin ist ein Opportunist ein Erreger, der nur aufgrund einer besonderen Disposition des Wirts, wie etwa einer Immunschwäche, zu einer Krankheit führt.

**Autoimmunerkrankung** Das Immunsystem greift körpereigene Strukturen an.

**Epidemie** eine unübliche Häufung von einer bestimmten Krankheit innerhalb einer Population (Gruppe von Individuen) eines regional begrenzten Gebietes; beispielsweise ist ein gewisser Prozentsatz von Grippeerkrankungen in der Bevölkerung üblich. Wird der Grenzwert von etwa 10% überschritten, so spricht man von einer Epidemie; bis 10% von einer Endemie.

**Pandemie** länder- und kontinentübergreifende Epidemie

**Physisch** gr. körperlich

**1.2****Das Immunsystem unterscheidet zwischen körpereigen und körperfremd**

Unser Immunsystem besteht aus frei beweglichen Immunzellen, löslichen Serumbestandteilen und den lymphatischen Organen, die ein immunologisches Netzwerk im Organismus bilden.

Zu den Zellen des Immunsystems zählen insbesondere Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen, natürliche Killerzellen, B- und T-Zellen (Kap. 1.3). Diese Zellen werden auch als Effektorzellen bezeichnet, da sie im Zuge von mikrobiellen Infektionen Reaktionen einleiten (Effektorreaktionen), die zu einer Beseitigung der infektiösen Keime führen.

Damit die Zellen des Immunsystems pathogene Keime aufspüren können, müssen sie in der Lage sein, körperfremde Strukturen von körpereigenen Strukturen unterscheiden zu können. Dafür besitzen sie auf ihrer Zelloberfläche Rezeptoren, mit denen sie in der Lage sind, körperfremde Strukturen zu binden. Sie binden aber nicht an körpereigene Strukturen. Im allgemeinen Sprachgebrauch versteht man unter dem Binden von Immunzellen an körperfremde Strukturen auch die „Erkennung“ dieser Strukturen, obgleich die Immunzellen ja keine „Augen“ besitzen. Trotzdem ist dieser Vergleich durchaus zutreffend. Wir sehen einen Gegenstand, weil das von ihm reflektierte Licht auf Rezeptoren trifft, die auf der Zelloberfläche von Zellen unserer Netzhaut sitzen. Die Zellen geben die durch die Rezeptoren ausgelöste Erregung an Nervenzellen im Gehirn weiter, das die Signale weiter zu Bildern verarbeitet und entsprechende Reaktionen einleitet.

### 4.3

## B-Zell Aktivierung

B-Zellen werden durch T-Helfer-2 ( $T_H^2$ ) Zellen in lymphatischen Geweben aktiviert. Hier ist die Dichte von B-Zellen und T-Zellen am größten. Dadurch ist ebenfalls die Wahrscheinlichkeit am höchsten, dass eine antigenspezifische B-Zelle auf „ihre“ antigenspezifische  $T_H^2$  Zelle trifft und von dieser aktiviert wird. B-Zellen können nicht durch naive T-Zellen aktiviert werden.

Während B-Lymphozyten zwischen Blut und Lymphe patrouillieren, können sie über ihren B-Zell Rezeptor (BCR) Antigene binden. Diese werden zusammen mit dem Rezeptor in die Zelle aufgenommen. Dieser Vorgang wird als Rezeptor vermittelte Endozytose bezeichnet. Die Antigene gelangen dadurch in die sauren endosomalen-/lysosomalen Zellkompartimente. Hier werden die Antigene durch saure Proteasen zu Peptiden gespalten und mit Hilfe des MHC Klasse-II ähnlichen Proteins HLA-DM auf MHC Klasse-II Moleküle geladen. Die Peptid beladenen MHC-II Komplexe werden anschließend auf die Zelloberfläche transportiert. Trifft nun eine antigenspezifische  $T_H^2$  Zelle auf die B-Zelle, so kann die B-Zelle durch die  $T_H^2$  Zelle aktiviert werden.

**B-Zellen brauchen, ebenso wie T-Zellen, zwei Signale, um aktiviert zu werden.** Das erste Signal bekommen sie über die Bindung des T-Zell Rezeptors an ihren MHC-II/Peptid Komplex (Abb. 4.3). Das zweite, kostimulatorische Signal über die Bindung des CD40L (auf der  $T_H^2$  Zelle) an CD40. B-Zellen exprimieren konstitutiv das kostimulatorische Molekül CD40. Durch beide Signale stimuliert, beginnt die B-Zelle daraufhin sich zu teilen: Sie tritt in die klonale Expansion ein. Das kostimulatorische Signal (CD40L-CD40) führt auch dazu, dass die B-Zelle die Expression von B7 verstärkt. B-Zellen exprimieren als antigenpräsentierende Zellen das für T-Zellen kostimulatorische Molekül B7. Weiterhin wird die Expression von Interleukin-Rezeptoren (z.B. IL-4R) auf der B-Zelle induziert. Auf der anderen Seite schützt die  $T_H^2$  Zelle als Folge der CD40L-CD40 Interaktion Cytokine wie beispielsweise Interleukin-4 (IL-4) aus. IL-4 ist ein Wachstumsfaktor für B-Zellen und regt u.a. einen Klassenwechsel in Richtung IgE an. Am Ende der Expansionsphase entstehen Antikörper sezernierende Plasmazellen sowie B-Gedächtnis Zellen (*B memory cells*) (Abb. 4.3).

### Aktivierungsvorgänge im Lymphknoten

Dendritische Zellen (DC) nehmen in den peripheren Geweben (z.B. Haut) Antigene auf. Sie wandern anschließend aus den Geweben aus und in die umliegenden

#### Definition

**Antigenspezifische T-Zelle** Die T-Zelle trägt einen TCR, der spezifisch ein antigenes Peptid im Verbund mit dem körpereigenen MHC erkennt (bindet).

(regionalen) Lymphgefäße ein. Über die Lymphbahnen gelangen sie zu den regionalen Lymphknoten. Hier wandern sie durch Chemokine geleitet in die paracortikalen Bereiche des Lymphknotens, die ebenfalls naive T-Lymphozyten während ihrer Wanderung zwischen Blut und Lymphe passieren. In den paracortikalen Bereichen werden die dendritischen Zellen von den dortigen T-Lymphozyten „abgetastet“: Sie testen gewissermaßen, ob ihr T-Zell Rezeptor (TCR) spezifisch an die MHC/Peptidkomplexe bindet. Hat eine naive  $CD4^+$  T-Zelle „ihr“ Antigen im Verbund mit dem MHC-Molekül gebunden, wird sie durch die dendritische Zelle aktiviert. Daraufhin tritt sie in die klonale Expansion ein. Die proliferierenden T-Zellen schieben sich an den Rand der paracortikalen Region (vgl. Kap. 1.4.1); hier wandern nun aktivierte T-Zellen (T-Helfer Zellen) und B-Zellen aufeinander zu. Die aktivierten T-Zellen durchmustern die B-Zellen, ob sie ihnen „ihr“ Antigen im Verbund mit MHC-II präsentieren. Hat eine aktivierte  $CD4^+$  T-Zelle spezifisch an eine B-Zelle gebunden, so wird die B-Zelle durch sie aktiviert (Abb. 4.3); die B-Zelle tritt in die klonale Expansion ein, und es bildet sich ein Keimzentrum im Lymphfölikel des Lymphknotens. Die proliferierenden B-Zellen wandern in die Nähe zu fölikulär dendritischen Zellen (FDC), an denen sie affinitätsreifen. Aus den proliferierenden B-Zellen gehen neben B-Gedächtniszellen Plasmazellen hervor, die in die Markregion des Lymphknotens oder in das Knochenmark einwandern und von dort aus ihren Antikörper in die Blutbahn und Lymphe sezernieren. Ihre Lebensdauer beträgt etwa 10–30 Tage.

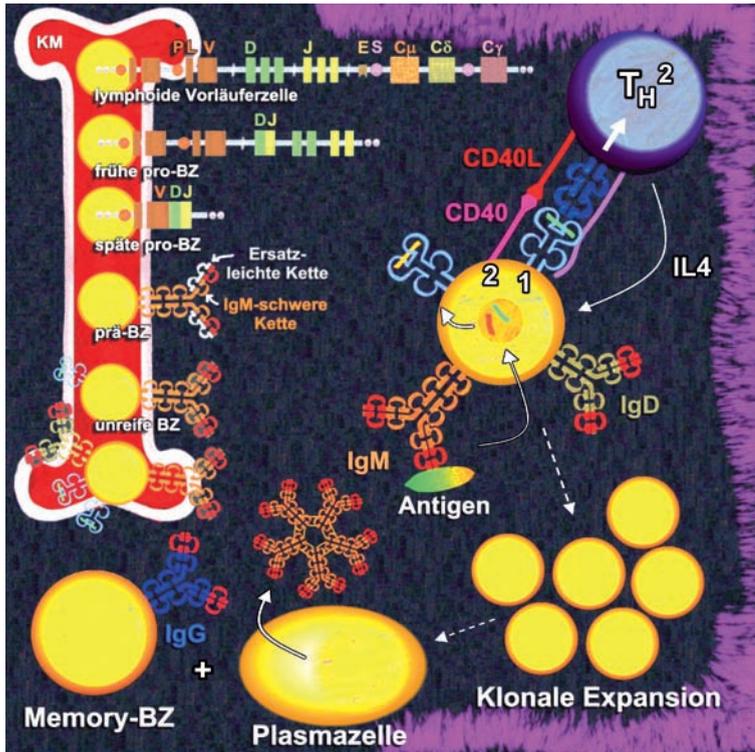
### **Aktivierung von B-Zellen durch T-Gedächtniszellen**

Werden naive T-Zellen durch dendritische Zellen aktiviert, treten sie in die klonale Expansion ein. Nach der Proliferationsphase entstehen aktivierte T-Zellen und Gedächtnis T-Zellen. Aktivierte T-Zellen besitzen den CD40L und können B-Zellen direkt aktivieren (vgl. B-Zell Aktivierung).

#### **Definition**

**Transport von Antigenen** Antigene, die von DCs aufgenommen wurden, werden in ihren sauren Kompartimenten durch Proteasen zu Peptiden abgebaut (prozessiert). Diese werden anschließend auf MHC Klasse-II Moleküle geladen und die MHC-II/Peptidkomplexe daraufhin auf die Zelloberfläche transportiert. Diese Komplexe haben auf der Zelloberfläche von antigenpräsentierenden Zellen eine Halbwertszeit von etwa drei Tagen. Auf diese Weise wird die Information über die aufgenommenen Antigene konserviert, und steht nun bereit, um von antigenspezifischen T-Zellen „gelesen“ zu werden. Ein „Transport von Antigenen“ durch DCs meint deshalb die „Konservierung“ der Antigeninformation in Form von prozessiertem und an MHC-I und -II gebundenem Antigen.

Der CD40L wird hingegen nicht auf der Zelloberfläche von T-Gedächtniszellen exprimiert. T-Gedächtniszellen brauchen bei einem zweiten Kontakt mit demselben Antigen aber trotzdem nicht von dendritischen Zellen aktiviert zu werden, da ihr Aktivierungspotential gegenüber naiven T-Zellen niedriger liegt. Sie



**Abb. 4.3** B-Zell Aktivierung. Nachdem eine B-Zelle das Knochenmark verlassen hat, patrouilliert sie zwischen Blut und Lymphe. Hier hat sie Gelegenheit, über ihren B-Zell Rezeptor Antigene aufzunehmen und im weiteren Verlauf Peptide dieser Antigene im Verbund mit MHC-II auf ihrer Zelloberfläche zu präsentieren. Trifft sie nun in lymphatischen Organen (z.B. Lymphknoten) auf eine aktivierte CD4<sup>+</sup> T-Zelle, die mit ihrem T-Zell Rezeptor spezifisch an den MHC-II/Peptid-Komplex bindet, so wird die B-Zelle durch die T-Zelle aktiviert. Hierfür benötigt die B-Zelle zwei Signale: das erste Signal bekommt sie über die Bindung des TCR an ihren MHC-II/Peptid Komplex; das zweite Signal ist ein kostimulatorisches Signal, das ihr die T-Zelle durch die Bindung des CD40L an CD40 gibt. Dieses Signal führt dazu, dass B7 auf der B-Zelle verstärkt exprimiert wird. Dadurch stellt die B-Zelle genügend B7 bereit, um Gedächtnis T-Zellen aktivieren zu können. Gedächtnis T-Zellen exprimieren keinen CD40L. Durch die Bindung von CD28 an B7 wird die Expression des CD40L in T-Gedächtniszellen erneut induziert. Nachdem die B-Zelle das kostimulatorische Signal (CD40L-CD40) erhalten hat, tritt sie in die klonale Expansion ein. Es entstehen Antikörper produzierende Plasmazellen und B-Gedächtniszellen. Auf der T-Zell Seite führt die Bindung des CD40L zu einer Produktion von Cytokinen, die zu einem Klassenwechsel beitragen können

# 6

## Toleranz, Transplantatabstoßung, Allergie, Autoimmunität, HIV und AIDS

Eine wesentliche Voraussetzung für die Funktionalität unseres Immunsystems ist die Fähigkeit, zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen unterscheiden zu können – eine Eigenschaft, die letztlich im Kontext von Transplantationen für Abstoßungsreaktionen verantwortlich ist.

Da unser Immunsystem aber „nicht weiß“, mit welchen antigenen Strukturen es einmal konfrontiert wird, haben sich im Laufe der Evolution Mechanismen herausgebildet, die ein sehr hohes Repertoire von unterschiedlichen B- und T-Zell Rezeptorspezifitäten, und damit spezifischen Erkennungsstrukturen, gewährleisten (Kap. 2.2.1, 2.3.1).

Aufgrund des zufälligen Repertoires von unterschiedlichen Rezeptorspezifitäten ist die Wahrscheinlichkeit sehr groß, dass auch solche Antikörper oder T-Zellen entstehen, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Tatsächlich kann es zu einer Schädigung von körpereigenen Strukturen durch das Immunsystem kommen. Die damit verbundenen Krankheiten werden als Autoimmunerkrankungen bezeichnet. Glücklicherweise sind Autoimmunerkrankungen die Ausnahme: dafür sorgen die Mechanismen der zentralen und peripheren Toleranz.

Selbstreaktive B- und T-Zellen werden während ihrer Reifung in den primären lymphatischen Organen (Knochenmark, Thymus) durch die Mechanismen der zentralen Toleranz ausgeschaltet. Daneben existieren aber auch Mechanismen, die in der Peripherie (außerhalb von Knochenmark und Thymus) potentiell autoreaktive T-Zellen unterdrücken und „Überreaktionen“ des Immunsystems im Verlauf von Infektionen regulieren. Zusammenfassend nennt man sie die Mechanismen der peripheren Toleranz.

Überreaktionen können aber auch gegen „harmlose“ Substanzen wie z.B. Pollen, das Gift von Insekten, chemische Substanzen wie Penicillin oder Metalle, entstehen, und geben Anlass zu Überempfindlichkeitserkrankungen bzw. Allergien.

### 6.1

#### Zentrale und periphere T-Zell Toleranz

Bei T-Zellen richtet sich die zentrale Toleranz gegen Thymozyten, die während ihrer Reifung im Thymus mit hoher Affinität an Selbstpeptide binden, die ihnen von dendritischen Zellen präsentiert werden. Binden Thymozyten mit hoher Af-

Zellen eine hohe Bindungsaffinität über ihren Rezeptor; die Bindungsaffinität war hingegen deutlich vermindert, wenn HEL löslich vorlag. Um beide Phänomene im Mäuseorganismus untersuchen zu können, wurde eine anti-HEL Ig-Rezeptor transgene Maus mit einer HEL transgenen Maus gepaart, die HEL als Selbstantigen entweder löslich oder zellgebunden exprimiert. Die Nachkommen zeigten, dass im Falle des zellgebundenen HEL, die unreifen B-Zellen im Knochenmark deletiert wurden. Hingegen verließen bei denjenigen Mäusen die B-Zellen das Knochenmark, die HEL in löslicher Form exprimierten. Die B-Zellen dieser Tiere besaßen aber nur noch wenige Ig-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche und konnten in der Peripherie nicht mehr gegen HEL aktiviert werden (Abb. 6.3).

### ***B-Zell Toleranz in der Peripherie***

**Binden autoreaktive B-Zellen in der Peripherie an ein Selbstantigen und bekommen keine Aktivierungshilfe (kostimulatorische Signale) durch CD4<sup>+</sup> T-Zellen, so werden sie anerg (funktionell inaktiv). Sie sind im anergen Zustand nicht mehr in der Lage, gegen ihr Antigen zu reagieren.**

Treffen anerge B-Zellen auf eine antigenspezifische CD4<sup>+</sup> T-Zelle, so können sie durch die T-Zelle Fas abhängig in die Apoptose geführt werden. Bei Mäusen, die Mutationen in Fas oder FasL tragen, funktioniert dieser Weg nicht mehr. Vermutlich wird die Entstehung von Autoimmunerkrankungen durch eine fehlerhafte Fas-FasL Signalgebung begünstigt. Zusätzlich verlieren anerge B-Zellen die Fähigkeit, in Lymphfollikel einzuwandern, da sie die Expression des Chemokinrezeptors CXCR5 stark reduziert haben (Abb. 6.1).

Vermutlich werden viele Autoimmunerkrankungen durch Autoantikörper vermittelt, deren Entstehung auf eine Fehlregulation während der B-Zell Aktivierung zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhang erschien ein gängiges Prinzip für die Aktivierung autoreaktiver B-Zellen über die Hilfe durch autoreaktive T-Helferzellen zu führen. In Mausmodellen konnte entsprechend die Koexistenz von autoreaktiven B- und T-Zellen nachgewiesen werden. Diese ist aber für sich betrachtet nicht ausreichend, um zum Ausbruch einer Autoimmunkrankheit zu führen. Durch Arbeiten der letzten Jahre wurde deutlich, dass hierfür Ereignisse eintreten müssen, die zu einem Versagen der Toleranzmechanismen führen. Hierbei spielen Regulationsmechanismen eine wichtige Rolle, die über regulatorische T-Zellen ausgeübt werden. In diesem Kontext gewinnen aber auch Toll-like Rezeptor vermittelte Aktivierungsmechanismen von dendritischen Zellen sowie B-Zellen zunehmend an Bedeutung (Kap. 6.5).

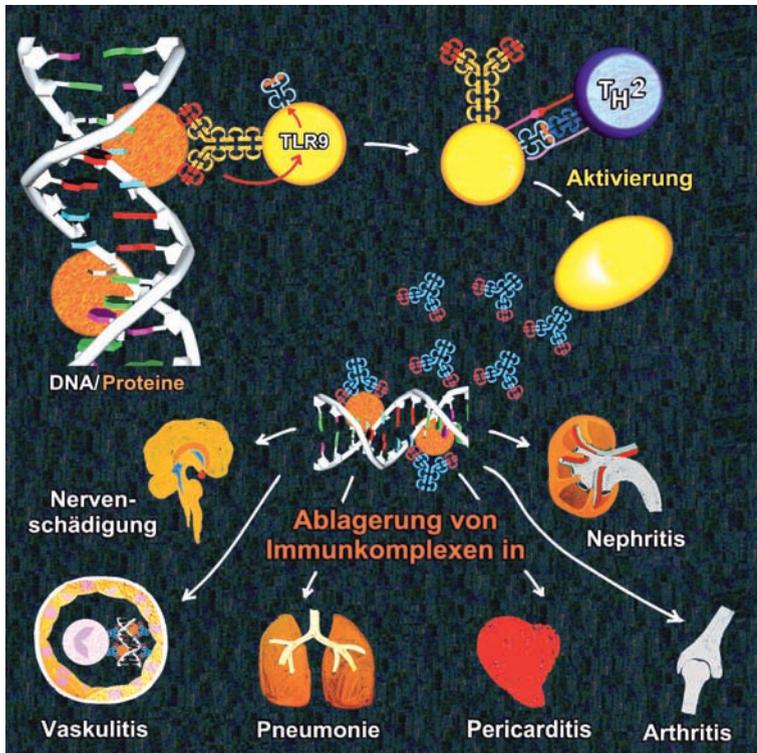
## **6.3 Transplantatabstoßung**

In einer mittelalterlichen Legende des Jakob von Voragine ist ein Wunderbericht nachzulesen. In diesem Bericht wird von der Verpflanzung eines Mohrenbeines auf einen weißhäutigen Menschen durch die Ärzte Kosmas und Damian berichtet.

Von dieser Geschichte wird gerne im Kontext der „ersten Transplantation“ berichtet. Diese Legende hat ein gutes Ende; doch eine tatsächlich durchgeführte, vergleichbare Transplantation würde zu einer Abstoßung des Transplantates führen. Warum aber wird mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Transplantat eines Menschen auf einen anderen Menschen abgestoßen? **Die Transplantatabstoßung ist eine immunologische Reaktion, die hauptsächlich von T-Zellen vermittelt wird.** Das Ziel der immunologischen Abwehrreaktion konnte durch eine Reihe von Transplantationsexperimenten im Mausmodell identifiziert werden (Kap. 2.4). Durch Hauttransplantationen an congenen Mausstämmen wurde deutlich, dass die Ursache der Abstoßungsreaktionen auf einen bestimmten Genbereich von Chromosom 17 zurückzuführen war, der daraufhin als Gewebeverträglichkeitslocus (*histocompatibility* oder H2-Lokus) bezeichnet wurde. Beim Menschen liegt dieser Bereich auf Chromosom 6 und wird Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (*major-histocompatibility complex*) oder kurz MHC, genannt. In diesem Kontext wird oft anstelle des H2-Lokus der Maus auch vom MHC der Maus gesprochen. Die hauptsächlich für die Transplantatabstoßung verantwortlichen Gene innerhalb der MHC Region sind die hochpolymorphen MHC-I und MHC-II Gene, bzw. ihre Genprodukte, die MHC-I und MHC-II Moleküle (Kap. 2.4.2). Jeder Mensch (mit Ausnahme von eineigen Zwillingen) unterscheidet sich in diesen Genen. Die Funktion der MHC-I und -II Moleküle liegt darin, antigene Peptide zu binden und über antigenpräsentierende Zellen dem Immunsystem (T-Zellen) kenntlich zu machen. Indem jeder Mensch seine individuelle Ausstattung von MHC-I und -II Molekülen besitzt, wird bei jedem Menschen ein individuelles Spektrum von Peptiden präsentiert. Als Folge davon werden bei Infektionen mit den gleichen Erregern bei jedem Menschen unterschiedliche T-Zellklone aktiviert. Aus diesem Grund trägt der MHC Polymorphismus dazu bei, dass es in Zeiten von immunologischen Katastrophen (Epidemien, Pandemien) mit hoher Wahrscheinlichkeit Individuen geben wird, die diese Katastrophen überstehen. Im Kontext von Transplantationen bedeutet es aber, dass Spender und Empfänger in ihren MHC-I und -II Genen weitestgehend übereinstimmen sollten, um Abstoßungsreaktionen vorzubeugen. Da eine absolute Übereinstimmung in den seltensten Fällen gegeben ist, sind häufig nach Transplantationen immunsuppressive Medikamente wie beispielsweise Cyclosporin notwendig, um eine vorzeitige Abstoßung des Transplantates zu verhindern. **Insgesamt werden drei unterschiedliche Mechanismen der Transplantatabstoßung unterschieden: die MHC-I und -II gebundene akute Transplantatabstoßung, die langsame Abstoßungsreaktionen aufgrund von Nebengewebeverträglichkeitsantigenen (*minor histocompatibility antigens*), sowie die hyperakute Transplantatabstoßung.**

**Definition**

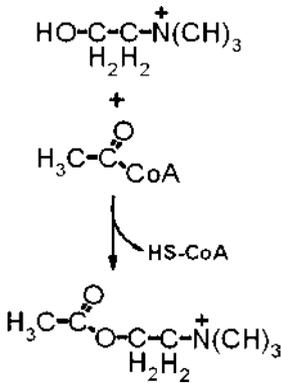
**Cyclosporin A** Dieser Stoff verhindert die Ausschüttung von inflammatorischen Cytokinen (u.a. IL2) durch T-Zellen. Dadurch wird die T-Zell Aktivierung gehemmt. Cyclosporin A wird aus Schlauchpilzen gewonnen.



**Abb. 6.12** Systemischer Lupus erythematoses (SLE). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass diese Autoimmunerkrankung hauptsächlich von autoreaktiven  $T_H^2$ -Zellen abhängt, die gegen DNA Bestandteile gerichtet sind. Solche autoreaktiven  $T_H^2$ -Zellen sind in der Lage, autoreaktive B-Zellen zu aktivieren, die ebenfalls gegen DNA Bestandteile gerichtet sind. Die autoreaktiven B-Zellen durchlaufen nach ihrer Aktivierung einen Klassenwechsel und produzieren in großen Mengen Autoantikörper. Werden DNA Bestandteile durch absterbende Zellen (z.B. in der Haut unter dem Einfluss von UV-Licht) freigesetzt, so können die Autoantikörper binden. Es kommt zur Bildung von großen Mengen an Immunkomplexen. Diese werden teilweise in den Blutgefäßen der betroffenen Organe abgelagert und führen dort zu Entzündungsreaktionen. Im Kontext von Toll-like Rezeptoren (TLRs) gibt es im Mausmodell erste Hinweise, dass TLR9 einen Einfluss auf die Aktivierung autoreaktiver B-Zellen besitzt

### ***Myasthenia gravis***

Die Myasthenie ist eine Muskelschwäche. Ursache dieser Autoimmunerkrankung sind Autoantikörper, die gegen den Acetylcholinrezeptor gerichtet sind. Der Acetylcholinrezeptor befindet sich auf Muskelzellen im Bereich der motorischen Endplatte. Die Autoantikörper führen zu einer gestörten Signalweitergabe von Nervenzelle an Muskelzelle. Dadurch kann die Kontraktionsfähigkeit des Muskels gehemmt werden. Lähmungserscheinungen können die Folge sein (Abb. 6.14).



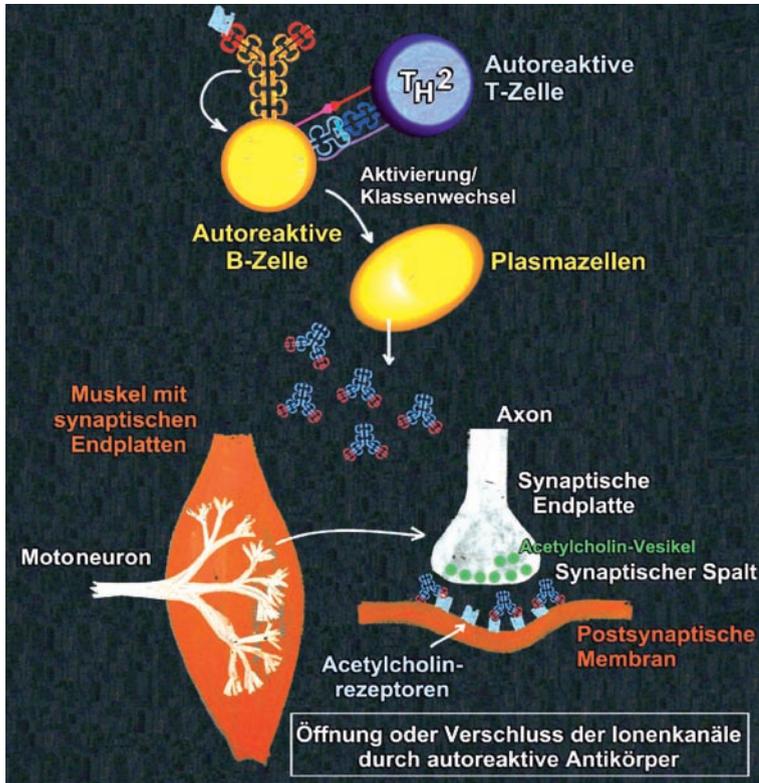
**Abb. 6.13** Acetylcholin-Synthese. Acetylcholin wird in der Zelle aus Cholin und Acetyl-Coenzym-A (Acetyl-CoA) gebildet. Diese Reaktion wird durch die Acetylcholin-Synthase katalysiert

Die motorische oder neuromuskuläre Endplatte ist der Ort, an dem die Erregungsübertragung von einer Nervenzelle auf die Muskelzelle stattfindet. Hier endet die Nervenzelle mit einem mikroskopisch sichtbaren Synapsenendköpfchen. Es enthält Acetylcholin (Abb. 6.13), das in Vesikeln gespeichert vorliegt.

Zwischen dem Endköpfchen und der Muskelzelle befindet sich ein etwa 50 nm breiter Spalt, der als synaptischer Spalt bezeichnet wird. Gegenüber der synaptischen Endplatte, getrennt durch den synaptischen Spalt, befindet sich die postsynaptische Membran der Muskelzelle. Hier sitzen die Acetylcholinrezeptoren. Durch einen elektrischen Impuls werden die Speichervesikel der Endköpfe in den synaptischen Spalt entleert. Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt und bindet an die Acetylcholinrezeptoren der postsynaptischen Membran. Die Bindung führt zu einer Öffnung von Ionenkanälen und dadurch bedingt zur Depolarisierung der Muskelmembran. Durch die Depolarisation werden spannungsabhängige  $\text{Ca}^{2+}$  Kanäle geöffnet und es kommt zu einem  $\text{Ca}^{2+}$  Einstrom in die Muskelzelle. In Folge dieser Ereignisse werden  $\text{Ca}^{2+}$  Kanäle in der sarkoplasmatischen Membran des sarkoplasmatischen Retikulums (eine Sonderform des endoplasmatischen Retikulums in Muskelzellen) geöffnet, und weitere  $\text{Ca}^{2+}$  Ionen strömen in das Zytosol. Die hohe  $\text{Ca}^{2+}$  Konzentration im Zytosol ist eine wichtige Voraussetzung für die Muskelkontraktion. Je nach Autoantikörpern kann die Bindung der Antikörper an die Acetylcholinrezeptoren eine unterschiedliche Wirkung zeigen.

Die Ionenkanäle können trotz Anwesenheit von Acetylcholin geschlossen bleiben; die Antikörper können aber auch die Ionenkanäle lange Zeit geöffnet halten. Bleiben die Ionenkanäle geschlossen, so kann die zytosolische  $\text{Ca}^{2+}$  Konzentration nicht ansteigen; eine Muskelkontraktion kommt nicht zustande. Umgekehrt kann sich der Muskel nicht mehr richtig entspannen, weil sich die Muskelfilamente (Aktin und Myosin) nicht mehr voneinander lösen können; eine Muskelkontraktion ist ebenfalls nicht mehr möglich.

Myasthenia Patienten besitzen häufig hängende Augenlider, oder sie können die Augenlider nicht mehr richtig schließen. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Schwere und Verlauf der Krankheit sind oft von Patient zu Patient unterschiedlich.



**Abb. 6.14** Myasthenia gravis. Damit es zur Bildung von Acetylcholinrezeptor spezifischen Antikörpern kommen kann, müssen autoreaktive B-Zellen vermutlich durch autoreaktive  $T_H^2$ -Zellen aktiviert werden. Eine Beteiligung von TLRs bei der Aktivierung und/oder Klassenwechsel ist ähnlich wie beim SLE denkbar. Die produzierten Autoantikörper binden an den Acetylcholinrezeptor auf der postsynaptischen Membran. Das führt entweder dazu, dass Ionenkanäle trotz Anwesenheit von Acetylcholin verschlossen bleiben, oder auf Dauer geöffnet werden. In beiden Fällen kommt die Muskelkontraktion zum Erliegen

#### Definition

**Acetylcholinrezeptoren** Es gibt zwei Sorten von Acetylcholinrezeptoren, die aufgrund ihrer – durch Nicotin und Muscarin verursachten – pharmakologischen Wirkung unterschieden werden können: Der nicotinsche Acetylcholinrezeptor ist ein kationenspezifischer Kanal in postsynaptischen Membranen. Er wird hier allgemein als Acetylcholinrezeptor bezeichnet. Der muscarinische Rezeptor ist ein Transmembranprotein, das die Membran siebenmal durchspannt. Die Signalweiterleitung erfolgt hier durch die Aktivierung eines G-Proteins, das mit dem Rezeptor assoziiert vorliegt. Ähnlich aufgebaute Rezeptoren sind der  $\beta$ -adrenerge Rezeptor und Rhodopsin.