Alfons Meyer

Grundlagen der Immunologie

Eine kurzweilige Einführung

Was oft übersehen wird: Das Immunsystem gehört mit einer Masse von zwei bis drei Kilogramm zu den großen Organen des menschlichen Organismus, denn Immunzellen und lymphatisches Gewebe sind im gesamten Körper verteilt. Neben seiner Komplexität besitzt das Immunsystem eine beeindruckende Dynamik hinsichtlich Zellteilung und Zelltod, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen. Veränderungen durch Differenzierung ist hier die Regel, nicht die Ausnahme. Meiner Meinung nach ist das Immunsystem das wichtigste Organ zur Integrität, Individualität und Gesunderhaltung des Organismus. Das Immunorgan gliedert sich in zwei Hauptfunktionsgruppen: Das angeborene und das adaptive Immunsystem.

Die Zellen des angeborenen (unspezifischen) Immunsystems

Die Zellen des angeborenen Immunsystems sind u. a. die Makrophagen resp. Monozyten. In den Geweben haben sie geringfügig unterschiedliche Eigenschaften. Da sich die Makrophagen in allen Geweben befinden, gehören sie meistens zu den ersten, die eingedrungene Infektionserreger erkennen und phagozytieren. Gleichzeitig werden von ihnen die Zellen des Organismus gewarnt und durch die Sekretion von Zytokinen, den Botenstoffen des Immunsystems, die Kaskade der spezifischen Abwehr in Gang gesetzt.

Weiterhin gehören zu den Zellen des angeborenen Immunsystems die polymorphkernigen Granulozyten. Die neutrophilen, basophilen und eosinophilen Granulozyten sind selten im Gewebe anzutreffen, sie befinden sich im peripheren Blut. Bei Infektionen werden sie vermehrt im Knochenmark gebildet und dann in größerer Anzahl zum Entzündungsherd gebracht, um ihre spezifischen Aufgaben zu erfüllen.

Weiterhin findet man nur im Gewebe (besonders in der Haut und in den Schleimhäuten) die Mastzellen. Sofern sie Infektionserreger erkennen oder spezielle Aktivierungsreize (z. B. IgE) erhalten, setzen sie in Sekundenschnelle toxische Inhaltsstoffe frei. Durch Zytokin-Sekretionen sind die Mastzellen auch in der Lage, weitere Zellen anzulocken und Entzüngungsreaktionen zu erwirken.

Die interdigitierenden dendritischen Zellen, kurz dendritische Zellen (dendritic cells, DCs) genannt, wandern als unreife Zellen aus dem Blut in die Gewebe ein und bilden dort zahlreiche zarte Verästelungen aus. Als Langerhans-Zellen flechten sie in der Haut mit ihren Fortsätzen ein dichtes Netz. Erfolgt eine Aktivierung durch Infektionserreger, hören diese Zellen auf zu pinozytieren und wandern mit dem Lymphstrom in die Lymphknoten und präsentieren den Lymphozyten diejenigen Antigene, die sie soeben im Gewebe aufgenommen haben. Eine andere Form sind die follikulären dendritischen Zellen (follicular dendritic cells, FDCs). Sie bilden ein Netzwerk in den B-Zell-Follikeln der sekundären lymphatischen Organe. Sie sind darauf spezialisiert, antigene Substanzen, die sie mit dem Lymphstrom erreichen, aufzunehmen und den B-Lymphozyten zu präsentieren.

Die Natürlichen Killer-(NK-) Zellen sind Lymphozyten, welche darauf spezialisiert sind, infizierte Zellen, Tumorzellen und durch Antikörper „markierte“ Zellen zu vernichten.

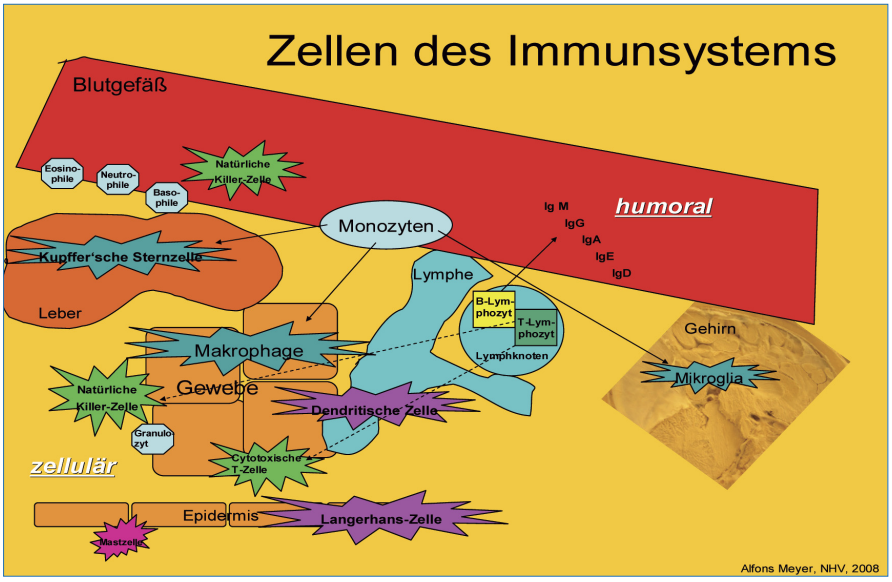

Abb. 1: Die Zellen des angeborenen (unspezifischen) Immunsystems

Die Zellen des adaptiven (erworbenen, spezifischen) Immunsystems

Die Zellen des adaptiven Immunsystems sind Lymphozyten mit einem großen, fast runden Kern und einem schmalen Zytoplasmasaum. Es werden B-Lymphozyten und T-Lymphozyten unterschieden. Diese Zellen zeichnen sich durch klonal verteilte Rezeptoren für Antigene aus. Ein Klon ist die aus einer Zelle hervorgegangene Nachkommenschaft. Das bedeutet, dass sich die Antigenrezeptoren individueller B- und T-Lymphozyten voneinander unterscheiden. Die klonal verteilten Antigenrezeptoren bilden die molekulare Grundlage der außerordentlichen Unterscheidungsfähigkeit des adaptiven Immunsystems. Die Zellen des adaptiven Immunsystems sind die B-Lymphozyten und T-Lymphozyten. Die B-Lymphozyten reifen beim Menschen im Knochenmark (bone marrow) heran. Die Antigenrezeptoren heißen B-Zell-Rezeptoren. Es sind membranverankerte Immunglobuline oder Antikörper. Wenn B-Lymphozyten aktiviert werden, differenzieren sie sich zu Plasmazellen, die darauf spezialisiert sind, große Mengen Immunglobuline zu synthetisieren und in löslicher Form zu sezernieren. Eine Plasmazelle kann bis zu 2000 Antikörpermolekülen pro Sekunde produzieren. Die T-Lymphozyten werden aus dem Knochenmark ausgeschleust und im Thymus zu T-Helfer-Zellen und zytotoxische T-Lymphozyten (CTLs) geprägt. Ihre Antigene erkennen die T-Lymphozyten durch klonal verteilte T-Zell-Rezeptoren (TCRs).

T-Helfer-Zellen entscheiden die Immunantwort.

Der nachfolgende Artikel ist mit freundlicher Genehmigung entnommen aus CO·MED Ausgabe 10/08. Fordern Sie Ihr Probeheft an! Tel.: 0 61 46 - 90 74 - 0 • Fax: 0 61 46 - 90 74-44 • www.comedverlag.de

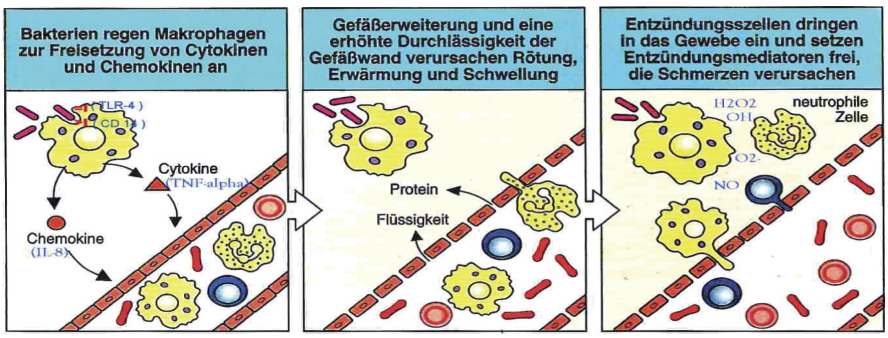

Abb. 2: Entzündungsreaktionen im Gewebe

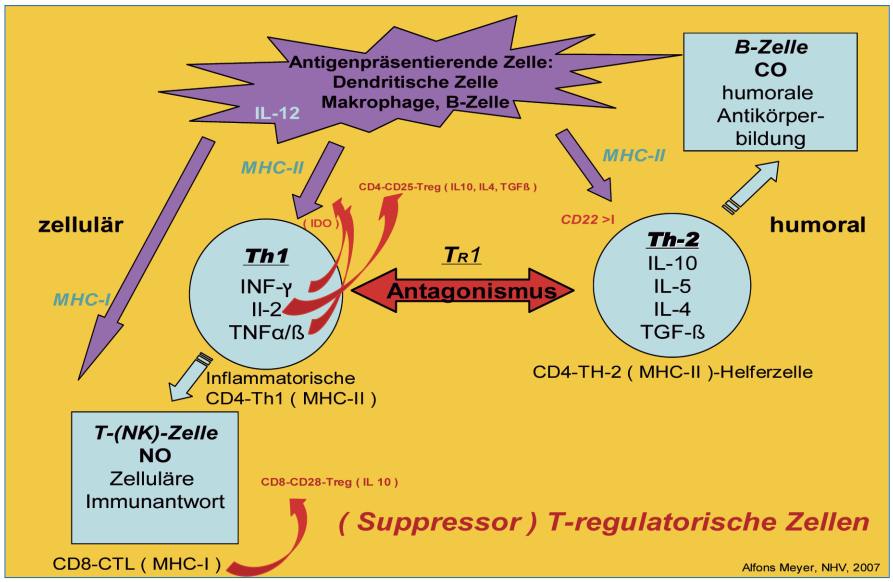

Abb. 3: Die Zellen des erworbenen (adaptiven, spezifischen) Immunsystems

Sie können z. B. B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion anregen und den Makrophagen helfen, aufgenommene Mikroorganismen abzutöten. Regulatorische T-Helfer-Zellen (Treg) wirken entgegengesetzt und supprimieren die Immunantwort. Sie haben die lebenswichtige Funktion, den Organismus selbst vor Angriffen des Immunsystems zu schützen, sowie die Immunreaktionen und damit den Schaden durch aggressive Effektormechanismen des Immunsystems zu begrenzen. Die CTLs sind darauf spezialisiert, infizierte Zellen abzutöten.

Das angeborene und erworbene immunregulatorische Netzwerk der Antigenpräsentation

Die Zellen der unspezifischen Abwehr sind essentiell für die Funktion der T-Helfer-Zellen. Die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen (APC), wie Makrophagen, dendritische Zellen und antigenpräsentierende B-Zellen sind ein erster notwendiger Schritt zur Auslösung einer adaptiven Immunantwort. T-Lymphozyten sind erforderlich für die Kontrolle intrazellulärer Krankheitserreger und die Aktivierung von B-Lymphozyten gegen die meisten Antigene. Dabei erkennen T-Lymphozyten Fremd-Antigene an Peptidfragmenten, die an Proteine des Haupthistokompatibilitäts-Komplexes (MHC) gebunden sind. Durch das angeborene Komplementsystem werden Krankheitserreger auch humoral mittels Proteasen opsonisiert, um sie für die Zerstörung durch Phagozyten zu markieren und auf diese Art und Weise das Immunsystem zu unterstützen, zu „komplementieren". Monozyten sind stets im Gewebe vorhanden und werden in der Entzündungsreaktion zu phagozytierenden Makrophagen umgewandelt. Die Reaktion vom Makrophagen auf bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) ist abhängig von der Bindung des CD14 (LPS-Rezeptorkomplex) an den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4), welcher anschließend die Produktion von entzündungsfördernden Cytokinen und Chemokinen, sowie die Expression co-stimulierender Moleküle bewirkt.

Chemokine locken weitere Abwehrzellen zum Infektionsherd. Neutrophile Granulozyten werden u. a. durch Interleukin-8 (IL-8) und Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF-α) aktiviert. Sie durchqueren als erste die Blutgefäßwände und dringen ins Entzündungsgebiet ein. Hier erzeugen sie über den „respiratory burst" Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid (NO) als Waffe gegen Eindringlinge. Um Wasserstoffperoxid und Superoxid-Anionen bereit zu stellen, besitzen sie NADPH (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat)-Oxidasen in ihren Lysosomen. Abgestorbene neutrophile Granulozyten mit phagozytierten Erregerresten bilden dementsprechend den Hauptbestandteil des Eiters. Damit sich die Entzündung nicht ausbreitet, wird von aktivierten Makrophagen TNF-α lokal freigesetzt, was zur Blutgerinnung in umgebenen Blutgefäßen führt. Kommt es jedoch zur systemischen Freisetzung von TNF-α in Folge einer Sepsis, so entwickelt sich eine Verbrauchskoagulopathie mit Multiorganversagen. Die von den Phagozyten freigesetzten Cytokine (IL-1, IL-6) aktivieren die Akute-Phasen-Proteine, wie C-reaktives Protein (CRP). In Folge steigt die Körpertemperatur an. Gleichzeitig wird neben der angeborenen unspezifischen Immunreaktion auch die spezifische eingeleitet, indem einige Makrophagen und vorwiegend dendritische Zellen im Entzündungsbereich Erreger und deren Antigene aufnehmen und zu den regionalen Lymphknoten transportieren, um sie dort den T-Lymphozyten zu präsentieren. Diese veranlassen daraufhin die Ausschüttung von Interleukinen zur adaptiven Immunantwort. Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) werden u. a. durch freigesetztes Interferon-γ (IFN-γ) und Cytokine (Interleukin-12) aktiviert. Gleichzeitig verstärken IFN-γ und IL-12 die Expression von MHC-I Molekülen auf körpereigenen T-Zellen zum Schutz vor einem Angriff aktivierter NK-Zellen, sowie die Expression von viralen Peptidfragmenten im Komplex mit MHC-I auf infizierten Zellen, um zytotoxische T-Lymphozyten (CD8-CTL) anzuregen.

Gleichzeitig verhindern andere T-Zellen durch unmittelbare Gegenregulationen eine Überreaktion der Abwehrfunktionen. Solche T-regulatorische Zellen (Treg) sezernieren beispielsweise bei Überstimulation von IL-2, als CD4-CD25-Treg markiert, IL-10, IL-4 und TGF-β und bei Überexpression von CD8-CTL, als CD8-CD28-Treg, IL-10 im Sinne einer Suppression. TR-I-Zellen verhindern bereits bei der Bildung von Th1- bzw. Th2- Zellen jeweils eine unkontrollierte Überexpression.

Die besondere Rolle der NK-Zellen

NK-Zellen erkennen Fremdantigene auch ohne MHC-Markierung, was sie so bedeutend im Kampf gegen Karzinom-Zellen macht, denn NK-Zellen greifen insbesondere Zellen an, die eine verzögerte bis keine MHC-I-Expression an der Zelloberfläche präsentieren. Krebszellen bilden IL-10, TGF-β und PGE-2, um die Th1-Zellen auf zellulärer Ebene zu schwächen. Erhöhte PGE-2-Spiegel unterdrücken das Immunsystem und insbesondere die NK-Aktivität[1]. Darüber hinaus fördert PGE-2 die Neoangiogenese. Ähnliche immunologische Verhältnisse finden sich in der Schwangerschaft. Auch hier sind GM-CSF (Granulozyten / Monozyten-Kolonie stimulierender Faktor) sowie IL-4 und IL-10 zur Unterdrückung der Th1-Reaktionen

[1] Biesalski, Ernährungsmedizin, 323

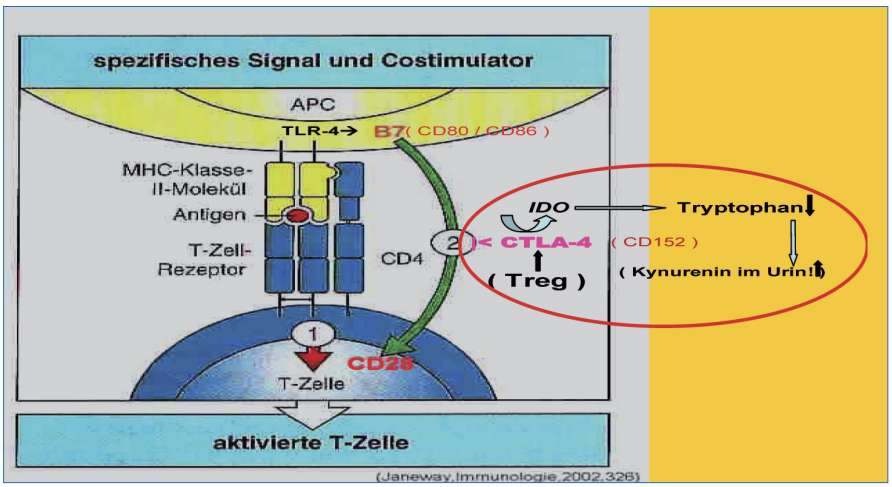

Abb. 4: APC (Antigenpräsentierende Zellen) aktivieren über an MHC-II-Moleküle gebundene Peptidfragmente die T-Lymphotzyten und damit eine spezifische Immunantwort.

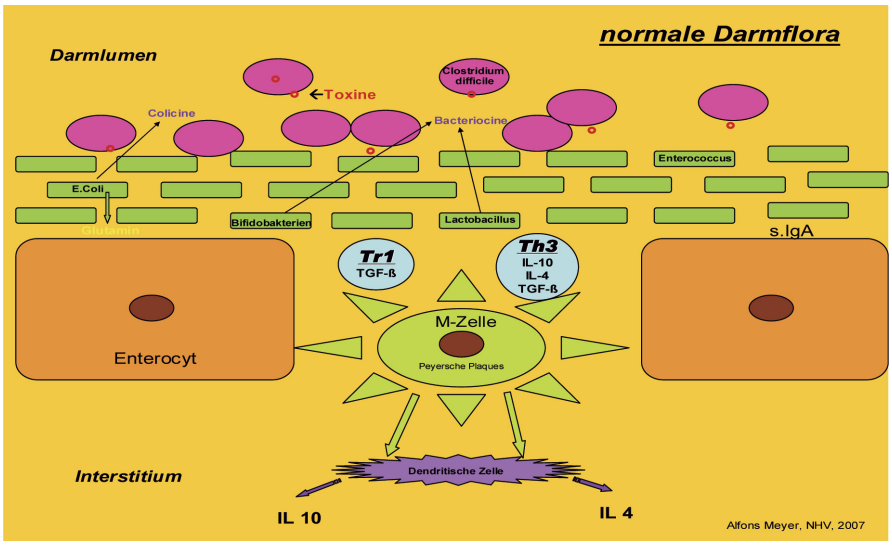

Abb. 5: Abb. 5: Th3-Zellen und Tr1-Zellen fördern eine Antigen-Toleranz gegenüber Darmbakterien, weiterhin wird eine Autoimmunreaktion verhindert.

erhöht, allerdings zum Schutz des Feten! Außerdem exprimiert die Placenta, um einem Angriff mütterlicher CTLs und NK-Zellen zu entgehen, NK-Zell-hemmende Rezeptorproteine (KIR) p58 und p70 im Übermaß. Zum weiteren Schutz vor mütterlichen T-Zell-Angriffen finden wir in der Plazenta erhöhte Spiegel des Enzyms Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO), das wiederum die Aminosäure Tryptophan abbaut, welches für die Proliferation der T-Zellen notwendig ist[2]. Tryptophan ist außerdem Ausgangssubstanz für die Serotonin-Synthese im ZNS und im Darm (neuro-immunologische Reaktion). Vitamin C aktiviert in hoher Konzentration IFN-γ und blockiert TNF-α, sowie IL1 β[3].

IFN-γ und IL-12 erhöhen die NK-Zell-Aktivität bis zu 100-fach[4]. Aktivierte CTLs töten selektiv Zielzellen, die virale oder andere intrazellulär cytoplasmatische Antigene (Chlamydien, Listerien, Borrelien) im Komplex mit MHC-I an ihrer Oberfläche exprimieren.

Zum Abtöten krankmachender Bakterien werden von APC inf1ammatorische CD4-Th1Zellen zur zellulären Immunantwort aktiviert, die auf MHC-II reagieren. Die extrazelluläre humorale Immunantwort wird von CD4-Th2-Helferzellen ausgelöst, die B-Lymphozyten zur spezifischen Antikörperbildung anregen. Reife B-Zellen tragen an ihrer Oberfläche Immunglobulinmoleküle (IgM, IgD, IgA, IgG, IgE) als Antigenrezeptoren und sezernieren nach ihrer Aktivierung Immunglobuline als lösliche Antikörper, die eine Bekämpfung von Krankheitserregern in den extrazellulären Bereichen des Körpers ermöglichen.

> T-Lymphozyten sind somit sowohl für die humorale, als auch für die zelluläre Immunantwort von entscheidender Bedeutung[5].

Th1-Zellen regen über die Produktion von INF-gamma, IL-12 und IL-2 die zelluläre Immunantwort an, die Th2-Zellen über IL-10, Il-5, Il-4 und TGF-β die humorale, extrazelluläre.

Die von Th1 und Th2 sezernierten Cytokine hemmen sich gegenseitig[6].

Daher wäre eine Impfung während einer Infektion mit möglicherweise verheerenden Folgen assoziiert und ist daher streng kontraindiziert! Um ein Überschießen der Immunreaktion zu verhindern, blockieren inhibitorische Transmembranproteine, wie CD22 bei B-Zellen und CTLA-4 bei T-Zellen die Signalgebung bereits während der Antigenpräsentation im Lymphknoten. CTLA-4 ähnelt dem costimulierenden Molekül CD28 und bremst so die Signalgebung der APC an die T-Zelle. Gleichzeitig aktiviert CTLA-4 in der APC die Expression von IDO, was den Abbau von Tryptophan zur Folge hat.

Killerhemmende Rezeptorproteine (KIR) schützen körpereigene Zellen unter anderem vor

[2] Janeway 570 ff

[3] Hartel, 2004

[4] Janeway, s.87

[5] Janeway, s.35

[6] Janeway,S.422

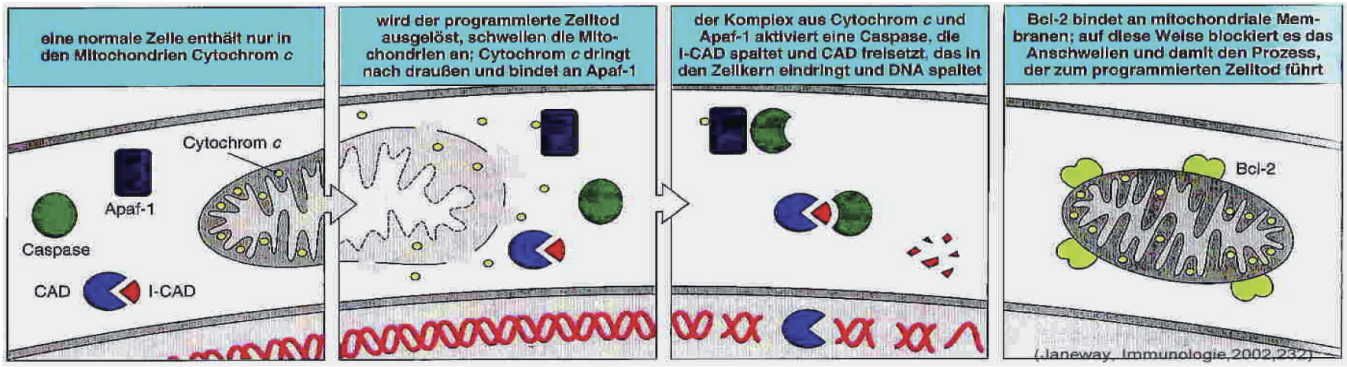

Abb. 6: Der programmierte Zelltod kann durch das Onkogen Bcl-2 blockiert werden.

Alfons Meyer

ist Facharzt für Allgemeinmedizin, Naturheilverfahren und Akupunktur mit den Schwerpunkten biologische Krebsmedizin und Orthomolekularmedizin (Vitamintherapie).

Kontakt:
Kaiser-Friedrich-Ring 77
D-65185 Wiesbaden
Tel.: 0611 / 2055280,
Fax: 0611 / 2055281

dem Angriff der NK-Zellen. Th3-Zellen des Darmes sezernieren ähnlich den Th2-Zellen IL-4, IL-10 und TGF-ß zur mäßigen Hemmung der Th1-Zellen, um eine Antigen-Toleranz gegenüber Darmbakterien zu erreichen. Infolge wird sekretorisches IgA als Schleimhaut assoziierter Antikörper gebildet. Daher reagiert das Immunsystem der Schleimhaut ohne Entzündungsreiz auf Fremdantigene tolerant. Zudem verhindern T-regulatorischen Zellen (Treg-Zellen) vor Ort eine Überreaktion von Th1-Zellen und beugen Autoimmunerkrankungen vor. Dendritische Zellen exprimieren in Peyerschen Plaques IL-10 und IL-4, während sie in peripheren Lymphknoten INF-gamma und IL-12 synthetisieren.

Um die Homöostase der Lymphozytenpopulation zu erhalten, werden nach einer durchgemachten Infektion die nicht mehr benötigten aktivierten Effektor-T-Zellen durch Wechselwirkung mit dem Fas-Liganten zur Apoptose veranlasst. Der programmierte Zelltod kann durch das Onkogen Bcl-2 blockiert werden. Bcl-2 verhindert das bei der Apoptose induzierte Anschwellen und somit das Austreten des Cytochrom c aus den Mitochondrien. Erst das Freisetzen von Cytochrom c aus den Mitochondrien der Zelle löst die Apoptose aus, weswegen Karzinomzellen unsterblich werden, da sie kaum Mitochondrien besitzen und zudem ihre Hämoxigenase zum Abbau des Cytochrom c stark exprimiert ist.

Literaturhinweise

1. Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, Immunologie, Spektrum-Verlag, 2002
2. Georg A. Holländer, Immunologie, Urban & Fischer-Verlag 2006
3. Biesalski, Ernährungsmedizin, Thieme-Verlag, 1999
4. Claudius Christopher Rauscher, Immunologische Behandlungsmethoden, Haug-Verlag,1996
5. Kremer, Heinrich, Die stille Revolution der Krebs- und AIDS-Medizin,Ehlers Verlag,2004
6. Berg, Tymoczko, Stryer, Biochemie, Spektrum Verlag, 2003
7. Vorlesungsskript Immunologie und Infektiologie Uniklinik Düsseldorf 2007
8. Beyer, Peters, Mikrobiologische Therapie, Forum Medizin-Verlag 2003