

Das Immunsystem – eine Einführung

T-Zellen sind wichtige Akteure im erworbenen Immunsystem, das spezifisch auf eindringende Erreger oder entartete Zellen reagiert. Sie sind dabei auch auf die Zusammenarbeit mit Zellen des angeborenen Immunsystems angewiesen.

1. Angeborenes und erworbenes Immunsystem^{1,2}

Das Immunsystem besteht aus zwei Komponenten, dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem.

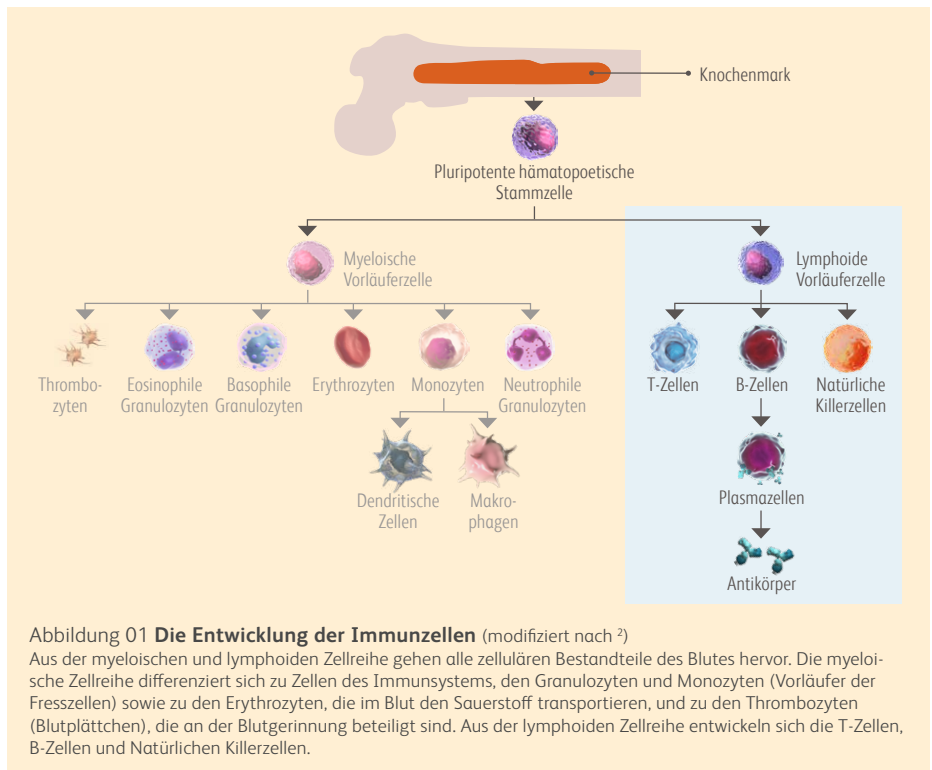
Das **angeborene Immunsystem** reagiert schnell. Seine **unspezifische Immunantwort** ist allgemein wirksam und reagiert auf bekannte Strukturmerkmale auf der Oberfläche von Krankheitserregern. Es setzt sich zusammen aus:

- Haut und Schleimhäuten, die eine Barriere gegen eindringende Krankheitserreger bilden.
- Abwehrzellen, die auf die Eliminierung von Krankheitserregern oder veränderten Zellen spezialisiert sind (Fresszellen).
- Proteinen, die als „lösliche“ Abwehrstoffe fungieren.

Das **erworbene oder adaptive Immunsystem reagiert langsamer**. Seine Abwehrzellen, die B- und T-Zellen, werden durch Erkennung von Antigenen auf der Zelloberfläche von entarteten oder virusinfizierten Zellen aktiviert und richten ihre **Immunreaktion spezifisch** gegen diese Zellen. Eine der wichtigsten Eigenschaften des erworbenen Immunsystems ist die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses für „schon gesehene“ Antigene. Gedächtniszellen, die während der ersten Immunreaktion entstehen, können bei erneutem Kontakt mit demselben Antigen rasch reagieren und die Vermehrung spezifischer Abwehrzellen initiieren.

2. Entstehung der Immunzellen im Knochenmark^{2,3}

Alle zellulären Bestandteile des Blutes werden im Knochenmark gebildet (Abb.01) und stammen von ein und derselben Stammzelle ab. Man bezeichnet diese Zelle deshalb als pluripotente hämatopoetische (blutbildende) Stammzelle (pluripotent von lateinisch plus „mehr“ und potentia „Vermögen, Kraft“). Aus dieser Stammzelle gehen Vorläuferzellen hervor, die die Basis für die weitere Entwicklung von **myeloischen** und **lymphoiden** Zellen bilden. Während ihrer Reifung erlangen die Vorläuferzellen schrittweise die Funktionen, die für die reifen Zellen charakteristisch sind.



Die Differenzierung der weiteren Immunzellen erfolgt über zwei Arten von gemeinsamen Vorläuferzellen:

- über **myeloische Vorläuferzellen** zu Monozyten und Granulozyten
- und über **lymphoide Vorläuferzellen** zu Lymphozyten

Zellen der angeborenen unspezifischen Immunabwehr sind:

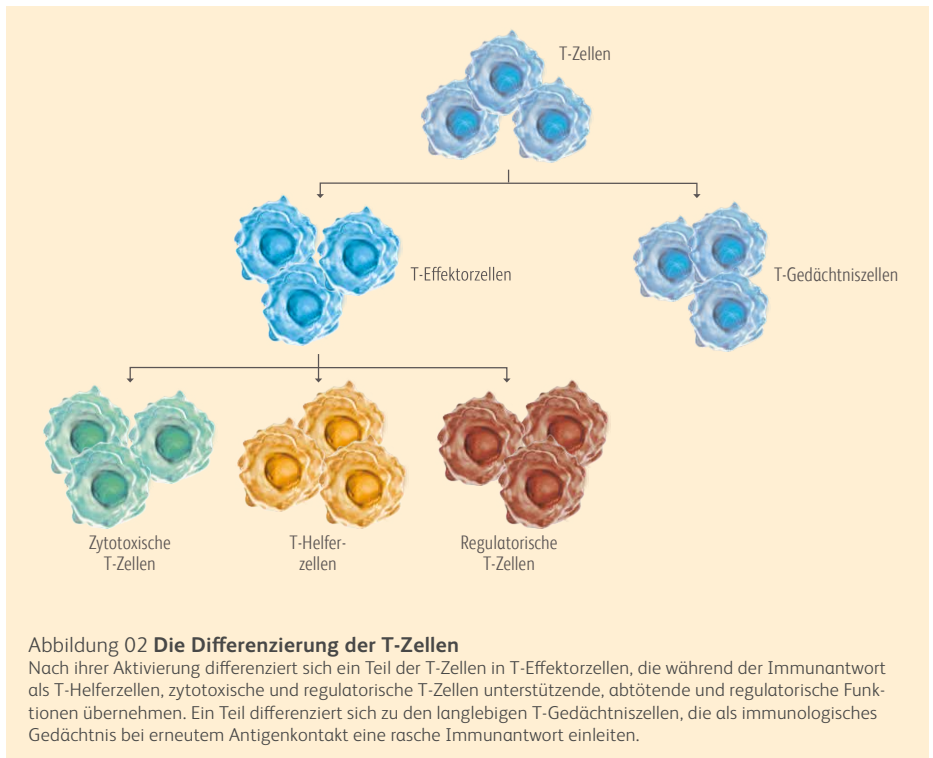
- **Granulozyten:**
 - Neutrophile Granulozyten sind Fresszellen, die körperfremdes Material wie z. B. Bakterien oder abgestorbenes körpereigenes Material verdauen (phagozytieren).
 - Eosinophile Granulozyten spielen insbesondere bei der Abwehr von Parasiten eine Rolle.
 - Basophile Granulozyten enthalten Histamin und andere entzündungsfördernde Stoffe und sind an allergischen Reaktionen beteiligt.
- **Monozyten** wandern aus dem Blut, um sich im Gewebe zu **Makrophagen** und im Lymphsystem zu **Dendritischen Zellen** zu differenzieren. Diese nehmen Fremdpartikel auf und verdauen sie (Phagozytose). Teile davon können sie zu ihrer Oberfläche transportieren und dort anderen Immunzellen wie den T-Zellen präsentieren (Antigenpräsentation).
- **Natürliche Killerzellen** sind Lymphozyten. Im Unterschied zu den B- und T-Lymphozyten besitzen sie keine Rezeptoren für das spezifische Erkennen von Fremdstoffen. Die Natürlichen Killerzellen werden deshalb der unspezifischen Abwehr zugerechnet. Sie töten infizierte Zellen oder Tumorzellen ab.

Zellen der erworbenen spezifischen Immunabwehr sind:

- **B-Lymphozyten (B-Zellen)** entstehen und reifen im Knochenmark. Nach Antigenkontakt differenziert sich ein Teil der aktivierten B-Zellen zu Plasmazellen, die Antikörper bilden. Antikörper, auch Immunglobuline genannt, sind Teil der humoralen Immunantwort

(stammt aus dem lat. [h]umor = Feuchtigkeit auch Saft, Flüssigkeit). Als humorale Immunantwort wird die Antikörperproduktion der B-Lymphozyten bezeichnet. Sie spielt bei der adaptiven Immunantwort eine Rolle, aber nicht bei der angeborenen. Die Antikörper zirkulieren in den Körperflüssigkeiten und binden dort frei vorkommende Erreger und machen diese direkt und indirekt mithilfe von Immunzellen unschädlich (Abb.03). Der andere Teil der aktivierten B-Zellen wird als B-Gedächtniszellen in Reservestellung gebracht.

- **T-Lymphozyten (T-Zellen)** entstehen im Knochenmark, ihre Reifung zu immunkompetenten Zellen erfolgt im Thymus. Nach Antigenkontakt differenzieren sich die T-Zellen (Abb.02) zu Effektorzellen, die während der Immunantwort verschiedene Funktionen übernehmen, und zu T-Gedächtniszellen.
 - Die **T-Helferzellen** bringen die Immunantwort in Gang. Sie aktivieren über Botenstoffe die B-Zellen. Diese können sich nun wirksam vermehren und zu Plasmazellen differenzieren, die große Mengen Antikörper bilden. Gleichzeitig aktivieren sie die
 - **Zytotoxischen T-Zellen**, die infizierte und bösartig veränderte Zellen erkennen und abtöten.
 - **Regulatorische T-Zellen** halten die T-Zell-Immunantwort unter Kontrolle und unterdrücken in bestimmten Situationen die Aktivierung des Immunsystems bzw. hemmen nach Abschluss einer erfolgten Immunantwort die Fortsetzung dieser Reaktion.
 - **T-Gedächtniszellen** sind im Gegensatz zu den Effektorzellen langlebig. Sie können auch nach Jahren ein bestimmtes Antigen erkennen und den Erreger oder die entartete Zelle bekämpfen.



Damit die T-Zellen ein Antigen z. B. eines Virus erkennen und virusinfizierte Zellen bekämpfen können, muss das Antigen zunächst auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen gezeigt werden. Neben Makrophagen und B-Zellen übernehmen vor allem die dendritischen Zellen die Funktion der Antigenpräsentation. Sie nehmen Antigene auf, verdauen diese und präsentieren sie auf ihrer Zelloberfläche. Hierfür binden die antigenpräsentierenden Zellen das verarbeitete Antigen an Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC). Fast jede kernhaltige Zelle im Körper präsentiert MHC-Oberflächenmoleküle einer bestimmten Klasse. Beim Menschen werden diese Moleküle auch als humane Leukozytenantigene (HLA) bezeichnet.⁴ Während ihrer Reifung im Thymus durchlaufen die T-Zellen eine zweistufige Selektion. In der ersten Selektion, auch positive Selektion genannt, müssen die T-Zellen die körpereigenen MHC-Moleküle erkennen können. Die, die kein MHC-Molekül erkennen können, sterben ab

(Zelltod wird eingeleitet). Danach folgt im nächsten Schritt die Selbsterkennung. Dabei präsentieren im Thymus kortikale und medulläre Thymus-Epithelzellen, dendritische Zellen oder Makrophagen den unreifen T-Zellen körpereigene Antigene (Autoantigene). Bei T-Zellen, die die Autoantigene erkennen und binden, wird der Zelltod eingeleitet, da sie im Körper eine Autoimmunreaktion auslösen könnten. Die übrigen verlassen den Thymus als reife T-Zellen mit Toleranz auf Autoantigene.

Die T-Helferzelle bindet mit ihrem Rezeptor an den Antigen-MHC-Komplex und aktiviert das Abwehrsystem (Abb. 03).

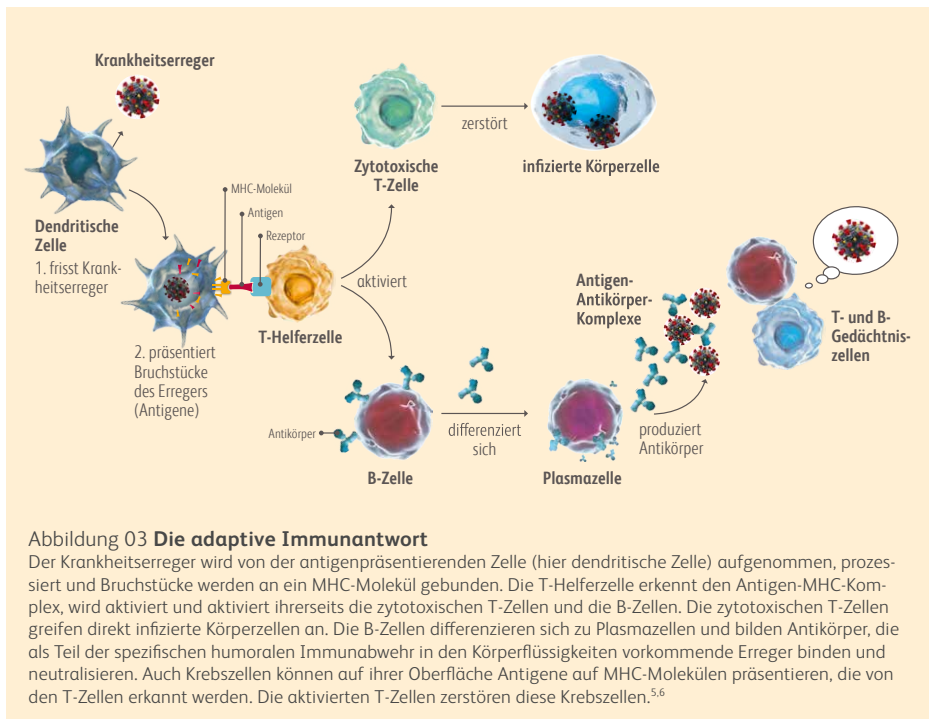


Abbildung 03 Die adaptive Immunantwort

Der Krankheitserreger wird von der antigenpräsentierenden Zelle (hier dendritische Zelle) aufgenommen, prozessiert und Bruchstücke werden an ein MHC-Molekül gebunden. Die T-Helferzelle erkennt den Antigen-MHC-Komplex, wird aktiviert und aktiviert ihrerseits die zytotoxischen T-Zellen und die B-Zellen. Die zytotoxischen T-Zellen greifen direkt infizierte Körperzellen an. Die B-Zellen differenzieren sich zu Plasmazellen und bilden Antikörper, die als Teil der spezifischen humoralen Immunabwehr in den Körperflüssigkeiten vorkommende Erreger binden und neutralisieren. Auch Krebszellen können auf ihrer Oberfläche Antigene auf MHC-Molekülen präsentieren, die von den T-Zellen erkannt werden. Die aktivierten T-Zellen zerstören diese Krebszellen.^{5,6}

3. Tumorzellen können der T-Zell-Antwort entgehen^{1,7}

Tumorzellen unterscheiden sich in der Regel durch bestimmte Merkmale von gesunden Körperzellen. Beispielsweise tragen sie auf ihrer Oberfläche mutierte Antigene, die als „tumorassoziierte Antigene“ (TAAs) bezeichnet werden. Dadurch werden sie für das Immunsystem erkenntlich. Tumorzellen nutzen jedoch auch Tricks, um sich zu verbergen. So können ihre TAA sehr schwach ausgeprägt sein, körpereigenen Antigenen ähneln, die Bildung von MHC-Molekülen aussetzen oder die Mechanismen zur Präsentation von Antigenen deregulieren – das Immunsystem kann die Tumorzellen dann nicht erkennen und bekämpfen.

Hier bietet die CAR-T-Zelltherapie einen innovativen Ansatz. CAR-T-Zellen können, im Gegensatz zu natürlichen Effektor-T-Zellen, Antigene unabhängig von der MHC-Präsentation erkennen und binden. Jedoch ist dieser Ansatz derzeit auf die Erkennung von wenigen Antigenen, die sowohl auf Tumorzellen als auch auf gesunden Zelltypen exprimiert werden, beschränkt. Tumorassoziierte Antigene (TAAs) können von den aktuell auf dem Markt verfügbaren CAR-Ts nicht detektiert werden, da noch keine TAAs gefunden wurden, die die CAR-Ts als Zielantigen verwenden könnten.

1. Sankawa Y. [The immune system - how does anti-tumor immunity arise?]. *Oncol Res Treat* 2014;37 Suppl 4:2-5.
2. Betts J, Desaix P, Johnson E, et al. *Anatomy & Physiology*. 2. ed. Houston, TX: OpenStax, Rice University, 2017.
3. Maus MV, Levine BL. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist. *Oncologist* 2016;21:608-617.
4. Heijmans CMC, de Groot NG, Bontrop RE. Comparative genetics of the major histocompatibility complex in humans and nonhuman primates. *Int J Immunogenet* 2020;47:243-260.
5. Leisegang M, Uckert W. T-Zelltherapie. Designer-T-Zellen – neue Möglichkeiten für die Immuntherapie von Krebs. *BIOSpektrum* 2015;21:4.
6. Murphy K, Travers P, Walport MJ. *Janeway's Immunobiology*.: Garland Science, 2008.
7. Beatty GL, Gladney WL. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21:687-692.