

# Immunbiologie

## 1. Überblick

Tiere und Menschen werden ständig von krankheitserregenden Viren, Bakterien, Pilzen und sonstigen Fremdstoffen bedroht. Im Lauf der Evolution hat sich ein Abwehrsystem entwickelt, um diesen Gefahren zu begegnen. Es besteht aus drei Verteidigungslinien:

- 1 Schutzbarrieren - Haut und Schleimhäute sowie von ihnen gebildete Sekrete wirken als erste allgemeine Barriere und verhindern das Eindringen von Krankheitserregern.
- 2 Unspezifische aktive Abwehr - Wurde die erste Verteidigungslinie überwunden, so greift im Körperinnern die nächste: Weiße Blutzellen (Leukozyten) wirken als Fresszellen, die Krankheitserreger phagozytieren und damit unschädlich machen. Diese Fresszellen unterteilt man nach ihrer Größe in die kleinen Granulozyten und die größeren Makrophagen. Daneben findet man ein nichtzelluläres Abwehrsystem, das Komplementsystem. Es besteht aus Bakterien abtötenden Proteinen. Manchmal äußert sich die Aktivität der zweiten Verteidigungslinie auch in einer Entzündung: Durch Signale der gereizten Gewebszellen werden Makrophagen zum Infektionsort angelockt, die die Krankheitserreger phagozytieren und so unschädlich machen. Die beschriebenen Abwehrmechanismen sind allesamt unspezifisch, da sie nicht zwischen den Eindringlingen unterscheiden.
- 3 Spezifische Abwehr - Diese dritte Verteidigungslinie wird erst im Verlauf des Lebens nach Kontakt mit den Krankheitserregern aufgebaut und dann ständig angepasst. Man spricht daher auch von erworbener Immunität (lat. immunis = frei von Krankheit). Sie zeichnet sich durch ihre Spezifität gegenüber dem Erreger, ihre Vielfältigkeit sowie durch ihr Gedächtnis aus. Zur spezifischen Immunabwehr gehört die Bildung von Abwehrproteinen, den Antikörpern. Daneben sind bestimmte weiße Blutkörperchen (B- und T-Lymphocyten) sowie verschiedene Hilfszellen an der Abwehr beteiligt.

## 2. Spezifische Immunabwehr

### 2.1 Antigene und Antikörper

Die spezifische Immunabwehr wird von körperfremden Substanzen, den Antigenen, ausgelöst. Meist wird nur eine kleine Region des Antigenmoleküls als fremd erkannt. Man bezeichnet sie als Epitope. Die Epitope eines Antigens binden nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an spezifische Proteine, die Antikörper (Immunglobuline, Ig). Sie werden von Lymphocyten gebildet. Dies sind weiße Blutzellen, die besonders häufig in den Lymphbahnen sowie Lymphknoten, Milz und Rachenmandeln vorkommen. Antikörper sind überwiegend frei im Blutplasma gelöst oder an die Oberfläche von Lymphocyten gebunden.

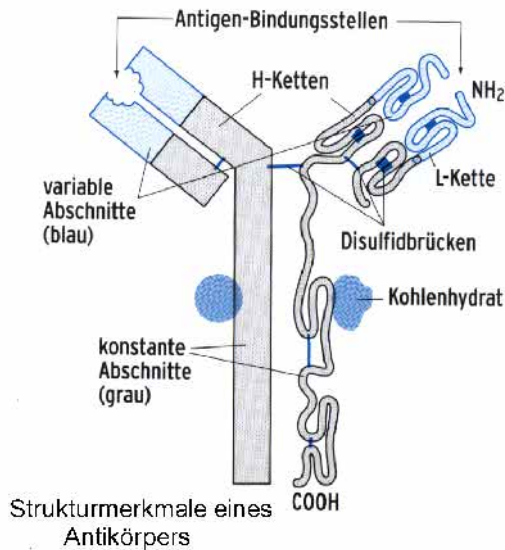
#### Antikörperstruktur

Antikörper bestehen aus vier Proteinketten mit Y-förmiger Gestalt. Sie besitzen

- \* zwei identische, schwere H-Ketten (heavy).
- \* zwei identische, leichte L-Ketten (light), die über Disulfidbrücken gebunden

sind.

- \* variable Abschnitte, an denen die jeweilige Antigenbindung erfolgt.
- \* konstante Abschnitte, die für die sonstige Funktion des Antikörpers wie die Bindung an Zelloberflächen verantwortlich sind.



### Antigen-Antikörper-Reaktion

Treffen Antigen und spezifischer Antikörper aufeinander, so kommt es zwischen diesen im Bereich des variablen Antikörperabschnittes zur Ausbildung von zwischenmolekularen Bindungen wie beispielsweise Wasserstoffbrückenbindungen. Es entstehen Antigen-Antikörper-Komplexe. Ein Antikörper kann mit seinen beiden Antigenbindungsstellen dabei auch zwei gleichartige Antigene binden. Die so entstehenden, netzartigen Strukturen werden leicht von Fresszellen erkannt, phagozytiert und damit unschädlich gemacht.

### Antikörperklassen

Man unterscheidet fünf verschiedene Antikörperklassen mit folgenden Strukturmerkmalen:

- \* Unterschiede in den konstanten Abschnitten der H-Ketten. Sie bewirken unterschiedliche biologische Funktionen.
- \* Übereinstimmende variable Regionen und somit gleiche Epitop-Spezifitäten. Dabei ruft jedes Epitop die Bildung aller fünf Antikörperklassen hervor, jedoch in unterschiedlichem Mengenverhältnis.

Antikörperklasse	Funktion/Gestalt	
IgG	Abwehr bei Sekundärinfektionen	
IgM (Pentamer)	erste Antikörper bei einer Infektion	
IgA (Dimer)	Abwehr von Viren, Bakterien u.a. in Schleimhäuten	
IgD	unbekannt	
IgE	allergische Reaktion, Parasitenabwehr	

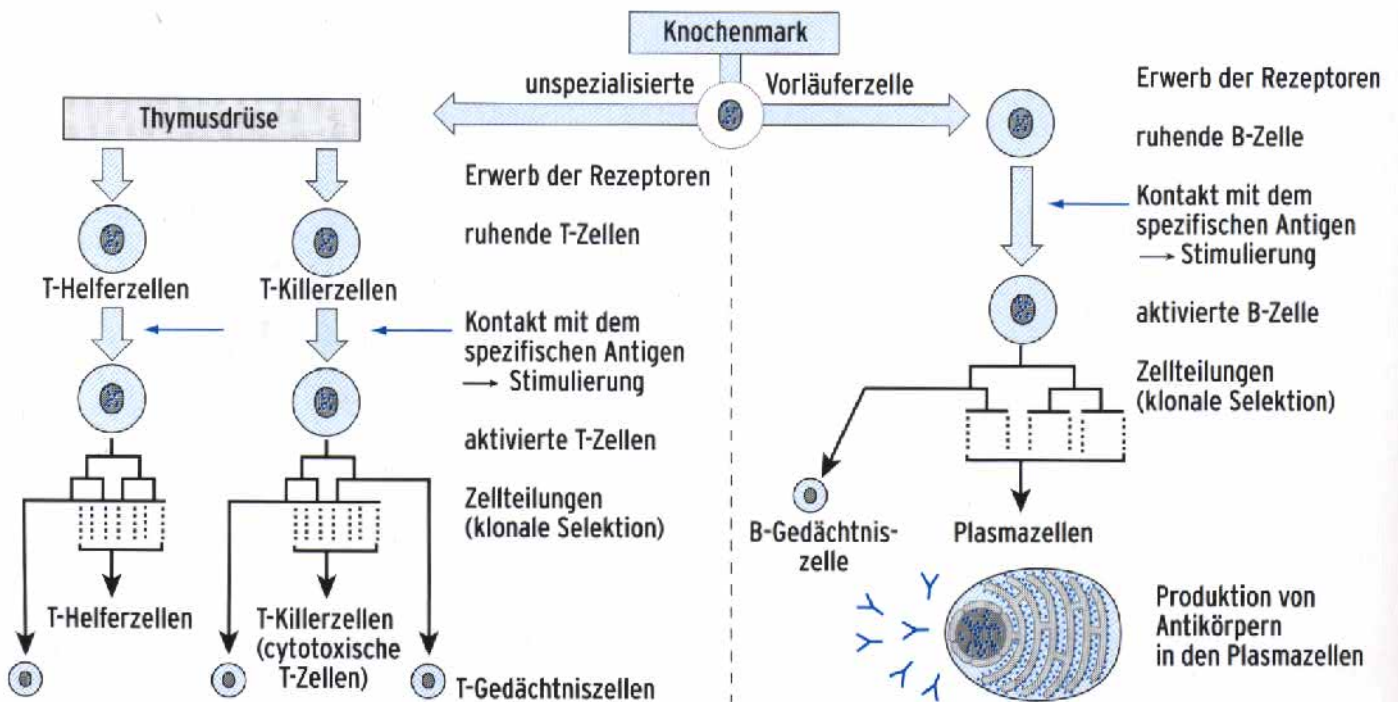
## 2.2 Bildung von B- und T-Lymphocyten

Die zweite wesentliche Komponente der spezifischen Immunabwehr stellen besonders weiße Blutzellen, die Lymphocyten, dar. Sie gehen aus undifferenzierten Stammzellen des Knochenmarks hervor und sind zunächst nicht in der Lage, Antigene zu erkennen oder Antikörper zu bilden. Ihre Weiterentwicklung ist an zwei Vorgänge gebunden:

### 1. Reifung

Erst durch Reifung werden aus unspezialisierten Vorläuferzellen immunologisch kompetente Zellen mit spezifischen Antigenrezeptoren. Nach dem Ort ihrer Reifung unterscheidet man zwei verschiedene Typen von Lymphocyten:

- \* B-Lymphocyten - Etwa 10% der Vorläuferzellen entwickeln sich im Knochenmark zu B-Lymphocyten. Bei ihnen bestehen die Antigen-Rezeptoren aus Antikörpern, die sich auf der Außenseite der Zellmembran befinden. Obwohl jede einzelne B-Zelle identische Antikörper besitzt, ergibt sich durch die Neukombination der DNA bei der Antikörperbildung eine Vielzahl unterschiedlicher B-Zellen.
- \* T-Lymphocyten - Die übrigen Vorläuferzellen reifen im Thymus, einem bei Kindern ausgebildeten lymphatischen Organ zu T-Lymphocyten. Dabei er-



### Bildung von B- und T-Lymphocyten

halten sie Oberflächenmarker mit antikörperähnlicher Struktur.

### 2. Aktivierung nach Antigenkontakt.

B- und T-Zellen entwickeln sich zunächst nicht weiter. Als ruhende Zellen zirkulieren sie mit Blut und Lymphe ständig zwischen Milz, Lymphknoten und Gewebe. Trifft nun eine ruhende B- oder T-Zelle auf das spezifische Antigen, so

erfolgt die Aktivierung: Die Zelle beginnt sich vielfach zu teilen und bildet eine Vielfalt genetisch identischer Zellen, einen Klon. Da nur die Zelle mit passendem Antigenrezeptor aktiviert wird, spricht man von klonaler Selektion.

Aus aktivierten B-Zellen entstehen Plasma-Zellen. Ihre Lebensdauer beträgt nur drei bis fünf Tage. In dieser Zeit produzieren sie in jeder Sekunde mehrere Tausend spezifische Antikörper. Gleichzeitig bilden sich B-Gedächtniszellen.

Bei T-Zellen löst der Antigenkontakt die Bildung verschiedener T-Zellen aus:

- \* T-Helferzellen senden besondere Botenstoffe, die Cytokine aus, die für die Aktivierung der Immunantwort unverzichtbar sind.
- \* T-Killerzellen bewirken die enzymatische Zerstörung der Zellmembran.
- \* T-Gedächtniszellen speichern das Muster der Antigene und lösen bei einer Zweitinfektion eine schnelle Immunantwort aus.

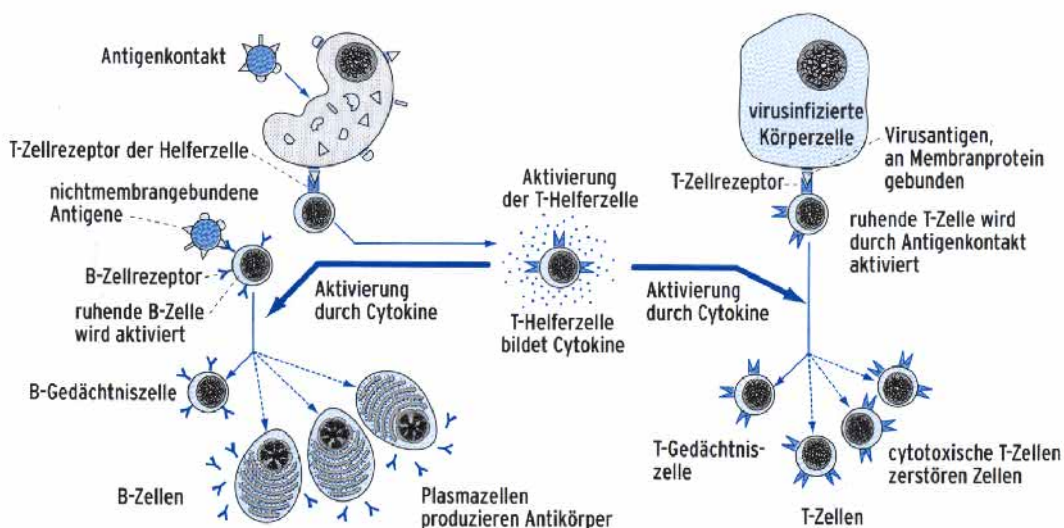
### 3. Die Immunantwort

Das Zusammenwirken verschiedener Zelltypen bei der spezifischen Abwehr von Krankheitserregern bezeichnet man als Immunantwort. Es werden zwei Antworten unterschieden:

- \* Zelluläre Immunantwort: Diese Immunantwort richtet sich nur gegen virusinfizierte Körperzellen, Tumorzellen oder Transplantate, die auf der Membranoberfläche spezifische Marker tragen. Frei im Blut oder der Lymphe vorkommende Antigene werden nicht angegriffen. Die zelluläre Immunantwort erfolgt durch T-Killerzellen (cytotoxische Zellen).
- \* Humorale Immunantwort: Die humorale Antwort richtet sich gegen Toxine, freie Bakterien und Viren, die in die Körperflüssigkeiten Blut und Lymphe vorgedrungen sind (lat. humor=Flüssigkeit). Sie erfolgt über Antikörper produzierende B-Zellen.

#### 3.1 Ablauf der zellulären Immunantwort

Virusinfizierte Zellen und Tumorzellen besitzen Oberflächenmarker, an die ruhende T-Killerzellen spezifisch binden. Hierdurch erfolgte eine Teilaktivierung der T-Killerzellen. Für eine vollständige Aktivierung müssen T-Helferzellen aktiviert werden.



Vernetzung der zellulären und humoralen Immunantwort

Makrophagen zerlegen dazu aufgenommene Antigene und präsentieren Antigenfragmente auf der Zelloberfläche. T-Helferzellen binden an diese Rezeptoren, werden dadurch aktiviert und sondern Cytokine ab. Erst durch diese Proteine erfolgt dann die vollständige Aktivierung der T-Killerzellen. Sie beginnen sich zu teilen und greifen anschließend infizierte Körperzellen oder Tumorzellen an. Dabei geben sie das Protein Perforin ab, das die Zellmembran durchlöchert. Von T-Zellen gebildete Enzyme dringen daraufhin durch die Löcher in die Zelle und verdauen sie von innen.

### 3.2 Ablauf der humoralen Immunantwort

Nach dem Kontakt zwischen spezifischem Antikörper und Antigen werden ruhende B-Zellen aktiviert: Sie teilen sich und bilden Plasmazellen, die Antikörper bilden. Die Antikörper bewirken eine Verklumpung der Antigen tragenden Zellen (Agglutination). Die entstehenden Komplexe werden dann von phagozytierenden Zellen beseitigt.

Auch bei der humoralen Immunantwort wirken T-Helferzellen unterstützend: Sie wurden zuvor ebenfalls aktiviert und geben daraufhin Cytokine ab. Dies leitet die Vermehrung und Aktivierung der B-Zellen ein. T-Helferzellen sind damit wesentliche Komponenten beider Immunantworten.

### 3.3 Das immunologische Gedächtnis

Beim erstmaligen Kontakt mit einem Erreger produzieren B-Lymphocyten hauptsächlich Antikörper der IgM-Klasse. Daneben werden B-Gedächtniszellen gebildet. Hierbei handelt es sich um langlebige, aber zunächst inaktive B Lymphocyten. Vergleichbar bilden auch T-Zellen als Teil der Primärantwort T-Gedächtniszellen. Beim späteren Kontakt mit dem gleichen Erreger werden bei der Sekundärantwort von B-Gedächtniszellen vor allem IgG-Antikörper gebildet. Sie zeichnen sich - im Vergleich zu den Antikörpern der Primärantwort - durch eine höhere Affinität gegenüber dem Antigen aus. Die beim Erstkontakt gebildeten T-Gedächtniszellen der zellulären Immunantwort reagieren beim Zweitkontakt deutlich stärker und schneller.

B- und T-Gedächtniszellen bilden damit das immunologische Gedächtnis eines Lebewesens. Es garantiert eine effektivere Immunreaktion bei erneuter

Abwehrsituation.

Die aktive Impfung beruht auf dem Prinzip des immunologischen Gedächtnisses: Der Impfstoff enthält in geringer Menge Antigene, die die Bildung von Antikörpern und B-Gedächtniszellen veranlassen. Bei späterem Kontakt mit dem Erreger können binnen weniger Stunden große Antikörpermengen gebildet werden. Im Gegensatz dazu werden bei der passiven Immunisierung direkt Antikörper injiziert. Dies ist stets dann sinnvoll, wenn in einer Notsituation eigene Antikörper fehlen und schnell benötigt werden.

### 3.4 Immunschwächekrankheit AIDS

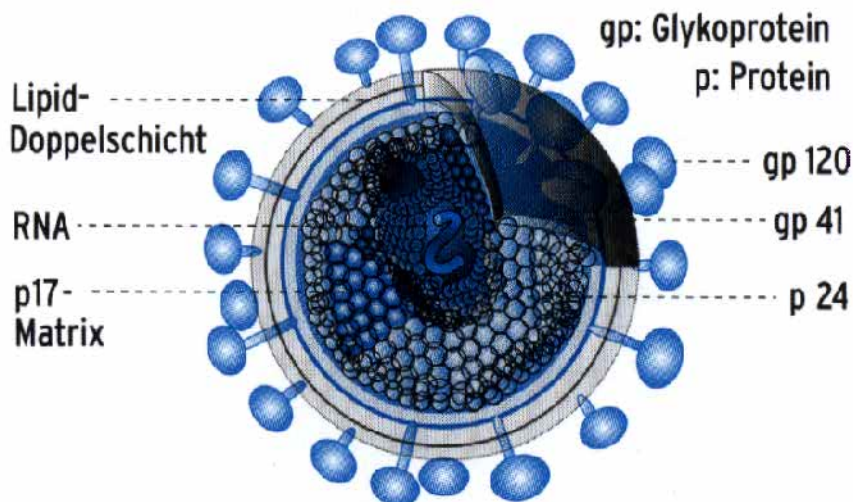
Bei der Krankheit AIDS handelt es sich um eine erworbene Schwächung des Immunsystems (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Erreger ist das HI-Virus (Human Immunodeficiency Virus).

#### Struktur des HI-Virus

Das kugelförmige HI-Virus ist von einer Lipiddoppelschicht umgeben, in die Glykoproteine (gp 41) verankert sind. Auf ihnen sitzen knopfartige Glykoproteine (gp 120), die das Virus an die Zelle binden lassen. Das Innere des Virus enthält

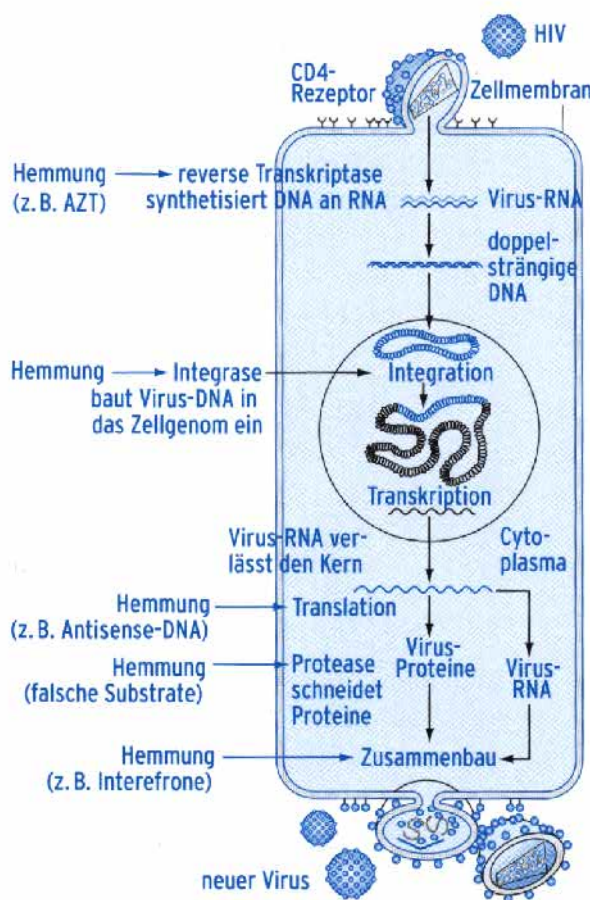
Enzyme  
Protease  
Transkriptase  
Integrase, Reverse

Vermehrung  
Die



Bau des HI-Virus

Virusübertragung erfolgt durch Sperma, Vaginalsekret, Blut und Blutprodukte. Im Organismus sind Makrophagen und T-Helferzellen die wesentlichen Zielzellen der Infektion. Sie besitzen als Virusrezeptor das CD4-Protein auf ihrer Oberfläche. Nachdem das Virusprotein gp 120 an den Rezeptor gebunden wurde, verschmelzen Virus und Zellmembran. RNA und die viralen Enzyme gelangen in die Körperzelle. Mit Hilfe der Reversen Transkriptase wird von der einsträngigen RNA eine doppelsträngige DNA-Kopie erstellt. Das HI-Virus gehört damit zu den Retroviren. Das Enzym Integrase baut die virale DNA in die menschliche DNA ein. Die Transkription der DNA führt zur viralen RNA. Sie verlässt den Kern und wird in ein zusammenhängendes Vorläuferprotein translatiert. Die Protease schneidet anschließend die einzelnen Virusproteine heraus. Der Zusammenbau von viraler RNA und Virusproteinen führt zu infektiösen HI-Viren.



### Bekämpfung und Vermehrung des HI-Virus

Kranke  
Die wei  
welche  
Virenfrei  
B-Zellen  
Sekundä  
bei defel  
Pilzinfekt  
Infizierte  
durch de  
Da Maki  
Patienter  
Opportur  
Schwächung führen bei AIDS schließlich zum Tode.

ist stark davon abhängig, -helferzellen gehen bei der rhindert die Aktivierung der vird geschwächt. Es folgen i. Dies sind Erreger, die nur führen z.B. zu bestimmten 7. ge Zeit in sich. Sie wandern erst bei seiner Vermehrung. ngen können, leiden viele erversenerkrankungen. gungen und eine allgemeine

### Bekämpfung des HI -Virus

Die Bekämpfung des HI-Virus setzt an verschiedenen Stellen der Virenvermehrung an. So verhindern beispielsweise chemisch veränderte Nucleotide die Synthese der viralen DNA, indem sie an Stelle normaler Nucleotide von der Reversen Transkriptase in die DNA eingebaut werden. Andere Medikamente verhindern die Integrase oder die Protease. Das größte Problem bei der Virusbekämpfung sind die häufigen Mutationen, die bei der Virenreplikation vorkommen. Als Folge treten veränderte virale Enzyme auf.

### ZUSAMMENFASSUNG

Krankheitserreger werden auf unterschiedliche Weise bekämpft: Bei der unspezifischen Abwehr, die nicht gegen bestimmte Krankheitserreger erfolgt, wirkt zunächst die Haut mit verschiedenen Schutzschichten als Barriere. Die nächste Verteidigungslinie bilden Granulocyten und Makrophagen, die als Fresszellen Eindringlinge zerstören. Die spezifische Abwehr erfolgt über B- und T-Lymphocyten. Sie richtet sich nur gegen Erreger, die Antigene auf ihrer Oberfläche besitzen. Ruhende Lymphocyten binden mit ihren Rezeptoren spezifisch die passenden Antigene.

Bei der humoralen Immunabwehr werden dadurch B-Lymphocyten aktiviert, die mit Hilfe von T-Helferzellen einen Klon von Plasmazellen bilden. Plasmazellen produzieren dann spezifische Antikörper. Sie bilden mit den Antigenen einen Komplex, der von Makrophagen beseitigt wird. Auf diese



Weise werden vorwiegend freie Bakterien und Viren zerstört.

Die zelluläre Immunabwehr erfolgt über T-Killerzellen, die eingedrungene Zellen enzymatisch zerstören. Auch bei ihnen erfolgte zuvor eine Aktivierung über T-Helferzellen. Ziele der zellulären Abwehr sind virusinfizierte Zellen, Transplantate und Tumorzellen.

Bei der Immunschwächekrankheit AIDS greifen Retroviren T-Helferzellen und Makrophagen an. Als Folge wird die Immunabwehr geschwächt, sodass nun opportunistische Infektionen auftreten können.