

Immunsystem - schwach und überaktiv zugleich bei fehlendem CTLA₄

Einen Erreger erkennen und ihn dann wirksam bekämpfen, das gehört mit Sicherheit zu den komplexesten und ausgeklügeltsten Vorgängen, die der menschliche Körper in der Evolution entwickelt hat. Leiden Menschen an einer Immundefizienz oder einer Autoimmunerkrankung, so könnte es sein, dass hier ein Gendefekt zugrunde liegt. Die Wissenschaftler Desirée Schubert und Prof. Dr. Bodo Grimbacher vom Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) am Universitätsklinikum Freiburg stellten gemeinsam mit Londoner Immunologen fest, dass eine kleine Mutation im Gen CTLA₄ ausreicht, um das gesamte Abwehrsystem stark zu beeinträchtigen. Denn verschiedenartige Zellen mit Schlüsselfunktionen sind davon betroffen.





Desirée Schubert aus der AG von Prof. Dr. Bodo Grimbacher ist der Funktion des CTLA4-Rezeptors auf der Spur.
© Desiree Schubert, privat.

Während die Atemwege von einer schweren Infektion geplagt sind, greift das Immunsystem eigene Organe wie Darm oder Lunge an - beides Szenarien, die lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können, wenn die hochkomplexen immunbiologischen Vorgänge nicht mehr funktionieren. Die verantwortungsvolle Aufgabe unseres Abwehrsystems ist, es nicht so weit kommen zu lassen. Es muss Erreger oder veränderte Körperzellen erkennen, um eine wirksame Bekämpfung einzuleiten.

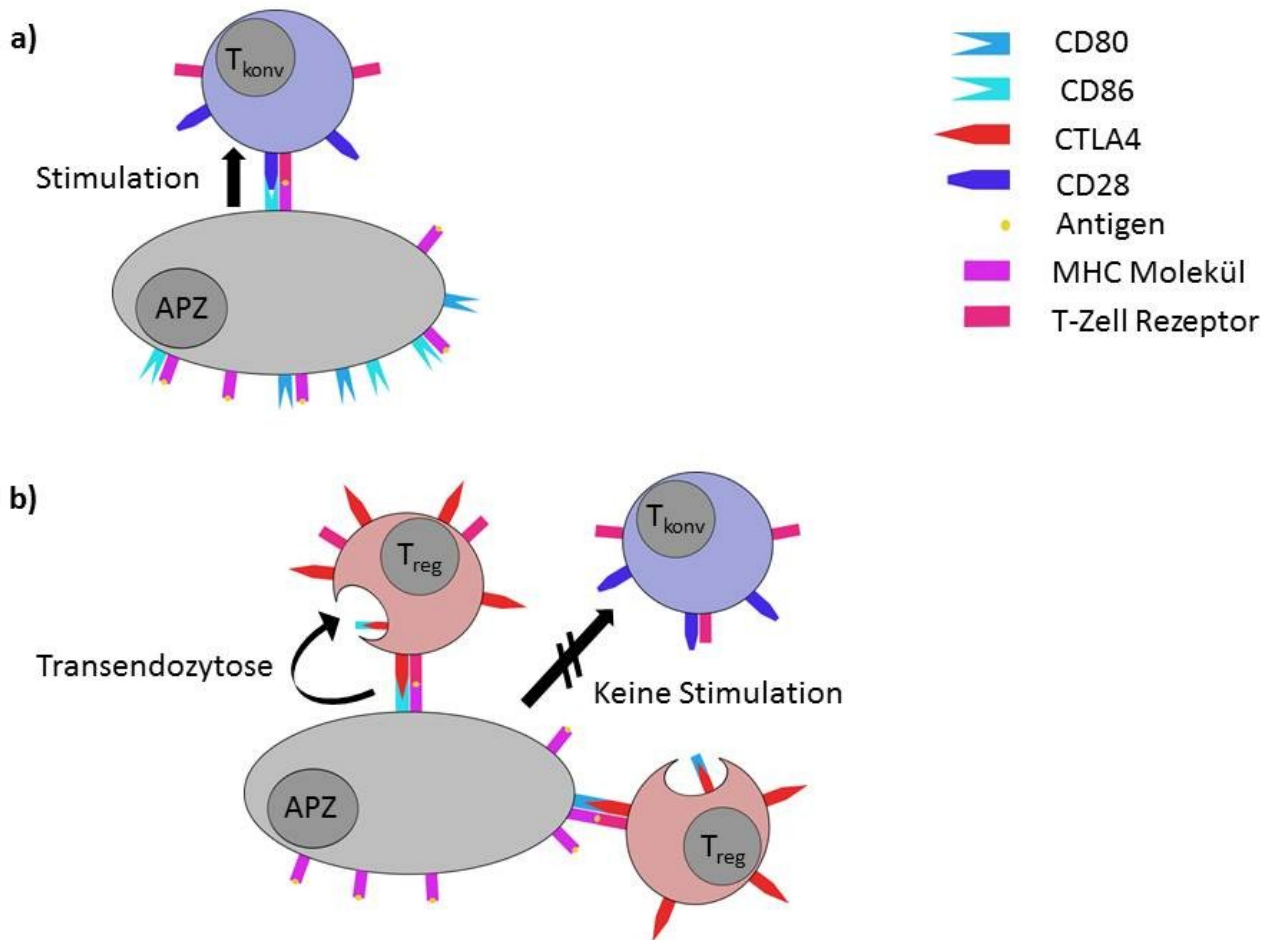
Schon 1976 zeigten die Immunologen Rolf Zinkernagel und Peter Doherty, dass T-Zellen nur aktiviert werden, wenn das auslösende Antigen von bestimmten Zellen auf ihrer Oberfläche am MHC (Major Histocompatibility Complex) präsentiert wird. Damit prägten die Forscher den Begriff der MHC-Restriktion. Das bedeutet: Der Störfaktor, ob Virus oder Krebszelle, muss auch als solcher erkannt werden. Die antigenpräsentierende Zelle liefert somit das erste Signal, das benötigt wird, um eine Immunantwort einzuleiten. Durch Bindung des MHC mit dem Antigen an den T-Zellrezeptor (TCR) einer konventionellen T-Zelle findet die Erkennung statt. Als zweites kostimulierendes Signal wirkt der Kontakt der Proteine CD80 und CD86 auf der antigenpräsentierenden Zelle mit dem Rezeptor CD28 der T-Zelle. Die Bindung an CD28 verstärkt die T-Zell-Reifung zur Helferzelle oder zytotoxischen

T-Zelle und befähigt T-Zellen, B-Zellen zu aktivieren. Anders ausgedrückt senkt die kostimulierende CD28-Bindung die Schwelle für eine effektive T-Zell-Aktivierung.

Regulatorische T-Zellen kontrollieren Immunantwort und Selbsttoleranz

Die Intensität einer Immunantwort muss permanent überprüft werden. Denn sie muss einerseits gewährleisten, dass veränderte Körperzellen und Pathogene vernichtet werden, und andererseits gleichzeitig eine Autoimmunreaktion gegen eigene Gewebe unterdrücken. Dies ist die Mission der regulatorischen T-Zellen, die in der Lage sind, die Aktivität anderer T-Zellen zu unterdrücken. „Auch eine Reaktion gegen ein Pathogen ist irgendwann beendet, und dann muss die Immunantwort wieder heruntergefahren werden“, erläutert Desirée Schubert vom Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI) der Universitätsklinik Freiburg. Im Rahmen ihrer Doktorarbeit untersucht sie in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bodo Grimbacher, welche genetischen Auslöser für das Auftreten von Immunerkrankungen verantwortlich sein können. Dabei beleuchtet sie einen sehr wichtigen inhibitorischen Rezeptor auf der Zelloberfläche regulatorischer T-Zellen näher, den CTLA4 (cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen 4). Dieser greift massiv in das Geschehen ein: „CTLA4 bindet über die kostimulierenden Moleküle CD80 und CD86 an die antigenpräsentierende Zelle und entfernt diese von deren Oberfläche“, erklärt Schubert, „die Moleküle werden dann per Transendozytose in die regulatorische Zelle aufgenommen und hier abgebaut.“ Die Folge ist ein niedrigerer Level der Korezeptoren auf der antigenpräsentierenden Zelle. „Dadurch sind die antigenpräsentierenden Zellen nicht mehr in der Lage, konventionelle T-Zellen zu stimulieren, das Aktivierungssignal geht verloren und die Immunantwort wird beendet“, sagt Schubert. Insofern ist dies ein wesentlicher Prozess, um eine Immunreaktion zu verhindern oder zu stoppen.

CTLA₄ als wichtiges Werkzeug des Immunsystems



a) Antigenpräsentierende Zellen (APZ) aktivieren konventionelle T-Zellen (T_{konv}); b) Regulatorische T-Zellen sorgen dafür, dass die kostimulierenden Moleküle von der antigenpräsentierenden Zelle entfernt und transendozytiert werden.
© Desirée Schubert, CCI, Universitätsklinikum Freiburg

Erkennungsproteine von anderen Zellen stehlen und anschließend Rezeptor und Ligand internalisieren - ein spezielles Konzept, findet Schubert. Aber eines, das funktioniert. Denn die Affinität von CTLA4 zu CD80 und CD86 ist deutlich höher als die von CD28. Im Wettstreit der entgegengesetzten Immunregulatoren um die Bindung an CD80 und CD86 gewinnt der hemmende Spieler CTLA4 gegenüber dem kostimulierenden CD28, und so wird die andere Bindung einfach verdrängt. Infolgedessen kann die Aktivierung der T-Zellen nicht mehr geleistet werden, die für eine Aufrechterhaltung der Immunantwort notwendig ist. Wird der negative Regulator in Mäusen genetisch ausgeknockt, hat dies zur Folge, dass die T-Zell-Aktivität stark erhöht ist. Es kommt zu einer überschießenden Lymphozytenproduktion, wobei die weißen Blutzellen sämtliche Gewebe infiltrieren. Diese Überaktivierung des Immunsystems führt zu einer fatalen Autoimmunerkrankung, an der die Mäuse drei Wochen nach der Geburt sterben. „Bei einem überaktiven Immunsystem könnte man denken, dass es wenigstens die Pathogene ordentlich bekämpfen kann“, bemerkt Schubert, „aber das kann es auch nicht.“ Die überaktivierten T-Zellen können etwa virale Erreger nicht in Schach halten. Und da T-Zellen auch den zweiten Arm der spezifischen Immunabwehr, die B-Zellen, unterstützen, die für die Abwehr bakterieller Erreger wichtig sind, erwartet man laut Schubert auch hier einen Effekt.

Von Menschen und Mäusen

Schubert und Grimbacher analysierten Patienten mit ähnlichen klinischen Symptomen und fanden

bei 14 Individuen aus sechs Familien heterozygote dominante Punktmutationen im CTLA4-Gen. Während die regulatorischen T-Zellen in ihrer Anzahl erhöht waren, schien ihre suppressive Funktion - Bindung an CD80 und CD86 sowie Transendozytose - stark beeinträchtigt zu sein. Zwar ist das Krankheitsbild recht variabel, aber neben einer Infiltration verschiedener Organe durch die Lymphozyten sind beim Großteil der untersuchten Patienten ein Verlust der B-Zellen mit einhergehendem Antikörpermangel, Infekte der Lunge und der oberen Atemwege sowie eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung einheitlich feststellbar. Nun erwarten die Forscher, dass dieser seltene Gendefekt bei verschiedenartigen Immunerkrankungen in Zukunft aufgrund der verbesserten Diagnostik häufiger gefunden wird. Die Idee ist, daraufhin auch Patienten unter die Lupe zu nehmen, die als Erstsymptom beispielsweise eine rheumatoide Arthritis oder eine entzündliche Darmerkrankung zeigen. Auch solche, die aufgrund der Infiltration von Lymphozyten mit Entzündungsherden im Gehirn bei den Neurologen eingeordnet wurden, könnten diese Mutation aufweisen. Weitere Untersuchungen sollen darüber Aufschluss geben.

CTLA4 ist als klinisches Ziel nun insofern interessant, als sich seine Wirkung künstlich verstärken ließe, um etwa Autoimmunerkrankungen abzumildern. In der Tumorthherapie könnte das Ziel sein, den CTLA4-Effekt abzuschwächen, damit das Immunsystem eine bessere Bekämpfung des malignen Melanoms leisten kann. Tatsächlich sind bereits zwei Medikamente auf dem Markt, die als Immunsuppressiva bei rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Nierentransplantaten eingesetzt werden. Bisher fehlte jedoch die wissenschaftliche Grundlage, die nun vorhanden ist und vermuten lässt, dass diese Medikamente den Patienten tatsächlich helfen können. Klar ist, dass CTLA4 ein wichtiger Spieler im Verständnis von Immundefekten und Autoimmunerkrankungen ist und möglicherweise zukünftig eine Basis für neue Therapien bieten könnte.

Fachbeitrag

22.12.2014

Stephanie Heyl

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Desirée Schubert

Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)

Universitätsklinikum Freiburg

Engesserstr. 4

79108 Freiburg

Tel.: 0761 / 270 - 77743

E-Mail: [desiree.schubert\(at\)sgbm.uni-freiburg.de](mailto:desiree.schubert(at)sgbm.uni-freiburg.de)

► [Universitätsklinikum
Freiburg](#)