

## IN DIESEM KAPITEL

Was man unter Immunologie versteht

Wie alles seinen Anfang nahm

Die wichtigsten Akteure im Immunsystem kennenlernen

# Kapitel 1

## Was Immunologie überhaupt ist

**S**ie wollen sich also mit der Immunologie beschäftigen. Gratulation! Dies ist ein äußerst spannendes Thema. Sie werden hier mit den verschiedensten Teilgebieten der Biologie konfrontiert, denn Immunologie ist Biologie pur.

### Was geht uns Immunologie an?

Die Antwort ist ganz einfach: Die Immunologie ist ein hochspannendes Fachgebiet. Und wenn Sie Biologie, Medizin oder ein verwandtes Fach studieren, gehören gewisse Grundlagen der Immunologie nicht nur zur Allgemeinbildung, sondern zu Ihrer täglichen Arbeit dazu.

Die Immunologie ist aus der Medizin hervorgegangen, und als Teilgebiet der Biologie oder Medizin ist sie gewissermaßen die »Wissenschaft der Abwehrmechanismen von Tier und Mensch«. Im Mittelpunkt der immunologischen Forschung steht das *Immunsystem*, ein komplexes Netzwerk, das auf verschiedenen Organen, Zelltypen und Molekülen basiert.



Der Begriff *immun* kommt aus dem Lateinischen (*immunitas*) und bedeutete einst die Freistellung von öffentlichen Diensten; der Fremdwörterduden definiert *immun* als »für Krankheiten unempfindlich, gegen Ansteckung gefeit«.

## Die erste Welt bestand aus Antikörpern, die zweite aus Zellinteraktionen ...

Der Begriff **Immunsystem** ist eine noch gar nicht so alte Wortschöpfung. Die Idee eines Immunsystems wurde 1967 nach dem berühmten Symposium in Cold Spring Harbor geboren. Das Immunsystem war eine Art Metapher. Es schloss die Lücke, die einst durch den alten Streit zwischen den Vertretern der *zellulären* (also durch Zellen bedingten) und der *humoralen* (durch Antikörper bedingten) Immunität entstanden war. Während Ersterer in Person von ILJA ILJITSCH METCHNIKOW und seinen Anhängern die Fressvorgänge durch *Fresszellen* als eine wesentliche Eigenschaft des Körpers zur Abwehr betrachteten, waren die Verfechter der humoralen Immunität in Person von EMIL VON BEHRING, PAUL EHR- LICH und ihren Anhängern der Überzeugung, dass sogenannte Antitoxine (heute sagen wir Antikörper) den Körper bei Infektionen schützen (siehe Kasten *Der Streit um die Abwehr- mechanismen – wer hat recht? Behring oder Metchnikow?*).



Die Immunabwehr der Wirbeltiere lässt sich in eine zelluläre und eine humorale Abwehr untergliedern. Bei der zellulären steht die Wirkung von Zellen wie zum Beispiel Fresszellen oder Killerzellen im Vordergrund. Bei der humoralen Abwehr spielen Antikörper die Hauptrolle. Allerdings werden Antikörper letztlich auch von Zellen gebildet.



Fresszellen sind Zellen des Immunsystems, die in den Körper eingedrungene Erreger und Bruchstücke von toten Zellen aufnehmen und verdauen können.



### Der Streit um die Abwehrmechanismen – wer hat recht? Behring oder Metchnikow?

Dem deutschen Stabsarzt EMIL VON BEHRING war es 1890 gelungen, mit dem Blutserum von milzbrandresistenten (das heißt gegen Milzbrand immunen) Ratten das Wachstum des Milzbranderreger *Bacillus anthracis* zu verhindern. Da das Blutserum keine Zellen enthielt, ging er von einer durch Antikörper (damals Antitoxine genannt) vermittelten, also humoralen Immunantwort aus. Damit legte er zudem den Grundstein für die *passive Immunisierung* – eine Art der Impfung, bei der dem Körper Abwehrstoffe übertragen werden, anstatt wie bei der aktiven Immunisierung den Körper selbst zur Bildung der Abwehrstoffe zu veranlassen. Besonders wichtig war BEHRINGS Blutserumtherapie gegen die tödliche Diphtherie, mit der er viele Kinderleben rettete.

ILJA ILJITSCH METCHNIKOW hatte hingegen eine ganz andere Beobachtung gemacht. Brachte er Seesternlarven kleine Verletzungen bei, konnte er unter seinem Mikroskop beobachten, dass sich um diese Verletzung »bewegliche Zellen« sammelten. Dies brachte METCHNIKOW auf eine tolle Idee. Er stellte die Behauptung auf, dass sich die Immunantwort aus primitiven Verdauungsfunktionen der Wirbellosen entwickelt hatte, die aber jetzt bei Wirbeltieren zum Schutz vor eindringenden Bakterien dienen. Das Experiment war

die Basis seiner berühmten *Phagozytoselehre* von 1883 – der Lehre von den Fresszellen (den Phagozyten), die Eindringlinge fressen können –, der er die nächsten 25 Jahre seines Lebens widmen sollte. Seine Lehre stieß auf großen Widerstand bei seinen Kontrahenten, die allein die humorale, also über Antikörper zustande kommende Immunität als gültig erachteten. METCHNIKOW sollte aber recht behalten. Und der Brückenschlag zwischen der zellulären und der humoralen Immunantwort wurde schließlich 1908 besiegelt, als der Nobelpreis zu gleichen Teilen an PAUL EHRLICH – der wie BEHRING ein Verfechter der humoralen Immunantwort war – und an METCHNIKOW ging.

## Das Immunsystem ist zweigeteilt

Das Immunsystem könnte man auch mit einem perfekt aufeinander abgestimmten Orchester vergleichen. Jede einzelne Komponente trägt fein abgestimmt zum Ziel des Ganzen bei: der Verteidigung des Körpers gegen Krankheitserreger.

Das Immunsystem der Wirbeltiere wird in zwei Äste unterteilt:

- ✓ die angeborene Immunität
- ✓ die erworbene Immunität

### Beschützt Sie von Anfang an – die angeborene Immunität

Das Immunsystem besitzt eine *erste Verteidigungslinie*, die vom **angeborenen Immunsystem** gebildet wird. Das angeborene Immunsystem ist unspezifisch, also gegen viele Arten von Erregern gleichermaßen gerichtet, und kann sofort in Aktion treten, wenn es mit einem Krankheitserreger konfrontiert wird.

Die wichtigsten Zellen des angeborenen Immunsystems sind in Abbildung 1.1 aufgeführt:

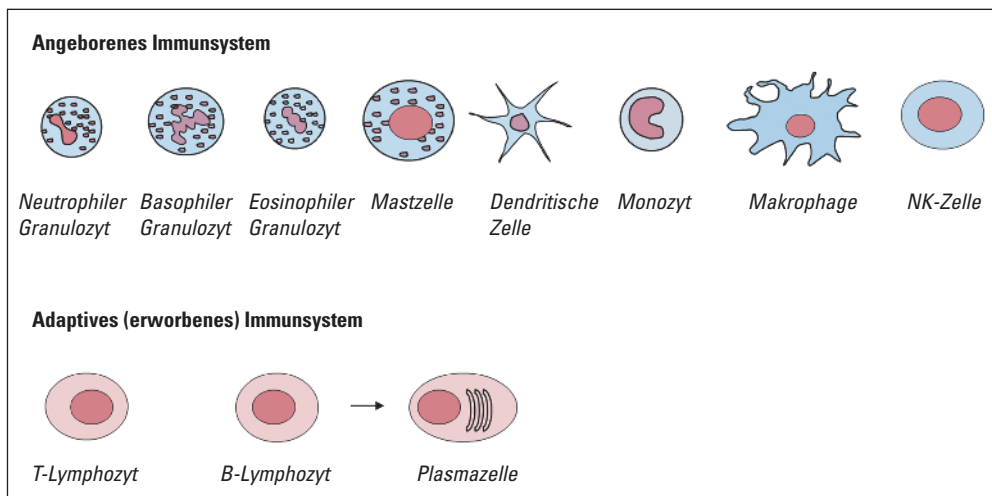
- ✓ Fresszellen wie Granulozyten, Makrophagen und Makrophagen-Vorläufer (Monozyten) sowie dendritische Zellen
- ✓ ILC-Zellen (von engl. Innate Lymphoid Cell, angeborene lymphoide Zelle) wie zum Beispiel natürliche Killerzellen (NK-Zellen)
- ✓ Mastzellen

Zu den Fresszellen gehören:

- ✓ **Granulozyten**, die entsprechend ihrer unterschiedlichen Anfärbbarkeit in Neutrophile, Basophile und Eosinophile unterteilt werden. Die *neutrophilen Granulozyten* sind die Feuerlöcher des Körpers. Sie erscheinen zuerst an einem Infektionsort und versuchen, den Brand unter Kontrolle zu halten, bis die Zellen und Mechanismen der

erworbenen Immunität in Gang gekommen sind. Das angeborene Immunsystem hat also die Aufgabe, einen Krankheitserreger so lange in Schach zu halten, bis die Mechanismen des erworbenen Immunsystems greifen. Ebenfalls zu den Granulozyten gehören die Mastzellen, die vor allem bei allergischen Reaktionen eine wichtige Rolle spielen, wie wir in Kapitel 22 (*Typ-I-Allergie vom Soforttyp*) noch sehen werden.

- ✓ **Makrophagen**, die nicht nur Bakterien und tote Zellen verschlingen, sondern auch Trümmer von gestorbenen Zellen; Makrophagen sind also gewissermaßen die Straßenkehrer des Körpers.
- ✓ **Dendritische Zellen** streifen durch den Körper auf der Suche nach Eindringlingen, die sie sich dann einverleiben, abbauen und Lymphozyten präsentieren. Ihren Namen verdanken sie den vielen langen fingerartigen Fortsätzen, die wie baumartige Verzweigungen (griech. *dendron* = Baum) erscheinen.



**Abbildung 1.1:** Die Zellen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems

Neben den Fresszellen gehören zum angeborenen Immunsystem auch noch **ILC-Zellen**, die angeborenen lymphoiden Zellen. Sie lassen sich in vier Gruppen unterteilen: ILC1, ILC2, ILC3 und natürliche Killerzellen (NK-Zellen). Sie stammen von lymphatischen Vorläuferzellen ab. Im Gegensatz zu NK-Zellen wurden die anderen ILC-Zellen erst im Jahre 2010 entdeckt. Sie zirkulieren nicht wie andere Lymphzellen ständig im Blut, sondern sind vor allem in Geweben ansässig, in großer Zahl kommen sie auf Schleimhäuten vor. Sie bilden lösliche Botenstoffe und spielen auch eine Rolle bei Entzündungen. Alle ILC-Zellen sind nicht spezifisch für ein bestimmtes Antigen. Damit unterscheiden sie sich von den weiter unten aufgeführten T- und B-Lymphozyten der erworbenen Immunität.

**Natürliche Killerzellen** oder kurz **NK-Zellen** können erkennen, wenn mit körpereigenen Zellen etwas nicht in Ordnung ist, wenn diese zum Beispiel von Viren befallen sind oder wenn es sich um Tumorzellen handelt (siehe Kapitel 4). Hat eine NK-Zelle eine solche veränderte Körperzelle erkannt, tötet sie diese Zelle, indem sie in engen Kontakt mit ihr tritt

und ihr den sogenannten »Todeskuss« verpasst; dabei wird die Zellmembran der Zielzelle geschädigt, sodass diese schließlich stirbt (siehe Kapitel 10 *Zytotoxizität – der Todeskuss*).

Damit Fresszellen, NK- oder andere ILC-Zellen ihr Objekt erkennen können, besitzen sie entsprechende Signalempfangsstrukturen auf ihrer Zelloberfläche, sogenannte *Rezeptoren*. Bei den Fresszellen heißen diese Rezeptoren *Mustererkennungsrezeptoren*, weil sie zum Beispiel bestimmte, sich wiederholende Strukturen – also Muster – auf Bakterien erkennen. Diese Mustererkennungsrezeptoren werden im Englischen *pattern recognition receptor* oder *PRR* genannt. Zu ihnen gehören unter anderem die Toll-ähnlichen Rezeptoren, die in Kapitel 4 näher behandelt werden.

Neben den genannten Zellen gehören zur angeborenen Immunität auch bestimmte Eiweißmoleküle, die in ihrer Gesamtheit als **Komplementsystem** bezeichnet werden. Es besteht aus vielen einzelnen Komplementfaktoren (siehe Kapitel 18), die zum einen den Fressvorgang der Fresszellen erleichtern können (in dem Fall bezeichnet man sie auch als *Opsonine*) und zum anderen über eine Kaskade von Reaktionen (Komplementkaskade) in der Membran von Bakterien Poren bilden können, sodass die Bakterien leck werden und sterben (siehe Kapitel 18, Abschnitt *Drei Wege führen zum Ziel*).

## Folgt später – die erworbene oder adaptive Immunität

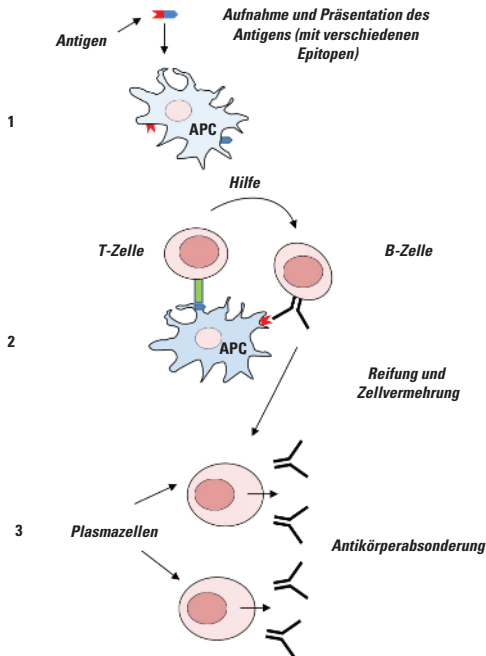
Den zweiten kräftigen Ast des Immunsystems bildet das erworbene oder auch **adaptive Immunsystem**. Auch hier gibt es wieder verschiedene Zellen, die für diverse Aufgaben zur Verfügung stehen; sie sind in Abbildung 1.1 aufgeführt. Aber nicht nur Zellen gehören zum adaptiven Immunsystem, auch Moleküle spielen hierin eine sehr wichtige Rolle: die Antikörper und die Zytokine.

### Antikörper – die Antigenfänger

Die *Antikörper* sind gewissermaßen die Fänger, mit denen die Bösewichte (die Erreger) neutralisiert werden können. Sie passen genau zu speziellen Strukturen der Erreger oder fremder Stoffe, die wiederum als *Antigene* bezeichnet werden. Der Begriff »Antigen« hat jedoch nichts mit Genen zu tun, sondern ist die Kurzform für »Antikörper-Generator«, was so viel bedeutet wie »Antikörpererzeuger« (den Antigenen ist ein eigenes Kapitel gewidmet, Kapitel 5 *Antigene – Auslöser für Immunreaktionen*). Antikörper sind Eiweißmoleküle, die es in ganz unterschiedlicher Ausführung (Antikörperklasse) mit den verschiedensten Passformen gibt (zur Spezifität von Antikörpern siehe die Kapitel 11 bis 16).

### Antikörperfabriken: B-Zellen

Antikörpermoleküle müssen von Zellen gebildet werden. Als Antikörperfabriken dienen ganz bestimmte Lymphzellen, die *B-Zellen* oder **B-Lymphozyten**. Sobald eine B-Zelle zu einer antikörperproduzierenden Fabrik geworden ist, nennt man sie *Plasmazelle* (siehe Abbildung 1.2). Informationen zur Entstehung von Plasmazellen erhalten Sie in den Kapiteln 3 und 4, während Sie in Kapitel 15 erfahren, wie Antikörper mit einer fast unbegrenzten Vielfalt erzeugt werden.



**Abbildung 1.2:** Vereinfachtes Schema einer erworbenen Immunantwort (Antikörperbildung nach Antigenkontakt)

## T-Zellen: Helfer, Killer, Regulatoren

Neben den B-Zellen beziehungsweise Plasmazellen spielen im erworbenen Immunsystem auch die *T-Zellen* oder **T-Lymphozyten** eine wichtige Rolle. Sie erfüllen ganz vielfältige Aufgaben und sind entsprechend dieser Aufgaben benannt:

- ✓ *T-Helferzellen* helfen anderen Zellen; insbesondere den B-Zellen (siehe Abbildung 1.2).
- ✓ *Zytotoxische T-Zellen* (zytotoxisch bedeutet wörtlich »zellgiftig«) sind Killer wie die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), allerdings erkennen sie ihr Ziel spezifischer. Sie induzieren aber, genauso wie die NK-Zellen, Poren in der Membran und führen somit den Tod der Zielzelle herbei (siehe Kapitel 10).
- ✓ *Regulatorische T-Zellen* regulieren und unterdrücken Immunfunktionen (siehe Kapitel 20).

Die T-Zell-Typen sind in den Kapiteln 2 und 4 näher behandelt, die zytotoxischen T-Zellen mit ihrer Killerfunktion auch ausführlich in Kapitel 10.

Unterstützt wird das adaptive Immunsystem durch *antigenpräsentierende Zellen*. Sie haben die Aufgabe, anderen Zellen im Immunsystem von Erregern stammende Strukturen zu präsentieren und diese quasi auf den Feind aufmerksam zu machen. Sie sind also eine

Art Feuermelder. Antigenpräsentierende Zellen können wie im Fall von Makrophagen oder dendritischen Zellen vom angeborenen Immunsystem stammen. Aber auch B-Zellen können Antigene präsentieren.

Abbildung 1.2 stellt vereinfacht die Beziehung zwischen einer antigenpräsentierenden Zelle, einer T-Zelle und einer B-Zelle bei der erworbenen Immunantwort dar:

1. Das Antigen wird von der antigenpräsentierenden Zelle (APC) aufgenommen, verarbeitet und auf ihrer Oberfläche präsentiert.
2. T-Helferzellen erkennen Teile des Antigens über Empfängerstrukturen (sogenannte Rezeptoren) auf ihrer Zelloberfläche und geben B-Zellen Hilfestellung, die ebenfalls Antigenteile über ihre Oberflächenrezeptoren (Antikörpermoleküle) erkennen können.
3. B-Zellen werden nun zur Teilung und damit Vermehrung angeregt und reifen zu Plasmazellen heran, die Antikörper absondern.

## Rezeptoren – erkenne den Feind

Sowohl B- als auch T-Zellen besitzen spezielle Rezeptoren, um ihr Ziel, das Antigen, ganz spezifisch zu erkennen. Bei den **B-Zell-Rezeptoren (BCR)** handelt es sich um Antikörper, die auf der B-Zelle sitzen. Sie treten mit dem Antigen in direkten Kontakt und erkennen nur Antigene, die sich außerhalb von Zellen befinden.

**T-Zell-Rezeptoren (TCR)** erkennen Strukturen nur dann, wenn diese zuvor von antigenpräsentierenden Zellen bearbeitet und anschließend mithilfe von bestimmten Präsentationsmolekülen, den sogenannten *MHC-Molekülen*, dargeboten werden. Dem T-Zell-Rezeptor ist ein eigenes Kapitel (Kapitel 7) gewidmet, ebenso den Präsentationsmolekülen (Kapitel 6).

## Immunologisches Gedächtnis, die Grundlage für Impfungen

Das adaptive Immunsystem besitzt die Fähigkeit, nach dem ersten Kontakt mit einem Antigen *T- und B-Gedächtniszellen* zu bilden. Diese Gedächtniszellen sind der Grund dafür, dass man an bestimmten Krankheiten (beispielsweise den sogenannten Kinderkrankheiten) nur einmal und nicht mehrmals im Leben erkrankt. Sie sind es auch, die letztlich für den Impfschutz verantwortlich sind. Denn wenn der Körper ein zweites Mal mit dem Erreger in Kontakt kommt, kann er schnell und effizient darauf reagieren und sich schützen. Kapitel 16 behandelt die als *Sekundärantwort* bezeichnete Antikörperbildung nach erneutem Antigenkontakt und das *immunologische Gedächtnis* (Abschnitt *Die Sekundärantwort – beim zweiten Mal klappt es schon besser*).

## Kommunikation zwischen Zellen

Da die Zellen des Immunsystems miteinander kommunizieren müssen, bilden sie für diese Aufgabe zahlreiche Botenstoffe, die *Zytokine*. Die Zytokine werden sowohl von Zellen der angeborenen als auch der erworbenen Immunität gebildet und in Kapitel 19 behandelt.

## Die verschiedenen Arten der Immunität im Überblick

In Tabelle 1.1 sind alle möglichen Immunitäten, natürlich und künstlich erworbene, aktive und passive, einander gegenübergestellt. Einen kleinen historischen Ausflug in die Anfänge der Impfungen finden Sie im Kasten *Kühe gegen Pocken: Jenner und die Pockenschutzimpfung*.

Art der Immunität	Art des Erwerbs
Natürlich erworbene aktive Immunität	B-Zellen und T-Zellen erkennen Antigene von Krankheitserregern. Es kommt zur Reifung von antikörperbildenden Plasmazellen, aktivierten T-Helferzellen, zytotoxischen T-Zellen und Gedächtniszellen.
Natürlich erworbene passive Immunität	Übertragung von Antikörpern über die Plazenta von der Mutter auf den Fötus.
Künstlich erworbene aktive Immunität	Aktive Impfung: Impfstoffe (mit inaktivierten oder abgetöteten Erregern beziehungsweise mit deren Bestandteilen) verursachen Immunität und die Bildung von Gedächtniszellen (die eigentliche Absicht bei einer Impfung). Hier wird der Körper selbst aktiv.
Künstlich erworbene passive Immunität	Passive Impfung: Intravenöse Injektion von antikörperhaltigen Antisera. Dies kommt dann zum Tragen, wenn bereits Kontakt mit dem gefährlichen Erreger stattgefunden hat und man sofort eine spezifische Abwehr braucht, also keine Zeit mehr besteht, um den Körper mit einer aktiven Impfung zur Abwehr zu veranlassen.

**Tabelle 1.1:** Arten der Immunität



### Kühe gegen Pocken: Jenner und die Pockenschutzimpfung

Die durch Viren verursachten schwarzen **Pocken** – auch Blattern genannt – waren über Jahrhunderte eine gefürchtete Geißel der Menschheit. Die Kuhpocken, an denen manchmal auch Melkerinnen erkrankten, waren für den Menschen hingegen ungefährlich. Man hatte beobachtet, dass Melkerinnen, die einmal an Kuhpocken erkrankt waren, niemals auch an den schwarzen Pocken erkrankten, also gegen beide Pockenformen immun waren. Dies brachte den englischen Arzt EDWARD JENNER (1749–1823) dazu, mit den Erregern der Kuhpocken zu experimentieren, die er aus den Bläschen an den Händen erkrankter Mägde gewann. In einem uns vielleicht heute schrecklich erscheinenden Versuch übertrug er 1796 die erregerhaltige Flüssigkeit aus den Bläschen erkrankter Mägde durch Ritzen der Haut in den Körper eines gesunden Jungen, der daraufhin eine Woche später leicht an Kuhpocken erkrankte. Zwei Monate später wiederholte er diesen Vorgang bei demselben Jungen, diesmal verwendete er jedoch echte Pockenerreger! Und siehe da, das Kind erkrankte nicht, und auch eine Wiederholung dieser Maßnahme einige Monate später führte nicht zu der gefürchteten Pockenerkrankung. JENNER hatte also einen Impfstoff verabreicht. Er nannte



seine Methode **Vaccination**, von *vaccina* für Kuhpocken. 1798 veröffentlichte er in seinem Buch »Untersuchungen über die Ursachen und Wirkungen der Kuhpocken oder Kuhblattern« seine Beobachtungen. Diese Vaccination war somit der Grundstein für alle späteren *aktiven Impfungen*, also Impfungen, bei denen ein Erreger in abgeschwächter oder toter Form verabreicht und das Immunsystem aktiv dazu veranlasst wird, Abwehrstoffe in Form von Antikörpern zu bilden.

Der Transport des Impfstoffs, der aus der Pustelflüssigkeit geimpfter Personen gewonnen wurde, war aber auf langen Strecken nicht möglich – schließlich kannte man noch keine Tiefkühlung in flüssigem Stickstoff. Man behalf sich dabei aber auf ganz schlaue Weise: Durch Übertragung von Mensch zu Mensch ließ sich das Problem umgehen! Und wieder mussten Kinder dafür herhalten: Als der Impfstoff beispielsweise von Spanien in die damaligen Kolonien gebracht wurde, sollen auf dem Schiff 25 Kinder mitgereist sein, die im Verlaufe der Seereise nacheinander geimpft wurden und damit als lebende »Impfstoffträger« dienten. Bei einer angenommenen Reisedauer von 70 Tagen und einer Inkubationszeit von vier bis sieben Tagen waren dafür mindestens zehn bis 18 Neuinfektionen nötig, um mit einer frisch infizierten und damit als Impfstoffträger dienenden Person in der Neuen Welt anzukommen. Echt clever!

