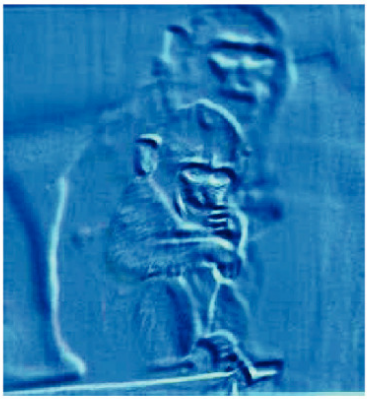
Thorsten Mühl (Autor)

Charakterisierung von MHC Klasse I-Molekülen aus Rhesusaffen (Macaca mulatta)

Thorsten Mühl

Charakterisierung von MHC Klasse I-Molekülen aus Rhesusaffen (*Macaca mulatta*)



Cuvillier Verlag Göttingen

https://cuvillier.de/de/shop/publications/3520

Copyright:
Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: https://cuvillier.de

1. Einleitung

1.1 Das erworbene Immunschwäche Syndrom (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)

1981 wurde in den USA erstmals ein Krankheitsbild beschrieben (Gottlieb et al., 1981; Masur et al., 1981), das uns heute als AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) bekannt ist. Diese Krankheit hat sich in der Zwischenzeit zu einer weltweiten Epidemie entwickelt, von der alle Kontinente betroffen sind. Bis jetzt sind etwa 22 Millionen Menschen an den Folgen von AIDS gestorben und 56 Millionen Menschen wurden mit dem Erreger der Krankheit infiziert. Diese Zahlen machen AIDS weltweit zur vierthäufigsten Todesursache (Piot et al., 2001).
Der Auslöser von AIDS, das HIV (human immunodeficiency virus) wurde 1983 entdeckt (Barré-Sinoussi et al., 1983) und 1984 isoliert (Gallo et al., 1984; Levy et al., 1984). Das HIV gehört zu den Retroviren. Diese Viren tragen ihre genetische Information in Form von zwei einzelsträngigen RNA-Molekülen und können mit Hilfe des viralen Enzyms Reverse Transkriptase RNA in DNA umschreiben. Das HIV befällt vorzugsweise T-Zellen, die CD4-Korezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen. An diesen Korezeptor bindet das Virus, kann mit der Wirtszelle verschmelzen und dadurch seine RNA in die Wirtszelle einschleusen. Anschließend wird die RNA mit Hilfe der Reverser Transkriptase in eine DNA-Kopie umgeschrieben. Diese Kopie integriert in das Genom der Wirtszelle und wird als Provirus bezeichnet. Dort wird die Virus-DNA von der Zelle mitrepliziert und vermehrt. Nach der Synthese der viralen Proteine und dem anschließenden Zusammenbau des Virus, werden die neuen Viren freigesetzt. Anfangs kann die Infektion vom Immunsystem noch unter Kontrolle gehalten werden. Später jedoch sinkt die Zahl der, für das Immunsystem sehr wichtigen, $CD4^+$-T-Zellen drastisch ab und die Anfälligkeit für opportunistische Erreger steigt. Infizierte Personen sterben letztlich an Infektionen mit opportunistischen Erregern oder Krebs.
Vor diesem Hintergrund wird verständlich, warum das Wissen über das Immunsystem von besonderer Bedeutung ist. Ein besseres Verständnis der Immunantwort ist eine Voraussetzung für die Entwicklung eines Impfstoffes zum Schutz gegen AIDS. Bislang ist es jedoch noch nicht gelungen eine Vakzine zu entwickeln, die im Menschen einen Impfschutz bewirkt. Hierbei soll die Verwendung geeigneter Tiermodelle helfen. Das zur Zeit beste Tiermodell ist der Rhesusaffe, da sich, genau wie bei einer HIV-Infektion im Menschen, bei SIV-infizierten Rhesusaffen eine AIDS-ähnliche Krankheit entwickelt. Mit Hilfe dieses Modells werden mögliche Vakzine oder Therapien entwickelt.

1.2 Die Struktur und Funktion des Immunsystems

Während sich bei den Invertebraten im Verlauf der Evolution einige primitive Abwehrmechanismen gebildet haben, hat sich bei allen Vertebraten ein hoch entwickeltes, komplexes System zur Abwehr von Infektionserregern ausgebildet. Das Immunsystem schützt gegen Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten und einige ihrer Produkte. Eine wichtige Aufgabe des Immunsystems ist deshalb die Unterscheidung zwischen Fremd und Selbst. Die Bedeutung dieser Aufgabe wird z.B. bei Autoimmunerkrankungen deutlich, bei denen das Immunsystem gegen seinen Träger reagiert. Autoimmunerkrankungen rufen Gewebeschädigungen hervor, die mitunter tödlich enden können. Damit es nicht zu solchen Reaktionen kommt, werden durch verschiedene Selektionsmechanismen B-Lymphozyten, die körpereigene Proteine und T-Zellen, die körpereigene Antigene erkennen, inaktiviert oder eliminiert.

Die zur Verfügung stehenden Schutzmechanismen des Immunsystems können in zwei Bereiche eingeteilt werden, die angeborene und die adaptive Immunantwort. Die angeborene Immunität umfaßt unspezifische Immunreaktionen, die eine schnelle Antwort auf Pathogene ermöglichen. Zu den Abwehrmechanismen der unspezifischen Immunantwort gehören z.B. die Haut als anatomisches Hindernis für Mikroorganismen (MO) oder das Komplementsystem, das die Lyse von eingedrungenen, pathogenen MO bewirken kann.

Anders als die angeborene Immunität ist die adaptive Immunantwort hochspezifisch. Sie untergliedert sich in zwei Hauptkomponenten, die humorale oder Antikörper- und die zellvermittelte Immunantwort. Antikörper besitzen Antigenbindungsstellen mit extrem hoher Spezifität für ein bestimmtes Antigen. Weiterhin zeichnet sich die Antikörperantwort durch eine sehr hohe Flexibilität aus, so daß eine Vielzahl unterschiedlicher Antigene erkannt werden kann. Die Variabilität der Bindungsstelle kommt durch die Mechanismen der genetischen Rekombination und somatischen Hypermutation der antikörperkodierenden Gene zustande. Gebundene Antikörper können zur Neutralisierung von z.B. Toxinen dienen, daß Komplementsystem aktivieren oder durch Opsonierung zur Eliminierung von MO durch Phagozytose von Makrophagen führen. Reife B-Lymphozyten, die sogenannten Plasmazellen, produzieren und sezernieren die Antikörper. Die Entstehung der Plasmazellen ist dabei von aktivierten T-Helferzellen abhängig. Eine naive B-Zelle, die ein Antigen gebunden hat, kann durch eine T-Helferzelle aktiviert werden. Die Aktivierung einer naiven B-Zelle führt zu deren Proliferation und Differenzierung in eine Plasma- oder Gedächtniszelle (immunologisches Gedächtnis). Plasmazellen exprimieren keinen B-Zell-Rezeptor mehr und produzieren große Mengen von Antikörpern mit derselben Spezifität wie der B-Zell-Rezeptor der Mutterzelle. Gedächtniszellen hingegen exprimieren konstitutiv B-Zell-Rezeptoren, die die gleiche Spezifität aufweisen wie der B-Zell-Rezeptor der ursprünglichen naiven B-Zelle. Gedächtniszellen haben außerdem die Fähigkeit, auf ein bekanntes Antigen stärker zu

reagieren als ungeprägte Lymphozyten. Durch die ständige Präsens dieser Zellen, kann auf eine erneute Infektion durch ein bekannten Antigen sehr schnell reagiert werden. Die zell-vermittelte Immunantwort wird durch die Stimulation von T-Zellen vermittelt. Dabei antworten T-Zellen auf die Stimulation ihres T-Zell-Rezeptors mit einer Proliferation, Differenzierung und der Sezernierung von Cytokinen. T-Zellen sind, anders als B-Zellen, nicht in der Lage mit ihrem hochspezifischen Rezeptor native Antigene zu binden. Sie erkennen Antigene immer nur im Kontext mit MHC I- oder II-Molekülen. Die Bindung an den Antigen-MHC-Komplex führt dann zur Proliferation und Differentierung zu $CD4^+$- oder $CD8^+$-T-Zellen. Die Aufgaben der entstandenen T-Zellen unterscheiden sich dabei gravierend. $CD8^+$-T-Zellen können zu zytotoxischen T-Zellen (cytotoxic T-lymphocytes, CTL) werden, die MHC Klasse I/Peptid-Komplexe auf der Zelloberfläche erkennen und deren Funktion die direkte Eliminierung infizierter Zellen ist. $CD4^+$-T-Zellen hingegen erkennen MHC Klasse II/Peptid-Komplexe und dienen u.a. zur Aktivierung von Makrophagen und regen B-Zellen zur Antikörperproduktion an.

Insgesamt schafft das Immunsystem durch die spezifische Erkennung körperfremder Antigene und durch die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses einen Schutz, der es sowohl ermöglicht auf erstmalige Infektionen schnell zu reagieren als auch, bei sich wiederholende Infektionen, unmittelbar eine Immunantwort induzieren zu können.