

Kann das Immunsystem unterwandert werden?

20

20.1 Infektionserreger

Infektionserreger haben sich in ihrer Evolution darauf spezialisiert, in einem immunkompetenten Wirt zu leben und ein breites Repertoire origineller Tricks entwickelt, das Immunsystem zu unterwandern. Die Tabelle 20.1 zeigt Beispiele.

20.1.1 Immunzellen als Habitat

Manche Erreger bewohnen die Höhle des Löwen und nutzen Immunzellen als Habitat. So haben Leishmanien und Mykobakterien Mechanismen entwickelt, die es ihnen erlauben, nach der Phagozytose in Makrophagen zu überleben und sich dort sogar zu vermehren. Wie im Trojanischen Pferd verstecken sich Leishmanien in Langerhans-Zellen und lassen sich von ihnen in die Lymphknoten schleppen, wo sie dann Makrophagen befallen. Auch Granulozyten nutzen sie auf ähnliche Weise aus. Pathogene Darmkeime, wie Salmonellen und Shigellen, dringen nach oraler Aufnahme bevorzugt in M-Zellen ein und überwinden so die Schleimhautbarriere. Der Komplementrezeptor 2 (CD21), ist die Eintrittspforte für Epstein-Barr-Virus, das B-Zellen infiziert. Über Bindung an CD4 und CXCR4 gelangt HIV in CD4⁺-T-Zellen (Kap. 22.2). Jede T-Zell-Aktivierung, z.B. im Rahmen der Abwehrreaktion gegen HIV, führt nun zu einer verstärkten Freisetzung infektiöser HI-Viruspartikel. HIV kann aber auch Makrophagen infizieren; CD4 und CCR5 sind dafür erforderlich.

20.1.2 Unterwanderung der angeborenen Abwehrmechanismen

Um dem angeborenen Immunsystem zu entgehen, haben manche Bakterien ihr Lipid A verändert, so dass ihr LPS TLR4 nur wenig stimuliert. Manche LPS-Varianten wirken gar als TLR4-Antagonisten. Es wird vermutet, dass diese Lipid-A-Veränderungen auch eine erhöhte Resistenz der Bakterienzellwand gegen Defensine (kationische antimikrobielle Peptide, Kap. 1.3) vermitteln. Salmonellen mutieren ihr Flagellin, um der Erkennung mittels TLR5 zu entgehen, obwohl sie mit Bewegungslosigkeit einen hohen Preis dafür zahlen müssen. Vaccinia-Virus dagegen kodiert ein Protein, welches allgemein die Signaltransduktion von den TLRs zum Kern hemmt.

Eine Verschiebung der Balance zwischen Inflammation und Antiinflammation (Kap. 7.3.1) zu ihren Gunsten gelingt Mikroorganismen auf verschiedene Weise: Mykobakterien können die inflammatorische Zytokinantwort der Makrophagen auf LPS oder IFN γ unterdrücken und dagegen die Sekretion des antiinflammatorischen Zytokins IL10 anregen. Neutralisierende lösliche Rezeptoren für inflammatorische Zytokine (TNF, IL1 oder IFN γ) befinden sich im Genrepertoire des Vaccinia-Virus. Das Epstein-Barr-Virus kodiert gleich selbst ein IL10-Homolog.

Das Wissen über bakterielle und virale Mechanismen, welche NK-Zellen hemmen, ist begrenzt, kennt man doch deren Aktivierungsmechanismen erst seit relativ kurzer Zeit. Yersinien können durch das Protein YopM, das in den Kern der Wirtszelle eingeschleust wird, NK-Zellen stark depletieren. HIV-Partikel re-

Tabelle 20.1 Abwehr von Infektionserregern und Beispiele für ihre Unterwanderung.

Abwehrmechanismus	Mechanismus der Subversion
Bindung von PAMPs durch PRR <ul style="list-style-type: none"> • LPS durch TLR4 • Flagellin durch TLR5 	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen des Lipid A zur Reduktion der Aktivierung von TLR4 (<i>Pyromonas gingivalis</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i>, Salmonellen, <i>Yersinia pestis</i>, <i>Fancisella tularensis</i>) • Mutation von Flagellin, so dass es nicht mehr an TLR5 bindet (Salmonellen) • Stopp der Flagellensynthese bei 37 °C (<i>Listeria monocytogenes</i>)
inflammatorische Signale durch PRR	Interferenz mit TLR-Signalen (A52R von Vaccinia-Virus)
Sekretion kationischer, antimikrobieller Peptide	Veränderungen des Lipid A zur Erhöhung der Resistenz gegen diese Peptide
Entzündung	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der LPS-induzierten IL12-Sekretion in Makrophagen (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) • Hemmung der inflammatorischen Zytokinantwort auf IFNγ in Makrophagen (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) • Neutralisierung inflammatorischer Zytokine durch virale lösliche Rezeptorhomologe für TNF, IL1 oder IFNγ (Vaccinia-Virus) • Induktion der Sekretion von IL10, z. B. via TLR2 oder DC-SIGN (V-Antigen von <i>Yersinia enterocolitica</i> und <i>Yersinia pestis</i>, mannosyliertes Lipoarabinomannan von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>) • virales IL10 (Epstein-Barr-Virus) • virale MIPs (Kaposi-Sarkom-Virus)
Aufnahme und Elimination in Phago lysosomen	Arrest der Phagosomenreifung (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
Erkennung infizierter Zellen durch NK-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> • NK-Zell-Depletion (<i>YopM</i> von <i>Yersinia pestis</i>) • Modulation aktivierender NK-Zell-Rezeptoren (HIV bei Virämie) • Intrazelluläre Retention von Liganden der aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren ULBP1, ULBP2 und MIC-B (UL16 von HCMV) • Inhibition der NK-Zellen durch Bindung an CD81 (E2 von Hepatitis-C-Virus)
Komplementaktivierung	<ul style="list-style-type: none"> • Hemmung der Komplementlyse (SSL7 von <i>Staphylococcus aureus</i>) • Viraler Komplementrezeptor blockiert Komplementeffektormechanismen (Herpes-simplex-Virus) • Virales Komplementkontrollprotein (Vaccinia-Virus)
Antikörperbindung	<ul style="list-style-type: none"> • intrazelluläres Habitat (viele Bakterien, Parasiten und alle Viren) • Veränderung der Antigene durch hohe Mutationsrate, Antigen drift oder durch Rekombination (z. B. HIV, Influenzaviren, Malariaerreger, <i>Trypanosoma brucei</i>) • Blockade der dominanten B-Zell-Epitope durch starke Glykosilierung oder sterische Hemmung (HIV)
Antikörpereffektorfunktionen	<ul style="list-style-type: none"> • viraler löslicher Fc-Rezeptor (Herpes-simplex-Virus, HCMV) • IgG-Fc-bindende Proteine (Protein A von <i>Staphylococcus aureus</i>; Protein G von <i>Streptococcus pyogenes</i>) • Blockade der IgA-Bindung an FcαRI (SSL7 von <i>Staphylococcus aureus</i>) • IgA1-Proteasen (z. B. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>)

Tabelle 20.1 Abwehr von Infektionserregern und Beispiele für ihre Unterwanderung. (Forts.)

Abwehrmechanismus	Mechanismus der Subversion
Erkennung infizierter Zellen durch T-Zellen <ul style="list-style-type: none"> • Antigenpräsentation auf MHC-I • Antigenpräsentation auf MHC-II 	<ul style="list-style-type: none"> • Schnelle Mutation von Epitopen, die von T-Zellen erkannt werden (HIV, Malariaerreger) • Inhibition des TAP-Transporters (ICP47 des Herpes-simplex-Virus, US6 von HCMV) • Ubiquitinierung und lysosomale Degradation der α-Kette von MHC-I (mK3 des Kaposi-Sarkom-Virus, Poxviridae) • Ausschleusung der α-Kette von MHC-I aus dem endoplasmatischen Retikulum zur Degradation im Proteasom (US2 und US11 von HCMV) • Modulation der Expression einiger MHC-I-Moleküle (Nef von HIV-1) • Interferenz mit der MHC-II-Prozessierung (Rv3763 von <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)
Eliminierung infizierter Zellen durch T-Zellen und/oder NK-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> • Interferenz mit Apoptosemechanismen (vFLIP des Kaposi-Sarkom-Virus)

gulieren aktivierende NK-Zell-Rezeptoren herunter, während HCMV ein Protein kodiert, welches deren Liganden in der infizierten Zelle zurückhält.

Es ist eine Vielzahl bakterieller Kapselpolysaccharide, Oberflächenproteine und sezernierter Faktoren bei bakteriellen Pathogenen (u. a. *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*) identifiziert worden, die in der Lage sind, die Komplementaktivierung zu hemmen. Auch Herpes-simplex- und Vaccinia-Virus kodieren Proteine, die mit der Komplementkaskade interferieren.

20.1.3 Unterwanderung des adaptiven Immunsystems

Die hoch spezifische Reaktion auf Antigenvariationen ist die Kernkompetenz des adaptiven Immunsystems. Auf die kurze Generationszeit vieler Mikroorganismen und ihre entsprechend hohe Mutationsrate reagiert es mit einem vorbereiteten breiten Repertoire von Antigenrezeptoren, einer relativ kurzen Generationszeit bei der Proliferation antigenspezifischer Klone und einer sehr effizienten Memoryantwort (Kap. 3, 6, 10). Manche Mikroorganismen antworten darauf mit noch mehr Variabilität oder mit noch höheren Mutationsraten.

Oberflächenproteine und -polysaccharide kommen bei Streptokokken und Staphylokokken in sehr vielen **Varianten** (Serotypen) vor. Influenzaviren sind dafür berüchtigt, ihr Genom immer wieder neu zu mischen (**Antigendrift**) und so immer wieder neue Varianten des Hämagglutinin und der Neuraminidase zu generieren. So wird bei wiederholter Infektion die Memoryantwort des Immunsystems ausgehebelt, insofern diese spezifisch für den Erregertyp ist, mit dem das Immunsystem vorher Kontakt hatte. Die Impfstoffe gegen Influenza müssen in jeder Grippesaison an den jeweiligen Epidemiestamm angepasst werden. Darüber hinaus produzieren pathogene Bakterien auch antigene Varianten von Toxinen, wie zum Beispiel die unterschiedlichen Formen des erythrogeneren Toxins von *Streptococcus pyogenes*, was dazu führt, dass Menschen mehrmals Scharlach bekommen können.

HIV, *Plasmodium falciparum*, der Erreger der Malaria tropica, und *Trypanosoma brucei*, der Erreger der Schlafkrankheit, induzieren starke neutralisierende Antikörperantworten. Durch **Punktmutationen** bzw. durch **Genrekombinationen** verändern sie jedoch ihre Oberflächenproteine sehr schnell, so dass bereits im Verlauf der Infektion regelmäßig **Escapevarianten** entstehen, an die die vorhandenen Antikörper nicht binden können. Diese Varianten vermehren

sich nun solange stark, bis eine angepasste, antigenspezifische Immunantwort wirksam wird. In der Vermehrungsphase haben sich jedoch bereits weitere Escapevarianten herausgebildet, die eine erneute Adaptation der Immunreaktion erfordern. Dieser Wettlauf zwischen Erreger und adaptivem Immunsystem führt zu einer chronischen Infektion und kann verschieden ausgehen. Während er bei der Malaria in den meisten Fällen zur klinischen Immunität, d. h. zu einer allmählichen Abnahme der Parasitenlast und schließlich zur Symptombfreiheit führt, enden die chronischen Infektionen mit HIV und *Trypanosoma brucei* leider meist tödlich.

Antikörpervermittelte Abwehrmechanismen wirken in erster Linie extrazellulär. Die Infektion neuer Zellen erfordert meist einen Transit durch den Extrazellulärraum bzw. durch das Blut, wo die Erreger den Erkennungs- und Effektormechanismen des humoralen Immunsystems wieder ausgesetzt sind. Einige Bakterien wie z. B. *Listeria monocytogenes*, *Shigella spp.* und *Burkholderia pseudomallei* können sich diesen extrazellulären Immunmechanismen entziehen, in dem sie sich intrazellulär durch die Induktion einer gerichteten Aktinpolymerisation („Kometenschweif“) fortbewegen, sich anschließend durch die Membranen benachbarter Epithelzellen „bohren“ und sich so direkt von Zelle zu Zelle verbreiten.

Gelangen die Erreger ins Zytoplasma der Wirtszellen, helfen nur noch CTLs, welche die infizierten Zellen töten. Die große Bedeutung der CD8⁺-CTLs für die Abwehr von Viren lässt sich indirekt am schillernden Spektrum viraler Faktoren messen, welche die **Antigenerkennung** durch CD8⁺-T-Zellen **behindern**. Die schnelle Mutation von T-Zell-Epitopen generiert bei HIV immer wieder CTL-Escapevarianten. Herpes-simplex-Viren und HCMV können auf verschiedene Weise den TAP-Transporter blockieren und damit die Beladung von MHC-I-Molekülen mit Peptiden reduzieren (Kap. 2.5.3). Eine schnelle Degradation von MHC-I- α -Ketten soll die Dichte spezifischer MHC/Peptid-Komplexe auf der Zelloberfläche unter die Aktivierungsschwelle von CD8⁺-T-Zellen drücken. Auch dafür haben Viren verschiedene Mechanismen entwickelt. Das Kaposi-Sarkom-Virus „kennt“ noch einen weiteren Trick: In seinem Genom ist ein katalytisch inaktives Homo-

log der Caspase 8 kodiert (vFLIP), welches intrazellulär die proteolytische, apoptotische Kaskade blockiert (Kap. 4.5, Tab. 20.1).

Dies sind nur einige Beispiele für die Anpassung von Infektionserregern an ihren Wirt, die in evolutionären Zeiträumen bei jedem pathogenen oder kolonisierenden Mikroorganismus zu einem einzigartigen Spektrum von Interaktionsmechanismen geführt hat, das sich kontinuierlich weiterentwickelt. Wenn wir uns z. B. AIDS, SARS (*severe acute respiratory syndrome*), sowie die Entstehung und schnelle Verbreitung von *Staphylococcus aureus* oder *Plasmodium falciparum* mit Resistenzen gegen (fast) alle Antibiotika vor Augen führen, stellen wir fest, dass es hierbei nicht immer um Jahrtausende geht, sondern, dass sich in der Interaktion von Erreger und Wirt evolutionäre Vorgänge bereits innerhalb eines Menschenalters beobachten lassen. Zwar ist die Kenntnis der Grundprinzipien der antimikrobiellen Immunabwehr für das Verständnis sehr hilfreich; will man aber wirksam eingreifen, muss man auch die Details kennen. So bleibt die Infektionsimmunologie, die Erforschung der Vielfalt auf der Schnittstelle zwischen Erreger und Wirt, eine ständige Herausforderung für die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Mikrobiologen und Immunologen.

20.2 Tumoren

Im Kapitel 9.8 wurde die Frage gestellt, warum Tumoren in immunkompetenten Organismen wachsen können. Zwar wissen wir nicht, wie viele Tumoren bereits vor einer klinischen Diagnose vom Immunsystem abgestoßen wurden, klar ist aber, dass Tumoren, die eine gewisse Größe erreicht haben, kaum noch eliminiert werden können. Seitdem bekannt ist, dass viele Tumoren so genannte Tumorantigene exprimieren, welche von autologen T-Lymphozyten prinzipiell erkannt werden können, stellt sich das Problem mit besonderer Schärfe.

Tumorzellen können als körpereigene Zellen von den **physiologischen Toleranzmechanismen** profitieren, die auch andere Gewebe vor

Angriffen des Immunsystems schützen (Kap. 11). Solange sie nicht nekrotisch werden oder bei ihrer Invasion Gewebe zerstören, senden sie dem Immunsystem meist keine Gefahrensignale. Tumorzellen exprimieren in der Regel weder MHC-II- noch kostimulatorische Moleküle, so dass sie selbst nicht als professionelle APCs wirken und keine primäre Immunantwort anstoßen können. Dies könnten im Prinzip DCs leisten, welche abgestorbene Tumorzellen aufgenommen haben (Kreuzpräsentation, Kap. 2.5.3). Aber werden diese durch den Tumor überhaupt aktiviert, so dass sie die notwendigen kostimulatorischen Signale geben können (Kap. 6.1.4

und 11.2.4)? In diesen Überlegungen deutet sich eine therapeutische Interventionsstrategie an, die Tumorstabilisierung: Sie zielt darauf, die tolerogene Situation einer Tumorerkrankung in eine immunogene umzuwandeln (Kap. 24.2).

Tumorzellen unterscheiden sich vom gesunden Gewebe durch ihre außerordentlich hohen **Mutationsraten**. In großen Tumoren finden sich deshalb stets mehrere Tumorzellpopulationen mit verschiedenen Eigenschaften. Die seltenen Varianten, die durch ihre Mutationen einen Wachstums- oder Überlebensvorteil erlangt haben, setzen sich im Verlauf einer Tumorerkrankung durch und werden dominant. Dies sind

Tabelle 20.2 Tumorabwehr durch T-Zellen und ihre Unterwanderung.

Tumorabwehr	Tumorescape
Erkennung von Tumorantigenen <ul style="list-style-type: none"> • mutierte zelluläre Proteine • aberrant exprimierte (embryonale) Antigene • überexprimierte Differenzierungsantigene • abnormale posttranslationale Modifikation • onkovirale Proteine 	Verlust der Tumorantigene
Präsentation von Tumorantigenen <ul style="list-style-type: none"> • direkt • indirekt (<i>cross-presentation</i>) 	Verhinderung der Präsentation <ul style="list-style-type: none"> • Modulation von MHC-Molekülen • Modulation von TAP-Transportern • Ausbildung eines „immunprivilegierten Ortes“
Aktivierung zytotoxischer T-Zellen	passive Toleranzmechanismen <ul style="list-style-type: none"> • keine kostimulatorischen Signale • keine Entzündung • keine Hilfe für die Killer (CD4⁺-T-Zellen werden nicht aktiviert)
	aktive Toleranzmechanismen <ul style="list-style-type: none"> • Sekretion von IL10, TGFβ • Induktion regulatorischer T-Zellen
	Eliminierung von T-Zellen <ul style="list-style-type: none"> • FasL (CD95L) • B7H1 •IDO
Zytolytische Reaktion <ul style="list-style-type: none"> • FasL • Perforin • Granzyme • IFN_γ 	Apoptoseresistenz <ul style="list-style-type: none"> • <i>loss of function</i>-Mutationen proapoptotischer Gene • <i>gene silencing</i> (Transkriptionsebene) proapoptotischer Gene • Induktion antiapoptotischer Proteine • IFN_γ-Resistenz

TAP: *transporter associated with antigen processing*; IDO: Indolamin 2,3-dioxygenase

Tabelle 20.3 Tumorabwehr durch NK-Zellen und ihre Unterwanderung.

Tumorabwehr	Tumorescape
Erkennung von MHC-I-Verlusten <i>missing self</i>	Induktion von MHC-I
Erkennung von Stressproteinen <ul style="list-style-type: none"> • MIC-A, MIC-B • Rae (Maus) 	Sekretion von löslichem MIC-A, MIC-B
zytolytische Reaktion <ul style="list-style-type: none"> • TRAIL • Perforin • Granzyme • IFNγ 	Apoptoseresistenz <ul style="list-style-type: none"> • <i>loss of function</i> Mutationen proapoptotischer Gene • <i>gene silencing</i> (Transkriptionsebene) proapoptotischer Gene • Induktion antiapoptotischer Proteine • IFNγ-Resistenz

z.B. solche Tumoren, welche **angiogenesefördernde Faktoren** (z.B. VEGF) produzieren können. Denn ab einer gewissen Größe müssen solide Tumoren eine eigene Blutgefäßversorgung aufbauen, da Diffusionsvorgänge für Tumorzellatmung und -ernährung nicht mehr ausreichen.

20.2.1 Passive Mechanismen der Tumortoleranz

Viele Tumorzellen sind so verändert, dass ihre **Erkennung** durch das Immunsystem **erschwert** ist (Ignoranz). So findet man in mehr als 80 % metastasierender Tumoren Zellen, welche kein MHC-I mehr exprimieren. Verlust von Tumorantigenen oder Modulation von TAP-Transportern werden ebenfalls beobachtet. *Missing self*, der Verlust von MHC-I-Allelen, enthemmt jedoch NK-Zellen (Kap. 2.3 und 5.3). Diese können Tumorzellen lysieren, wenn sie auf deren Oberfläche Liganden für ihre aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren finden. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass Tumoren mit MHC-Klasse-I-Expression einen Wachstumsvorteil haben können. Manche Tumoren sezernieren lösliche NK-Liganden – gezeigt wurde dies für MIC-B (Kap. 2.2.4) – wodurch sie die aktivierenden NK-Zell-Rezeptoren blockieren.

Noch charakteristischer als ungebremstes Wachstum ist für viele Tumorzellen ihre Unfähigkeit

zu sterben. Wir wissen, dass der physiologische Zelltod, die Apoptose, eine aktive Zelleistung ist (Kap. 4.5). Die Ausschaltung proapoptotischer Gene durch Mutation oder durch epigenetische Mechanismen der Chromatinkondensation und/oder die Überexpression antiapoptotischer Faktoren wie z.B. Bcl2 machen manche Tumorzellen resistent gegen die zytolytischen Signale von NK- und T-Zellen (Kap. 5.2, 5.3). Die Tabellen 20.2 und 20.3 fassen die Tumorescapemechanismen zusammen.

20.2.2 Aktive Toleranzinduktion durch Tumoren

Es gibt auch Tumoren, welche aktiv Toleranz induzieren können. Sie sezernieren immun-suppressive Zytokine wie **TGF β** und **IL10** oder exprimieren das tryptophankatabolisierende Enzym **IDO**. IDO depletiert Tryptophan, welches T-Zellen zu ihrer Aktivierung benötigen, im Mikromilieu des Tumors. Es entstehen auch Abbauprodukte des Tryptophans, die für T-Zellen (vor allem TH1-Zellen) toxisch sind. Nicht selten exprimieren Tumoren **Liganden für Todesrezeptoren** (FasL, B7H1, vgl. Tab. 4.1 und 6.1), so dass zytolytische Zellen, die mit ihnen todbringenden Zellkontakt suchen, selbst in die Apoptose geschickt werden.

20.2.3 Förderung von Tumorwachstum durch das Immunsystem (Tumorenancement)

Tumorinfiltrierende Makrophagen werden zum Beispiel durch IL10-sezernierende Tumoren auf ein antiinflammatorisches Repertoire umgeschaltet, statt die Tumoren extrazellulär zu killen. Sie produzieren jetzt ihrerseits IL10 oder TGF β und fördern damit ungehindertes Tumorwachstum. CTLs und NK-Zellen werden inhibiert und stattdessen regulatorische T-Zellen induziert. Die Makrophagen sezernieren Wachstumsfaktoren und VEGF, so dass solide Tumoren sogar mit Gefäßeinsprossungen versorgt werden.

Auch chronische Entzündungen sind mit einem erhöhten Tumorrisiko assoziiert. Als Ursachen werden Mutationen durch die DNA-schädigende Wirkung reaktiver Sauerstoff- und Stickoxidintermediate diskutiert, welche z. B. von aktivierten Makrophagen freigesetzt werden (Kap. 5.8). Außerdem können Tumoren von Wachstums- und Angiogenesefaktoren (z. B. VEGF) profitieren, die von Entzündungszellen sezerniert werden (Kap. 9.9). Das macht man sich mittlerweile therapeutisch zunutze (Tab. 25.1). Schließlich begünstigt eine Aggregatbildung von Thrombozyten oder Monozyten mit Tumorzellen möglicherweise deren Metastasierung, wenn die Blutzellen mit ihren Adhärenzmolekülen die Haftung der Tumorzellen am Endothel kleiner Blutgefäße vermitteln (Kap. 13.2).