

Die symbiotische Beziehung zwischen Phagozyten und Lymphozyten bei Immunreaktionen

Emil R. Unanue

Die zelluläre Grundlage der Antigenizität von Proteinen

Die Forschungsaktivitäten meines Labors konzentrieren sich vor allem auf die zellulären und biochemischen Grundlagen der Antigenizität von Proteinen und die Rolle von Phagozyten in Zusammenhang mit der Immunreaktion auf Mikroben (1).

Inzwischen verfügen wir über umfangreiche Informationen zu den zellulären und biochemischen Prozessen bei Immunreaktionen und über ein solides Verständnis darüber, was im Lymphgewebe beim Eindringen von Mikroben und der entsprechenden Immunreaktion geschieht. Es dauerte jedoch viele Jahre, bis man wusste, wie diese Immunreaktion und die Entwicklung von Proteinantigenen abläuft. Die Forschung auf diesem Gebiet lässt sich in verschiedene Phasen einteilen, die ich kurz zur Einführung in meine eigene Arbeit diskutieren möchte.

Erste Studien über Immunisierung. Die erste Phase der Erforschung der Immunogenität begann mit den empirischen Beobachtungen von Jenner in England, die einen historischen Meilenstein darstellten und zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen Pocken führten (2). Er entnahm Flüssigkeit aus einer Kuhpockenblase, injizierte sie James Phipps und führte anschließend eine Pockenimmunisierung durch, d.h. er injizierte eine geringe Menge des Pockenvirus: Phipps war dagegen geschützt, und der Körper reagierte nicht auf die Virusinjektion – ein Zeichen dafür, dass das injizierte Inokulum neutralisiert worden war. Dieses Verfahren bot Schutz vor den schweren Epidemien, die in allen europäischen Städten grassierten. Die Beobachtungen waren rein empirisch, stellten jedoch die erste wichtige Errungenschaft der Medizin dar: Eine prophylaktische Immunisierung zum Schutz vor verschiedenen infektiösen Erregern. 1979 waren die Pocken vollständig ausgerottet, und auch bei Poliomyelitis ist man auf dem Weg zu einer umfassenden Bekämpfung.

In den ersten 100 Jahren nach Einführung der Infektionstheorie durch Jenner wurden aufgrund von wichtigen Beiträgen von Pasteur in Frankreich und Robert Koch hier in Berlin die Erreger von Tuberkulose und Cholera entdeckt und die entscheidende wissenschaftliche Grundlage für die Erforschung von Infektionskrankheiten geschaffen. Pasteur versuchte die Virulenz des Milzbranders und des Tollwutvirus zu reduzieren, stellte nach Jenner die ersten Impfstoffe her und verwendete als erster Mediziner einen logischen Immunisierungsplan. Die Mechanismen der Immunität

blieben jedoch weitgehend unerforscht.

Zu diesem Zeitpunkt traten die ersten Genies der Mikrobiologie und Immunologie auf den Plan. Eli Metschnikoff identifizierte die Phagozytose als eine wichtige Zellreaktion zur Elimination von Mikroben, und von Behring und Kitasato entdeckten die Antitoxine. Von Behring erhielt für die Einführung der passiven Immunisierung, die inzwischen zur Entwicklung von monoklonalen Antikörpertherapien geführt hat, den ersten Nobelpreis für Medizin. Alle diese Erkenntnisse führten zur Formulierung der Seitenkettentheorie der Immunität durch Paul Ehrlich. Dies war das erste Mal, dass ein Wissenschaftler umfangreiche Untersuchungen zur Erklärung der Immunisierung anstellte.

Die Kontroverse zwischen Metschnikoff und Ehrlich drehte sich um die Rolle von Phagozyten bzw. Lymphozyten und Antikörpern, also um die Einflüsse der beiden zellulären Arme des Immunsystems. Der zentrale Punkt der Kontroverse war die Frage, wie die beiden zellulären Elemente miteinander kommunizieren. Dieses verwirrende Problem wurde erst in den letzten beiden Jahrzehnten geklärt. In der Tat hatte sich die wissenschaftliche Forschung nach den ersten Untersuchungen zu Beginn des 20. Jahrhunderts in unterschiedliche Strömungen gespalten, ohne das Gesamtphänomen, nämlich das Funktionsprinzip des Systems, zu erklären.

Die Anhänger der Phagozytentheorie folgten in erster Linie den ursprünglichen Entdeckungen von Koch in Bezug auf die Tuberkulose und konzentrierten sich auf die Bedeutung der typischen pathologischen Läsionen des tuberkulösen Granuloms, die aus aktivierten Makrophagen bestanden. Diese Läsionen wurden bei der Tuberkulinreaktion reproduziert, wenn eine geringe Menge des Extrakts aus einem Tuberkuloseknötchen in die Haut einer infizierten Person injiziert wurde. Die viel später in den 30er- bzw. 60er-Jahren durchgeführten Studien von Lurie (4) und Mackaness (5) ergaben, dass diese aktivierten Makrophagen die Effektorzellen sind, welche die intrazellulären Erreger abtöten können. Darüber hinaus wurde bald klar, dass Tuberkulose nicht durch die passive Verabreichung der Seren von infizierten Personen bekämpft werden konnte: Bei diesen verzögerten Sensibilitätsreaktionen lag eine besondere Reaktivität vor.

Auf der anderen Seite machte die Antikörperforschung außergewöhnliche Fortschritte, u.a. in Bezug auf das grundlegende Verständnis der Struktur der Antikörpermoleküle, die Mechanismen der Antikörper-Antigen-Interaktion, die Rolle von Antikörpern bei Infektionen mit extrazellulären Erregern und die Interaktion von Antikörpern mit Komplementproteinen. Die Analyse von Antikörpern, die durch Proteinimmunisierung gebildet wurden, zeigte, dass die Antikörperreaktion in erster Linie gegen die native Proteinkonformation gerichtet war. Dies führte zur Aufstellung des

Paradigmas, dass Antikörper Proteinantigene vor ihrem Abbau durch den Wirtsorganismus erkennen.

Später deuteten eine Reihe von zukunftsweisenden Entdeckungen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der starken Makrophagenaktivierung bei zellulären Reaktionen auf intrazelluläre Erreger bzw. bei verzögerten Sensibilitätsreaktionen und den Lymphozytenreaktionen, die zur Bildung von Antikörpern führen, besteht. Zu diesen Entdeckungen gehörte der bahnbrechende Artikel von Chase und Landsteiner (6), in dem beschrieben wurde, dass eine verzögerte Reaktion auf Tuberkulin durch lymphozytenähnliche Zellen und nicht durch Antiseren vermittelt wird. Wichtig war, dass diese Reaktionen durch eine Immunisierung mit denaturierten Proteinen provoziert werden konnten, was in starkem Gegensatz zu den oben beschriebenen Antikörperstudien stand. Dieses Ergebnis bedeutete, dass eine verzögerte Sensibilität mit einer anderen Art von Erkennungsprozess verbunden war: Lymphozyten waren einerseits als antikörperproduzierende Zellen beteiligt, aber auch als Zellen, welche die Aktivierung der Makrophagen bei Tuberkulinreaktionen auslösten und offenbar das Proteinantigen mit Hilfe von verschiedenen Mechanismen erkannten.

Proteine werden durch Phagozyten verarbeitet und präsentiert. Unsere ersten experimentellen Ergebnisse zeigten, dass Phagozyten – in diesem Fall Makrophagen – starke antigeninduzierte Immunreaktionen zeigten. Wir berichteten Ende der 60er Jahre gemeinsam mit dem Labor von Ita Askonas in London, wo die ersten Arbeiten zu diesem Thema (Besprechung in 1) durchgeführt wurden, über dieses Phänomen. Verschiedene andere Gruppen berichteten ungefähr zur gleichen Zeit über ähnliche Ergebnisse. Obwohl ihre Bedeutung nicht sofort klar war, reizte diese starke Reaktion zur detaillierteren Analyse. Zu dieser Zeit wurde ebenfalls nachgewiesen, dass es zwei verschiedene Typen von Lymphozyten gibt, nämlich B-Lymphozyten, die zu Plasmazellen differenzieren und Antikörper bilden können, und T-Lymphozyten, die an Zellreaktionen beteiligt sind und Makrophagen aktivieren.

Bei der Fortsetzung unserer eigenen Studien machten wir zwei wichtige Beobachtungen (1, 7, 8). Erstens konnten wir zeigen, dass T-Lymphozyten nur auf Antigenmoleküle reagierten, wenn diese von Phagozyten präsentiert wurden. Im nativen Zustand wurden die Antigenmoleküle von den T-Lymphozyten nicht erkannt. Zweitens machten wir die erstaunliche Beobachtung, dass die Proteinantigene partiell abgebaut sein mussten. Der Abbau des Antigens hing sehr eng mit der Zellerkennung zusammen, wodurch ein neues Paradigma aufgestellt wurde.

Unsere ersten Versuche wurden mit einem gram-positiven Bakterium, *Listeria monocytogenes*, durchgeführt. *Listeria* ist ein fakultativer intrazellulärer Erreger, der

eine Infektion hervorruft, für deren Bekämpfung Zellimmunität erforderlich ist. Die Infektion führt zu einer starken Aktivierung von Makrophagen. Zum Schutz vor Infektionen und zur vollständigen Elimination der Infektion sind sowohl CD4- als auch CD8-T-Lymphozyten erforderlich, während Antikörper nur eine eingeschränkte Schutzwirkung haben.

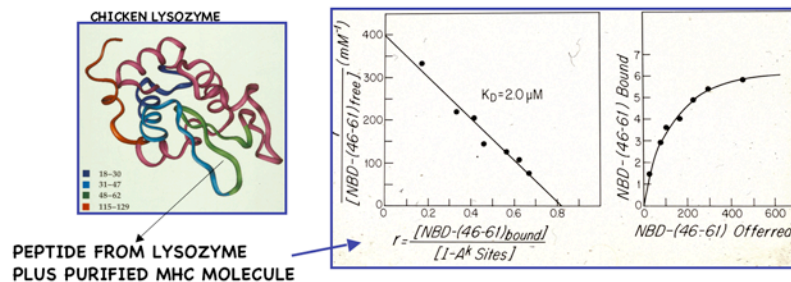
In Zellkulturen von Makrophagen mit *Listeria* kam es zur Phagozytose der Bakterien. Der Zusatz von T-Lymphozyten von Mäusen, die gegen *Listeria* immun waren, führte zu einer spezifischen Adhäsion dieser Zellen an den Makrophagen, welche sie phagozytierten. Dieses Anhaften an den Phagozyten war spezifisch und – ein wichtiger Punkt – erforderte die Internalisierung und den partiellen Abbau des Bakteriums. Durch eine pharmakologische Neutralisation der intrazellulären Proteolyse wurde die Adhäsion der T-Lymphozyten vollständig eliminiert. Es ist zu bemerken, dass die T-Lymphozyten sich nicht an eine Monoschicht von *Listeria* anlagerten. Zusammenfassung: Damit T-Lymphozyten die Bakterien erkennen konnten, mussten nach der Phagozytose durch die Makrophagen einige ihrer Antigene abgebaut werden (7,8).

Die Untersuchung von gereinigten Proteinantigenen ergab noch weitere Informationen über die in den Makrophagen ablaufenden Prozesse. Unser Labor untersuchte zusammen mit meinem Kollegen Paul Allen das Protein Hühnereiweißlysozym (HEL), ein kleines Protein aus 129 Aminosäuren, das vier Disulphidbindungen enthält. Dieses sehr eng gefaltete globuläre Protein musste von Phagozyten aufgenommen und denaturiert werden, d.h. seine Disulphidgruppen mussten zunächst reduziert werden, bevor T-Lymphozyten es erkennen konnten. Bei Vorbehandlung mit lysosomotropen Substanzen präsentierten Makrophagen kein HEL, was auf die Notwendigkeit der intrazellulären Verarbeitung hinweist. Peptide, die aus der Proteolyse von HEL unter Verwendung von Trypsin entstanden waren, wurden ebenfalls getestet, und diese Peptidfragmente waren auch in der Lage, die T-Lymphozyten zu aktivieren. Im Gegensatz zum ganzen HEL-Protein wurde ihre Präsentation jedoch nicht durch Arzneimittel beeinflusst, die den Lysosomenabbau hemmen. Bei der Trennung der Peptide aus dieser Mischung wurden verschiedene Peptide identifiziert, die bestimmte T-Lymphozyten stimulierten. Die damalige Schlussfolgerung lautete, dass die Erkennung eines Proteins durch T-Lymphozyten auf lineare Segmente des Proteins beschränkt ist und nicht auf das durch seine Konformation begrenzte native Protein (9).

Diese Ergebnisse führten zur Aufstellung eines neuen Paradigmas, das das erste ersetzte. Die Feststellung, dass die Antigenerkennung mit dem Katabolismus zusammenhing, widersprach dem zellbiologischen Dogma, dass die von Phagozyten

aufgenommenen Proteinantigene durch lysosomalen Abbau zerstört und in einzelne Aminosäuren aufgespalten werden. Hier war das genaue Gegenteil der Fall: Eine Erkennung durch das T-Lymphozytensystem erforderte einen partiellen Abbau der Antigenmoleküle zu Peptiden. Die Erkennung durch T-Lymphozyten hing also von der partiellen Proteolyse des Proteins ab.

Auftritt der Histokompatibilitätsmoleküle. Die biochemische Grundlage der Erkennung durch T-Lymphozyten ist in Grundzügen erforscht. Nach seiner Aufnahme durch Phagozyten wird das Protein in Peptidfragmente zerlegt, und diese werden an Histokompatibilitätsmoleküle – oder MHC-Moleküle – gebunden. Diese Verarbeitung findet in Lysosomenbläschen statt, die reich an Proteasen sind. Das MHC-Molekül bindet sich anschließend an das Peptid und schützt es vor dem Abbau durch lysosomale Proteasen. Das an das MHC-Molekül gebundene Peptid wird dann an die Oberfläche der Zelle transportiert, wo es vom T-Lymphozyten erkannt wird. Die Struktur, die der T-Zell-Rezeptor für Antigene erkennt, ist also der Peptid-MHC-Komplex.



CLASS II MHC MOLECULES BIND PEPTIDES IN FREE SOLUTION.
AFFINITY FOR PEPTIDE= nM to μM
ONE PEPTIDE PER MHC MOLECULE
BINDING DEPENDS ON THE ALLELIC VARIANT
PEPTIDE-MHC COMPLEX IS RECOGNIZED BY CD4 T CELLS
AUTOLOGOUS PEPTIDE BIND THE SAME AS FOREIGN

Abbildung 1. Ein Peptid aus dem Protein HEL bindet sich an gereinigte Klasse-II-MHC-Moleküle. Die Tafel oben links zeigt eine Zeichnung des HEL-Proteins und der verschiedenen Segmente, die von einer Antigen-präsentierenden Zelle verarbeitet werden. Der Pfeil weist auf das Hauptsegment, das aus 16 Aminosäuren besteht. Ein derartiges Peptid bindet sich an gereinigte Klasse-II-MHC-Moleküle. Die rechten Abbildungen sind dem Artikel von Babbitt et al., 1985 (13) entnommen und zeigen die Ergebnisse der Bindungsinteraktion (Reproduktion mit freundlicher Genehmigung der Autoren). Die Tabelle unten enthält eine Zusammenfassung der Bindungseigenschaften von Klasse-II-MHC-Molekülen.

Jede Art exprimiert einen Genkomplex – den Major-Histokompatibilitäts-Komplex (MHC), der die Histokompatibilitätsmoleküle kodiert. Dies sind Membranglycoproteine, die in den meisten Zellen vorkommen. Die beiden Hauptarten von MHC-Molekülen werden als Klasse I und II bezeichnet. Gene, die MHC-Moleküle kodieren, sind stark polymorph und für die Abstoßung von Transplantaten verantwortlich. Aus diesem Grund standen MHC-Moleküle viele Jahre lang im Mittelpunkt der Forschung von Transplantationsbiologen und Genetikern. Diese Betrachtung von MHC-Molekülen änderte sich, als Hugh McDevitt einen Zusammenhang zwischen der Immunreaktion auf Proteine und dem Genotyp des MHC herausfand (10). Später entdeckten Zinkernagel und Doherty (11) sowie Rosenthal und Mitarbeiter (12) unabhängig voneinander das Phänomen der MHC-Restriktion. Der MHC-Haplotyp musste zum Haplotyp der präsentierenden Zelle passen.

Als wir versuchten, die Rolle von MHC-Molekülen bei der Verarbeitung von Antigenen zu verstehen, entschlossen wir uns zu einem reduktionistischen Ansatz: Reinigung der MHC-Moleküle und Untersuchung, ob sich Peptide in freier Lösung an sie binden. Wir konnten in der Tat nachweisen, dass MHC-Moleküle Peptide binden. Die Peptidbindung ist eine sättigbare Reaktion, bei der pro MHC-Molekül ein Peptid gebunden wird (13). Der Peptid-MHC-Komplex konnte in freier Lösung isoliert werden, und dieser Komplex wurde in Zellkulturversuchen von T-Lymphozyten erkannt. Mit anderen Worten: Das Molekül, das in erster Linie für das Ansprechen des T-Zell-Rezeptors auf ein Antigen verantwortlich ist, ist das mit dem MHC-Molekül zu einem Komplex verbundene Peptid.

Während der Fortsetzung dieser Studien wurden auf den Gebieten der Zellimmunität und der Erkennung von Substanzen durch T-Lymphozyten erhebliche Fortschritte erzielt, die in unterschiedliche, teilweise überlappende Richtungen gingen. Auf dem Gebiet der Biochemie erhielt die Bindungsanalyse eine weitere wichtige Dimension, als die Struktur des Peptid-MHC-Komplexes durch Röntgen-Kristallographie erforscht wurde (14). Sowohl bei Klasse-I- als auch bei Klasse-II-Molekülen befindet sich die Bindungsstelle im oberen Teil des Moleküls und besteht aus einer Plattform aus Beta-Faltblättern, die von zwei Alpha-Helices umgeben ist. Das Peptid fügt sich so in diese Furche ein, dass mehrere Aminosäure-Seitenketten abgedeckt und Kontakte mit Bindungsstellen oder „Taschen“ in den MHC-Molekülen hergestellt werden. Diese Bindungsstellen definieren, welche Peptidsätze sich bevorzugt an ein MHC-Molekül binden, und sind der primäre Locus für einen Polymorphismus von MHC-Allelen. Das eingefügte Peptid exponiert auch verschiedene Seitenketten, und diese stellen den Kontakt mit dem T-Lymphozyten her.

Bei der Untersuchung der HEL-Moleküle identifizierten wir diejenigen

Aminosäuren, die für die Verankerung von Peptiden an den MHC-Molekülen verantwortlich sind, und diejenigen Aminosäuren, die löslichen Substanzen ausgesetzt sind und von den T-Lymphozyten erkannt werden. Im Falle des HEL-Peptids reagierte ein Kern aus neun Resten mit fünf verschiedenen Molekültaschen, die über die Bindungsstelle verteilt waren und als P1, P4, P6, P7 und P9 bezeichnet wurden. Jede Tasche bestand aus unterschiedlichen Aminosäuren, die aus den Alpha- und Betaketten der MHC-Moleküle zusammenkamen und unterschiedlich mit den Verankerungs-Aminosäureseitenketten reagierten, obwohl eine oder zwei Stellen bei den chemischen Reaktionen eine dominierende Rolle spielten. Die Kontaktreste für den T-Zell-Rezeptor waren exponierte Reste an den Positionen P2, P3, P5 und P8 (1).

MHC-Moleküle machen keinen Unterschied bei der Verarbeitung von Fremd- oder Selbstmolekülen (d.h. Molekülen, die aus ihren eigenen Proteinen bestehen) oder bei der Bindung an Fremd- oder Selbstmoleküle. Dies konnten wir erstmals nachweisen, als wir feststellten, dass das Peptid aus Mäuse-Lysozym mit der gleichen Affinität an das von uns untersuchte Klasse-II-MHC-Molekül (das I-A^k-Allel) gebunden wurde wie das Fremd-HEL. Diese Ergebnisse sind bei der Autoimmunität, dem anormalen Prozess, bei dem das Immunsystem gegen seine eigenen Gewebe reagiert und eine Erkrankung verursacht, von erheblicher Bedeutung. Es war leicht zu erkennen, dass die Phagozyten immer ihre eigenen Proteine verarbeiten, und dass die 100.000 bis 1 Million MHC-Moleküle an der Oberfläche jeder dieser Zellen mit einem natürlichen Selbstpeptid besetzt sind. Mäuse- und Hühnerpeptid – ersteres ist nicht immunogen, während letzteres eine T-Zell-Reaktion induziert – unterscheiden sich nur in Bezug auf einen einzigen Rest, nämlich ein Leucin in der Hühnersequenz und ein Phenylalanin in der Mäusesequenz.

Inzwischen lässt sich die Bibliothek der während der Verarbeitung ausgewählten Peptide mit Hilfe der Elektrospray-Tandem-Massenspektrometrie analysieren. In Kombination mit der Auftrennung der Peptide durch Flüssigchromatographie kann man mit Hilfe dieser leistungsstarken Technik große Mengen von Peptiden unterscheiden, analysieren und sequenzieren. Da jede Antigen-präsentierende Zelle auf ihrer Oberfläche 10^5 bis 10^6 MHC-Moleküle exprimiert, die jeweils an ein einzelnes Peptid gebunden sind, können mit Hilfe dieser Methode Hunderte von Peptiden identifiziert werden, die durch ein bestimmtes MHC-Allel gebunden werden. Dies bietet Aufschluss darüber, welche Arten von Peptiden vom MHC-Molekül präsentiert werden und von T-Lymphozyten potenziell erkannt werden können. Je nach dem Allelen-Set der MHC-Moleküle werden bestimmte Peptide zur Präsentation ausgewählt. In unseren Studien konnten wir inzwischen jedes Peptid von HEL isolieren, das von Phagozyten verarbeitet und präsentiert wird, und haben jedes dieser Peptide entweder als dominant (d.h. stark

selektiert) oder unbedeutend (d.h. nur in geringen Mengen an die MHC-Moleküle gebunden) klassifiziert. In der Zukunft wird dieser Ansatz bei der Isolation von natürlichen Immunogenen aus Antigenen, sogar aus komplexen Strukturen wie Bakterien und Viren, sehr nützlich sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die biochemische und zelluläre Grundlage der Erkennung von Proteinantigenen inzwischen gut erforscht ist. Wir verstehen die Hauptaspekte der Erkennung eines Fremdan Antigens durch T-Lymphozyten und wissen, welche chemischen Reaktionen an diesem grundlegenden Prozess beteiligt sind.

Die symbiotische Beziehung zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem. Die Erkennung von durch Phagozyten präsentierendem verarbeiteten Antigen durch T-Lymphozyten unterstreicht die symbiotische Beziehung zwischen dem angeborenen Abwehrsystem und dem Lymphozytensystem. Das Antigen-präsentierende Zellsystem besteht aus phagozytischen Zellen, Monozyten und den daraus differenzierten Makrophagen und dendritischen Zellen. Diese Zellen, die sich vermutlich aus den frühen Amöbozyten von Wirbellosen entwickelt haben, enthalten zahlreiche Zelloberflächenmoleküle, welche die Erkennung von verschiedensten Proteinen vermitteln, die von Erregern exprimiert werden. Sie exprimieren ebenfalls Histokompatibilitätsmoleküle und sind die an der Interaktion zwischen MHC-Molekülen und T-Lymphozyten beteiligten Antigen-präsentierenden Zellen. Eine direkte Erkennung von Erregern durch angeborene Immunzellen führt zur Bildung einer Reihe von Zytokinen, die eine Entzündung auslösen und verschiedene Zelltypen aktivieren. Zur vollständigen Elimination eines Erregers müssen die angeborenen Immunzellen jedoch mit Lymphozyten reagieren, und die Erkennung durch Lymphozyten hängt - wie oben beschrieben - eindeutig von den Phagozyten ab, die das Antigen präsentieren. Sobald der Lymphozyt das Antigen erkennt, vermehrt er sich, schüttet weitere Zytokine aus und verstärkt die Reaktion durch Rekrutieren von spezialisierten Effektorzellen, einschließlich B-Lymphozyten, die Antikörper bilden, und CD8-T-Lymphozyten, welche die infizierten Zellen abtöten. Damit ist jedes der beiden Zellsysteme – das angeborene und das adaptive – vom anderen System abhängig, und die MHC-Moleküle mit den anhaftenden Peptidfragmenten sind der molekulare Klebstoff, der die Interaktion zwischen beiden Systemen ermöglicht.

Diese symbiotische Beziehung wurde bereits hinreichend in Studien zur Resistenz gegenüber *Listeria* bei Mäusen ohne Lymphozyten nachgewiesen, die wir seit mehreren Jahren durchführen (15). Diese scid-Mäuse entwickeln bei einer Infektion eine starke Erstreaktion gegen den Erreger: Nach Aufnahme der Mikrobe werden

Makrophagen und dendritische Zellen aktiviert, eine Reihe von Zytokinen werden freigesetzt, Neutrophile kommen hinzu und helfen bei der Eindämmung der Infektion, und natürliche Killerzellen – lymphozytenähnliche Zellen – schütten Zytokine, z.B. Interferon-gamma, aus. Diese Reaktionen bewirken eine partielle Elimination der Infektion. Eine sterilisierende Immunität – die vollständige Bekämpfung und das Verschwinden des Bakteriums – wird jedoch nicht erreicht. Stattdessen werden die scid-Mäuse zu chronischen Trägern der Infektion. Nach Rekonstitution der Lymphozyten dieser scid-Mäuse kommt es zur Elimination der Infektion, weil Listeria-Antigene präsentiert und spezifische Klone von T-Lymphozyten rekrutiert werden. Das Listeria-Modell ist ein ideales Beispiel für die Wechselwirkung und Dynamik zwischen den beiden gemeinsam agierenden Zellsystemen.

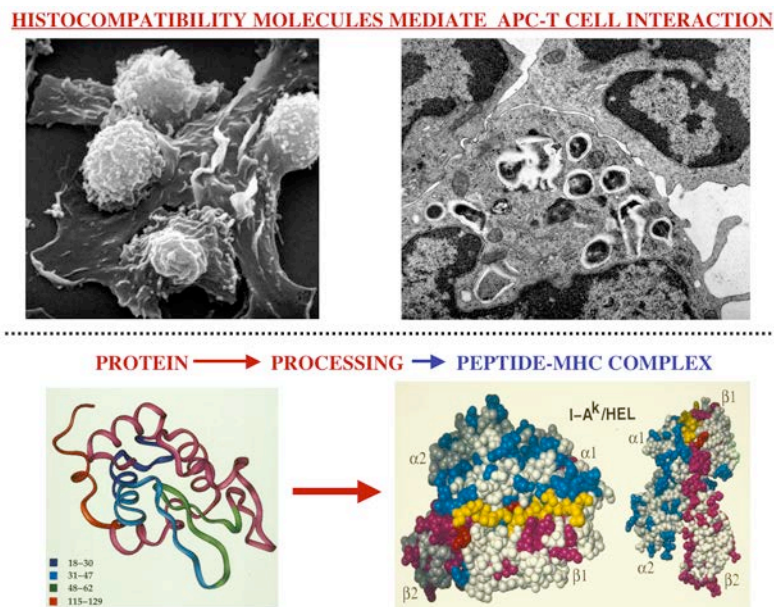


Abbildung 2. Makrophagen präsentieren Peptide aus *Listeria monocytogenes*; die Abbildung zeigt die an MHC-Moleküle gebundenen Peptide aus dem Protein. Die beiden oberen Tafeln zeigen einen Makrophagen mehrere Stunden nach Aufnahme von *Listeria*. Vier CD4-T-Lymphozyten erkennen die von Klasse-II-MHC-Molekülen präsentierten *Listeria*-Peptide und heften sich an die Makrophagen. Eine Aufnahme mit dem Transmissions-Elektronenmikroskop zeigt die *Listeria*-Organismen in den Vakuolen und die anhaftenden T-Lymphozyten in unmittelbarer Nähe. Die beiden unteren Abbildungen stammen aus einer Röntgen-Kristallographie von David Fremont (erstmal veröffentlicht in Fremont et al, *Immunity* 8:305,1998) und zeigen das HEL-Molekül und das an die Klasse-II-Moleküle gebundene Peptid.

Zusammenfassung

Die Fortschritte der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass sowohl Metschnikoff als auch Ehrlich Recht hatten. Die beiden Pfade der Immunität sind zwar verschieden,

hängen aber auf merkwürdige Weise voneinander ab und sind beide zur Elimination eines Erregers erforderlich. Die grundlegenden molekularen Interaktionen, welche die Kommunikation zwischen den beiden zellulären Systemen ermöglichen, wurden inzwischen identifiziert: Es handelt sich um MHC-Moleküle, die ein Bindeglied zwischen dem Abbau von Proteinen und dem Erkennen von Proteinen darstellen.

Literatur

1. Unanue ER. Perspective on antigen processing and presentation. *Immunol Rev* 2002; 185:86-102.
2. Jenner E. An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the counties of England, particularly Gloucestershire, known by the name of cowpox. Soho, London, 1798.
3. Silverstein, AM. in: *History of Immunology*, 1st ed, 1989, Academic Press, San Diego, CA.
4. Lurie MB. Resistance to tuberculosis: Experimental studies in native and acquired defensive mechanisms. Cambridge, MA, Harvard Press, 1964.
5. Mackaness GB, Blanden RV. Cellular immunity. *Prog Allergy* 1967; 11:89-98.
6. Chase MWC, Landsteiner K. Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. *Proc Soc Exp Biol & Med* 1942; 49:688-690.
7. Ziegler K, Unanue ER: Identification of a macrophage antigen-processing event required for I-region-restricted antigen presentation to lymphocytes. *J Immunol* 1981; 127:1869.
8. Ziegler K, Unanue ER: Decrease in macrophage antigen catabolism by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 78:175-178.
9. Allen PM, Unanue ER: Differential requirements for antigen processing by macrophages for lysozyme-specific T cell hybridoma. *J Immunol* 1984; 132:1077-1079.
10. McDevitt HO, Chinitz A. Genetic control of the antibody response. Relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. *Science* 1969; 163:1207-1208.
11. Zinkernagel RM, Doherty PC. Activity of sensitized thymus-derived lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis reflects immunological surveillance against altered self components. *Nature* 1974; 251:230-233.
12. Rosenthal AS, Shevach EM. Function of macrophages in antigen recognition by guinea pig T lymphocytes. I. Requirement for histocompatible macrophages and

- lymphocytes. *J Exp Med* 1973; 138:1194-1212.
13. Babbitt BP, Allen PM, Matsueda G, Haber E, Unanue ER: Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature* 1985; 317:359-361.
 14. Bjorkman PJ, Saper B, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility regions. *Nature* 1987; 329:512-515.
 15. Unanue ER: Studies in Listeriosis show the strong symbiosis between the innate cellular system and the T cell response. *Immunol Rev* 1997; 158:11-25.