

SERIE: AKTUELLE IMMUNOLOGIE (2)

# Dendritische Zellen Immunologie und Immuntherapie

## Teil 1: Dendritische Zellen – Immunisierung und Toleranz

Albrecht Bufe, Bochum

*Die Dendritischen Zellen (DC) haben eine große Bedeutung für die Immunisierung/Sensibilisierung gegen Antigene/Allergene und spielen zudem mittlerweile eine zentrale Rolle bei der Entwicklung von Vakzinen zum Schutz vor Virusinfektionen, Allergien, Autoimmunerkrankungen und Krebs. Im ersten Teil dieses Kapitels beschäftigen wir uns mit DC und ihrer Rolle bei der Immunisierung und der Entstehung von Immuntoleranz. In der nächsten Ausgabe folgt dann ein Beitrag zur Bedeutung der DC bei der Immuntherapie.*

### DC: Bedeutung erst spät erkannt

Die Dendritischen Zellen (DC) wurden erstmals 1973 von Ralph Steinman und Zanvil Cohn beschrieben, als man die Lymphozyten und Makrophagen schon lange kannte. Innerhalb von weiteren 10 Jahren bemerkte Steinman, dass B-Lymphozyten ohne DC gegen spezifische Antigene keine Antikörper produzieren können [15]. Die DC entpuppten sich damit als sogenannte akzessorische Zelle. Gleichzeitig wurde in den folgenden Jahren klar, dass DC starke Regulatoren der adaptiven Immunantwort sind: einerseits stimulieren sie die Lymphozyten und garantieren die klonale und spezifische Antwort der B- und T-Zellen, andererseits regulieren sie die T-Zellantwort im Sinne einer Immuntoleranz.

DC haben also eine große Bedeutung für die Immunisierung/Sensibilisierung gegen Antigene/Allergene. Außerdem sind sie mittlerweile entscheidend für die Vakzin-Entwicklung, insbesondere in der Onkologie. Da bei ganz verschiedenen Krebsarten die T-Zell Antwort gegen die Krebszellen von den Tumorzellen selbst unterdrückt wird, möchte man mit den

DC die Immunisierung gegen die Antigene des Tumors optimieren [4].

### Rolle bei der Sensibilisierung

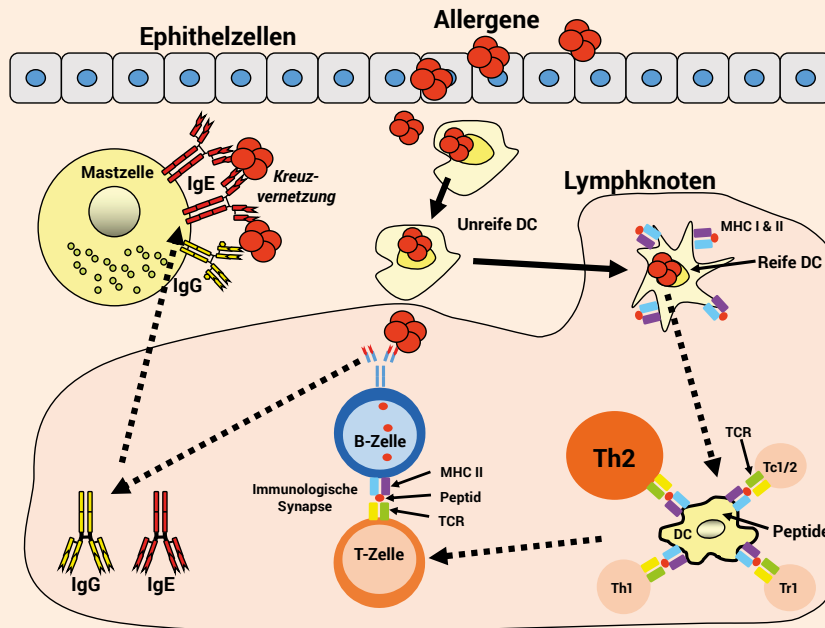
Im ersten Schritt soll anhand des immunologischen Prozesses der Sensibilisierung dargestellt werden, wie DC aus heutiger Sicht an der Aufnahme, Prozessierung und Präsentation von Allergenen gegenüber den T-Zellen beteiligt sind. Letztlich sorgen sie als reife DC im Lymphknoten (LK) für die Programmierung der naiven T-Zellen, die dann mit ihren unterschiedlichen Gruppen ihre verschiedenen Aufgaben erfüllen, z. B. als Helfer-Zellen, zytotoxische oder regulatorische Zellen. DC sind dabei die wichtigsten antigenpräsentierenden Zellen (Abb. 1).

Mit dem Eintritt über Haut oder Schleimhäute in den Körper werden Allergene von unreifen DC aufgenommen. Bei der Wanderung zu den Lymphknoten kommt es zur Prozessierung der Allergene in den DC, die dabei ausreifen. Im Lymphknoten präsentieren die DC die T-Zellepitope (Peptide der Allergene) den T-Zellen. Diese erkennen die Epitope spezifisch über ihren T-Zell-Rezeptor (TCR). Im weiteren Verlauf sorgen die spezifisch aktivierten T-Zellen für die Aktivierung von B-Zellen, die ih-

rerseits das jeweilige Allergen über ihren membranständigen Antikörper erkennen und prozessieren. Diesen Vorgang nennt man „linked recognition“, weil die T-Zelle das gleiche Peptid erkennt, das ihr einerseits von der DC und andererseits von der B-Zelle präsentiert wird. Die aktivierten B-Zellen können als Plasmazellen lösliche Antikörper produzieren. Vor allem die IgE-Antikörper können dann an Mastzellen oder Basophile binden, d. h. die Antikörper sensibilisieren die Mastzellen. Bei erneuter Begegnung mit dem Allergen kann es zur Kreuzvernetzung der Antikörper und zur Aktivierung der Mastzellen kommen (Abb. 1). Diese setzen jetzt Mediatoren frei, die zu der allergischen Reaktion des Gewebes führen können, z. B. zur verstärkten Durchblutung der Haut oder Schleimhäute, der Bildung eines Ödems (Quaddel in der Haut, Verengung der Atemwege) und zu einem Influx von Entzündungszellen in das betroffene Gewebe.

Der Prozess läuft auf gleiche Weise für alle Antigene ab, die vor allem Proteine sind, und zwar unabhängig davon, ob sie von Viren, Bakterien, Pilzen oder sonstigen Naturstoffen stammen. Die Sensibilisierung ist damit eine besondere Form der Immunisierung, die wir als Allergologinnen und Allergologen besonders

Abbildung 1. Sensibilisierung des Immunsystems durch Allergene



Allergene dringen über Haut oder Schleimhäute in den Körper ein und werden von unreifen DC aufgenommen. Bei der Wanderung zu den Lymphknoten (LK) werden die Allergene in den DC prozessiert, wobei die DC ausreifen, indem sie MHC-Moleküle mit den vorher generierten T-Zellepitopen an die eigene Zelloberfläche transportieren. Im LK präsentieren die DC die T-Zellepitope (Peptide der Allergene) den T-Zellen. Diese erkennen die Epitope spezifisch über ihren T-Zell-Rezeptor (TCR). Im weiteren Verlauf sorgen die spezifisch aktivierten T-Zellen für die Aktivierung von B-Zellen, die ihrerseits das jeweilige Allergen über ihren membranständigen Antikörper erkennen und prozessieren. Im Folgenden wird die B-Zelle so aktiviert, dass sie als Plasmazelle lösliche Antikörper produzieren kann. In Folge binden vor allem die IgE-Antikörper an Mastzellen oder Basophile, d. h. die Antikörper sensibilisieren die Mastzellen. Bei erneuter Begegnung mit dem Allergen kann es zur Kreuzvernetzung der Antikörper und zur Aktivierung der Mastzellen kommen, die dann Mediatoren freisetzen.

modifiziert nach Murphy [9]¹, [3]

gut verstehen, weil sie uns klinisch am nächsten ist.

### Wie wurden Dendritische Zellen entdeckt?

Am Anfang des 20. Jahrhunderts galt in der Immunologie die Vorstellung, die Abwehr von Fremdkörpern sei einerseits an-

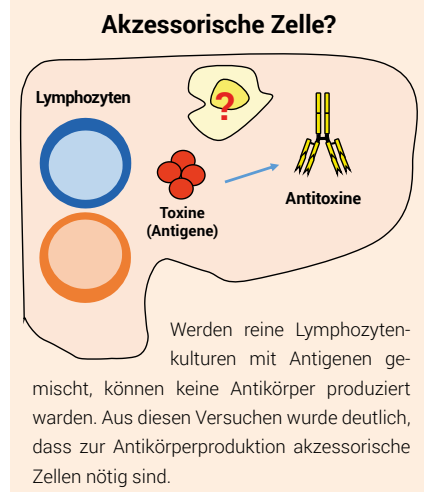
geboren und könne andererseits im Laufe des Lebens adaptiert werden. Die Befürworter der angeborenen Immunantwort stützten sich auf Ilya Ilyich Metchnikov, der die Makrophagen entdeckt hatte und zeigen konnte, dass Mikroben von Beginn des Lebens an von den Makrophagen internalisiert und zerstört werden [14]. Die eher der adaptiven Immunantwort zugewandten folgten vor allem Paul Ehrlich. Ehrlich konnte in seinen Experimenten belegen, dass die Toxine aus Mikroben, einmal vom Immunsystem erkannt, im Serum die Bildung von Antitoxinen auslösen, welche die Wirkung der Toxine blockieren, also neutralisieren können. Diese Antitoxine erwiesen sich als hoch-

gradig spezifisch für bestimmte Toxine und zeichneten sich durch eine große Diversität aus. Ehrlich und Metschnikow erhielten 1908 zusammen den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

Um nun die Entstehung von „Antitoxinen“, die sich später als Antikörper/Immunglobuline entpuppten, besser untersuchen zu können, etablierten Robert Mishell und Richard Dutton 1967 die bis heute bekannte Gemischte Lymphozytenreaktion (mixed lymphocyte reaction = MLR) [8]. Diese Reaktion kann in vitro, also im Reagenzglas, durchgeführt werden. Sie isolierten weiße Blutkörperchen z. B. aus der Milz von Mäusen, und mischten sie mit Antigenen. Anschließend wurden Antikörpertiter gegen die Antigene gemessen. Überraschenderweise fanden die Kollegen, dass keine Antikörper produziert wurden, wenn reine Lymphozytenkulturen mit Antigenen gemischt wurden. Sie postulierten also, dass zusätzlich akzessorische Zellen erforderlich sind, um die Antikörperproduktion zu ermöglichen (Abb. 2).

Ausgehend von dieser Situation machte sich Ralph Steinmann zusammen mit

Abbildung 2. Mixed Lymphocyte Reaction (MLR)



modifiziert nach [10]

1 Copyright für die Abbildung liegt bei A. Bufo und dem De Gruyter-Verlag. Die Abbildung findet sich in verändertem Design in A. Bufo, M. Kabesch. Immunologie, Genetik, Epigenetik. [3]. Die Legende wurde zum großen Teil aus der entsprechenden Legende in dem Buchkapitel zitiert.



Quelle [12]



modifiziert nach [10]

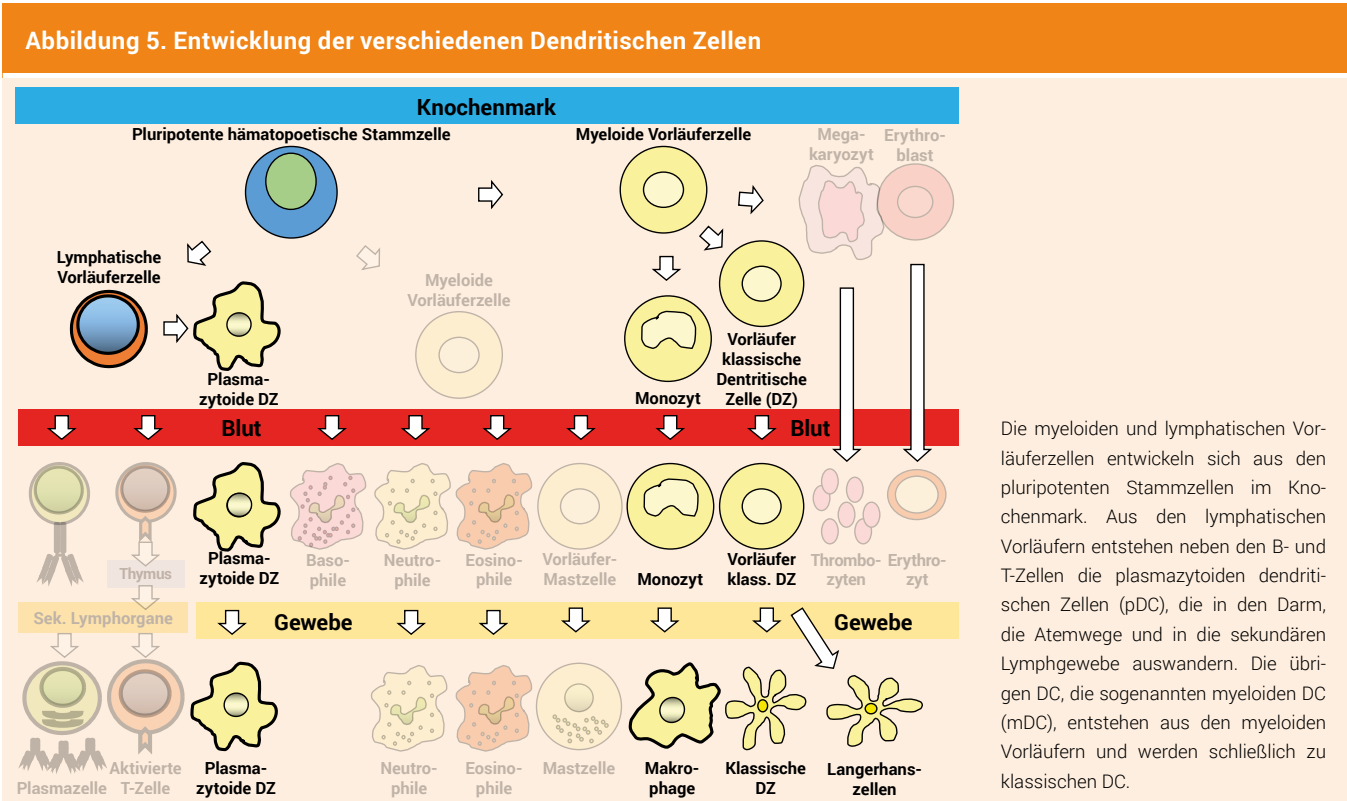
Zanvil Cohn auf, diese akzessorischen Zellen zu suchen. Zunächst glaubten sie, die Makrophagen, die sie aus dem Peritoneum isoliert hatten, seien die gesuchte Zelle. Der Nachweis gelang nicht. Also suchten sie in der Milz nach adhären-ten Zellen. Aufgrund der methodischen Mög-

lichkeiten der Elektronenmikroskopie und spezieller Zentrifugationstechniken an ihrem Institut gelang schließlich die Identifikation und Aufreinigung einer bisher unbekannt-ten Zelle, die, wie Abbildung 3 zeigt, weder wie Makrophagen noch wie Monozyten aussah. Sie war

vielmehr durch Äste elongiert, die sich ständig umformten. Dem griechischen Wort „Dendreon“ folgend nannten sie die Zelle Dendritische Zelle. Sie entwickelten eine Methode, um die DC aufzureinigen. Schließlich verglichen sie die aufgereinigten DC mit einer Mischung aus weißen Blutkörperchen und zeigten, dass reine DC 100fach fähiger waren, in der MLR eine gute Antikörperproduktion auszulösen [2]. Zusammengefasst: Die postulierte akzessorische Zelle war gefunden (Abb. 4).

**DC: Woher kommen sie und wohin wandern sie?**

Mit zahlreichen und lange andauernden Untersuchungen konnten Steinman und seine Schülerinnen/Schüler, z. B. Michel C. Nussenzweig und Kang Liu, sowie eine Reihe weiterer Arbeitsgruppen den Lebenszyklus der Dendritischen Zellpopu-lationen bis heute ausführlich beschrei-ben [7] (Abb. 5).



modifiziert nach [7]

Im Knochenmark entwickeln sich die myeloiden und lymphatischen Vorläuferzellen aus den pluripotenten Stammzellen. Neben den B- und T-Zellen entstehen aus den lymphatischen Vorläufern die plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC), die 1–2% der weißen Blutkörperchen ausmachen und in die Schleimhäute des Darms und der Atemwege und in die sekundären Lymphgewebe auswandern (Abb. 5).

Die übrigen DC, die sogenannten Myeloiden DC (mDC), entstehen aus den myeloiden Vorläufern, werden zu Vorläufer-Klassischen DC, verteilen sich über das Blut ebenfalls im Gewebe und werden schließlich zu klassischen DC. In der Haut heißen die DC Langerhanszellen. Es ist nicht ganz entschieden, ob die Langerhanszellen schon primär aus den Vorläufer-Klassischen DC im Knochenmark entstehen und dann primär in die Haut auswandern oder erst in einem späteren Schritt ausdifferenziert werden. Durch die große Oberfläche der

Haut machen die Langerhanszellen den größten Anteil der DC im erwachsenen Menschen aus.



### Die Subgruppen mDC und pDC

Nachdem die Funktionen der Dendritischen Zellen nach und nach aufgeschlüsselt waren, wurde deutlich, dass die verschiedenen DC sich nicht nur phänotypisch und bezüglich ihrer Lokalisation unterscheiden, sondern neben gemeinsamen auch unterschiedliche Eigenschaften aufweisen [1, 5] (Abb. 6).

Im Unterschied zu den pDC tragen die mDC wegen ihrer Herkunft aus der myeloiden Reihe fragmentierte Kerne. **Phänotypisch** tragen beide, weil sie professionelle antigenpräsentierende Zellen (APZ) sind, sowohl MHC I als auch MHC II, also beide Selbstmoleküle. Man kann sie gut anhand von CD4, CD11 und CD123 voneinander trennen.<sup>2</sup>

Außerdem tragen sie unterschiedliche BDCA-Moleküle (Benzenedicarboxamide-Moleküle). Diese wurden ursprünglich bekannt als unterschiedliche Oberflächenantigene neuronaler Zellen. Die mDC und pDC tragen außerdem unterschiedliche **Pathogen Related Receptors (PRR)**. Das sind vor allem die Toll-like-Rezeptoren (TLR), die unterschiedliche mikrobielle Strukturen differenzieren können. Diese mikrobiellen Strukturen werden auch Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) genannt. So können die pDC über ihre intrazellulären TLR7- und TLR9-Rezeptoren besonders gut von ihnen aufgenommene Einzelstrang-RNA (ssRNA)<sup>3</sup> aber auch DNA-CpG-Oligomere wahrnehmen. Daher erkennen die pDC die klassischen Atemwegsviren, z.B. das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) und viele andere ssRNA-Viren. mDC tragen, solange sie unreif sind, sehr viel CD14, ein Molekül, welches an dem Kontakt zu und

Abbildung 6. Charakteristika der zwei wichtigsten Subpopulationen der DC

	 mDC = DC1	 pDC = DC2
<b>Phänotyp</b>	MHC I und II CD11* BDCA-1/-3	MHC I und II CD4 CD123 (IL-3R) BDCA-2/-4
<b>PRR*</b>	TLR1,2,3,4,8 CD14 (unreif) C-Typ-Lektine	TLR7 und 9 C-Typ-Lektine
<b>Ko-Stimulation</b>	CD40 CD80 (B7)	CD86 (B7) OX40L ICOSL
<b>Zytokine</b>	IFN-α (niedrig), IL-12, IL-6, IL-10, TNF-α	IFN-α (hoch), IL-6, IL-10, TNF-α

2 Jede Zelle trägt an ihrer Oberfläche je nach Typ und Entwicklungszustand zahlreiche membranständige Moleküle, die als Rezeptoren und bei anderen Interaktionen fungieren. Viele sind im „Cluster of Differentiation“ als CD zusammengefasst und lassen sich mithilfe von monoklonalen Antikörpern in Gewebeschnitten, in Ausstrichen oder mit anderen Methoden erkennen und unterscheiden. Je nach Auftreten der CD lassen sich die meisten Zellen differenzieren, so auch die immunologischen. Die bekanntesten Beispiele sind CD4 und CD8, wobei CD4 für T-Zellen des Helfertyps (Th-Zellen) und CD8 für T-Zellen des zytotoxischen Typs (TC-Zellen) stehen. Bekannt ist die Tatsache, dass HI-Viren die CD positiven T-Helferzellen infizieren. Wenn im Laufe der Erkrankung die Th-Zellen dezimiert werden, verschiebt sich einerseits der Quotient aus CD4 (Th)- zu CD8 (Tc)-positiven zugunsten der CD8-positiven T-Zellen, andererseits tritt eine sekundäre Immundefizienz infolge des Mangels an T-Helferzellen auf.

3 Siehe auch Wahn, V. in der PädAll 2-22 und die Aufnahme von ssRNA-Covid19-Impfstoff. Diese binden intrazellulär, wenn sie von den pDC aufgenommen wurden, an TLR-7.

Zelltransport von Lipopolysacchariden (LPS) aus Gram-negativen Bakterien beteiligt ist. Die C-Typ-Lektine binden vor allem Zuckermoleküle, die auf den Oberflächen von vielen Mikroben (Viren, Bakterien, Pilzen) und auch Naturstoffen zu finden sind [9].

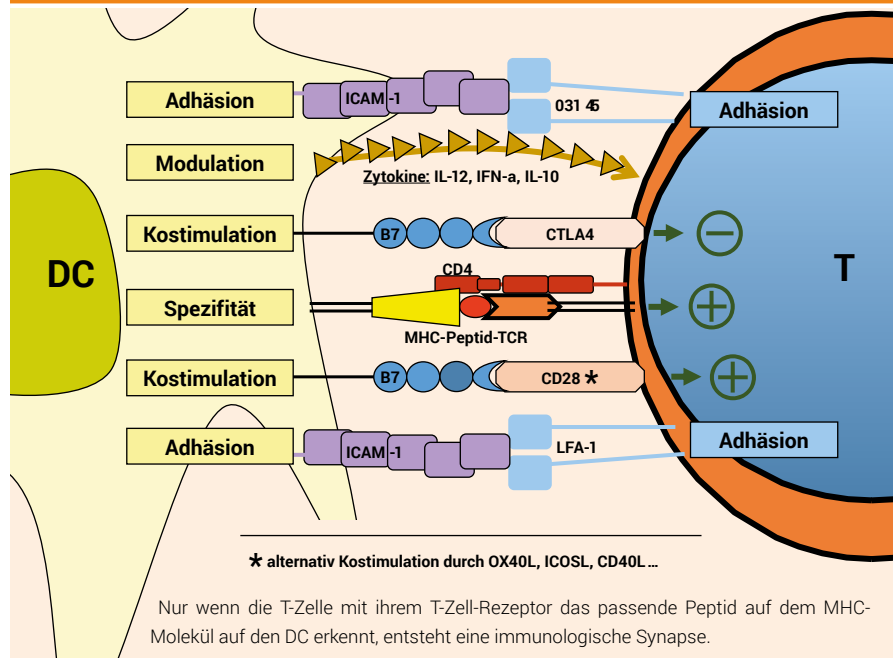
Später werden wir sehen, dass die C-Typ-Lektine als Targets für die Induktion von tolerogenen DC verwendet werden können. Die erwähnten **Ko-Stimulations-Moleküle** dienen dem Informationsaustausch zwischen DC und T-Zellen, wenn letztere von ersteren programmiert werden [13] (Abb. 7).

**Zytokine** sind die Hormone des Immunsystems, werden von bestimmten Zellen freigesetzt und stimulieren oder inhibieren bestimmte andere Zellen, die entsprechende Rezeptoren tragen. Die Zytokine, die von den DC freigesetzt werden, sind hauptsächlich an der Programmierung der T-Zellen beteiligt (Abb. 7). pDC produzieren z. B. besonders viel Typ-I-Interferon2 (IFN- $\alpha$ ). IFN- $\alpha$  wirkt einerseits antiviral, andererseits ist es an der Programmierung von T-Zellen beteiligt.

## Wie interagieren DC mit T-Zellen?

Wie oben beschrieben, nimmt die DC als unreife Zelle im Gewebe Antigene/Allergene auf. Während der Wanderung zum Lymphknoten werden die Antigene prozessiert. Dabei verändert die DC ihr äußerliches Erscheinungsbild und entwickelt zahlreiche Dendriten, auf deren Oberfläche sie eine große Zahl von MHC-Molekülen (zumeist MHC II) zusammen mit Peptiden der Antigene (T-Zell-Epitope) präsentiert. Naive T-Zellen umkreisen jetzt die DC und suchen ihr passendes Epitop. Sie bilden mit den DC eine **Immunologische Synapse** (Abb. 7).

Abbildung 7. Immunologische Synapse zwischen DC und naiver T-Zelle



modifiziert nach [13]

Die Synapse kommt nur zustande, wenn die T-Zelle mit ihrem T-Zell-Rezeptor (TCR) das Peptid auf dem MHC-Molekül auf den DC erkennt (Spezifität). Anschließend wird die Bindung durch Adhäsionsmoleküle (ICAM-1/intercellular adhesion molecule 1/CD54) und (LFA-1/lymphocyte function-associated antigene-1) in einem äußeren Ring stabilisiert (Abb. 7). Jetzt können die verschiedenen Ko-Stimulatoren (Erläuterung in Abb. 8) interagieren. Trifft der ko-stimulierende Molekülkomplex B7 (CD80/CD86) auf CD28, kommt es zur Aktivierung der T-Zelle. Bindet B7 an CTLA4, wird die T-Zelle hingegen funktionell inhibiert. Die Freisetzung bestimmter Zytokin-Kombinationen sorgt für weitere Aktivierung oder Inhibition der T-Zelle (Erläuterung Abb. 8).

## Wie programmieren DC die T-Zellen?

Die Programmierung der naiven T-Zellen durch die DC findet in der kortikalen Region der Lymphknoten statt. Dorthin sind

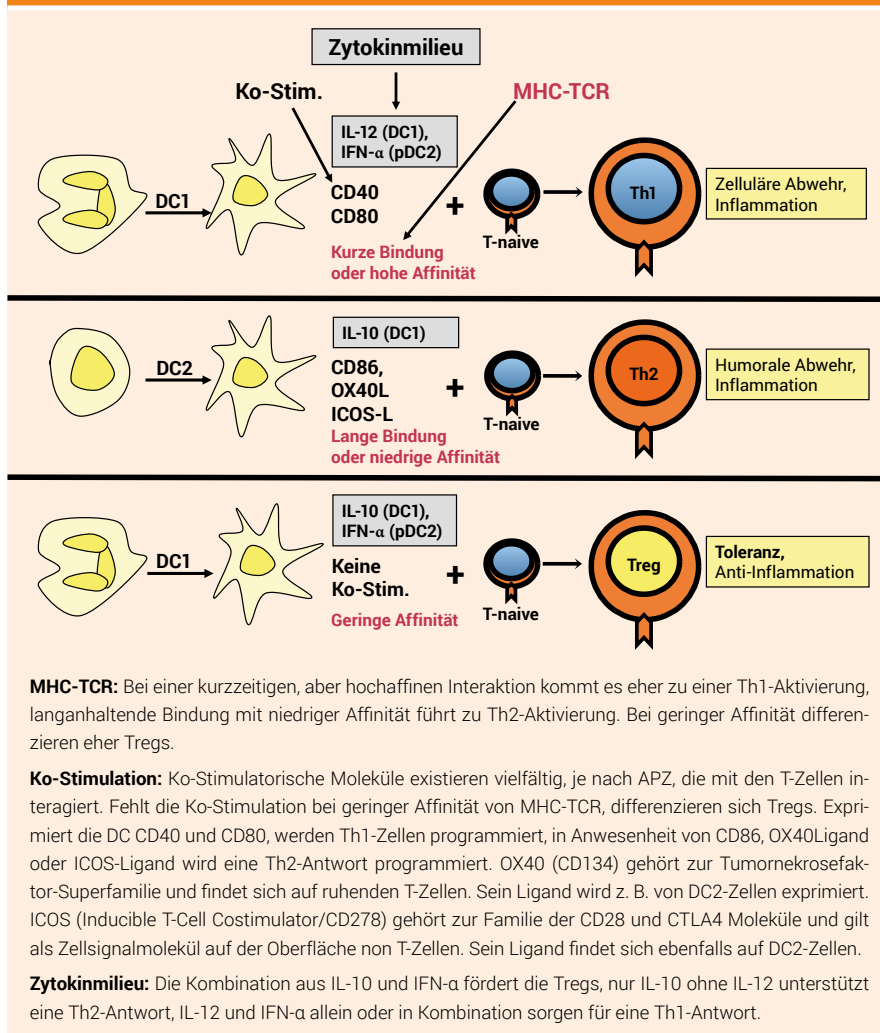
die DC über die afferenten Lymphgefäße von peripher eingewandert. Die naiven T-Zellen können auf 3 Ebenen von den DC Signale erhalten [6]:

- Interaktion des MHC gebundenen T-Zell-Epitops mit den T-Zell-Rezeptor.
- Expression von Ko-Stimulatoren auf der DC.
- Freisetzung bestimmter Zytokine durch die DC.

Die T-Zellen können in Richtung einer T-Helfer-Zelle (Th) – und dabei in die Th1- oder die Th2-Zelle –, zu einer zytotoxischen T-Zelle (Tc) oder zu einer regulatorischen T-Zelle (Treg) differenziert werden (Abb. 8). Wie Abbildung 8 zeigt, dienen Th1-Zellen der zellulären Abwehr und damit hauptsächlich der Interaktion mit Makrophagen im Gewebe. Th2-Zellen organisieren die humorale Immunantwort und interagieren hauptsächlich mit B-Zellen, die sie bei der Produktion von Antikörpern und auch der Schaffung eines immunologischen Gedächtnisses unterstützen. T-regulatorische Zellen



Abbildung 8. Programmierung der naiven T-Zellen durch die DC



modifiziert nach [6]

wirken anti-inflammatorisch, beenden die Aktivität von spezifischen T-Zellen nach einer stattgehabten Immunisierung und sind allgemein an der Entstehung einer immunologischen Toleranz beteiligt.

### DC und Immuntoleranz

Bereits Paul Ehrlich hatte sich gefragt, wie das Immunsystem zwischen Selbst und Nicht-Selbst unterscheidet. Ihm war aufgefallen, dass ein Erkennen des Selbst durch Antitoxine zum „Horror Autotoxicus“, dem heute Autoimmunität genannten Phänomen führt [10]. Stein-

man hatte sich der Immunologie über die Beschäftigung mit dem Lupus erythematoses und der Chronischen Polyarthrit genähert. Mit seiner Entdeckung der DC sollte er früh deren Rolle bei der Toleranzentstehung hinterfragen [10].

Heute wissen wir, dass die DC sowohl an der Entstehung der zentralen wie der peripheren Immuntoleranz beteiligt sind.

### Die zentrale Toleranz

Die zentrale Toleranz wird vor allem im Thymus aufgebaut. Prinzipiell werden dort alle T-Zellen aussortiert, die Mole-

küle des eigenen Organismus erkennen, also autoreaktiv sind. Im ersten Schritt lernen sie, die MHC-Moleküle nur mit niedriger Affinität zu binden, im zweiten Schritt werden ihnen dann alle durch den Thymus zirkulierenden Selbstantigene von DC gezeigt. Binden sie an die Selbstmoleküle, also die ihnen präsentierten T-Zell-Epitope, mit hoher Affinität, werden sie durch Apoptose (programmierter Zelltod) getötet [9] (Abb. 9).

Gleichzeitig entstehen Klone von T-regulatorischen Zellen, die eine etwaige spätere Reaktion gegen Autoantigene unterdrücken können (Abb. 9).

### Die periphere Toleranz

Peripher in den inneren Organen, der Haut und den Schleimhäuten wird Immuntoleranz, ob gegen Autoantigene oder gegen harmlose Fremdatigene wie Nahrungsmittel, auf den folgenden drei bisher bekannten Wegen erzeugt:

- Durch Negativ-Feedback-Regulation.
- Durch die Induktion von Anergie (fehlende Reaktionsbereitschaft).
- Durch zusätzliche Induktion von regulatorischen T-Zellen.

An allen 3 Prozessen sind DC maßgeblich beteiligt [11].

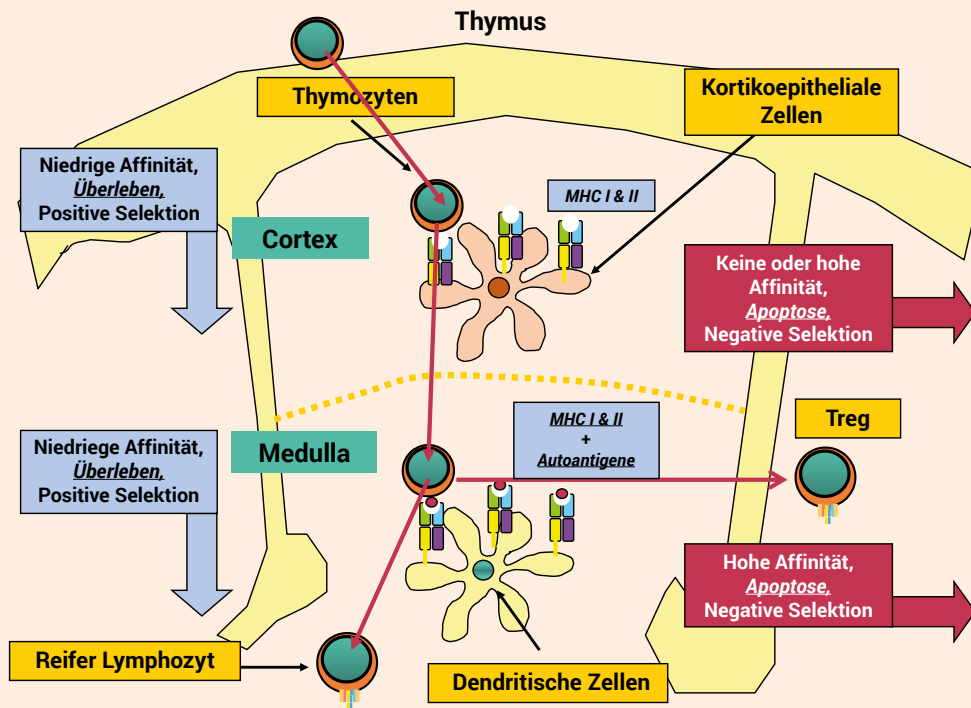
### Negative Feedback-Regulation

Eine DC kann mittels Negativ-Feedback-Regulation auf 3 Wegen tolerogen gemacht werden (Abb. 10).

### Induktion von Anergie

Eine Anergie kann auf 4 Wegen erreicht werden: Die Antigen-Präsentation ohne Ko-Stimulation, die Kreuz-Präsentation von Selbstantigenen, die Aktivierung von PD1 und die Aktivierung von CTLA4 [11] (Abb. 11).

Abbildung 9. Entstehung der zentralen Toleranz im Thymus

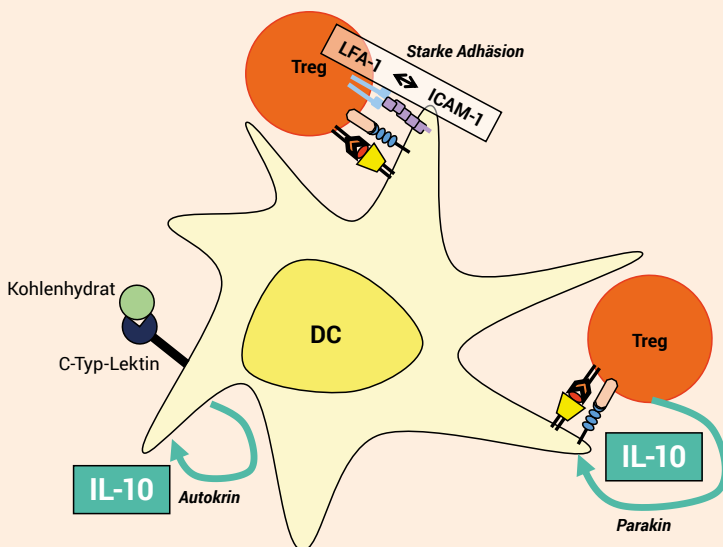


**Schritt 1:** Mit dem Eintritt der Thymozyten, einer unreifen Form von T-Zellen, begegnen diese den kortikoepithelialen Zellen. Diese exprimieren MHC-I- und MHC-II-Moleküle ohne T-Zellepitope. Haben die Thymozyten zu den MHC-Molekülen keine oder eine zu hohe Affinität, werden sie primär aussortiert und sterben durch Apoptose. Bei einer niedrigen Affinität überleben sie.

**Schritt 2:** Alle Thymozyten mit niedriger Affinität zu MHC werden jetzt über eine immunologische Synapse an DC binden, die ihnen Peptide der zirkulierenden Selbstmoleküle präsentieren. Sollten sie das präsentierte Epitop eines Selbstmoleküls mit hoher Affinität binden, werden sie ebenfalls durch Apoptose aussortiert.

modifiziert nach [9]

Abbildung 10. Tolerogene DC durch Negativ-Feedback-Regulation; 3 mögliche Wege



**Erster Weg:** Tregs werden über ICAM-1 und LFA-1 besonders stark an DC gebunden. Das inhibiert die Fähigkeit der DC zur Ko-Stimulation.

**Zweiter Weg:** Tregs interagieren mit den DC und setzen IL-10 frei. IL-10 macht DC parakrin tolerogen.

**Dritter Weg:** Spezifische Kohlenhydrate, z. B. von Bakterien freigesetzt (Tuberkelbakterien), binden an C-Typ-Lektine (Carbohydrate-Typ-Lektine) auf den DC. Daraufhin produziert die DC IL-10, welches autokrin zu einer tolerogenen DC führt. C-Typ-Lektine binden vor allem unterschiedliche Kohlenhydrate z. B. von Mikroben. Die Bindung ist zumeist von Kalzium abhängig.

modifiziert nach [11]

Abbildung 11. Induktion von Anergie spezifischer T-Zellen

**Antigen-Präsentation ohne Ko-Stimulation:**

Wenn die Ko-Stimulation über längere Zeit fehlt, können sowohl Th- wie Tc-Zellen anergisch gemacht werden.

**Kreuzpräsentation von Selbstantigenen:**

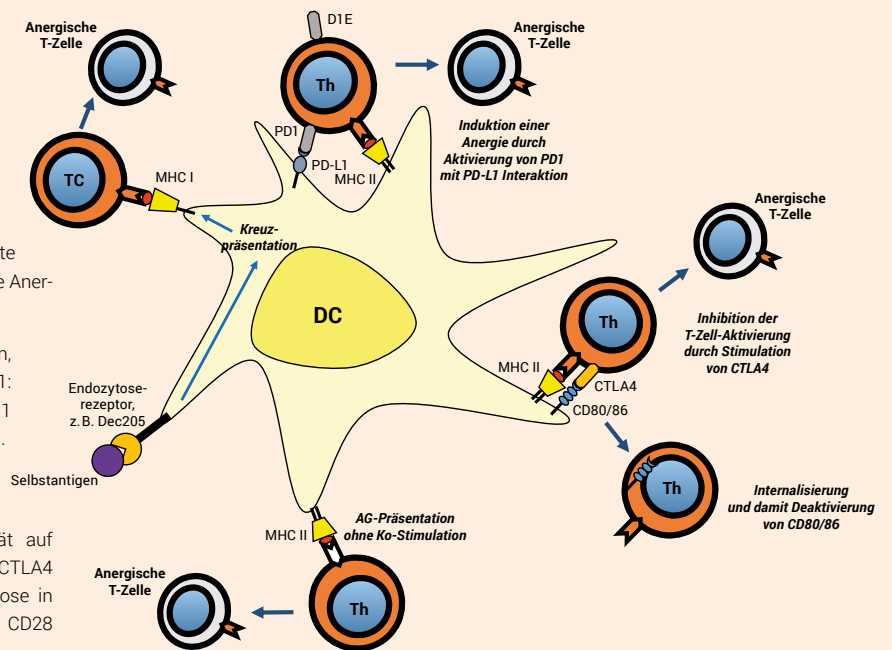
Die Aufnahme von Autoantigenen über allgemeine Endozytose-Rezeptoren (z. B. Dec205) führt, wenn das AG über Kreuzpräsentation an MHC I gebunden wird, zur Anergie von Tc-Zellen. Allein die konstante Aufnahme von Autoantigenen über Dec205 kann eine Anergie von Th-Zellen herbeiführen.

**Aktivierung von PD1:**

Bildet die DC den PD-1-Liganden, kann sie durch die Bindung von PD-1L (s. Abb. PD-L1: Ligand für das programmed cell death protein) an PD1 auf den T-Zellen eine Anergie der T-Zelle herbeiführen.

**Aktivierung von CTLA4:**

CTLA4 kann, wenn durch CD80/84 aktiviert, eine Th-Zelle anergisch machen, weil CTLA4 inhibitorische Aktivität auf T-Zellen ausübt. Gleichzeitig kann man mit löslichem CTLA4 das Ko-Stimulatoren CD80/86 durch Transendozytose in T-Zellen inaktivieren und so die Ko-Stimulation von CD28 auf T-Zellen verhindern.



modifiziert nach [11]

Die Blockade von PD1 auf Th-Zellen, denen ein Tumorantigen präsentiert wird, ist bereits in der klinischen Testung zur Reaktivierung der Immunantwort gegen spezifische Tumoren.

### Zusätzliche Induktion von T regulatorischen Zellen durch DC

Spezielle DC, die CD103 positiv sind, können Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF11) und gleichzeitig Retinoin freisetzen. Beide Substanzen können beim Fehlen des bei Entzündungen freigesetzten Zytokins IL-6 Th-Zellen zu Tregs modellieren. Das funktioniert vor allem in der Darmschleimhaut und trägt zur Immuntoleranz gegenüber zahlreichen Nahrungsmittelantigenen bei.

Ein weiterer eher komplizierter Prozess findet in DC statt, bei dem durch die Aktivität von Indolamin 2,3-Dioxygenase in DC sogenannte Kynurenine gebildet werden. Diese binden an den Aryl Hydrokar-

bon Rezeptor (AHR) in T-Zellen, sobald diese über die immunologische Synapse an die DC gebunden sind. Die Bindung des Kynurenin an AHR in T-Zellen führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors. Dieser kann so verändert eine Gentranskription initiieren, die aus der Th-Zelle eine Treg macht.

### Fazit

Seit ihrer Entdeckung als akzessorische Zelle steht die Dendritische Zellen (DC) mehr und mehr im Fokus der Untersuchungen zur Regulation der adaptiven Immunantwort und ihrer Bedeutung bei Entzündungskrankheiten und Tumoren. Durch Erkennen, Aufnahme und Prozessierung von Fremdatigenen verbinden die DC die angeborene mit der adaptiven Immunantwort.

In diesem ersten Teil unserer Betrachtungen haben wir die Rolle der DC bei der Steuerung und Programmierung der

T-Zellantworten sowohl bei der Immunisierung, der Sensibilisierung als auch bei der Immuntoleranz dargestellt.

Wir wissen jetzt, dass es grundsätzlich zwei unterschiedliche Gruppen von DC gibt, die bedingt spezialisiert für das Erkennen unterschiedlicher Pathogene und Antigene von Naturstoffen sind. Die jeweilige Aktivierung der beiden DC-Gruppen, der pDC und der mDC, führt nach der Expression von T-Zell-Epitopen über MHC-Moleküle auf der Oberfläche der DC zum Anlocken von T-Zellen, die ihr spezifisches Epitop für ihren spezifischen T-Zell-Rezeptor suchen. In der immunologischen Synapse vereint, werden die naiven T-Zellen zu unterschiedlichen funktionellen Untergruppen programmiert und können so für die notwendige Immunabwehr durch Induktion einer abwehrenden Entzündungsreaktion sorgen. Diese Entzündungsreaktion wird zeitlich begrenzt durch T-regulatorische Zellen, die im Laufe der Programmierung durch die DC ebenfalls entstehen.



Insgesamt sind die DC gleichzeitig an der Aufrechterhaltung einer Immuntoleranz beteiligt, sowohl zentral als auch peripher. Wir haben verschiedene Wege der Induktion einer Immuntoleranz dargestellt.

Im zweiten Teil dieser Betrachtungen zu DC wollen wir uns mit den Perspektiven für eine Immuntherapie von Autoimmunerkrankungen, Allergien und Krebskrankheiten beschäftigen.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Henkenbergstraße 24 | 44797 Bochum  
[bufealb@gmail.com](mailto:bufealb@gmail.com)

## Literatur

- 1 Balan S, Saxena M, Bhardwaj N. Dendritic cell subsets and locations. *Internat review of cell and molecular biology* 2019; 348: 1–68
- 2 Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245–252
- 3 Bufe A, Kabesch M. Immunologie, Genetik, Epigenetik. In: Vogelberg C, Bufe A, Hrsg. *Pädiatrische Allergologie*. Berlin/Boston: De Gruyter 2021: 19–38
- 4 Gardner A, Mingo Pulido Á, Ruffell B. Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy. *Frontiers in Immunology* 2020; 11: 924.
- 5 Grage-Griebenow E, Flad H-D, Ernst M Heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets. *J Leukoc Biol* 2001; 69: 11–20
- 6 Jakob T, Grage-Griebenow E, Schaekel K. Dendritische Zellen und Mechanismen der Antigenpräsentation. *Allergo Journal* 2003; 2: 121–124
- 7 Liu K, Victora GD, Schwickert TA et al. In vivo analysis of dendritic cell development and homeostasis. *Science* 2009; 324(5925): 392–397
- 8 Mishell RI, Dutton RW. Immunization of dissociated spleen cell cultures from normal mice. *J Exp Med* 1967; 126 (3): 423–442
- 9 Murphy K, Travers P, Walport MJ. *Janeway Immunologie*. 7. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag 2008.
- 10 Nussenzweig MC. Ralph Steinman and the Discovery of Dendritic Cells. 2011: 1–31. Verfügbar unter: [www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/steinman/lecture/](http://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/steinman/lecture/), zuletzt geprüft am 19.04.2022.
- 11 Peters M, Peters K, Bufe A. Regulation of lung immunity by dendritic cells: Implications for asthma, chronic obstructive pulmonary disease and infectious disease. *Innate Immun* 2019; 25 (6): 326–336
- 12 Randolph GJ. Dendritic cells: The first step. *J Exp Med* 2021; 218(3): e20202077
- 13 Rodríguez-Fernández J-L, Criado-García O. The Actin Cytoskeleton at the Immunological Synapse of Dendritic Cells. *Frontiers in cell and developmental biology* 2021; 9: 679500
- 14 Spix B, Chao Y-K, Abrahamian C, Chen C-C, Grimm C. TRPML Cation Channels in Inflammation and Immunity. *Frontiers in immunology* 2020; 11: 225
- 15 Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 1973; 137 (5): 1142–1162