

Antigen- bzw. Allergenpräsentation

M.-C. Brüggen, M. M. Epstein, G. Stingl

5.1 Mechanismen der Antigenpräsentation – 50

- 5.1.1 Einleitung – 50
- 5.1.2 Endogener Antigen-MHC-Klasse-I-Präsentationsweg – 50
- 5.1.3 Exogener Antigen-MHC-Klasse-II-Präsentationsweg – 52
- 5.1.4 Lipidantigen-CD1-Präsentationsweg – 53

5.2 Phänotyp und Funktion antigen-/ allergenpräsentierender Zellen – 54

- 5.2.1 Einleitung – 54
- 5.2.2 Antigen-/allergenpräsentierende Zellen der Haut – 55
- 5.2.3 Antigenpräsentierende Zellen
des Respirationstrakts – 58

5.3 Allergenpräsentierende Zellen bei allergischen Erkrankungen – 60

- 5.3.1 Allergische Kontaktdermatitis (AKD)/Allergisches Kontaktekzem – 60
- 5.3.2 Atopische Dermatitis (AD) – 62
- 5.3.3 Allergisches Asthma – 64

Literatur – 65

5.1 Mechanismen der Antigenpräsentation

5.1.1 Einleitung

Grundlegend für unser Verständnis der Entstehung einer Immunantwort war die Erkenntnis, dass T-Lymphozyten mittels ihrer antigenspezifischen Rezeptoren nicht Proteinantigene per se erkennen. Stattdessen erkennt der T-Zell-Rezeptor (TZR) Komplexe, die an der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen (APC) exprimiert sind und aus Histokompatibilitätsantigenen und von Proteinantigenen herstammende Peptide zusammengesetzt sind. Letztere werden durch die sog. Antigenprozessierung gewonnen, bei der in Zellen aufgenommene oder von Zellen synthetisierte Proteine enzymatisch in Fragmente zerlegt werden. Die involvierten Histokompatibilitätsantigene werden entweder vom Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC = »major histocompatibility complex«) oder vom CD1-Komplex kodiert. Der Haupthistokompatibilitätskomplex des Menschen wird als HLA-(humane Leukozyten-Antigene)-Komplex bezeichnet und die entsprechenden Genprodukte als HLA-Antigene. Dabei unterscheidet man MHC-/HLA-Antigene der Klasse I von solchen der Klasse II (Überblick bei Blum et al. 2013). Peptid-MHC-I-Komplexe werden durch die TZR CD8-positiver Zellen erkannt und Peptid-MHC-II-Komplexe von den TZR CD4-positiver T-Zellen. Während nahezu alle kernhaltigen Zellen an ihrer Oberfläche MHC-I-Antigene tragen, sind MHC-II-Antigene nur an der Oberfläche bestimmter Leukozyten (dendritische Zellen [DC], B-Zellen und Monozyten-Makrophagen) konstitutiv nachweisbar. Die Expression von MHC II kann durch bestimmte Mediatoren, wie z. B. Interferon-gamma (IFN- γ), jedoch auch in diversen Epithelzellen und Endothelzellen induziert werden.

Im Gegensatz zu Peptidantigenen werden Lipidantigene nicht in Verbindung mit MHC-, sondern mit CD1-Molekülen von bestimmten T-Zellen erkannt. Dieser CD1-abhängige Präsentationsweg (Überblick bei Barral u. Brenner 2007) ist gerade in der Haut von besonderer Bedeutung, da CD1-Moleküle präferenziell von APCs der Haut, d. h. Langerhans-Zellen (LZ) und dermalen dendritischen Zellen (DDC), exprimiert werden.

! Daraus folgt: Nicht nur hämatopoetische, sondern auch ektodermale und mesenchymale Zellen sind prinzipiell zur Antigenpräsentation befähigt und können als Zielstrukturen für Effektor-T-Zellen fungieren.

Die Präsenz von Fremdpeptid-MHC-Komplexen (»altered-self«) an der Oberfläche somatischer Zellen führt jedoch nicht zwangsläufig zur Entstehung einer primären Immunantwort. Die Auslösung einer solchen, d. h. die

Stimulierung naiver T-Zellen, ist den »professionellen« APCs, v. a. DCs, vorbehalten. Aber auch nicht jeder Kontakt zwischen einer professionellen APC und einer naiven T-Zelle resultiert in der Aktivierung der letzteren. Hierfür sind neben der als Signal 1 bezeichneten Erkennung des Peptid-MHC-Komplexes durch den TZR auch kostimulatorische Moleküle (Signal 2) sowie bestimmte Zytokine (Signal 3) erforderlich. Die alleinige Vermittlung von Signal 1 bewirkt meist eine langandauernde funktionelle Blockade (Anergie, antigenspezifische Toleranz) oder gar die Deletion der antigenerkennenden T-Zelle.

5.1.2 Endogener Antigen-MHC-Klasse-I-Präsentationsweg

Struktur des MHC-I-Komplexes

Der MHC-I-Komplex (Überblick bei Blum, Wearsch et al. 2013) besteht aus mehreren, durch Duplikation entstandenen Genen. In der Maus kodieren diese die H2-D, K und L-Moleküle (Gorer et al. 1948), im Menschen die HLA-A, B, und C-Antigene (Dausset 1958). In beiden Spezies gibt es weitere Klasse-I-Gene, genannt Klasse-Ib-Gene, sowie eine Reihe »MHC-ähnlicher« (MHC-like), nicht im MHC-Komplex kodierter Moleküle, zu denen auch die CD1-Glykoproteine zählen. Sowohl der MHC-I- als auch der MHC-II-Komplex weisen einen hohen allelischen Polymorphismus auf, der im Bereich der Peptidbindungsstellen besonders ausgeprägt ist. Durch die verschiedenen Allele ergibt sich eine enorme Erweiterung des Spektrums an Peptiden, die gebunden werden können. Dies trägt gemeinsam mit der Vielfalt der TZR-Spezifitäten zur enormen Diversität der adaptiven Immunantwort bei.

MHC-I-Moleküle sind aus zwei Untereinheiten, einer schweren (α -Kette) und einer leichten Kette, genannt β_2 -Mikroglobulin (β_2m), zusammengesetzt. β_2m wird im Gegensatz zur α -Kette nicht von Genen des MHC-Komplexes kodiert und weist keinerlei Polymorphismen auf. Die α -Kette besteht aus 3 Segmenten (α -Domänen), von denen eines (α_3) das Molekül in der Zellmembran verankert und die anderen beiden (α_1 und α_2) gemeinsam die Peptidbindungsfurche bilden. Letztere besteht aus insgesamt 8 antiparallelen β -Faltblättern, die an den Enden von α -helikalen Strukturen abgeschlossen werden. Diese taschenartige Form begrenzt das Spektrum der Peptide, die gebunden werden können, vorwiegend auf Octa- und Nonapeptide.

Antigenprozessierung

Von der Zelle synthetisierte, zytoplasmatisch lokalisierte Proteine sowohl zellulären als auch viralen Ursprungs müssen in Peptide aufgespalten werden, um in den MHC-I-Präsentationsweg eingeschleust werden zu können (▣ Abb. 5.1a). Die zentrale Schaltstelle der Proteindegrada-

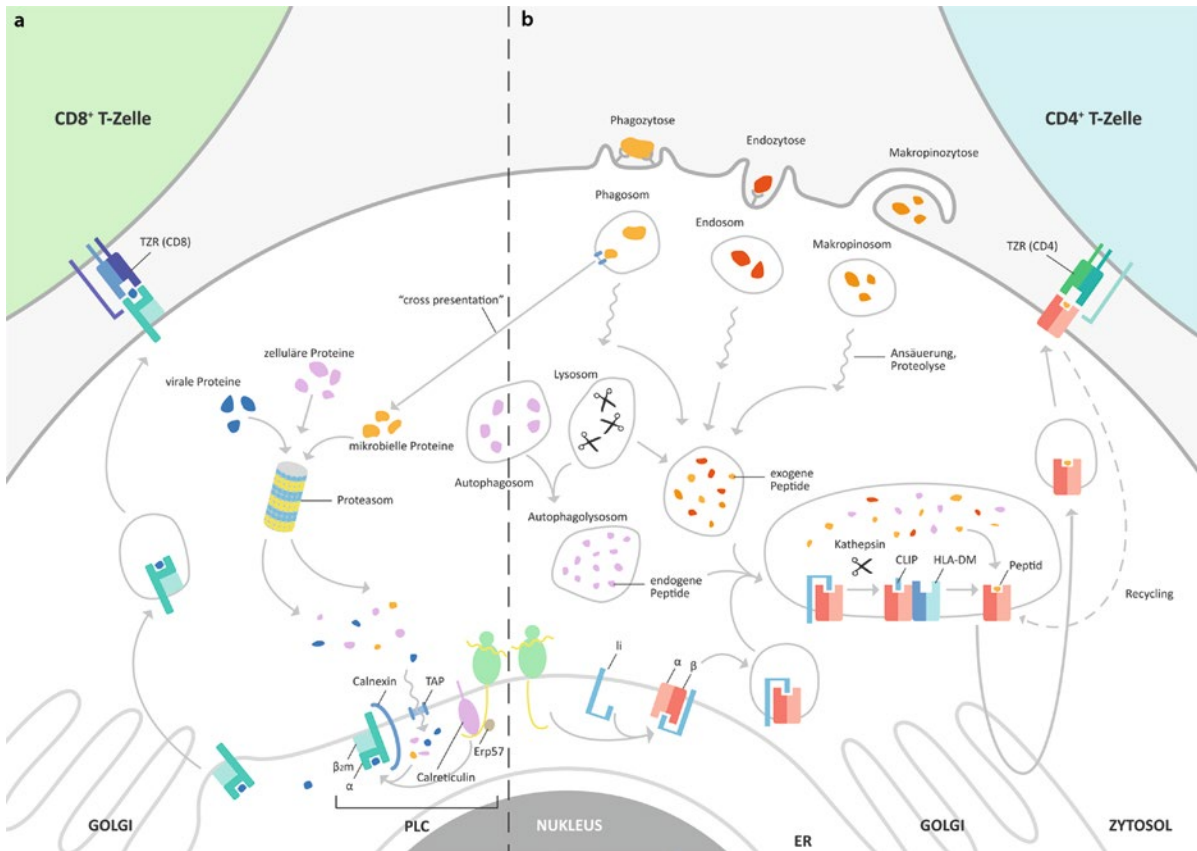


Abb. 5.1 **a** MHC-I-Präsentationsweg: Zytosolische Proteine endogenen, viralen, oder mikrobiellen Ursprungs werden vom Proteasom in Peptide zerlegt. Mikrobielle Proteine stammen hierbei aus Phagosomen, die sie mittels Retranslokation ins Zytosol verlassen können («cross presentation»). Die Peptide werden via TAP ins ER transportiert. TAP fügt sich mit den Chaperonen Tapasin, Calreticulin, Calnexin und Erp57 zum sog. »peptide loading complex« (PLC) zusammen, der die Stabilisierung des aus der β_2m - und α -Kette bestehenden MHC-I-Komplexes und seine anschließende Beladung mit Peptiden ermöglicht. Der MHC-I-Peptidkomplex durchquert den Golgi-Apparat und wird an die Zelloberfläche transportiert, wo er vom spezifischen TZR CD8-positiver T-Zellen erkannt wird. **b** MHC-II-Präsentationsweg: Exogene Proteine werden mittels verschiedener Mechanismen (Phago-, Endo- und Makropinozytose) von der Zelle in Organellen (Phago-, Endo-, Makropinosomen) aufgenommen. Diese säuern sich an (was die Aktivierung proteolytischer Enzyme zur Folge hat) und fusionieren mit den enzymreichen Lysosomen sowie auch untereinander. Dabei werden die Proteine in Peptide zerlegt. Proteine endogenen Ursprungs können über die sog. Autophagosomen in den MHC-II-Präsentationsweg eingeschleust werden. Im ER fügen sich α - und β -Kette des MHC-II-Komplexes mithilfe der invarianten Kette I_i zu Nonameren (mit je 3 α -, β -, und I_i -Ketten) zusammen. Diese werden zu den peptidhaltenden Vesikeln transportiert, wo I_i von Cathepsinen degradiert wird und nur ein die Peptidfurche besetzendes Segment (CLIP) hinterlässt. HLA-DM bewirkt dessen Ablösung, wodurch der Platz frei wird für endo- oder exogene Peptide, die die Furche nun besetzen. Der MHC-II-Peptid-Komplex wird an die Zelloberfläche transportiert, wo er vom spezifischen TZR CD4-positiver Zellen erkannt wird. Der »recycling pathway« erlaubt dabei das Ent- bzw. erneute Beladen internalisierter MHC-II-Moleküle mit Peptiden

tion ist das Proteasom, ein zylindrischer Proteinkomplex, der nichtgefaltete Proteine mittels Adenosin-Triphosphat-(ATP)-abhängiger Proteolyse degradiert. Das Proteasom eukaryoter Zellen (20S) setzt sich aus je 2 äußeren und inneren Molekülringen zusammen. Jeder äußere Molekülring besteht aus 7 α -, jeder innere aus 7 β -Untereinheiten. Die Threonin-Proteaseaktivität in nichtstimulierten Zellen ist auf 3 Untereinheiten der inneren Ringe (β_1 , β_2 und β_5) beschränkt. In bestimmten Proteasomen, den sog. Immunproteasomen (Überblick bei Sijts u. Kloetzel 2011), werden diese infolge IFN- γ -Stimulation gegen andere

katalytische β -Untereinheiten (LMP_1/β_1i , LMP_2/β_2i , $MECL_1/\beta_5i$) ausgetauscht und eine neue, regulatorische Untereinheit (11S) angedockt. Dies ermöglicht die ATP-unabhängige Proteolyse von Peptiden und begünstigt die Entstehung von MHC-I-bindenden, dominanten T-Zell-Epitopen. Ubiquitinierung ist ein zusätzlicher und selektiver Mechanismus, um zelluläre Proteine in den MHC-I-Präsentationsweg einzuschleusen. Das 20S-Proteasom kann ubiquinierte Proteine jedoch nur in Gegenwart einer weiteren 19S-Untereinheit aufspalten.

Peptidantigenbeladung und -präsentation

Nachdem die Peptide das Proteasom verlassen haben, werden sie von einem heterodimeren Transporterproteinkomplex namens TAP (»transporter associated with antigen processing«) gebunden und ins endoplasmatische Retikulum (ER) transportiert (Androlewicz et al. 1993) (■ Abb. 5.1a). Der peptidbeladene TAP fügt sich mit den neu synthetisierten MHC-I-Molekülen und 4 Chaperonen (Calnexin, Erp57, Calreticulin und Tapasin) zum sog. Peptidbeladungskomplex (PLC = »peptide loading complex«) zusammen. Dieser ermöglicht eine optimale Faltung und Stabilisierung des ursprünglich instabilen, »leeren« MHC-I-Heterodimers und seine Beladung mit hochaffinen Peptiden. Zu lange Antigenpeptide werden so zugeschnitten, dass sie in der Peptidbindungsfurche des MHC-I-Moleküls Platz finden. Eines der dafür verantwortlichen Enzyme, eine ER-Aminopeptidase (ERAP1), spaltet zu lange Peptide, lässt jedoch die in die Furche passenden Octa- und Nonapeptide unangetastet. Nach der Bindung des Peptids werden die Chaperone freigesetzt und der neugebildete Peptid-MHC-I-Komplex verlässt das ER in vesikulären Strukturen, welche den Golgi-Apparat durchqueren und mit der Zellmembran fusionieren. So wird der Peptid-MHC-I-Komplex letztlich an der Zelloberfläche exprimiert, wo er vom spezifischen TZR CD8-positiver Zellen erkannt werden kann.

Klinische Bedeutung

Peptide, die von nichtmutierten zellulären Selbst-Proteinen herkommen, werden normalerweise ignoriert, während Peptide mutierter oder pathogener mikrobieller Proteine (nonself) eine im Idealfall produktiv-protektive Immunantwort auslösen. Dieser Überwachungsmechanismus (»immune surveillance«) spielt v. a. in der antiviralen und antitumoralen Immunantwort eine entscheidende Rolle. Dies wird eindrücklich illustriert am Beispiel von Versuchstieren, bei denen ein oder mehrere Elemente der Antigenprozessierungsmaschinerie durch genetische Manipulation ausgeschaltet wurden: Sie weisen völlig unzureichende Mengen an zellmembrangebundenen immunogenen Peptid-MHC-I-Molekülen auf und sind dementsprechend krankheitsanfällig. Ähnliche Befunde lassen sich bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung erheben, und es ist wahrscheinlich, dass diese Defekte für die Krankheitsprogression zumindest mitverantwortlich sind.

MHC-I-Präsentationsweg

- Beim Menschen HLA-A, -B und -C: kodiert im MHC (Gen-Loci A/B/C)
- β_2m - und α -Kette, α_1/α_2 -Segmente (α -Kette) bilden gemeinsam Peptidbindungsfurche

- Prozessierung intrazellulärer (zytosolischer) Antigene endogenen/viralen/mikrobiellen Ursprungs
- Peptid-MHC-I-Komplex bindet den TZR CD8-positiver Zellen, v. a. in der zellvermittelten Immunantwort
- Wichtig für antivirale und antitumorale Abwehr

5.1.3 Exogener Antigen-MHC-Klasse-II-Präsentationsweg

Struktur des MHC-II-Komplexes

MHC-II-Moleküle sind in der Maus in 2facher (I-A und I-E), im Menschen in 3-facher Form (HLA-DR, HLA-DQ und HLA-DP) angelegt (Überblick bei Blum et al. 2013). MHC-II-Moleküle bestehen aus einer α - und einer β -Kette, wobei die Peptidbindungsstelle dort lokalisiert ist, wo die N-terminalen Regionen beider Ketten zusammenkommen und sich gegenüberstehen. Im Unterschied zu MHC I, wo die Peptidbindung in einer nach allen Seiten begrenzten Tasche erfolgt, ist die Peptidbindungsfurche von MHC-II-Molekülen eine nach beiden Seiten hin offene »Falte«, in der 12–25 Aminosäuren umfassende Peptide Platz finden. Die Bindungsspezifität wird allein durch die Affinität der zentral gelegenen 9 Aminosäuren für das gegebene β -Allelprodukt bestimmt.

Antigenprozessierung

Exogene Antigene werden von APCs auf verschiedene Arten aufgenommen, um in den MHC-II-Präsentationsweg eingeschleust zu werden: Phagozytose, Rezeptor-(Clathrin)-vermittelte Endozytose und Makropinozytose (■ Abb. 5.1b). Letztere ist ein nichtselektiver Aufnahmemechanismus, durch den extrazelluläre Antigene in sog. Makropinosomen in die Zelle gelangen. Bei der rezeptorvermittelten Endozytose werden Antigene durch verschiedene Rezeptoren (B-Zell-Antigen-Rezeptor, Fc-Rezeptoren, C-Typ-Lektin-Rezeptor DEC-205, Mannose- und Transferrin-Rezeptoren) gebunden und mittels Formung sog. früher Endosomen internalisiert. Die Phagozytose ist ein Mechanismus, durch den partikuläre exogene Antigene (z. B. Fragmente von Mikroorganismen) von professionellen APCs, v. a. Makrophagen, in Phagosomen aufgenommen werden.

Nach erfolgter Internalisierung werden die exogenen Antigene in Peptidfragmente zerlegt. Dies geschieht im Zuge der in den Vesikeln stattfindenden Ansäuerung, welche die Aktivierung proteolytischer Enzyme zur Folge hat. Des Weiteren können die Vesikel mit enzymreichen, sauren Kompartimenten, den sog. Lysosomen, und/oder untereinander fusionieren, indem angesäuerte Endosomen (genannt »späte Endosomen«) Makropinosomen oder Phagosomen

aufnehmen. In Phagosomen enthaltene Peptide können allerdings auch ins Zytoplasma transloziert werden und so in den Klasse-I-Präsentationsweg gelangen. Dieses als »Kreuzpräsentation« (»cross presentation«) bezeichnete Phänomen (Überblick bei Joffre et al. 2012) stellt einen wichtigen Mechanismus in der Wirtsabwehr gegen neoplastisch transformierte Zellen und bestimmte Mikroorganismen dar.

Neben exogenen Antigenen gelangen auch bzw. sogar mehrheitlich endogene Peptide in den MHC-II-Präsentationsweg. Als Schnittstelle agieren hierfür insbesondere die Lysosomen. Diese fusionieren nicht nur mit Vesikeln, die exogene Antigene enthalten, sondern auch mit sog. Autophagosomen, in denen sich endogene Proteine nuklearen und zytosolischen Ursprungs befinden. Dieser Prozessierungsmechanismus endogener Antigene wird auch als »endogene Präsentation« bezeichnet.

Peptidantigenbeladung und -präsentation

Die endo- und exogene Peptidfragmente enthaltenden Organellen werden von Vesikeln mit neu synthetisierten, »leeren« MHC-Klasse-II-Molekülen angesteuert. Letztere werden im ER synthetisiert, wo sich α - und β -Segmente zusammenfügen. Dies geschieht mithilfe der sog. invarianten Kette I_i (I_i = invariant chain; CD74), einem nicht vom MHC kodierten, in verschiedenen Spleißvarianten vorkommenden Transmembran-Glykoprotein. I_i bildet zuerst ein Trimer, an das sich dann je 3 α - und β - Ketten anlagern (und somit Nonamere bilden). Zudem steuert I_i die Faltung der MHC-II-Ketten, schützt die MHC-II-Peptidbindungsstelle vor der Aufnahme endogener Peptide und ermöglicht den Transport der α - β - I_i -Nonamere via Golgi und Trans-Golgi in die Peptidsegmente enthaltenden Vesikel.

In diesen erfolgt zunächst die progressive, Kathepsin-S-medierte Degradierung von I_i unter Belassung eines nichtpolymorphen Peptids (CLIP = »class II-associated I_i peptide«), das die Peptidbindungsgrube blockiert. Die Abspaltung von CLIP wird schließlich von HLA-DM, einem vom MHC kodierten Glykoprotein, gesteuert. HLA-DM, dessen Aktivität wiederum durch ein weiteres MHC-kodiertes Protein (HLA-DQ) (herunter)reguliert wird, begünstigt die Bestückung der Bindungsgrube mit hochaffinen Peptiden bzw. fördert die Ablösung von Peptiden mit niedriger Bindungsaffinität. HLA-DM erfüllt somit eine Funktion, die mit der des Chaperons Tapasin im MHC-I-Pfad vergleichbar ist. Nach erfolgter Beladung wird der Peptid-MHC-II-Komplex an die Zellmembran transportiert, wo er durch den spezifischen TZR von CD4-positiven T-Zellen erkannt werden kann.

Alternative Prozessierungsmechanismen

Ebenso wie exogene Proteine unter bestimmten Voraussetzungen in den Klasse-I-Präsentationsweg eingeschleust

werden können (»cross presentation«), gibt es neben dem beschriebenen »klassischen« MHC-II-Präsentationsweg exogener Antigene alternative Prozessierungsmechanismen für die Bildung von MHC-II-Peptidkomplexen:

Extrazelluläre Prozessierung und Peptidbeladung Manche APCs wie bspw. unreife DCs sezernieren lysosomale Proteasen in den Extrazellularraum. Leere MHC-II an der Zelloberfläche können mit denaturierten Proteinen oder – nach Katabolismus derselben – mit Peptiden in einer HLA-DM-unabhängigen Weise beladen werden.

Rezirkulierende MHC-II-Moleküle (»recycling pathway«)

Ausgehend von der Beobachtung, dass auch reife MHC-II-Antigene internalisiert werden können, stellte sich letztlich heraus, dass diese zwischen Zelloberfläche und dem frühen endosomalen Kompartiment rezirkulieren und dabei immer neu be- und entladen werden. Dieser Präsentationsweg findet bei viralen Glykoproteinen und bakteriellen Toxinen statt.

Endogene Präsentation (► Abschn. 5.1.3, Antigenprozessierung) Mechanismus, durch den sowohl zelluläre als auch nukleäre Proteine mittels Autophagie in Lysosomen gelangen und so in den MHC-II-Präsentationsweg eingeschleust werden.

Welcher der beschriebenen Präsentationswege im Einzelfall beschritten wird, hängt von vielen Faktoren ab, u. a. der Art des Pathogens, aber auch von der Natur der beteiligten APCs.

MHC-II-Präsentationsweg

- Im Menschen HLA-DR, -DQ und -DP: kodiert im MHC (Gen-Loci DR/DQ/DP)
- MHC-II-Komplex besteht aus α - und β -Kette, bilden gemeinsam Peptidbindungsgrube
- Prozessierung extrazellulärer Antigene aus Phago-/Endo-/Makropinosomen
- Prozessierung zytosolischer Proteine aus Autophagosomen
- Peptid-MHC-II-Komplex bindet den TZR CD4-positiver Zellen, v. a. in der humoralen Immunantwort
- Wichtig für antimikrobielle Abwehr

5.1.4 Lipidantigen-CD1-Präsentationsweg

Struktur und Expression von CD1-Molekülen

Lipidantigene körpereigenen und -fremden (insbesondere mikrobiellen) Ursprungs können in Verbindung mit CD1 von bestimmten T-Zellen erkannt werden (Überblick bei Barral u. Brenner 2007). CD1-Glykoproteine gehören zu

den sog. MHC-ähnlichen Molekülen und beinhalten im Menschen 5 Isoformen (CD1a–e), während es in der Maus nur CD1d gibt. In beiden Spezies wird CD1d von den meisten B-Zellen, aber auch von diversen nichthämatopoetischen Zellen wie z. B. Epithelzellen exprimiert. CD1a–c findet man auf DCs, wobei LZs eine besonders starke Expression von CD1a und DDCs eine Expression von CD1c aufweisen. CD1e wird nicht an der Oberfläche von DCs exprimiert, sondern verbleibt im endosomalen Raum.

Die Struktur von CD1-Molekülen erinnert stark an die von MHC-I-Komplexen. Auch CD1 wird aus β_2m und einer schweren Kette zusammengesetzt, die mit 2 Segmenten (α_1 und α_2) die Antigenbindungsfurche bildet und durch ein weiteres (α_3) stabilisiert wird (Überblick bei Adams u. Luoma 2013). Die Bindungsfurche ist trotz ähnlicher Struktur (antiparallele α -Helices) verglichen mit MHC I deutlich voluminöser und besteht aus hydrophoben Aminosäuren. Dies ermöglicht die Bindung von endo- und exogenen Lipidantigenen verschiedenster Lipidklassen wie z. B. Glyko-, Phospho-, Sphingolipiden. Mykobakterielle Lipide werden dabei bevorzugt von CD1a–c-Molekülen gebunden, während über CD1d mehrheitlich körpereigene Phospholipide präsentiert werden.

Lipidantigenprozessierung und -präsentation

CD1-Moleküle werden im ER synthetisiert, zusammengefügt und mit endogenen Lipiden beladen. Die so geformten Lipidantigen-CD1-Komplexe werden an die Zelloberfläche transportiert, von wo sie mittels Endozytose wieder internalisiert werden. In verschiedenen endosomalen Kompartimenten können die gebundenen (endogenen) gegen neue Lipidantigene endogenen oder exogenen Ursprungs ausgetauscht werden. Die exogenen Lipidantigene werden mittels Phago- oder Endozytose, u. a. via Lipoproteinrezeptoren (LDLR) oder C-Typ-Lektine wie dem auf LZs exprimierten Langerin, aufgenommen. Nach der Beladung der CD1-Moleküle mit neuen Lipidantigenen werden die neu geformten Komplexe an die Zelloberfläche zurückgebracht.

Bis zu 10 % aller zirkulierenden T-Zellen können CD1-Lipidantigen-Komplexe erkennen, wobei $\alpha\beta$ -TZR-exprimierende T-Zellen CD1a–c-gebundene, T-Zellen mit gamma/delta ($\gamma\delta$)-TZR CD1c-gebundene Lipide erkennen. Lipid-CD1d-Komplexe hingegen werden von sog. NKT-Zellen erkannt, die zwar große Mengen an Th_1 -/ Th_2 -Zytokinen produzieren, jedoch nicht wie »konventionelle« T-Zellen nach erfolgter Aktivierung durch ein Antigen proliferieren können.

CD1-Präsentationsweg

- MHC-ähnliches Molekül, beim Menschen 5 Isoformen (CD1a–e)
- Außerhalb des MHC kodiert, nichtpolymorph
- CD1 besteht aus β_2m - und α -Kette, α_1/α_2 -Segmente (α -Kette) formen gemeinsam hydrophobe Lipidbindungsfurche
- Prozessierung von Lipidantigenen diverser Lipidklassen, endogen oder exogen (aus Phago-/Endosomen)
- Wichtig für antimikrobielle Abwehr

5.2 Phänotyp und Funktion antigen-/allergenpräsentierender Zellen

5.2.1 Einleitung

Wie bereits weiter oben ausgeführt, ist prinzipiell jede MHC-I- oder -II-tragende Zelle zur Antigenpräsentation befähigt. Die Fähigkeit jedoch, naive T-Zellen zu stimulieren, ist ganz bestimmten Zellen, den sog. professionellen APC, vorbehalten. Solche professionellen APCs gehören zum allergrößten Teil, wenn nicht ausnahmslos, zur Familie der DCs. Ursprünglich wurden DCs aufgrund ihrer Gestalt identifiziert, d. h. den dem Haar der Medusa nicht unähnlichen, von der Zelloberfläche ausgehenden, hirschwurmartigen zytoplasmatischen Ausläufern. Bald stellte sich heraus, dass DCs hämatopoetischen Ursprungs sind, ihnen aber die linienspezifischen Marker anderer Leukozyten (z. B. CD3, CD20, CD14, CD15, CD56) fehlen. Im Lauf der Zeit zeigte sich, dass die DC-Familie phänotypisch heterogen ist und einzelne Subpopulationen anhand der Präsenz bestimmter Strukturen/Marker definiert werden können (Übersicht über DCs der Haut in ■ Tab. 5.1) (Überblick bei Collin et al. 2013; Merad et al. 2013). LZs bspw. werden selektiv über ihre Expression von CD1a und Langerin identifiziert. Zudem werden DCs mittlerweile in 2 Gruppen unterteilt: Die erstmals von Steinman und Cohn in der Milz beschriebenen »konventionelle« DCs (Steinman u. Cohn 1973) werden dabei den sog. plasmazytoiden DCs (PDC) gegenübergestellt, die morphologisch wie Plasmazellen aussehen und nach Stimulation große Mengen sog. Typ 1-Interferone (v. a. Interferon-alpha [$IFN-\alpha$]) produzieren (Überblick bei Reizis et al. 2011).

Da allergenspezifische Immunantworten insbesondere über die Haut und den Respirationstrakt ausgelöst werden, werden wir uns auf die Beschreibung antigenpräsentierender DCs in diesen beiden Organen konzentrieren.

Tab. 5.1 Phänotyp und Funktion humaner DC-Subpopulationen in der Haut

	LZ	DDC (CD1c ⁺ DC)	CD141 ⁺ DC	PDC	IDC	CD14 ⁺ DC
Vorläufer	Selbsterhaltend? Monozytär?	Myeloid		Plasmazytoid	Monozytär	
Marker	Langerin , CD1a , CD11c (low), CD11b, E-Cad- herin, DEC-205	CD1c (BDCA-1) , CD1a, CD1b, CD11c, CD11b, CD33, CD172, DEC-205, CLEC6A, CLEC7A, CD206 (Mannose-Rez.)	CD141 (BDCA-3) , CD11c, DEC- 205, CLEC9A	CD303 (BDCA-2) , CD304 (BDCA-4) , CD45RA, CD123 (IL-3R), DEC-205	CD1a, CD1c, CD11c, CD11b, CD206, CD209	CD14 , CD11c, CD11b, CD163, CD209, FXIIIa, SIRP-α
Fc-Rezeptoren	FcεRI, FcγRII	–	–	FcαR, FcγRIIIa, FcεRI	FcεRI	–
Toll-like-Rezeptoren	TLR1, TLR2, TLR6	TLR1–8	TLR1–3, TLR6, TLR8	TLR1, TLR6, TLR7, TLR9	–	TLR1–9
Hauptfunktion	Initiation/Regulation der T-Zellantwort	Stimulation naiver T-Zellen	Kreuzpräsentation	Antivirale Immunantwort (Th ₁ /Th ₂ -Induktion)	Induktion Th17-Antwort	Tolerogen?
Zytokinproduktion	TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12	TNF-α, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23	TNF-α, (CXCL10), IFN-γ	Typ-I-Interferon (IFN-α)	IL-1β, TNF-α, IL-6 und IL-23	IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10

Allen der aufgelisteten DCs fehlen die sog. Linienmarker (CD3, CD14, CD19, CD20, CD56, glycophorin A), jedoch exprimieren sie CD45 sowie HLA-DR.

Fett gedruckt hervorstechende Moleküle bzw. wichtige Funktionen.

5.2.2 Antigen-/allergenpräsentierende Zellen der Haut

Einleitung

Die Haut als flächenmäßig größtes Organ verbindet unseren Körper mit der Umwelt und grenzt ihn gleichzeitig von dieser ab. Einerseits muss sie für die Homöostase des Wirtsorganismus wichtige Signale in beiden Richtungen zulassen (z. B. ultraviolette Strahlung, Schweiß- und Talgabsonderung), andererseits gilt es die Integrität des Körpers zu wahren, d. h., er muss vor Schadstoffen und/oder pathogenen Mikroorganismen geschützt werden. Diese Schutzfunktion wird auch als Barrierefunktion bezeichnet. Sie hat mehrere Komponenten, nämlich eine mechanisch-physikalische, eine chemische und eine immunologische (Überblick bei Elias u. Schmuth 2009). Erstere wird durch mehrere Lagen abdichtender Filtersysteme gewährleistet. Diese bestehen aus ziegelbauähnlich angeordneten Strukturproteinen (z. B. Filaggrin, Claudin), die durch einen lipidhaltigen »Zwischenzement« zusammengehalten werden. So können Elektrolyte und kleinmolekulare Substanzen mühelos passieren, während große Eiweißkörper oder gar partikuläre Elemente (z. B. Mikroorganismen) abgehalten werden. Die chemische Barriere ist im Wesentlichen der die Haut umgebende Säureschutzmantel, der auch das

Überwuchern pathogener Mikroorganismen verhindert. Zudem besitzt die Haut eine immunologische Schutzfunktion, die sie befähigt, gegen in sie eindringende oder gar in ihr selbst vorhandene pathogene Mikroorganismen eine schützende Abwehrreaktion aufzubauen. Vonseiten des angeborenen Immunsystems besonders hervorzuheben sind hierbei u. a. die von Keratinozyten selbst produzierten sog. antimikrobiellen Peptide ebenso wie Makrophagen und Neutrophile. Sind T-Zellen die Träger der immunologischen Schutzfunktion, so sind es in der Epidermis (LZ) und der Dermis (DDCs sowie CD141-positive DCs, [CD141⁺DC]) angesiedelte DCs, die aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften antigene Stimuli in der Haut aufnehmen, verarbeiten und in immunologisch relevanter Weise in den peripheren lymphatischen Organen, den regionären Lymphknoten, an T-Zellen präsentieren und somit eine adaptive Immunantwort auslösen.

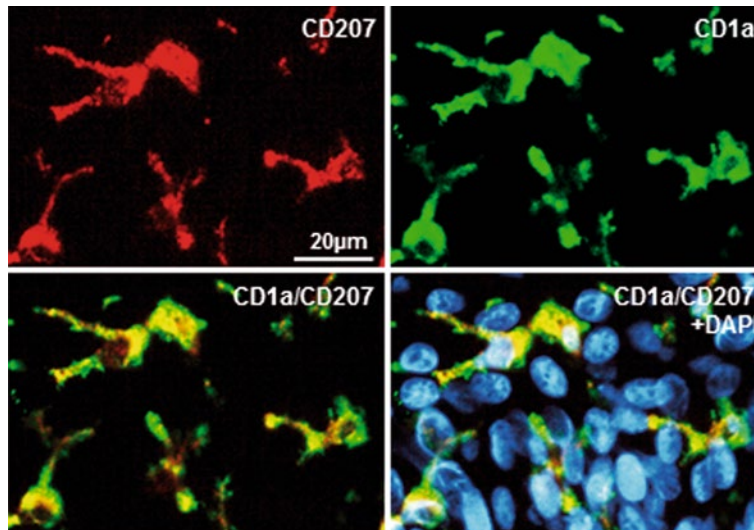


Abb. 5.2 Langerhans-Zellfärbung in der humanen Epidermis. Immunfluoreszenzfärbung von LZs in humaner Epidermis. Gefärbt wurden CD1a in grün (Alexa Fluor 488) und CD207 in rot (Alexa Fluor 568). Die Marker sind einzeln, übereinandergelegt sowie in Kombination mit dem doppelsträngige DNA (aller Zellkerne) anfärbenden DAPI (4',6'-diamidino-2-phenylindole, blau) dargestellt

Schutzfunktionen der Haut

- Mechanische Barriere: Strukturproteine (Filaggrin etc.), Lipide
- Chemische Barriere: Säureschutzmantel
- Immunologische Barriere:
 - Angeborenes Immunsystem: Antimikrobielle Peptide, Makrophagen, Neutrophile
 - Adaptives Immunsystem: Schlüsselfunktion von APCs für T-Zellantworten

Langerhans-Zellen

Langerhans-Zellen (LZ) sind hämatopoetischen Ursprungs und finden sich im geschichteten Plattenepithel der Haut und hautnaher Schleimhäute (Überblick bei Romani et al. 2012). Sie sind in diesem Grenzgewebe netzförmig verteilt und an die sie umgebenden Keratinozyten der tieferen Epithelschichten mittels eines E-Cadherin-abhängigen Mechanismus verankert. Ihre Dendriten können LZs mithilfe sog. dichter Verbindungen (engl. »tight junctions«) zwischen den Keratinozyten hindurch bis unter das Stratum corneum ausstrecken, um externe Antigene aufzunehmen (Kubo et al. 2009). LZs machen 1–2 % aller Epidermalzellen aus und sind in Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Schnitten nur schwer von ihren Symbionten zu unterscheiden. Auf semidünnen bzw. ultradünnen Schnitten erkennt man sie aufgrund ihres stark gelappten Kerns und ihres hellen Zytoplasmas. Im Elektronenmikroskop finden sich in diesen Zellen tennisschlägerartige, pentalaminare zytoplasmatische Organellen, genannt Birbeck-

Granula. In diesen findet sich das C-Typ-Lektin Langerin, über das LZs Lipidantigene in den CD1-Präsentationsweg einschleusen. Die lichtmikroskopische Darstellung von LZs in normaler menschlicher Haut bzw. angrenzender Schleimhaut erfolgt entweder histochemisch durch den Nachweis von Ekto-Nukleotid-Triphosphat-Diphosphohydrolase-(NTPDase)-Aktivität oder immunhistologisch mittels antikörpervermittelter Färbung von Antigenen, die in LZs, nicht jedoch in anderen Epidermalzellen exprimiert werden (Abb. 5.2, Tab. 5.1): Dazu zählen Langerin, CD1a, der niedrigaffine Fc-gamma-Rezeptor II (FcγRII, auch genannt CD32), der hochaffine Fc-epsilon-Rezeptor I (FcεRI) sowie die vom MHC kodierten Klasse-II-Antigene (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP).

Die Ontogenese der LZs ist etwas umstritten. Untersuchungen an MHC-disparaten Knochenmarkschimären der Maus weisen auf eine Herkunft aus dem Knochenmark hin. Heute herrscht die Meinung vor, dass LZs von monozytoiden Zellen des Dottersacks und/oder der Leber abstammen, die sich dann in der Dermis festsetzen.

Unter homöostatischen Bedingungen reifen diese Vorläuferzellen zu LZs aus und halten ihre Dichte durch Selbsterneuerung konstant. Werden LZs jedoch in großem Rahmen depletiert oder zerstört, z. B. im Rahmen entzündlicher Prozesse oder schwerer Verbrennungen, so erfolgt die Repopulation aus Monozyten des peripheren Blutes. Die Entstehung von LZs aus ihren Vorläuferzellen erfordert ein Zusammenwirken verschiedener hämatopoetischer Zytokine, wobei der »transforming growth factor-beta« (TGF-β) (Borkowski et al. 1996) und der M-CSF-Rezeptor-Ligand IL-34 (Wang et al. 2012) eine be-

sonders wichtige Rolle spielen. Auf diese Art und Weise können beträchtliche Mengen von LZs in vitro aus Blutmonozyten oder aus zirkulierenden CD34-positiven, linien-negativen Zellen hergestellt werden. Die Funktion der LZs ist seit ihrer Entdeckung heftig umstritten. Unbestritten ist, dass sie dem Immunsystem angehören und Antigene in MHC-I-, MHC-II- und/oder CD1a-abhängiger Weise an T-Zellen präsentieren können. Quantität und Qualität der eingeleiteten T-Zell-Antwort werden dabei von jenen Signalen (z. B. Zytokine, Neuropeptide) bestimmt, die auf LZs in vitro und – wichtiger – in vivo einwirken.

In nichtirritierter Haut residierende bzw. frisch aus dem Gewebeverband herausgelöste menschliche LZs exprimieren sehr stark CD1a, CD11c, Langerin (CD207) sowie ihre wichtigste NTPDase CD39. HLA-Antigene sind zwar im Zytoplasma, nicht oder kaum aber an der Zelloberfläche zu finden. Im Elektronenmikroskop zeigen sich im Zytoplasma reichlich Birbeck-Granula. Die Fc-Rezeptoren, FcγRII und FcεR, sowie der C-Typ-Lektin-Rezeptor DEC-205 ermöglichen bzw. erleichtern es »ruhenden« LZs, auch große (komplexierte) Proteinantigene/-allergene aufzunehmen. Werden frisch aus nichtirritierter Haut isolierte LZs als Stimulatoren einer primären Immunantwort eingesetzt, so ist das Ausmaß der T-Zell-Proliferation äußerst bescheiden, und es kommt sogar zu einer präferenziellen Aktivierung regulatorischer T-Zellen (Treg). Wird jedoch die Homöostase der Haut gestört und wirken Gefahrensignale (z. B. Mikroorganismen, Kontaktallergene, ultraviolette Strahlung) auf sie ein, so ändert sich das Bild schlagartig. Keratinozyten beginnen plötzlich verstärkt proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-1α, TNF-α, GM-CSF) zu synthetisieren, und LZs werden zur Produktion von IL-1β, IL-6 und IL-12 angeregt. LZs verändern auch ihre Gestalt, d. h., ihre Größe und Dendritizität nehmen zu, und durch den Verlust der E-Cadherine verlieren sie ihre Verankerung an die umgebenden Keratinozyten. Gleichzeitig verschiebt sich ihr Immunphänotyp vom Antigen-Aufnahmemodus hin zum Immunstimulierungsmodus (Schuler u. Steinman 1985; Enk et al. 1993). Das zeigt sich in einer Hinunterregulierung der NTPDase, der Fc-Rezeptoren und des Langerins sowie einer gleichzeitigen Hinaufregulierung aktivierender kostimulierender Moleküle wie CD40, CD54, CD58, CD80, CD83 und CD86. Je nach »Ausreifungsgrad« können LZs die Aktivierung und Expansion IL-22-positiver Zellen bewirken (Fujita et al. 2009) oder auch Antigene von umgebenden Zellen aufnehmen und dann präsentieren (Kreuzpräsentation) (Klechevsky et al. 2008).

Dermale DCs

Dermale DCs (DDC) (Überblick bei Collin et al. 2013; Merad et al. 2013) finden sich vorzugsweise um den dermalen Gefäßplexus herum lokalisiert und weisen lobulierte Zellkerne sowie gefaltete, unregelmäßig konfigurierte Zell-

membranen auf. Ihr Zytoplasma erscheint elektronendicht und beinhaltet Organellen für aktiven zellulären Metabolismus, nicht aber Birbeck-Granula (Lenz et al. 1993; Nestle et al. 1993). In der älteren Literatur wurde angenommen, dass es sich bei diesen Zellen um migrierende LZs handelt, die sich auf ihrem Weg von der Epidermis in den regionären Lymphknoten befinden. Für einzelne dieser DDCs mag dies auch zutreffen, mehrheitlich handelt es sich jedoch um aus dem Blut stammende, HLA-Klasse-II-positive, liniennegative Zellen, die eine Reihe myeloischer Marker tragen wie bspw. CD11b, CD11c, CD13, CD33, CD172 (SIRP-α) (■ Tab. 5.1). Der charakteristischste Marker für DDCs ist CD1c (BDCA1), während das in LZs sehr stark ausgeprägte CD1a nur schwach exprimiert ist.

Ihre Oberflächendichte an aktivierenden kostimulatorischen Molekülen ist höher als die ihrer Vorläuferzellen im peripheren Blut. DDCs sind mit einer Vielzahl von Mustererkennungsrezeptoren (PRR = »pattern recognition receptors«) und Antigenaufnahme-rezeptoren ausgestattet. Dazu zählen die sog. Toll-like-Rezeptoren (TLR) TLR1-8, die Lektine Dektin-1 (CLEC7A) und Dektin-2 (CLEC6A), der Mannose-Rezeptor (CD206; CLEC13D) sowie DEC-205 (CD205; CLEC13B).

DDCs sind potente Stimulatoren naiver CD4- und CD8-positiver T-Zellen, sind jedoch kaum an der Kreuzpräsentation von Antigenen aus symbiontischen Zellen beteiligt. Je nach Art und Ausmaß des Stimulus können DDCs entweder IL-12 oder IL-23 produzieren und damit T-Zellen einerseits in die Typ-I-, andererseits in die Typ-17-Richtung treiben.

CD141-positive DCs

Etwa 10 % aller myeloiden DCs des peripheren Blutes reagieren mit dem Antikörper BDCA-3, der gegen CD141 (Thrombomodulin) gerichtet ist (■ Tab. 5.1). Diese CD141⁺DCs konnten vor Kurzem auch in bestimmten nichtlymphatischen Organen wie z. B. der Haut und der Lunge nachgewiesen werden (Überblick bei Collin et al. 2013; Merad et al. 2013). Da CD141⁺DCs eine sehr kleine Zellpopulation darstellen und CD141 zudem auch von anderen Zelltypen exprimiert wird, ist der In-situ-Nachweis schwierig. Ähnlich den CD8-positiven DCs in lymphatischen Organen und den CD103-positiven Gewebe-DCs der Maus sind CD141⁺DCs des Menschen in besonderer Weise zur Kreuzpräsentation von Antigenen an CD8-positive T-Zellen befähigt. Dies wird ermöglicht durch die Expression von Aufnahmerezeptoren, die extrazelluläre nekrotische Zellen (CLEC9A) sowie virale Nukleinsäuren (TLR3, TLR8) binden.

Plasmazytoide DCs

Im peripheren Blut findet sich eine liniennegative Zellpopulation, die sich schon rein morphologisch deutlich von

den klassischen DCs abhebt (Überblick bei Reizis et al. 2011). Wie schon der Name (PDC = plasmazytoide dendritische Zelle) sagt, ähneln sie Plasmazellen, sind aber in keiner Weise an der Antikörperproduktion oder Sekretion beteiligt. PDCs fehlen die typischen myeloischen Marker CD11b, CD11c, CD13 und CD33 und anstatt CD45RO tragen sie CD45RA an ihrer Oberfläche. Die typischen Markermoleküle der PDCs sind der IL-3R CD123, CD303 (CLEC4C; BDCA-2) und CD304 (Neuropilin; BDCA-4) (■ Tab. 5.1). Die Bestückung mit den zytoplasmatischen Rezeptoren TLR 7 und 9 erlaubt es ihnen, Signale von viralen und körpereigenen Nukleinsäuren zu übertragen, was zur Ausschüttung großer Mengen von IFN- α führt. Über die funktionellen Eigenschaften dieser Zellen wird bis heute gerätselt. Im Ruhezustand induzieren sie regulatorische T-Zellen, was angesichts der Aufnahme autologer Nukleinsäuren durchaus sinnvoll erscheint. Nach Aktivierung durch TLR-7- und/oder TLR-9-Agonisten durchlaufen sie einen Reifungsprozess und akquirieren eine dendritische Gestalt. Zur Generierung einer virusspezifischen adaptiven Immunantwort tragen PDCs v. a. indirekt, d. h. mittels reger Produktion von Typ-I-Interferonen bei. Letztere induzieren u. a. die Hochregulation von MHC- und kostimulatorischen Molekülen und favorisieren die Kreuzpräsentation (Le Bon et al. 2003) von Antigenen sowie die Entstehung von Th1- und zytotoxischen T-Zellantworten.

Inflammatorische DCs

Nach Einwirken von Gefahrensignalen bzw. proinflammatorischen Stimuli nimmt die Zahl der Leukozyten in primär nichtlymphoiden Organen (z. B. Haut, Respirationstrakt) dramatisch zu. Dabei handelt es sich insbesondere um Granulozyten, Monozyten und PDCs. Darüber hinaus erscheinen sog. inflammatorische dendritische Zellen (IDC) auf der Bildfläche, die hauptsächlich von CD14-positiven Monozyten, zum Teil aber möglicherweise auch von DCs des peripheren Blutes abstammen (Überblick bei Collin et al. 2013; Merad et al. 2013). Diese IDCs enthalten den Transkriptionsfaktor *zbtb46*, tragen CD1c, CD1a, CD206, Fc ϵ R1 und SIRP- α , sind aber CD16- und CD209-negativ (■ Tab. 5.1). In vitro sezernieren sie IL-1 β , TNF- α , IL-6 und IL-23 und sind daher befähigt, Th17-Antworten zu stimulieren. Diesen Zellen gegenüber steht eine Population sog. SLAN-(6-sulpho LacNac)-positiver DCs. Sie sind CD16+, CD14 \pm und TNF- α -positiv. In läsionaler psoriatischer Haut sind sie – gemeinsam mit den von ihnen nur schwer abgrenzbaren CD16- und CD163-positiven Makrophagen – die wichtigste Quelle dieses proinflammatorischen »Meister-Zytokins« (Brunner et al. 2013).

CD14-positive DCs

Viele offene Fragen hinterlässt eine weitere, kürzlich in der Haut und anderen Organen identifizierte DC-Subpopula-

tion: Die CD14-positiven DCs (CD14⁺DC), deren Phänotyp zwischen DCs und Makrophagen liegt (Überblick bei Collin et al. 2013; Merad et al. 2013). Einerseits exprimieren diese Zellen makrophagentypische Marker wie CD163, CD209 und FXIIIa, unterscheiden sich aber von Makrophagen in charakteristischen Aspekten wie der Granularität und Autofluoreszenz (■ Tab. 5.1). Andererseits sind CD14⁺DCs stark MHC-II- und CD11c-positiv und exprimieren die TLR 1–9. Von anderen DCs grenzen sie sich durch funktionelle Unterschiede sowie die Nichtexpression charakteristischer Marker dieser Populationen ab (z. B. CD1a, CD1c). Zwar werden CD14⁺DCs in Kultur CD141-positiv, doch fehlt ihnen die Fähigkeit der »wahren« CD141⁺DCs zur Kreuzpräsentation. Im Gegensatz zu CD1c⁺DCs und IDCs sind CD14⁺DCs nicht zur Stimulation naiver T-Zellen respektive zur Induktion einer Th17-Antwort befähigt und zeigen insgesamt einen recht unreifen Phänotyp. Sie zeigen eine sehr schwache/keine Expression von kostimulatorischen Molekülen (CD80, CD83, CD86), und in vitro nehmen CD14⁺DCs einen myeloiden DC- oder LZ-ähnlichen Phänotyp an. Interessanterweise können CD14⁺DCs die Entwicklung regulatorischer T-Zellen induzieren, was vermuten lässt, dass sie eine eher tolerogene Rolle spielen.

5.2.3 Antigenpräsentierende Zellen des Respirationstrakts

Einleitung

Exogene Antigene gelangen kontinuierlich durch die Atmung in den Respirationstrakt, sei es in Form von Partikeln, Mikroorganismen oder Allergenen. Entsprechend ausgefeilt sind die Abwehrmechanismen des respiratorischen Systems, um sich zu schützen. Neben der sog. mukoziliären Clearance im Nasopharynx und dem die Alveolen schützenden Surfactant ist hierbei die Aufnahme und Präsentation von Antigenen durch Makrophagen und DCs von essenzieller Bedeutung. Ebenso wichtig wie die antigenpräsentierende Funktion dieser Zellen ist ihre Kapazität, die Immunhomöostase sowie die Toleranz gegenüber harmlosen eingeatmeten Antigenen zu erhalten.

Makrophagen

Quantitativ sind Makrophagen in der Lunge die bei Weitem prädominanteste APC-Population und von den leitenden Atemwegen bis hin ins Lungenparenchym zu finden, wo sie sowohl das Interstitium als auch die Alveolen besetzen (Überblick bei Hussell u. Bell 2014). Im alveolären Raum erfüllen Makrophagen eine Art Filter- bzw. Erstabwehrfunktion, indem sie die Alveolen patrouillieren und einen Großteil der eingeatmeten Antigene abfangen, bevor unter dem Epithelium lokalisierte DCs diese aufnehmen

bzw. eine Immunantwort induzieren können. Interstitielle Makrophagen können mittels der Ausschüttung von IL-10 die von harmlosen Antigenen in Kombination mit LPS induzierte Ausreifung und Migration von DCs verhindern (Bedoret et al. 2009). Neben diesen wichtigen DC-Regulationsfunktionen können Makrophagen pathologische Prozesse in der Lunge, v. a. mittels Zytokinproduktion, sowohl in eine pro- (TNF- α , IL-1 β , IL-17 etc.) als auch in eine antiinflammatorische (TGF- β , IL-10, IL-12 etc.) Richtung hin beeinflussen.

Makrophagen

- Quantitativ prädominierend
- Entlang des ganzen Respirationstrakts, alveolär sowie interstitiell
- Regulation von Lungen-DCs durch:
 - Alveoläre »Filterfunktion«
 - Im Interstitium IL-10-Produktion
- Sowohl pro- als auch antiinflammatorische Funktionen

DCs

Trotz ihrer quantitativen Unterlegenheit gegenüber Makrophagen spielen Lungen-DCs eine Schlüsselrolle in der Regulation von Immunantworten sowie in der Pathogenese diverser Atemwegserkrankungen (Überblick bei Gill 2012). Die humanen DC-Subpopulationen der Lunge sind – verglichen mit jenen der Haut – noch unzureichend charakterisiert, insbesondere aufgrund der Schwierigkeit, an entsprechendes Gewebematerial heranzukommen. Unser Wissen über Lungen-DCs stammt derzeit vorwiegend aus Mausstudien, wobei zu beachten ist, dass Maus und Mensch zwar ähnliche, jedoch nicht 1:1 vergleichbare DC-Subpopulationen aufweisen.

DCs sind entlang des gesamten Respirationstrakts, sprich vom Nasenepithel bis hin zu den Alveolen, zu finden. Dabei nimmt ihre Dichte, je weiter man sich in die Tiefe des Atemtrakts bewegt, kontinuierlich ab (Schon-Hegrad et al. 1991). Neuere Erkenntnisse zeigen, dass in den verschiedenen Kompartimenten funktionell und phänotypisch unterschiedliche DC-Subpopulationen angesiedelt sind, die zudem Unterschiede in ihrer Mobilität und Erneuerungszeit (»Turnover-Rate«) aufweisen (von Garnier et al. 2005). Auch die Lokalisation der DCs ober- oder unterhalb der Basalmembran, im Lungeninterstitium oder in den Alveolen geht mit funktionellen Unterschieden einher (Thornton et al. 2012). DCs der Bronchien/Bronchiolen sind mehrheitlich unterhalb des Flimmerepithels in der Submukosa lokalisiert und weisen eine schwache Dendritizität, dafür aber eine hohe Mobilität auf. DCs auf alveolärem Niveau und (etwas weniger ausgeprägt) in der Trachea

hingegen sind oft in engstem Kontakt mit dem Epithelium und strecken ihre Dendriten in einem kontinuierlich dynamischen Prozess Richtung Lumen aus.

CD1a⁺Langerin⁺DCs (LZ)

In mehreren Studien konnten CD1a, Langerin und Birbeck-Granula exprimierende DCs (d. h. LZs bzw. LZ-ähnliche DCs) in den leitenden Atemwegen intraepithelial, nicht jedoch im Lungeninterstitium identifiziert werden (Demedts et al. 2005). Derzeit ist noch unklar, in welchem Zusammenhang diese Zellen zu anderen DCs wie CD1c⁺DCs stehen. Auch ihre funktionelle Bedeutung ist noch weitgehend ungeklärt, aber es konnte bereits gezeigt werden, dass LZs in den Atemwegen von Rauchern und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD = »chronic obstructive pulmonary disease«) akkumulieren (Van Pottelberge et al. 2010).

CD1c⁺DCs

CD1c⁺DCs sind von den leitenden Atemwegen bis hin in die Alveolen in der Submukosa (d. h. unterhalb der Basalmembran) und auch im Lungeninterstitium sowie in bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit zu finden. CD11b⁺DCs der Maus, die den humanen CD1c⁺DCs sehr ähnlich sind, sind mobiler als z. B. »intraepitheliale« DCs, und ihre Dendriten sind weit weniger ausgeprägt als bei letzteren (Thornton et al. 2012). Zudem sind sie sehr potent, was die Sensibilisierung und das Restimulieren von T-Zellen angeht. Aus zahlreichen Studien geht hervor, dass CD11b⁺DCs, u. a. durch ihre Sekretion von TNF- α und dem Th₂-Zellen anziehenden Chemokinliganden CCL17 (TARC = »thymus and activation-regulated cytokine«) stark in die Asthma-Pathogenese (► Abschn. 5.3.3) involviert sind.

CD141⁺DCs

Die anatomische Verteilung humaner CD141⁺DCs im Respirationstrakt ist noch unzureichend beschrieben, doch ihre Äquivalente in der Maus (CD103⁺DC) sind v. a. entlang der Alveolen und der größeren leitenden Atemwege lokalisiert. Dort stehen sie in engster Verbindung mit dem respiratorischen Epithelium, worauf ihre Bezeichnung als »intraepitheliale« DCs zurückzuführen ist. Ähnlich wie LZs in der Haut strecken CD103⁺DCs ihre tentakelartigen Dendriten dank der Expression von »tight junctions« zwischen den Epithelzellen hindurch ins Lumen, um dort Antigene aufzunehmen (Sung et al. 2006). CD103⁺DCs sind insbesondere in der antiviralen Immunantwort von großer Bedeutung, im Kontext von Asthma scheinen sie hingegen weniger relevant zu sein.

PDCs

Die Präsenz von PDCs, charakterisiert durch ihre Oberflächenmarker CD123 und BDCA-3, konnte bisher im

Lungeninterstitium sowie in bronchoalveolärer Lavageflüssigkeit nachgewiesen werden. Im Vergleich zu CD141- bzw. CD1c-positiven DCs der Lunge weisen PDCs einen sehr unreifen Phänotyp auf. Mausdaten legen nahe, dass PDCs eine Schlüsselrolle im Entwickeln/Erhalten der Toleranz gegenüber eingeatmeten Allergenen spielen (Kool et al. 2009).

Dendritische Zellen

- Quantitativ den Makrophagen unterlegen
- Dichte nimmt in der Tiefe des Respirationstrakts ab
- Funktionelle Unterschiede je nach Lokalisation:
 - Leitende Atemwege: mobile DCs, Sensibilisierung und Restimulation von T-Zellen
 - Alveolen: dendritenreiche DCs, Aufnahme und Prozessierung von Antigenen
- Schlüsselrollen der DC-Subpopulationen:
 - LZs: In der COPD?
 - CD1c⁺DCs: Asthma-Pathogenese
 - CD141⁺DCs: Immunantwort bei Virusinfektionen
 - PDCs: Entwicklung/Erhaltung von Toleranz gegenüber »harmlosen« Antigenen

5.3 Allergenpräsentierende Zellen bei allergischen Erkrankungen

5.3.1 Allergische Kontaktdermatitis (AKD)/ Allergisches Kontaktekzem

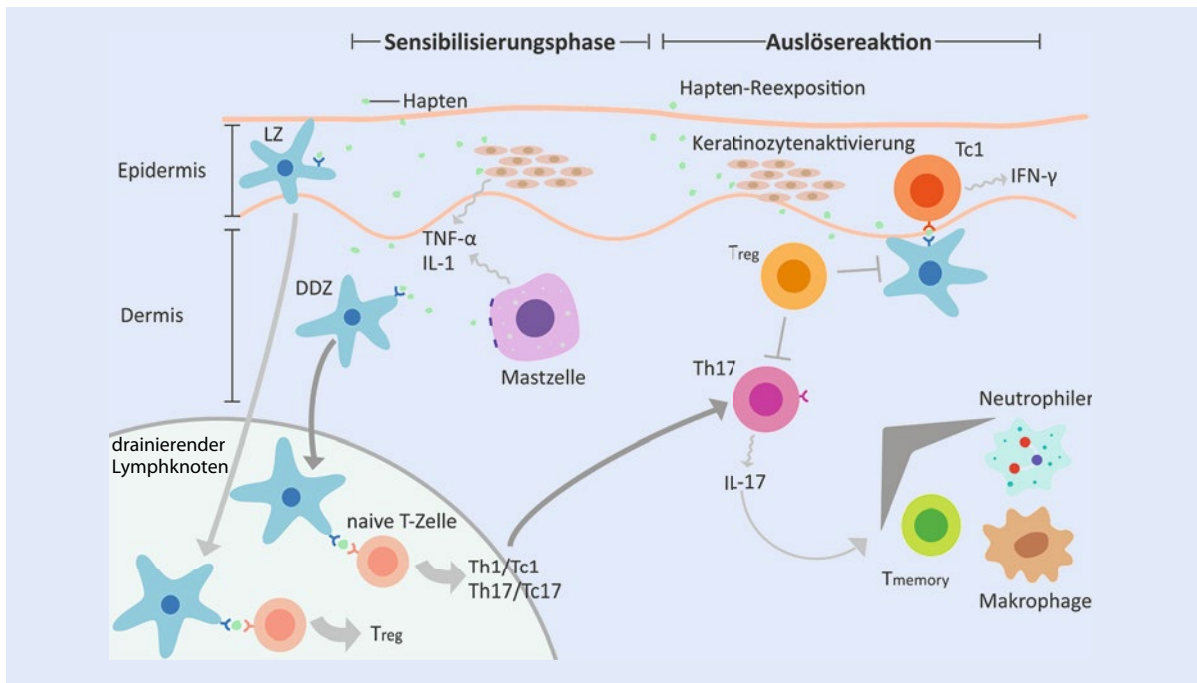
Einleitung

AKD ist der Prototyp einer zellvermittelten Immunreaktion vom Spättyp (DTH = »delayed-type hypersensitivity«, Typ-IV-Reaktion nach Coombs & Gell). Landsteiner & Chase erbrachten als erste den Nachweis, dass chemisch hochreaktive Substanzen (Haptene) als Auslöser und Lymphozyten als Träger dieser Immunantwort fungieren (Landsteiner u. Chase 1942). Die Entstehung einer AKD läuft in 2 Phasen ab. Die asymptomatische Sensibilisierung auf ein Allergen geht einer sich klinisch als AKD manifestierenden Auslöserreaktion voraus, die bei erneutem Kontakt mit diesem Allergen auftritt. Während die Sensibilisierungsphase unterschiedlicher Dauer sein kann, ist die Auslöserreaktion in ihrem zeitlichen Ablauf streng definiert. Sie beginnt bzw. entwickelt sich erst mehrere Stunden nach erneutem Auftragen des Allergens, erreicht ihren Höhepunkt nach 48–72 h und bildet sich dann langsam zurück. Da die Haut sowohl als Induktions- als auch als Zielorgan der AKD fungiert, taugt sie vortrefflich zum Studium der zellulären und molekularen Geschehnisse der Kontaktsensibilisierung (Überblick bei Honda et al. 2013).

Sensibilisierungsphase

Frey und Wenk entdeckten 1957, dass die Kontaktsensibilisierung an das Vorhandensein funktionstüchtiger Lymphgefäße gebunden ist und die Aktivierung allergenaiver Lymphozyten nicht in der Haut, sondern im Lymphknoten erfolgt (Abb. 5.3). Diese Erkenntnis warf die Frage auf, wie das auf die Haut aufgebrachte bzw. in sie eingebrachte Allergen/Hapten den hautdrainierenden Lymphknoten erreicht (Frey u. Wenk 1957). Experimente von Macher und Chase legten nahe, dass Haptene bei einer erfolgreichen Kontaktsensibilisierung in gebundener Form zum regionären Lymphknoten transportiert werden (Macher u. Chase 1969). Somit setzte die Suche nach einer migrierenden allergenpräsentierenden Zelle der Haut ein. Eine Vielzahl experimenteller Daten sprach dafür, dass LZs diese Aufgabe erfüllen. So konnten nach Kontaktsensibilisierung Birbeck-Granula-tragende Zellen im regionären Lymphknoten und später, beim klinisch manifesten Ekzem, in unmittelbarer Nachbarschaft von Lymphozyten beobachtet werden (Überblick bei Silberberg et al. 1976). In vitro erwiesen sich LZs als potente Stimulatoren primärer und sekundärer Immunantworten, auch wenn Haptene als Antigen dienten (Stingl et al. 1978). Wichtig in diesem Zusammenhang war auch die Beobachtung, dass das Auftragen von Haptenen auf die Haut nach nur kurzer Zeit Keratinozyten sowie dermale Mastzellen zur Produktion großer Mengen proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 und TNF- α anregt, die für die Ausreifung von LZs in immunstimulatorische DCs verantwortlich sind (Enk u. Katz 1992). In-vivo-Experimente ergaben schließlich, dass das Auftragen von Haptenen auf einen Hautbezirk mit hoher LZ-Dichte regelmäßig zur Sensibilisierung führt, während die Applikation auf ein LZ-armes Areal in antigenspezifischer Toleranz mündet (Streilein et al. 1980). Aus diesen und anderen Befunden resultierte die These, dass LZs beim Entstehen der Kontaktsensibilisierung eine wichtige, ja entscheidende Rolle spielen.

In den letzten Jahren erlitt diese Annahme allerdings einen schweren Dämpfer. Mehrere Forschergruppen produzierten Mäuse, denen LZs bzw. Langerin-positive Zellen aufgrund einer genetischen Manipulation fehlten. Wurden bei solchen Tieren Kontaktallergene appliziert, so zeigte sich in der Mehrzahl der Studien, dass LZs für eine erfolgreiche Sensibilisierung nicht erforderlich (Kissenpfennig et al. 2005) oder sogar hinderlich (Kaplan et al. 2005) waren. Interessant in diesem Zusammenhang war auch, dass nach dem Auftragen von Hapten auf eine intakte Haut zuerst die DDCs und erst mit deutlicher Verzögerung die LZs im regionären Lymphknoten ankamen. Gemeinsam mit der Beobachtung, dass frisch isolierte LZs präferenziell regulatorische T-Zellen aktivierten (Seneschal et al. 2012), führten diese Experimente zur Hypothese, dass in der Entste-



■ **Abb. 5.3** Pathogenese der allergischen Kontaktdermatitis. Während der Sensibilisierungsphase regen in die Haut eindringende Haptene Keratinozyten und Mastzellen zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1 β an. DDCs nehmen Haptene auf und transportieren sie in den drainierenden Lymphknoten, wo sie eine Th₁/Tc₁- und Th₁₇/Tc₁₇-prädominante T-Zellantwort induzieren. Nach erfolgter Sensibilisierung kommt es bei Haptenreexposition zur Auslöserreaktion: DCs (unklar ob DDCs, IDCs oder PDCs die Hauptakteure sind) interagieren mit den die Haut infiltrierenden Th₁/Tc₁- und Th₁₇/Tc₁₇-Zellen. Durch IL-17 werden Neutrophile, Makrophagen und T_{memory}-Zellen in die Haut gelockt

hung kutaner, also auch allergenspezifischer Immunantworten LZs eher eine unterdrückende, tolerisierende Funktion ausüben, während DDCs nach Erhalt eines Gefahrensignals zu Stimulatoren einer robusten proliferativen T-Zell-Antwort ausreifen.

Unklar bleibt, ob und wenn ja, inwieweit sich die tierexperimentell gewonnenen Daten auf den Menschen übertragen lassen. Bei der intradermalen Injektion von *Candida albicans* bspw. scheint auch die Zahl der eingesetzten Mikroorganismen ausschlaggebend dafür zu sein, ob humane LZs die T-Zell-Antwort regulierend oder fördernd beeinflussen (Seneschal et al. 2012).

Auslöserreaktion

Im Gegensatz zu der von Fall zu Fall unterschiedlich langen Sensibilisierungsphase sind Ablauf und Intensität der Auslösephase genau festgelegt. Nach einer 48-stündigen »crescendo-Phase« erreicht sie ihre maximale Ausprägung, die weitere 24 h bestehen bleibt und dann sukzessive abfällt (»decrecendo«). Die Frage nach der pathophysiologisch relevanten APC-Population stellt sich auch hier, wobei zu bedenken ist, dass die T-Lymphozyten des allergischen Kontaktekzems (■ Abb. 5.3) sowohl der Th₁/Tc₁-, als auch der Th₁₇/Tc₁₇-Linie angehören (Nakae et al. 2002).

Allem Anschein nach sind LZs nicht vonnöten, als Kandidaten kommen DDCs, IDCs und die zahlenmäßig stark vertretenen PDCs infrage (Bangert al. 2003; Überblick bei Honda et al. 2013).

Allergische Kontaktdermatitis

- Erstmalige Beschreibung durch Landsteiner/Chase
- Zellvermittelte Immunreaktion vom Spättyp (Typ IV nach Coombs & Gell)
- Verlauf in 2 Phasen:
 - Sensibilisierung auf Allergen: asymptomatisch, unterschiedliche Dauer
 - Auslöserreaktion bei Reexposition: klinisch manifest, strenger zeitlicher Ablauf
- Relevante APCs:
 - Sensibilisierungsphase: DDCs, LZs (?)
 - Auslöserreaktion: PDCs (?)

5.3.2 Atopische Dermatitis (AD)

Einleitung

Unter Atopie verstehen wir die Prädisposition einer Person, sequenziell oder seltener auch gleichzeitig eine oder mehrere der folgenden Krankheiten zu entwickeln: Heuschnupfen (allergische Rhinokonjunktivitis), allergisches Asthma und eben eine als AD, früher als Neurodermitis, bezeichnete ekzematöse Hauteruption. Der genaue pathogenetische Zusammenhang zwischen diesen 3 Zustandsbildern ist uns nicht genau bekannt, wohl auch deshalb, weil Asthma und Heuschnupfen, zumindest in ihrem akuten Verlauf, Folgen einer IgE-vermittelten Immunreaktion vom Soforttyp sind, die AD hingegen Charakteristika einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion vom Spättyp aufweist. Die AD nimmt meist schon im Säuglingsalter ihren Lauf, die Atemwegserkrankung deutlich später. Daher nimmt man an, dass der Weg zum Vollbild der Erkrankung, der sog. atopische Marsch, also die Sensibilisierungsphase, in der Haut beginnt. Eine mögliche Erklärung für diese Hypothese ist die Beobachtung, dass Atopiker häufig eine gestörte Barrierefunktion der Haut aufweisen (Überblick bei Elias u. Schmuth 2009). Bei einem Gutteil der PatientInnen ist diese Störung auf eine genetisch bedingte Funktionsverlustmutation in einem oder mehreren Barrierebaustein(en) zurückzuführen. Dabei handelt es sich meistens um das Glykoprotein Filaggrin (Palmer et al. 2006), seltener um das interzelluläre Verbindungsprotein (auch Junktionsprotein) Claudin (De Benedetto et al. 2011). Eine fehlende oder ungenügende Expression von Barriereproteinen kann aber auch Folge einer verstärkten Proteaseaktivität in der Epidermis sein, wie bspw. beim Netherton-Syndrom, dem eine Mutation eines Serinprotease-Inhibitors (kodiert vom Gen SPINK5) zugrunde liegt. Interessanterweise sind zudem Th₂-Zytokine sowie IL-22 imstande, Barriereproteine herunterzuregulieren. In jedem Fall bedeutet eine defekte Barriere, dass großmolekulare Substanzen (z. B. Proteine, Mikroorganismen, Staub) in die Haut eindringen können, ihre Homöostase stören und gleichzeitig eine gegen sie selbst gerichtete Immunreaktion initiieren. Daraus wird es verständlich, dass Atopiker gegen Hausstaubmilben, Baum- und Gräserpollen, Pilzallergene und andere Umweltbestandteile überempfindlich reagieren.

Akute und chronische Phase

Die Natur der für die initiale Sensibilisierung verantwortlichen Zelle ist nicht mit Sicherheit geklärt (Überblick bei Novak 2012). Ihre Position in der suprabasalen Epidermis und somit in nächster Nähe zu eindringenden Allergenen macht LZs zu guten Kandidaten für diese Aufgabe. Tatsächlich können diese Zellen in vitro die in der akuten Phase der AD dominierenden Th₂- und T₂₂-Antworten induzieren (Fujita et al. 2009) (■ Abb. 5.4). Nach eingetretener Sensibilisierung, sprich in der chronischen Phase der AD, sind

IDCs der dominierende APC-Typ. Charakteristisch sowohl für LZs als auch IDCs in der AD ist die starke Oberflächenexpression von FcεRI. Mithilfe dieses Rezeptors, der nach Allergenexposition hochreguliert wird, können (zumindest in vitro) Allergen-/IgE-Komplexe außerordentlich effizient prozessiert und präsentiert werden (Maurer et al. 1996). Während die Ligation des FcεRI bei LZs die Induktion einer Th₂-Antwort zur Folge hat, führt sie bei IDCs zur Freisetzung von Th₁-polarisierenden Zytokinen (Novak et al. 2004b). Dies ist insofern von Bedeutung, als dass sich Th₁-Zellen in der chronischen Phase zu den bereits vorhandenen Th₂₂- und Th₂-Zellen »dazugesellen« und das Infiltrat sogar zu dominieren scheinen (■ Abb. 5.4). Es ist noch offen, ob die Bindung von Allergen-/IgE-Komplexen durch den FcεRI einen für den schubhaften Verlauf und die Chronizität der Gewebeentzündung in der AD mitverantwortlichen Mechanismus darstellt.

Die Rolle von PDCs in der AD ist bisher noch unzulänglich erforscht. In der Epidermis sowie im Peripherblut von AD-Patienten scheinen sie anzahlmäßig reduziert, in der Dermis hingegen erhöht zu sein. FcεRI-exprimierende PDCs von AD-Patienten zeigten nach Allergenexposition zudem eine verminderte Kapazität, ihre Schlüsselfunktion, d. h. die Ausschüttung von Typ-I-Interferonen in Reaktion auf virale Antigene, auszuführen (Novak 2004a). Dies könnte mitunter dazu beitragen, dass AD-Patienten eine erhöhte Anfälligkeit auf Virusinfektionen wie z. B. *Herpes simplex* aufweisen.

Auch bei der Entwicklung von Exazerbationen der AD infolge bakterieller Infektionen (typischerweise durch *Staphylococcus aureus* [*S. aureus*]) könnten DCs eine Rolle spielen. So wurde zumindest in vitro gezeigt, dass Lipoteichonsäure, ein in der Waschflüssigkeit von superinfizierten AD-Läsionen massenhaft vorhandener Bestandteil der *S.-aureus*-Membran, DCs zur regen Produktion von Zytokinen wie TNF-α, IL-1β und IL-6 anregt (Voorhees et al. 2011). Ob und wenn ja, welche DC-Populationen in diesem Zusammenhang von Bedeutung sind, bleibt zu klären.

Atopische Dermatitis

- Atopie: Prädisposition für AD, Asthma und allergische Rhinokonjunktivitis
- AD: Beginn meist im Säuglingsalter, Atemwegserkrankung später
- Epidermale Barriestörung als Schlüsselement in der AD:
 - Mutationen in Barrierebausteine kodierenden Genen/v. a. Filaggrin
 - Verstärkte Proteaseaktivität (Netherton-Syndrom)
 - Th₂-Zytokine (IL-4, IL-5, IL-13), IL-22

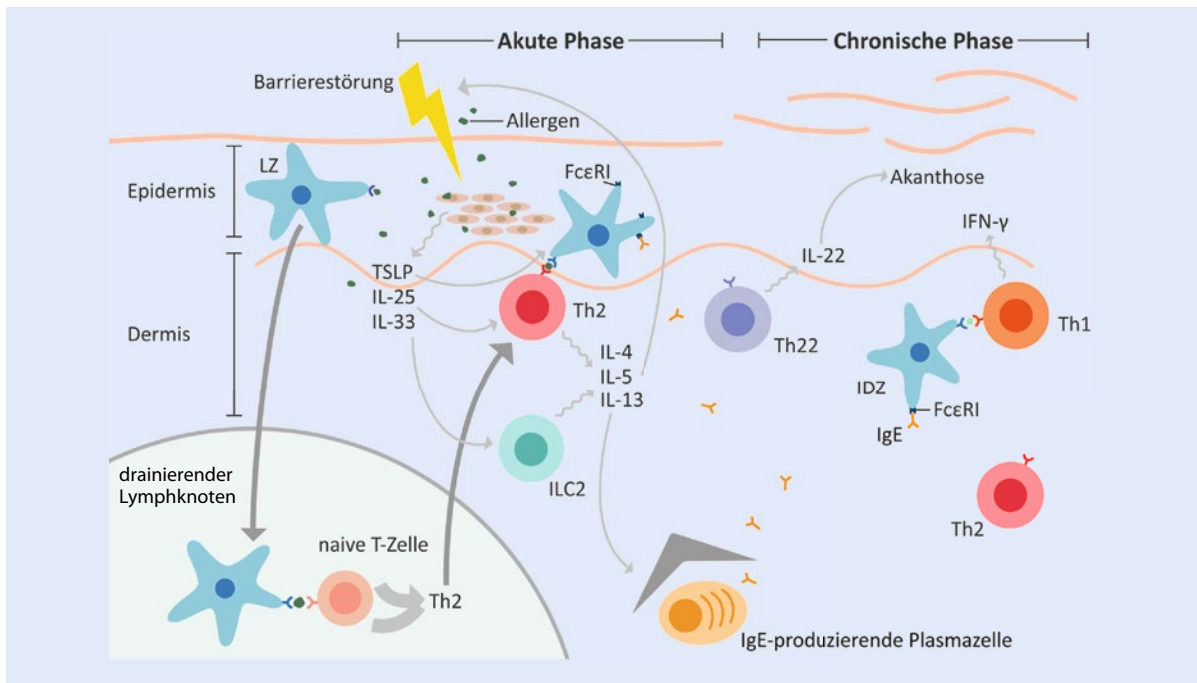


Abb. 5.4 Pathogenese der atopischen Dermatitis. Aufgrund der Barrierestörung dringen Allergene in die Epidermis ein, wo sie v. a. von LZs aufgenommen werden, die im drainierenden Lymphknoten vorwiegend eine Th₂-Antwort induzieren, was wiederum zur Bildung IgE-produzierender Plasmazellen führt. Von Keratinozyten produzierte Mediatoren (insbesondere TSLP) regen die in der Akutphase prädominierenden ILC2 und Th₂-Zellen zur Zytokinproduktion an, was u. a. die Barrierestörung weiter verschlimmert. In der chronischen Phase scheinen IDCs die pathophysiologisch relevanteste DC-Population zu sein. Mittels des FcεRI nehmen sie Allergene auf und präsentieren diese in besonders effizienter Weise an T-Zellen. Die Immunantwort ist geprägt von Th₂-, Th₁/Tc₁- und Th₂₂/Tc₂₂-Zellen. Das von letzteren ausgeschüttete IL-22 trägt zur Ausbildung der für die chronische Phase typischen Akanthose bei

- Relevante APCs:
 - Akute Phase: LZs
 - Chronische Phase: IDCs
- Hocheffiziente Antigenprozessierung/-präsentation mittels FcεRI

Th₂-polarisierende Faktoren

Nicht restlos geklärt ist zudem die Frage, welche Faktoren für die Th₂-Polarisierung in der AD verantwortlich sind. Erwiesen ist, dass ein an den Th₂-Zytokinen IL-4, IL-5 und IL-13 reiches Milieu die Entwicklung einer Th₂-dominierten Gewebereaktion begünstigt. Woher diese Zytokine ursprünglich herkommen, entzieht sich unserer genauen Kenntnis. Interessant in diesem Zusammenhang ist die kürzliche Entdeckung, dass nicht nur Th₂-Zellen, sondern auch die sog. angeborenen lymphoiden Zellen der Gruppe 2 (ILC2 = »type 2 innate lymphoid cells«) große Mengen an Th₂-Zytokinen in der AD produzieren (Salimi et al. 2013). Eine Schlüsselrolle in der Induktion Th₂-dominierter Immunantworten spielt TSLP (»thymic stromal lymphopoietin«), ein dem IL-7 verwandtes Zytokin (Überblick

bei Ziegler 2012). TSLP ist meist epithelialen Ursprungs und wird in läsionaler Haut von AD-Patienten massenhaft von Keratinozyten produziert. Von aktivierten (TLR-Liganden, Th₂-Zytokine) Keratinozyten freigesetztes TSLP bindet an einen auf LZ/DC-exprimierten Rezeptorkomplex, der aus der α-Kette des IL-7-Rezeptors (IL-7Rα) und dem eigentlichen TSLP-Rezeptor besteht. Nach erfolgter Signaltransduktion bewirken diese TSLP-geprägten LZs/DCs in OX40L-abhängiger Weise eine Ausreifung naiver T-Zellen in Th₂-Zellen. Sowohl Th₂-Zellen als auch ILC2s, die beide den Prostaglandin D2-Rezeptor (CRTH2 = »chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th₂ cells«) exprimieren, regt TSLP zur Produktion großer Mengen an Th₂-Zytokinen an.

Neben TSLP gibt es zahlreiche andere Faktoren, die zur Entstehung einer Th₂-Antwort führen. Dazu gehören das von Epithel- bzw. Epidermalzellen produzierte IL-25 (IL-17E), sowie das von Makrophagen, Mastzellen und Epithelzellen herkommende und zur IL1-Familie gehörende IL-33. Beide dieser Mediatoren induzieren u. a. eine verstärkte Produktion von IL-5 und 13 und sind an der Aktivierung von Mastzellen und Basophilen beteiligt. Auch das von diesen beiden Zellen freigesetzte Histamin und sogar

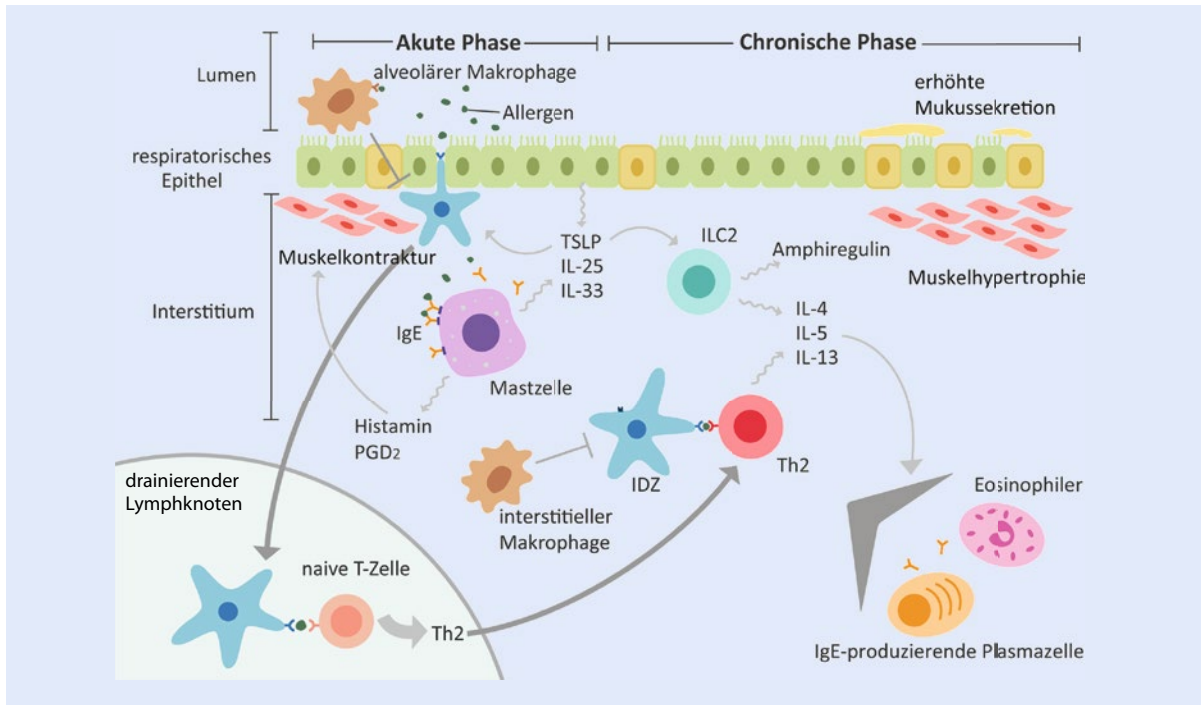


Abb. 5.5 Pathogenese des allergischen Asthmas. In der akuten Phase des AA prädominiert eine IgE-medierte Reaktion vom Soforttyp. Inhalierte, nicht von alveolären Makrophagen abgefangene Antigene werden von DCs aufgenommen, die im drainierenden Lymphknoten vorwiegend eine Th₂-Antwort induzieren. Von Epithelzellen produzierte Mediatoren (TSLP, IL-25, IL-33) verstärken die Produktion von Th₂-Zytokinen durch ILC2s und Th₂-Zellen, während interstitielle Makrophagen eher eine regulatorische Funktion erfüllen

Pollenantigene selber favorisieren eine Th₂-Polarisierung. Bei letzteren geschieht dies mittels der Freisetzung von Prostaglandin-ähnlichen Lipiden, sog. E(1)-Phytosteranen, welche die IL-12-Produktion von DCs blockieren (Traidl-Hoffmann et al. 2005).

Wichtige Th₂-polarisierende Faktoren

- TSLP: Schlüsselfunktion, produziert von Keratinozyten
- IL-25, IL-33: Verstärkt Th₂-Zytokinausschüttung, Mastzellaktivierung
- Histamin: Verstärkt Th₂-Zytokinausschüttung
- Pollenantigene: E(1)-Phytosterane, blockieren IL-12-Produktion

Verlaufsform eine IgE-medierte Reaktion vom Soforttyp zugrunde liegt (Abb. 5.5). Hält die Inhalation der Allergene an, so kommt es zur chronischen Gewebeentzündung. Diese zeichnet sich aus durch Eosinophilen-Reichtum, bronchiale Hyperreaktivität, vermehrte Schleimproduktion mit Hyperplasie der Becherzellen sowie der glatten Muskulatur in den Bronchien und letztlich die mit Gewebeumbau einhergehende Obstruktion der Atemwege.

Die durch die Produktion von IL-4, IL-5 und IL-13 charakterisierte adaptive Th₂-Antwort steht sicherlich im Vordergrund, jedoch weiß man heute, dass auch andere Lymphozytenpopulationen beteiligt sind wie bspw. $\gamma\delta$ -T-Zellen, Th₁₇- und Th₉-Zellen, sowie ILC2 (Abb. 5.5). Letztere produzieren zwar die gleichen Zytokine wie Th₂-Zellen, sind aber Teil des natürlichen bzw. angeborenen Immunsystems und tragen keine TZR an ihrer Oberfläche.

5.3.3 Allergisches Asthma

Einleitung

Allergisches Asthma (AA) ist eine Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems gegen Inhalationsallergene, also gegen Eiweißkörper, die von den meisten Menschen nicht als schädlich wahrgenommen werden. Es ist der Prototyp einer Th₂-dominierten Immunantwort, der bei der akuten

Makrophagen und DCs

Die Frage, ob die Exposition gegenüber einem Inhalationsallergen in Sensibilisierung, d. h. in AA, oder in Toleranz mündet, wird im Wesentlichen von der Zahl und vom Aktivitätszustand zweier unterschiedlicher APC-Populationen bestimmt, und zwar von den DCs und den Makrophagen (Überblick bei Gill 2012; Hussell u. Bell 2014). Nach

entsprechender Aktivierung (s. unten) sind DCs sowohl imstande als auch vonnöten, eine Th₂-Antwort auf Allergene zu induzieren. Alveoläre Makrophagen und solche im Interstitium üben hingegen eine inhibierende Funktion aus und unterdrücken die Aktivierung der DCs. In den Atemwegen finden sich DCs intraepithelial wie im darunter liegenden Bindegewebe. Ähnlich den LZs der Haut strecken sie ihre Dendriten ins Lumen vor und suchen dieses im Normalfall nach pathogenen Mikroorganismen ab. Dies gelingt ihnen leicht mittels ihrer PRR wie bspw. TLRs, NOD-ähnliche oder C-Typ-Lektin-Rezeptoren. Interessanterweise können sich auch bestimmte Allergene an PPR (DC-SIGN, Mannose-Rezeptor, Dectin-2) der DCs binden und deren Funktion so beeinflussen, dass eine Th₂-polarisierte Antwort resultiert. Solche DCs produzieren zwar kein IL-4, jedoch offensichtlich auch nicht die für die Auslösung einer Th₁- (IL-12) oder Th₁₇-Antwort (IL-6, TGF- β , IL-23) benötigten Botenstoffe. Zusätzlich zu dieser direkten Interaktion zwischen dem inhalierten Allergen und der DC wird die Funktion der letzteren auch durch allergenexponierte Epithelzellen entscheidend beeinflusst. Wichtig dabei ist TLR4, nach dessen Ligation Epithelzellen TSLP, IL-25 (= IL-17E), IL-33, GM-CSF und wahrscheinlich auch IL-1 α produzieren, alles Zytokine, welche die Immunantwort in die Th₂-Richtung treiben. Von besonderer Bedeutung sind auch verschiedene Chemokine, wobei v. a. CCL20 und CCL17 hervorzuheben sind. CCL20 wird ebenfalls von allergenexponierten Epithelzellen produziert und wirkt auf DCs stark chemoattraktiv. CCL17 wird von letzteren nach TSLP-Stimulation in großen Mengen synthetisiert und spielt eine entscheidende Rolle in der Rekrutierung von Th₂-Zellen. Zudem können bestimmte in Feinstaub (z. B. Zigarettenrauch oder Dieselruß) enthaltene Partikel an der Entstehung eines allergischen Asthmas beteiligt sein.

Welche DC-Subpopulation nun tatsächlich beim AA die pathophysiologisch relevante ist, ist noch nicht genau geklärt. In der Maus scheinen sowohl CD11b-positive, von Monozyten abstammende DCs, als auch CD103-positive DCs das in die Lunge geratene Allergen in die mediastinalen Lymphknoten zu transportieren. Beim Menschen sind – ähnlich wie bei der AD – HLA-DR-, CD11c-, CD206-, CD11b-, SIRP α -, und Fc ϵ RI-positive IDCs wahrscheinlich am wichtigsten. PDCs haben im Gegensatz dazu eine tolerisierende Wirkung und aktivieren präferenziell regulatorische T-Zellen.

Allergisches Asthma

- Akute Form: IgE-medierte Reaktion vom Soforttyp
- Chronische Form: Vor allem Th₂-medierte Antwort, Eosinophile, ILC2, Th₁₇/Th₉

- DCs:
 - Vonnöten zur Induktion der Th₂-Antwort
 - Fc ϵ RI-positive IDCs vermutlich wichtigste DC-Subpopulation
- Makrophagen: Regulatorische Funktion
- Wichtige Th₂-polarisierende Faktoren:
 - DCs: Aufnahme bestimmter Allergene über PRR, CCL17-Produktion
 - Epithelzellen: Produktion von TSLP, IL-25, IL-33 (nach TLR4-Ligation), CCL20
 - Feinstaub (Zigarettenrauch- und Dieselrußpartikel etc.)

Literatur

- Adams EJ, Luoma AM (2013) The adaptable major histocompatibility complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical and MHC class I-like molecules. *Annu Rev Immunol* 31: 529–561
- Androlewicz MJ, Anderson KS, Cresswell P (1993) Evidence that transporters associated with antigen processing translocate a major histocompatibility complex class I-binding peptide into the endoplasmic reticulum in an ATP-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90(19): 9130–9134
- Bangert C, Friedl J, Stary G et al. (2003) Immunopathologic features of allergic contact dermatitis in humans: participation of plasmacytoid dendritic cells in the pathogenesis of the disease? *J Invest Dermatol* 121(6): 1409–1418
- Barral DC, Brenner MB (2007) CD1 antigen presentation: how it works. *Nat Rev Immunol* 7(12): 929–941
- Bedoret D, Wallemacq H, Marichal T et al. (2009) Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice. *J Clin Invest* 119(12): 3723–3738
- Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P (2013) Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol* 31: 443–473
- Borkowski TA, Letterio JJ, Farr AG, Udey MC (1996) A role for endogenous transforming growth factor beta 1 in Langerhans cell biology: the skin of transforming growth factor beta 1 null mice is devoid of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 184(6): 2417–2422
- Brunner PM, Koszik F et al. (2013) Infliximab induces downregulation of the IL-12/IL-23 axis in 6-sulfo-LacNac (sIa) dendritic cells and macrophages. *J Allergy Clin Immunol* 132(5): 1184–1193.e1188
- Collin M, Koszik F, Reininger B et al. (2013) Human dendritic cell subsets. *Immunology* 140(1): 22–30
- Dausset J (1958) Iso-leuko-antibodies. *Acta Haematol* 20(1–4): 156–166
- De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY et al. (2011) Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 127(3): 773–786.e771–777
- Demedts IK, Brusselle GG et al. (2005) Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 32(3): 177–184
- Elias PM, Schmuth M (2009) Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9(5): 437–446
- Enk AH, Katz SI (1992) Early molecular events in the induction phase of contact sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(4): 1398–1402

- Enk AH, Angeloni VL et al. (1993) An essential role for Langerhans cell-derived IL-1 beta in the initiation of primary immune responses in skin. *J Immunol* 150(9): 3698–3704
- Frey JR, Wenk P (1957) Experimental studies on the pathogenesis of contact eczema in the guinea-pig. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 11(1–2): 81–100
- Fujita H, Nogralas KE et al. (2009) Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T cells lacking IL-17 production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(51): 21795–21800
- von Garnier C, Filgueira L et al. (2005) Anatomical location determines the distribution and function of dendritic cells and other APCs in the respiratory tract. *J Immunol* 175(3): 1609–1618
- Gill MA (2012) The role of dendritic cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 129(4): 889–901
- Gorer PA, Lyman S, Snell GD (1948) Studies on the Genetic and Antigenic Basis of Tumour Transplantation. Linkage between a Histocompatibility Gene and «Fused» in Mice. *Proc R Soc Lond B* (135): 499–505
- Honda T, Egawa G et al. (2013) Update of immune events in the murine contact hypersensitivity model: toward the understanding of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 133(2): 303–315
- Hussell T, Bell TJ (2014) Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol* 14(2): 81–93
- Joffe OP, Segura E et al. (2012) Cross-presentation by dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 12(8): 557–569
- Kaplan DH, Jenison MC et al. (2005) Epidermal Langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity* 23(6): 611–620
- Kissenpfennig A, Henri S et al. (2005) Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 22(5): 643–654
- Klechevsky E, Morita R et al. (2008) Functional specializations of human epidermal Langerhans cells and CD14+ dermal dendritic cells. *Immunity* 29(3): 497–510
- Kool M, van Nimwegen M et al. (2009) An anti-inflammatory role for plasmacytoid dendritic cells in allergic airway inflammation. *J Immunol* 183(2): 1074–1082
- Kubo A, Nagao K et al. (2009) External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med* 206(13): 2937–2946
- Landsteiner K, Chase MW (1942) Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. *Proc Soc Exp Biol Med* 49: 688–690
- Le Bon A, Etchart N et al. (2003) Cross-priming of CD8+ T cells stimulated by virus-induced type I interferon. *Nat Immunol* 4(10): 1009–1015
- Lenz A, Heine M et al. (1993) Human and murine dermis contain dendritic cells. Isolation by means of a novel method and phenotypical and functional characterization. *J Clin Invest* 92(6): 2587–2596
- Macher E, Chase MW (1969) Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. XII. The influence of excision of allergenic depots on onset of delayed hypersensitivity and tolerance. *J Exp Med* 129(1): 103–121
- Maurer D, Fiebiger S et al. (1996) Peripheral blood dendritic cells express Fc epsilon RI as a complex composed of Fc epsilon RI alpha- and Fc epsilon RI gamma-chains and can use this receptor for IgE-mediated allergen presentation. *J Immunol* 157(2): 607–616
- Merad M, Sathe P et al. (2013) The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol* 31: 563–604
- Nakae S, Komiyama Y et al. (2002) Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity*, vol. 17, no. 3, pp. 375–387, 2002
- Nestle FO, Zheng XG et al. (1993) Characterization of dermal dendritic cells obtained from normal human skin reveals phenotypic and functionally distinctive subsets. *J Immunol* 151(11): 6535–6545
- Novak N (2012) An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 129(4): 879–886
- Novak N, Allam JP, Hagemann T et al. (2004a) Characterization of Fc epsilon RI-bearing CD123 blood dendritic cell antigen-2 plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 114(2): 364–370
- Novak N, Valenta R, Bohle B et al. (2004b) Fc epsilon RI engagement of Langerhans cell-like dendritic cells and inflammatory dendritic epidermal cell-like dendritic cells induces chemotactic signals and different T-cell phenotypes in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 113(5): 949–957
- Palmer CN, Irvine AD et al. (2006) Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 38(4): 441–446
- Reizis B, Bunin A et al. (2011) Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu Rev Immunol* 29: 163–183
- Romani N, Brunner PM, Stingl G (2012) Changing views of the role of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 132(3 Pt 2): 872–881
- Salimi M, Barlow JL et al. (2013) A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 210(13): 2939–2950
- Schon-Hegrad MA, Oliver J et al. (1991) Studies on the density, distribution, and surface phenotype of intraepithelial class II major histocompatibility complex antigen (Ia)-bearing dendritic cells (DC) in the conducting airways. *J Exp Med* 173(6): 1345–1356
- Schuler G, Steinman RM (1985) Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 161(3): 526–546
- Seneschal J, Clark RA et al. (2012) Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. *Immunity* 36(5): 873–884
- Sijs EJ, Kloetzel PM (2011) The role of the proteasome in the generation of MHC class I ligands and immune responses. *Cell Mol Life Sci* 68(9): 1491–1502
- Silberberg I, Baer RL, Rosenthal SA (1976) The role of Langerhans cells in allergic contact hypersensitivity. A review of findings in man and guinea pigs. *J Invest Dermatol* 66(4): 210–217
- Steinman RM, Cohn ZA (1973) Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 137(5): 1142–1162
- Stingl G, Katz SI et al. (1978) Immunologic functions of Ia-bearing epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 121(5): 2005–2013
- Streilein JW, Toews GT et al. (1980) Tolerance or hypersensitivity to 2,4-dinitro-1-fluorobenzene: the role of Langerhans cell density within epidermis. *J Invest Dermatol* 74(5): 319–322
- Sung SS, Fu SM et al. (2006) A major lung CD103 (alphaE)-beta7 integrin-positive epithelial dendritic cell population expressing Langerin and tight junction proteins. *J Immunol* 176(4): 2161–2172
- Thornton EE, Looney MR et al. (2012) Spatiotemporally separated antigen uptake by alveolar dendritic cells and airway presentation to T cells in the lung. *J Exp Med* 209(6): 1183–1199
- Traidl-Hoffmann C, Mariani V et al. (2005) Pollen-associated phyto-rostanes inhibit dendritic cell interleukin-12 production and augment T helper type 2 cell polarization. *J Exp Med* 201(4): 627–636

- Van Pottelberge GR, Bracke KR et al. (2010) Selective accumulation of Langerhans-type dendritic cells in small airways of patients with COPD. *Respir Res* 11: 35
- Voorhees T, Chang J et al. (2011) Dendritic cells produce inflammatory cytokines in response to bacterial products from *Staphylococcus aureus*-infected atopic dermatitis lesions. *Cell Immunol* 267(1): 17–22
- Wang Y, Szretter KJ et al. (2012) IL-34 is a tissue-restricted ligand of CSF1R required for the development of Langerhans cells and microglia. *Nat Immunol* 13(8): 753–760
- Ziegler SF (2012) Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 130(4): 845–852

Allergologie

Biedermann, T.; Heppt, W.; Renz, H.; Röcken, M. (Hrsg.)

2016, XIX, 702 S., Hardcover

ISBN: 978-3-642-37202-5