

Differenzierung von T-Helferzellen in Typ 1 und Typ 2 entsprechend deren funktioneller Eigenschaften

**von
Walter Berghoff**

T-Zellen sind Lymphozyten, die sich im Thymus oder unter dem Einfluss des Thymus zu Trägern der zellvermittelten Immunität entwickeln (Thymus-abhängige Lymphozyten). Nach der Kindheit siedeln sich die T-Lymphozyten in den sekundären Organen des lymphatischen Systems (Milz und Lymphknoten) an.

T-Helferzellen (TH-Zellen) sind Lymphozyten, die durch das spezifische Oberflächenantigen CD4 gekennzeichnet sind. Aus den Vorläuferzellen (TH0-Zellen) entwickeln sich die beiden wesentlichen Gruppen der T-Helferzellen, nämlich TH1 und TH2.

Die TH1-Zellen entstehen aus den TH0-Zellen unter Einwirkung von IL-12, das von Makrophagen produziert wird. Die TH1-Zellen führen zur zellvermittelten Immunität, insbesondere durch die Sekretion von bestimmten Zytokinen, nämlich IFN γ und IL-2.

Die TH2-Zellen entstehen aus TH0-Zellen unter der Einwirkung von IL-4 (ebenfalls aus Makrophagen). Die TH2-Zellen vermitteln die humorale Antwort, d.h. sie führen durch ihren Einfluss auf B-Lymphozyten zur Bereitstellung von humoralen Antikörpern.

Diese beiden immunologisch entscheidenden Beiträge der T-Helferzellen, d.h. zellvermittelte Immunantwort unter Beteiligung der TH1-Zellen bzw. humorale Immunantwort durch Vermittlung von TH2-Zellen wird als funktionelle Dichotomie der TH1- und TH2-Zellen bezeichnet.

Funktion TH1-Zellen

Die zellvermittelte Abwehr des erworbenen Immunsystems erfolgt vornehmlich über T-Lymphozyten und Makrophagen. Antigene (z.B. Bakterien-Antigene) führen zur Aktivierung, Proliferation und Differenzierung von T-Zellen. Der Vorgang benötigt etwa 36 Stunden und wird daher als „Delayed-type hypersensitivity, DTH“ bezeichnet. Dieser Reaktionstyp wird von TH1-Zellen vermittelt und durch Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine (entzündungsfördernde Zytokine) IL-2, IFN γ und TNF α gesteuert.

Zusätzliche immunologische Effektorzellen gelangen an den Ort der Entzündung und tragen zur Abwehrreaktion bzw. zum Gewebeschaden bei.

Am Ort der Entzündung sind folgende Zellen angereichert: T- und B-Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten.

Die am Entzündungsort eingewanderten T-Zellen orchestrieren die weiteren zellulären Ereignisse. IFN γ und LT α aktivieren Makrophagen, die ihrerseits die Typ-1-Polarisierung von T-Zellen fördern. Dieser Vorgang wird als Verstärkungsschleife bezeichnet. Zudem steigern die Makrophagen ihre Fähigkeit als Antigen-präsentierende Zellen und verbessern ihre antimikrobielle Kompetenz gegen intra- und extrazelluläre Bakterien. Diese funktionelle Verbesserung der Makrophagen spiegelt sich in einem Anstieg von CD40, CD80 und CD86 sowie der MHC-Klasse-II-Moleküle wider.

Zudem führen die Makrophagen zu einer vermehrten Expression des TNF α -Rezeptors, zur Induzierung der NO-Synthese und der Bildung von Sauerstoffradikalen.

Die T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktion fördert den Blutfluss und die Emigration von Blutzellen in das Gewebe. Zudem wird bei der Entzündung Fibrin gebildet, das die Entzündung am Entzündungsort eingrenzt.

Die DTH führt als lokale Immunantwort innerhalb weniger Tage zu Limitierung der Infektion, indem sie die Ausbreitung der Pathogene hemmt. An diesem

Abwehrmechanismus (DTH) sind auch CD8-Zellen durch Sekretion von IFN γ und anderen Zytokinen beteiligt. Die direkte zytotoxische Wirkung dieser CD8-Zellen trägt zum Gewebeschaden bei. Die Folge ist Erythem und Induration.

Die TH1-Zellen regen zudem B-Lymphozyten zur Bildung von opsonierenden Antikörpern an.

Funktion TH2-Zellen

Eine wichtige Funktion der TH2-Zellen bei der Immunantwort ist die Interaktion mit B-Zellen mit der Folge der Antikörperbildung (humorale Immunantwort). Dabei sind folgende Zytokine beteiligt: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 und TGF β (TGF β : transforming growth factor).

Die TH2-Zellen sind vorwiegend in Lymphknoten und Milz lokalisiert.

Die TH2-Zellen stimulieren zudem Mastzellen sowie basophile und eosinophile Granulozyten, die als weitere Effektorzellen zur Immunantwort beitragen.

Von den TH2-Zellen werden die Zytokine IL-4, IL-6, IL-10 und IL-13 freigesetzt, die die Sekretion von Immunglobulinen stimulieren.

IL-4 führt zur Bildung von IgE, das die Mastzellen oder basophile und eosinophile Granulozyten befähigt, eine Immunabwehr gegen Helminthen und Gliederfüßer zu erstellen.

IL-4 hat eine wesentliche immunregulatorische Eigenschaft, d.h. die Immunantwort (Entzündung) wird durch die TH2-Zellen gewissermaßen gebremst. IL-4 zusammen mit IL-10 bremsen die Entwicklung von TH1-Zellen. Zudem hemmen die TH2-Zellen über IL-4 die Aktivierung von Makrophagen und über IL-10 die Bildung von IFN γ in T-Zellen und Makrophagen. Auch TGF β hat eine negativ immunregulatorische Wirkung.

Um eine erfolgreiche Kooperation von T- und B-Lymphozyten herbeizuführen, müssen beide Zellarten (B- und T-Zellen) dasselbe Antigen erkennen können. Dieser Vorgang wird als gekoppelte Erkennung (linked recognition) bezeichnet. Dabei ist es jedoch nicht erforderlich, dass die Antigenrezeptoren von B- bzw. T-Zellen ein und dasselbe Epitop erkennen. Auch die Erkennung verschiedener Epitope des gleichen Antigens genügt, um eine funktionelle Kooperation von B- und T-Zellen zu gewährleisten.

Kontrolle der T-Zell-Polarisierung

Entsprechend den oben dargestellten Funktionen von TH1 und TH2 stellt sich die Kontrolle der T-Zell-Polarisierung wie folgt dar.

Die Entwicklung von TH0-Zellen zu TH1- bzw. TH2-Zellen wird immunologisch gesteuert (T-Zell-Polarisierung). TH1- und TH2-Zellen sind maßgeblich an der immunologischen Primärantwort beteiligt.

Die Primärantwort umfasst zwei Faktoren:

- Aktivierung der Makrophagen
- Bildung von Antikörpern

Die Differenzierung von naiven T-Zellen in TH1- bzw. TH2-Zellen wird über Zytokine gesteuert. IFN γ und IL-12 vermitteln die Bildung von TH1-Zellen, IL-4 die Bildung von TH2-Zellen.

IFN γ führt – wie gesagt – zur Ausbildung von TH1-Zellen und hemmt gleichzeitig die Vermehrung von TH2-Zellen. IL-4 vermittelt die Bildung von TH2-Zellen. Die TH2-Zellen setzen die Zytokine IL-10 und TGF β frei, die eine Aktivierung von TH1-Zellen bremsen. Dabei wirkt TGF β direkt hemmend, während IL-10 in Makrophagen zur vermehrten Bildung des hemmenden IL-12 führt.

Auch die Antigen-präsentierenden Zellen nehmen Einfluss, ob TH1- oder TH2-Zellen gebildet werden. So fördern myeloide dendritische Zellen über IL-12 die Bildung von TH1-Zellen und damit die Produktion von IFN γ .

Lymphoide dendritische Zellen bewirken über IL-6 zusammen mit IL-4 (gebildet in Mastzellen, Granulozyten und TH2-Zellen) die Entwicklung von TH2-Zellen.

Der molekulare Mechanismus zur TH2-Bildung beruht im Wesentlichen auf zwei Faktoren:

- IL-4
- Öffnung der Chromatinstruktur im Bereich des IL-4-Locus

Die Öffnung der Chromatinstruktur im Bereich des IL-4-Locus führt schließlich zur vermehrten Produktion von IL-4 und damit zur Ausbildung und Vermehrung von TH2-Zellen.

Grob orientierend kann also festgestellt werden, dass sich die Funktion von TH1- bzw. TH2-Zellen wie folgt darstellt:

TH1

- Aktivierung der Immunabwehr verbunden mit Gewebeschaden

TH2

- Anregung der Antikörperbildung (durch B-Lymphozyten)
- Bremsung der Entzündung (Immunantwort) durch negativ regulierende Wirkung auf die TH1-Zellen

Konsequenzen für die Labordiagnostik

Im Blut lassen sich die Konzentrationen der verschiedenen Zytokine messen. Die Ergebnisse tragen zur Einschätzung bei, ob die TH1- oder die TH2-Zellen dominieren oder ob eine gewisse Balance besteht. Therapeutisch erstrebenswert ist

eine solche Balance, die eine ausreichende Immunabwehr beinhaltet, andererseits jedoch eine überschießende Immunreaktion verhindert. Die bei der Immunantwort ablaufenden Vorgänge sind mit einer Entzündung verbunden, die zu einer Schädigung des gesunden körpereigenen Gewebes führen kann. Es treten also gewissermaßen „Kollateralschäden“ auf, die Ursache entsprechender Krankheitsmanifestationen sind.

Den TH1- bzw. TH2-Zellen lassen sich also bestimmte Zytokine zuordnen, die die Aktivität dieser beiden Zelltypen widerspiegelt.

TH1

- IFN γ
- IL-2
- TNF α

TH2

- IL-4
- IL-6
- IL-10
- TGF β