

Jürg Schifferli, Andreas Huber, Robert Rieben, Reinhard Seger, Martin Risch, Lorenz Risch, Urs Nydegger

Angeborene Immunität (innate immunity)

Vorschau auf ein Symposium, das im Februar 2011 im Kinderspital Zürich stattfinden wird¹

Der Begriff «Innate Immunity» ist nun in aller Munde – lange Zeit verkannt, fristete diese stammesgeschichtlich ältere und robuste Form unserer Abwehr gegen Fremdorganismen ein Mauerblümchendasein. Nicht zuletzt die Suche nach Wirkungsmechanismen wirksamer Medikamente und die Entdeckung der Toll-like-Rezeptoren durch die Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard haben die Innate Immunity ins Rampenlicht gerückt, so dass an der kürzlich stattgefundenen Jahresversammlung der Schweizer Gastroenterologen nicht weniger als ein Drittel der vorgestellten Arbeiten die Innate Immunity zum Thema hatte. Endothelzellen, T-Zellen, dendritische Zellen und das Komplementsystem sind Drehpunkte der Innate Immunity, und wir beleuchten sie hinsichtlich klinischer Bedeutung am «2nd International Symposium on Defects in Innate Immunity and Inflammation» in der ersten Februarwoche 2011 im Kinderspital Zürich. Der vorliegende Beitrag ist ein Ausblick auf das Symposium, der die Referattitel der eingeladenen Experten an entsprechender Stelle einblendet.

Der Begriff «Innate Immunity» (innate = angeboren) stellt eine wichtige Erweiterung unserer Kenntnisse über das Immunsystem dar. Innate Immunity ist unabhängig von jeglicher Antigen-induzierten klonalen Zellentwicklung im Organismus und wurde erst Ende des letzten Jahrhunderts so richtig entdeckt (Referate: B. Lemaître, J. Schifferli) und seither intensiv erforscht. Innate Immunity ist mit der adaptiven Immunität – adaptiert an das involvierte Pathogen – verknüpft, als würde das eine System vom Tun des anderen wissen [1, 2]. Allerdings ist Innate Immunity stammesgeschichtlich älter und hat ihren Ursprung bereits bei niederen Lebewesen.

Die humanlabormedizinische Diagnostik hat sich mit diesem Kapitel bisher eher unbewusst beschäftigt, sind doch die Bestimmung der Plasmakonzentration solcher Proteine wie Komplementfaktor B oder C-reaktives Protein darin aufzuführen. Indem die Innate Immunity jederzeit und unvorbereitet eine Barrierefunktion gegen alles ausübt, was nicht dem Individuum eigen ist, stellt sie auch ausserhalb des eigentlichen Immunitätsbegriffs die Speziesidentität sicher. Gehen wir in der Entwicklungsgeschichte zurück, so finden wir bereits beim Organismus der Hydra – einem der einfachsten multizellulären Orga-

nismen überhaupt – Einrichtungen, die diese Individualität sicherstellen. Am Zoologischen Institut der Universität Kiel (Deutschland) fand man unlängst antibakterielle Peptide auf diesem Tier, die Bereiche leucinreicher Wiederholungsmuster (sogenannte «repeats») enthalten, während das zentrale Element der Innate Immunity, beim Tintenfisch sogar fehlt. Die Forscher aus Kiel folgern, dass bereits unsere Epithelien Teil der Innate Immunity seien. Für humanmedizinische Zwecke geht dies etwas weit, und wir lassen es hier daher aus. Die vorliegende Einführung zum «2nd International Symposium on Defects in Innate Immunity and In-

flammation» stellt die neuesten Erkenntnisse über die Funktionsweise der angeborenen Immunität zusammen und unterstreicht deren klinische Signifikanz in der Humanmedizin im Licht neuester Erkenntnisse. Sie entnimmt einiges aus dem von drei Autoren (Jürg Schifferli, Robert Rieben, Urs Nydegger) kürzlich besuchten Expertentreffen über das Komplementsystem [3].

Es bestätigt sich die Ansicht, dass Komplement die entscheidende Brücke zwischen Innate Immunity und Adaptiver Immunität darstellt, indem Lektin- und alternativer Aktivierungsweg von C3 ihren Ursprung in der antigenunabhängigen, also unspezifischen Immunabwehr haben und nur der klassische Aktivierungsweg seine

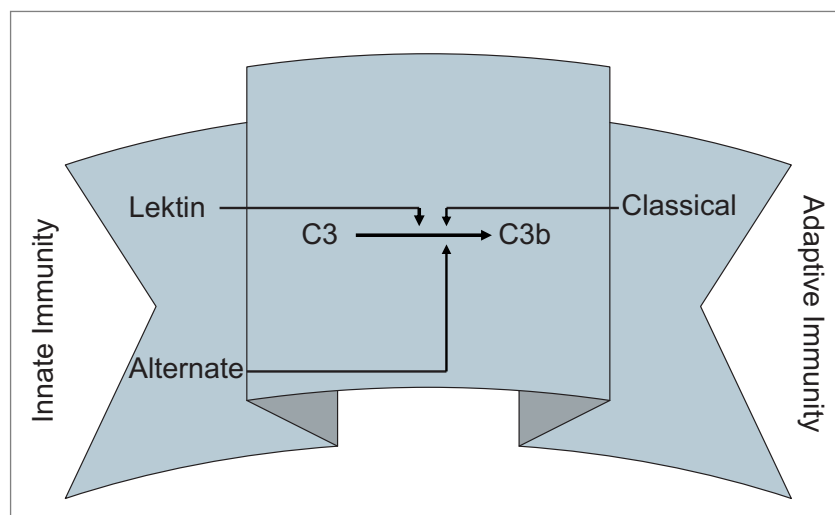


Abbildung 1

Brückenschlag zwischen Innate und Adaptive Immunity durch das Komplementsystem.

¹ Nähere Informationen und Anmeldung unter www.zurich-innate2011.ch.

Verknüpfung in der antikörpervermittelten Immunabwehr hat.

Elemente der Innate Immunity

Die Innate Immunity kann wirken, weil sie über einen über Jahrtausenden gereiften Schatz von Ausrüstungen verfügt, der dem gemeinsamen Ziel der Abwehr von Fremdangriffen dient. Dazu gehören zelluläre und humorale Elemente: Zellen → Phagozyten (Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) und lösliche Ensembles → zytolytische Proteine, wie das Komplementsystem sie bereitstellt, sowie Pentraxin, Colectin oder auch Fikolin. Berner Kinderärzte interessieren sich besonders für M-Fikolin, dem man eine mögliche Rolle in der Neugeborenensepsis zuschreibt

[4]. Die Firma EuroDiagnostica hat einen robusten Fikolin-3-ELISA entwickelt, der unter Zugabe eines Inhibitors des klassischen Aktivierungswegs und bei einer optimalen Probenverdünnung von 1:50 auch die Diagnose einer MASP-2-Defizienz erlaubt. Er beruht auf der jetzt gut bekannten Interaktion von Fikolin-3 (H-Fikolin) mit acetyliertem bovines Serumalbumin (Tab. 1). Die Vielfalt der Innate Immunity mündet in einer längeren Liste von Komponenten, deren Nomenklatur durch die englischsprachige Literatur geprägt ist – mit den entsprechenden Abkürzungen; wir übersetzen begleitend ins Deutsche dort, wo wir glauben, einen verständnisverbessernden Ausdruck gefunden zu haben. Für eine rasche

Orientierung im Dschungel des Fachjargons um die Innate Immunity konsultiere man Tabelle 2.

Die zellulären Komponenten der Innate Immunity

Monozyten, Granulozyten und dendritische Zellen (DC) sind mit Erkennungsstrukturen für Fremdmaterial an ihrer Zelloberfläche ausgerüstet. Will ein Fremdling in das Innere einer solchen Zelle oder will die Zelle einen Fremdling abräumen, so muss es für diesen bidirektionalen Verkehr einen Zoll (eine Maut) geben, der die Vorgänge regelt. Allerdings hat der Name «Toll» nur didaktischen Wert und keinen Bezug zum Zoll: Frau Christiane Nüsslein-Volhard, die diese Strukturen bei *Drosophila*-Larven entdeckt

Tabelle 1

Humorale Fremderkennungs-Systeme

Komponente	Kompartement	Zentrale Schaltstelle der Komponente	PAMP (pathogen-assoziierte Molekular-Pattern) als Ligand
Komplementsystem	Plasma, Gewebe	Alternativer Pathway Lektin-Pathway Klassischer Pathway	Bakterien-Zellwand Mannose-Reste Immunkomplexe
Pentraxine	Plasma	C-reaktives Protein Serum-Amyloid PTX3	Mikrobielle und apoptotische Elemente
Kollektine	Plasma Alveoli	Mannose bindendes Lektin Grenzflächen-aktive Stoffe	Mannose- und Fruktose-Reste Mikrobielle Strukturen
Fikoline	Plasma	Fikolin	Glukosamin und Teichoïn-Säure Gram-positiver Keime

Angespasst nach: http://www.immunology.unibe.ch/wiki/Files/Cell_Mo_Immun_2009.pdf

Tabelle 2

Zum Verständnis der Innate Immunity gebräuchliche anglophile Abkürzungen

Abkürzung	Ausgeschrieben	Bedeutung
NK	Natural Killer (cells)	Zytolyse, Bildung proinflammatorischer Zytokine
PAMP	Pathogen-associated molecular pattern	Struktur auf invadierendem Organismus
PRR	Pattern recognition receptor	Struktur auf Phagocyt, der das PAMP erkennt und daran binden kann
MAMP	Microbe-associated molecular pattern	Der Name sagt's!
HMGB	«High-mobility group box»-Proteine	Alles umfassende Sensoren zur Induktion der Innate Immunity
DAMP	Damage-associated molecular pattern	Startsignalstrukturen zur Aktivierung der Immunantwort
NLR	NOD-like receptor	Erkennen mikrobieller Strukturen
RLR	RIG-like receptor	Erkennen viraler RNA
TLR	Toll-like receptor	Erkennen von PAMP (s. oben)
CD14	Cluster of differentiation	Erkennt Lipopolysaccharide (LPS)
NOD	Nucleotide-binding oligomerisation domain containing repeats	Ein Protein, das in der Funktion von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen wichtig ist
NLR	Nucleotide-binding domain and leucine rich repeat containing family tandems	Genfamilien sind Verbände von Genen, die dem Forscher helfen, Gene mit gemeinsamen Funktionen zu gruppieren; http://ghr.nlm.nih.gov/gene/

hat, brauchte das Wort Toll, um ihrem Erstaunen über ihre Entdeckung Ausdruck zu verleihen («Das war ja toll!», soll sie ausgerufen haben).

Die pathogenassoziierten Molecular patterns, PAMP (pathogenassoziierte Molekularprobe), auf Bakterien und Viren zeigen sich dem Innate System. Die PAMP auf Gram-positiven und Gram-negativen Bakterienzellwänden sind unterschiedlich disponiert. Auf den g+-Bakterien stossen Teichonsäure und Lipoteichoinsäure bis an die Oberfläche vor und bilden dort zusammen mit speziesspezifischen Proteinen die PAMP, wohingegen die äussere Bakterienwand dem Innate Immunsystem beim g-Bakterium nur wenig PAMP anbietet, weshalb der spezifischen antikörpervermittelten Immunität dort grössere Bedeutung zukommt.

Die bisher bekannte Diversität der PAMP-Rezeptoren ist limitiert und wird auf ca. 1000 geschätzt. Wir gruppieren die verschiedenen Stoffklassen dieser Rezeptoren in sechs Toll-like-Rezeptoren. Nach Bindung der PAMP an Rezeptoren auf Natural Killer cells (Referat C. Hess) und DC folgt die Zellaktivierung, die dann auch konventionell vonstatten geht: Mobilisierung von Adapterproteinen, Aktivierung von Proteinkinasen, Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und schliesslich Gentranskription, so dass entzündliche Zytokine produziert werden können. Letztere sind: TNF, IL-1, IL-12, die Chemokine IL-8, MCP1, RANTES und die antiviralen Zytokine IFN α und IFN β , die nicht zuletzt auch bei der Apoptose eine Rolle spielen (Referat M. Trendelenburg) (Abb. 2). Damit die Definition des PAMP erfüllt ist, darf eine solche Struktur nicht auf dem Wirt vorhanden sein. Ihre begrenzte Anzahl von 1000 kontrastiert scharf mit den $>10^{12}$ möglichen Spezifitäten des adaptiven Immunsystems, und verschiedene Spezies von Mikroben exprimieren verschiedene Arten von PAMPs.

Die humoralen Komponenten der Innate Immunity

Im Gegensatz zu zellgebundenen Abwehrmechanismen sehen die humoralen, also in Lösung befindlichen Pattern-recognition-(mustererkennen-

den-)Systeme funktionell spezifischen Antikörpermolekülen ähnlich (Referat C. Binder, R. Padmore) [5]. Die eine Gruppe sind C1q und Fikoline sowie Kollektine, auch kollagenöse Lektine genannt. Sie sind selbst Pattern recognition receptors (PRRs) und gehören der Superfamilie der Kollagene an, da sie C-Typ-Lektine enthalten.

Acht verschiedene Kollektine sind bis heute bekannt: Mannan-binding Lectin (MBL), Surfactant-Protein A (SP-A), Surfactant-Protein D (SP-D), Collectin Liver 1 (CL-L1), Collectin Placenta 1 (CL-P1), Konglutinin, Kollektin 43 kDa (CL-43) und Kollektin 46 kDa (CL-46). Diese Stoffklasse sind wichtige Modulatoren der Innate Immunity, wo ihnen eine Schlüsselrolle in der Abwehr von Mikroorganismen zukommt, indem sie diese an Makrophagen binden, die dann die Mikroorganismen phagozytieren und abtöten. Untereinheiten von Fikolin und Kollektin erkennen Kohlehydratmuster auf ihren Zielen über globuläre trimerische CHO-Domänen (CRS), während IgG, IgM und andere Antikörper-Isotypen Proteine mit ihrem Fab-Fragment erkennen. Betrachtet man Struktur und Funktion dieser Proteine, so sieht man leicht, dass Fikolin und mannanbindendes Lektin

ganz ähnlich wie die Komplement-aktivierenden Funktionen von Immunglobulinen auf einen ihrer Hauptliganden, das C1q, einwirken. Auch Peptidoglykan-erkennende Proteine, wie Pentraxin und Agglutinin gp-340, sind Pattern-recognition-Proteine. Dies können wir als verschiedene Formen von Antikörper-ähnlichen Proteinen auffassen, die die verwerflichen Substanzen dem Komplement zur Verarbeitung zuführen. Proteine wie Defensin, Cathelicidin und Laktoterrin beeinflussen das Verhalten von Mikroben in unterschiedlichster Art und Weise. Hier hinkt der Vergleich mit Antikörpern ganz im Gegensatz zu Fikolin und Kollektin, die ohne weiteres als «Antikörper der Innate Immunity» bezeichnet werden dürfen.

Kathepsine sind eine weitere Stoffklasse, die im Mikrobezirk, der «Nische», ihre Wirkung entfalten – sie sind Teil der Innate Immunity [6]. Weil die Besserung einer Entzündung von der Apoptose der entzündlichen Zellen und deren Beseitigung abhängt, diese selbst von der Kathepsin-Proteolyse Nutzen zieht, betrachtet man die Familie der Kathepsine heute als Teil der Innate Immunity – «pipette» hat unlängst berichtet (Prix Pfizer 2009).

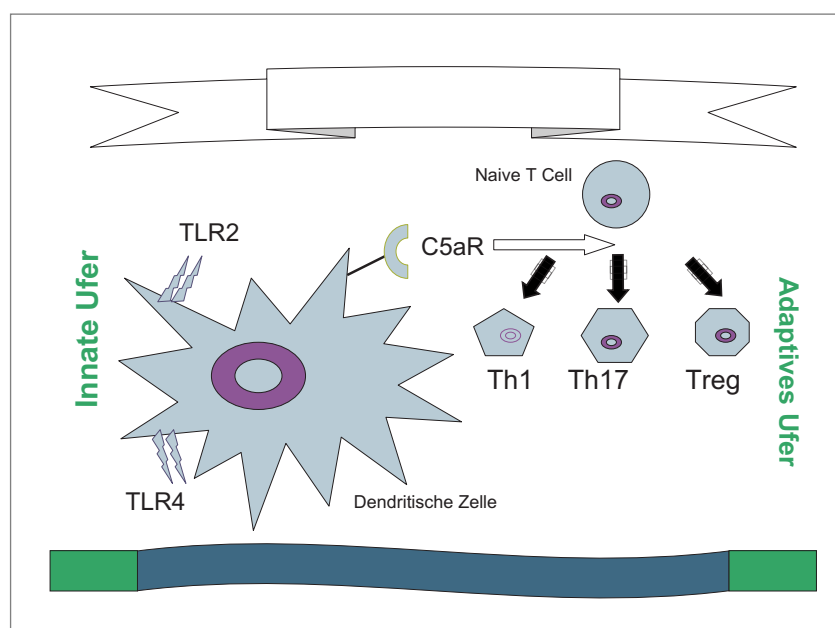


Abbildung 2

Brückenschlag zwischen Innate und Adaptive Immunity durch die dendritische Zelle (DC). Links sieht man die Toll-like-Rezeptoren (TLR2 und TLR4) und rechts den C5a-Rezeptor (C5aR), dessen Aktivierung die DC in einen Zustand versetzt, der naive T-Zellen in verschiedene T-Zell-Spezialklone zu differenzieren vermag, die ihrerseits B-Zellen und Antikörperproduktion induzieren werden (gezeichnet frei nach [10]).

Der Spezialfall des Komplementsystems – Brückenschlag zwischen Innate Immunity und Adaptivem Immunsystem

Das Komplementsystem (Referat A. Blom) darf für didaktische Bedürfnisse parallel zum Gerinnungssystem erlernt werden. Beide sind Enzymkaskaden, deren aktive Vorstufen die nachfolgenden Stufen aktivieren, um einem funktionellen Auftrag gerecht zu werden. Bei Komplement ist dies die Immunabwehr und bei der Gerinnung das Verhindern von Blutungen. Beide Systeme bestehen aus in etwa der gleichen Anzahl von Aktivierungskomponenten, die in der Leber synthetisiert werden, eine kurze Halbwertszeit haben und ständig unterschwellig aktiv sind, weil sie auch beim Gesunden zur Aufrechterhaltung der Homeostase nötig und damit lebensnotwendig sind. Beide Systeme werden durch Kontrollproteine im Zaum gehalten, beim Komplement durch den C1-Inhibitor (Referate A. Huber und H. Schrezenmeier), die Faktoren I und H, und bei der Gerinnung durch Antithrombin III, Protein S und Protein C. «pipette» hat ihre Seiten bereits früher zur Abhandlung von Komplement-assoziierten Erkrankungen [7], über die die Labormedizin wichtige Informationen bieten kann, geöffnet; wir gehen daher hier nicht mehr näher darauf ein. Reaktionen des Komplementsystems auf iatrogene Massnahmen, wie die Organtransplantation (Referate M. Pascual, R. Rieben) oder medikamentöse Nebenwirkungen (Referat A. Huber, R. Padmore, M. Wahrmann), können sich gegen den Patienten richten.

Krankheiten mit Beteiligung der Innate Immunity

Erkrankungen, die mit Störungen des Komplementsystems assoziiert sind, gehören seit langem zu diesem Untertitel. Neu ist, dass nicht nur die klassischen Diagnosen, wie der Lupus erythematodes, die Glomerulonephritis oder Immundefizienzen, dazu gehören. Die molekularbiologische Abtastung des Genoms hat nun Variationen einzelner Komplementkomponenten, wie jene des Faktors H oder C3, entdeckt, deren Vorkommen di-

Das Zürich 2011 Symposium

Das am 4./5. Februar 2011 am Kinderspital Zürich stattfindende Symposium will die oben geschilderten Fortschritte in verständlicher Weise für humanmedizinische Zwecke thematisieren:

Binder, Christoph; Austria: House keeping functions of natural IgM antibodies
Blom, Anna; Sweden: Complement in rheumatic disease in the 21st Century
Frémeaux-Bacchi, Véronique; France: Genes in HUS
Hess, Christoph; Switzerland: Natural killer cells, looking for the expected, stumbling over the unexpected
Hirt, Patricia; Switzerland: Hemolytic uremic syndrome: a case report
Huber, Andreas; Switzerland: Angioneurotic edema – patients experience and treatment
Lemaitre, Bruno; Switzerland: Toll-like receptors – an evolutionary perspective
Padmore, Ruth; Canada: Complement-dependent hemolysis and iv. immunoglobulin
Pascual, Manuel; Switzerland: Complement in kidney transplantation
Pickering, Matthew; England: Factor H for HUS and macular degeneration?
Rieben, Robert; Switzerland: Reperfusion injury
Roumenina, Lubka; France: Complement function is defined by structural alleles
Schifferli, Jürg; Switzerland: Innate versus adaptive immunity
Schrezenmeier, Hubert; Germany: Drugs that inhibit complement
Thiel, Steffen; Denmark: The lectin pathway in infection and type 1 diabetes
Trendelenburg, Marten; Switzerland: Apoptosis, SLE and C1q
Wahrmann, Mark; Austria: Complement activation by IgG

Anmeldung: www.zurich-innate2011.ch

rekt auf weitere Erkrankungen, wie das hämolytisch-urämische Syndrom, aber auch die senile Makuladegeneration hinweist (Referate von V. Frémeaux-Bacchi, L. Roumenina). Erkrankungen dieser Art gehen nämlich weit über Erkrankungen des Komplementsystems hinaus, aber erste Studien und Betrachtungen treten doch jetzt in Erscheinung. Der geneigte Leser mag direkt auf folgende Website gehen: <http://ghr.nlm.nih.gov>. Diese Genetics Home Reference (Your Guide to Understand Genetic Conditions – Homepage) ist etwas ganz Neues und wurde zusammengestellt, um dem Interessierten im Dschungel der Genmuster aller Lebewesen endlich ein anklickbares Suchsystem anzubieten, das in kürzester Zeit die gesuchte Information anbietet. Als Beispiel sei die Crohn'sche Erkrankung angeführt, deren Entstehung von Genkonstellationen auf den Chromosomen 5 und 10, ATG16L1, IL23R, IRGM und NAD2, abhängen kann.

Als die Genotypisierung des Komplement-Faktor-H-Gens möglich wurde – es liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 –, hat man eine Variante auf einem wichtigen Intron des

Gens entdeckt, die ein grosses Risiko, Altersblindheit zu entwickeln, darstellt. Es handelt sich um einen Tyrosin→Histidin-Austausch bei Aminosäureposition 402. Interessanterweise kodiert diese Genregion ausgerechnet für die CFH-Region, wo der Faktor H Heparin und Protein C bindet; die Histidin-Variante des CFH ist in der Altersblindheit stark gehäuft (Referat M. Pickering) und wird heute als eine gefährliche Ursache des Sehverlusts angesehen.

Bei gewissen Nierenerkrankungen entsteht die Entzündung dieses lebenswichtigen Organs über die Aktivierung der Innate Immunity durch beschädigtes Nierengewebe. TLRs auf oder in den Nierenzellen übermitteln solche Schadenssignale an entzündliche Zellen, die Interferone und Interleukine produzieren werden. Weil die Niere unfähig ist, selber metabolische, hämodynamische, autoimmunologische oder gar toxische Angriffe abzuwehren, kann es, unabhängig von den bisher bekannten immunologisch bedingten glomerulären Schädigungen, zum Absterben von Glomeruli und Vernarbung kommen [8].

Wenn es um die Differentialdiagnose der Entstehungsgeschichte von schwer

entzündlichen Zuständen geht, werden die metabolischen Vorgänge innerhalb der Innate Immunity heute immer mehr als Ursachen herangezogen. So ist unlängst die Freisetzung von DAMP aus nekrotisiertem Gewebe und von PAMP nach Endotoxinstimulation als ursächlich für die systemisch-inflammatorische Reizantwort SIRS (systemic inflammatory response syndrome) herangezogen worden [9]. Die junge Frau hatte eine intestinale Anthraxinfektion erlitten, und die Symptomatik wird von den behandelnden Ärzten nach reichlicher labormedizinischer Abklärung auf das Konto überschüssiger Aktivierung der Innate Immunity verbucht.

Wie man dem Programm im Kasten entnehmen kann, wird den Teilnehmern/-innen dort das ganze Spektrum der Innate Immunity aufdatiert. Es wurden durchweg jüngere Referenten eingeladen und eine Indus-

trieausstellung konzipiert, die dem Kliniker Denkanstösse zur labormedizinischen Abklärung der gelisteten Erkrankungen liefern soll. Einzelne Referenten werden besonders auf die labormedizinische Zukunft dieses Fachgebiets eingehen und dabei den

Rahmen der reinen Komplementanalytik sprengen.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. U. Nydegger
labormedizinisches Zentrum Dr. Risch
Waldeggstrasse 37
CH-3097 Liebefeld
nyu@lmz-risch.ch

Literatur

- 1 Schifferli JA. Complement: a member of the innate immune system. *Springer Sem Immunopathol.* 2005;27(3):273–5.
- 2 Ahmed R, Bevan MJ, Reiner SL, Fearon DT. The precursors of memory: models and controversies. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(9):662–8.
- 3 XXIIIrd International Complement-Workshop, New York, NY, USA, August 2010.
- 4 Schlapbach LJ, Mattmann M, Thiel S. et al Differential role of the lectin pathway of complement activation in susceptibility to neonatal sepsis. *Clin Infect Dis.* 2010;51(2):153–62.
- 5 Palaniyar N. Antibody equivalent molecules of the innate immune system: parallels between innate and adaptive immune proteins. *Innate Immun.* 2010;16(3):131–7.
- 6 Conus S, Simon HU. Cathepsins and their involvement in immune responses. *Swiss Medical Wkly.* 2010;140:313042.
- 7 Nydegger U, Risch L, Huber A. Labordiagnostik der Entzündung. *pipette.* 2006;1:6–10.
- 8 Anders HJ. Toll-like receptors and danger signaling in kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1270–4.
- 9 Klempner MS, Talbot EA, Lee SI, Zaki S, Ferraro MJ Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2010. A 24-year old woman with abdominal pain and shock. *New Engl J Med.* 2010;363(8):766–77.
- 10 Weaver DJ et al. C5a receptor – deficient dendritic cells promote induction of Treg and Th17 cells. *European Journal of Immunology.* 2010; 40:710–21.

Weiterführende Literatur: Wahn U, Seger R, Wahn V, Holländer GA, Hrsg. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. Elsevier GmbH, Urban&Fischer Verlag, 4. Auflage