

# Die bunte Palette der Lymphozyten

Rudolf Gross und Martin Schwonzen

## Einführung

Die meisten Ärzte bestimmen die Lymphozyten im Blutbild oder mit automatischen Zählgeräten als einheitliche Klasse. Neuere Untersuchungen, besonders mit monoklonalen Antikörpern (DÄ 78, 2182, 1981), Massen- oder Mikrokulturtechniken haben diese Hauptgruppen wieder in zahlreiche Untergruppen aufgeteilt. Zwar ist vieles noch problematisch – entweder aus methodischen Gründen oder weil manche Lymphozyten offenbar „gemischte Eigenschaften“ haben, die nicht einseitig den anerkannten Subpopulationen zuzuordnen sind. Auch beruht ein großer Teil der Erkenntnisse noch an Versuchen mit Nagern; der Übergang auf die Verhältnisse am Menschen ist aber zur Zeit in vollem Gang.

Die im Laufe der Jahre stetig ansteigende Zahl und Vielfalt der monoklonalen Antikörper führte bald zu einer Unübersichtlichkeit. Seit 1982 sind die Wissenschaftler bemüht, auf internationalen Workshops eine einheitliche Nomenklatur für die jeweils von mehreren Antikörpern erkannten Differenzierungsantigene (Cluster) zu schaffen.

Derzeit werden die (morphologisch nicht unterscheidbaren) Lymphozyten mittels ihrer Oberflächenmarker in drei Hauptgruppen eingeteilt:

- 1) *T-Zellen*, deren Reifung im Thymus erfolgt (60–70 Prozent),
- 2) *B-Zellen*, die in den der Bursa Fabricii der Vögel äquivalenten Organen Leber (Föt) und Knochenmark reifen (10–30 Prozent).

- 3) *Null-Zellen* (5–15 Prozent), die sich in keine der ersten zwei genannten Gruppen einteilen lassen. Zu dieser Gruppe gehören vor allem die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen, siehe auch DÄ 80 vom 16. 12. 83).

## T-Lymphozyten

Das T-Zell-System ist am besten untersucht worden, da man schon relativ früh herausfand, daß sich diese Zellen durch mehrere mitogen wirkende Lektine, z. B. Concanavallin A oder Phytohaemagglutinin, für die Lymphozytenkultur stimulieren ließen.

Die T-Zellen sind durch die Fähigkeit, mit Schaferthryozyten Rosetten zu bilden, und durch das Fehlen von membrangebundenen Immunglobulin charakterisiert.

Die Vorstufen der T-Zellen wandern in die Epithelanlage des Thymus während der 9. Schwangerschaftswoche ein, reifen zunächst im Cortex und dann im Mark heran, ehe sie die periphere Blutbahn erreichen. Während dieser Reifungsstadien exprimieren die Zellen charakteristische Muster unterschiedlicher Differenzierungsantigene. Gegen Ende ihrer Reifungsphase im Thymusmark teilen sich die T-Zellen in zwei Populationen auf, die sich in ihrem Oberflächenmarkerprofil und ihrer Funktion unterscheiden. Es sind die T4-Helfer/Induktorzellen und die T8-Suppressorzellen, deren Bedeutung unter anderem durch die Symptomatik von AIDS zutage tritt. Das AIDS-assoziierte Retiovirus HTLV III zerstört T4-Zellen;

die Relation verschiebt sich zugunsten der T8-Zellen. Die T4-Zellen stimulieren B-Zellen zur Umwandlung in Immunglobulin (Ig) sezernierende Plasmazellen, aktivieren T8-Zellen zu zytotoxischen Funktionen und werden ihrerseits durch Zellen aktiviert, die neben dem Fremdartigen die HLA-D-Antigene präsentieren. Wie noch zu zeigen sein wird, ermöglichen die auf Makrophagen und B-Lymphozyten vorhandenen HLA-D-Genprodukte dem T-Lymphozyten einen direkten Zellkontakt (HLA-D = major histocompatibility complex II = MHC II). Die T8-Suppressorzellen können dagegen Zellen mit MHC-I-Strukturen (HLA, B, C) angreifen, solche mit MCH II nur mit Hilfe der T4-Zellen. Sie hemmen aber auch die T-Zellproliferation in der gemischten Lymphozytenkultur und die Ig-Produktion von B-Zelllinien. Die Begriffe Helfer- und Suppressorzellen müssen somit zur Zeit im Hinblick auf das Endergebnis der Immunregulation gewertet werden.

## T-Zell-Antigen-Rezeptoren

Es ist deutlich geworden, daß die T-Lymphozyten eine zentrale Rolle in der Antigen-Erkennung und der Immunregulation innehaben. Der Durchbruch für die endgültige Strukturaufklärung des lange gesuchten Antigenrezeptors gelang durch die Langzeitkultivierung Antigen-spezifischer T-Zelllinien, die Produktion monoklonaler, nur gegen diesen Klon gerichteter Antikörper (anti-klonotypischer Antikörper) und durch die geniale Idee einiger Gentechnologen: Da dieser Antigenrezeptor nur in T-Zellen und nicht in B-Zellen exprimiert wird, kann auch nur in T-Zellen die Boten-RNS (mRNA) an den Polysomen der T-Zellen vorliegen. Nun wurde von der mRNA sowohl der B-Zellen als auch der T-

Zellen ein komplementärer DNS-Strang (cDNA) gebildet und die cDNA der B- von der der T-Zellen bruchstückweise subtrahiert. Der Kreis schloß sich, als ein cDNA-Strang übrigblieb, der in einem Teil der kürzeren Aminosäuresequenz des (T-Zell-eigenen) Ti-Antigens entsprach, das mittels des anti-klontypischen Antikörpers isoliert worden war.

Der T-Zell-Antigenrezeptor setzt sich zusammen aus dem Ti-Antigen (klontypisches Molekül) und dem Glykoprotein T3, einem Pan-T-Zellmarker, beide nebeneinander in die Zellmembran eingebettet. Die zwei Untereinheiten des Ti-Moleküls entstehen, ähnlich den Antikörpern, durch somatische Rekombination (siehe Abschnitt B-Zellen). Analog ist das Ti-Molekül individuell für den jeweiligen T-Zellklon („klontypisch“) und auch spezifisch für ein Antigen. Die T-Lymphozyten können das Antigen mit dem T-Zellrezeptor nur dann binden, wenn es mit dem membranständigen Produkt des MHC (siehe oben) eng assoziiert ist („dual recognition“), z. B. auf einem ein Antigen präsentierenden Makrophagen. Zusätzlich kann sich der T-Lymphozyt entweder mit dem T4 oder mit dem T8 Glykoprotein an die MHC-Antigene II oder I anheften und die Bindung stabilisieren.

Derzeit wird an diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten gearbeitet, einen T-Zellklon mit Hilfe eines anti-Ti-Antikörpers innerhalb der Gesamt-T-Zellpopulation zu erfassen. Erfolge bei Autoimmunerkrankungen, T-Zell-Leukämien und -Lymphomen sind zu erwarten.

### B-Lymphozyten

Die ersten, einer B-Zelllinie zuzuordnenden Zellen (Prä-B-Zellen) in der embryonalen Leber

erhalten nur intrazytoplasmatische  $\mu$ -Ketten (schwere Ketten von IgM). Sie besitzen noch nicht die für periphere B-Zellen neben Fc- und C<sub>3</sub>-Rezeptoren charakteristischen membrangebundenen Immunglobuline (mlg). Am Anfang der Embryonalentwicklung liegen die Gene für die Ig-Ketten weit entfernt voneinander auf mehreren Orten der DNS. Zunächst einmal müssen in einer frühen Entwicklungsstufe die genetischen Informationen für die variablen Teile der Ig-Ketten (Antigen-bindender Teil) durch somatische Rekombination verschiedener Gene miteinander gekoppelt werden (Rearrangement). Diese rekombinierten Gene des variablen Teils bleiben für den jeweiligen B-Zellklon konstant und werden durch eine weitere Rekombination mit dem Gen für den konstanten Teil der schweren Kette (Fc-Teil) verknüpft. Hier sind in der späteren B-Zelldifferenzierung verschiedene Rekombinationen auch auf RNA-Ebene möglich, so daß eine B-Zelle im Laufe der Zeit mehrere Ig-Klassen exprimieren kann.

Während also ein B-Zellklon jeweils einen Antikörper-Idiotyp, das heißt gleiche Antigenspezifität, und nur einen Leichtkettentyp (kappa oder lambda) exprimiert, ist der Wechsel des konstanten Teils der schweren Ig-Ketten (Switch der Ig-Klassen) oder auch die simultane Produktion zweier Ig-Klassen Ausdruck des Reife- und Aktivierungsstatus (reife B-Zelle = zum Beispiel mlgM + mlgD).

B-Zellen können zu Antikörper produzierenden Plasmazellen oder zu langlebigen Gedächtniszellen transformieren. Die Transformation, die mit einem Verlust an mlgD einhergeht, scheint sowohl durch eine T-Zell-abhängige wie -unabhängige Aktivierung ausgelöst zu werden. Für die Stimulation durch T4-Zellen ist ein direkter Kontakt über der MHC II Kom-

plex (siehe oben) der B-Zellen notwendig. Aber auch bei der T-Zell-unabhängigen Aktivierung muß das Antigen spezifisch über die mlg wirken und müssen T-Helfer-Faktoren die Reaktion unterhalten.

### Praktische Bedeutung

Wie man sieht, wird die immunologische Forschung mit großen Schritten vorangetrieben. Im Rahmen dieses Editorials konnten wir nicht auf die löslichen Mediatoren der Immunantwort eingehen. Auch die Gliederung der natürlichen Killerzellen in Subtypen und die Beschreibung ihrer Funktionen ist noch nicht abgeschlossen.

Aber dennoch wird verständlich geworden sein, daß wir es bei der immunologischen Abwehr mit einem komplizierten Organsystem zu tun haben. Dieses wird sicherlich für die Diagnostik und die Therapie von Infektion, für Autoaggression und Malignität Konsequenzen haben.

Der diagnostische Parameter „Lymphozyten“ wird in absehbarer Zeit für einige Erkrankungen nicht mehr genügen.

### Literatur

Hebermann, R. B. (Edit.): NK cells and other natural effector cells, New York, Academic Press 1982. Moretta, L., Fanci, A. S. (Guest Edit.): Lymphocytes I and II, Semin. Hematology 21, Nr. 4 (1984) und 22, Nr. 1 (1985), New York, Grune and Stratton, dort weitere Literatur. Neueste Mitteilung mit reichlich Literatur: Acuto, O., Reinherz, E. L.: The human T-cell receptor, New Engl. J. Med. 312, 1100 (1985).

Professor Dr. med.  
Rudolf Gross  
Haedenkampstraße 5  
5000 Köln 41

Dr. Martin Schwonzen  
Medizinische  
Universitäts-Klinik I  
Abteilung Immunbiologie  
Kerpener Straße 15  
5000 Köln 41