

» T-Zellrezeptor und Allergie – eine Übersicht

Einleitung

Das Immunsystem stellt ein hochentwickeltes Abwehrsystem der Wirbeltiere dar, an dem viele verschiedene Zelltypen beteiligt sind. Eine entscheidende Rolle spielen dabei die Lymphozyten mit ihren Antigenrezeptoren. Sie sind für die Spezifität der Reaktionen verantwortlich. B-, T- und NK-Zellen sind die wesentlichen Lymphozytenpopulationen, die unterschieden werden. T-Zellen haben wichtige regulatorische Funktionen. Sie unterstützen als T-Helfer-Zellen bestimmte Immunantworten, z.B. die Immunglobulinproduktion. Die zytotoxischen T-Zellen sind dagegen in direkte Effektorfunktionen involviert, z.B. in die Lyse Virus-infizierter Zellen.

Die Möglichkeit eines Organismus, auf nahezu jedes Fremdantigen zu reagieren, entsteht durch die riesige Auswahl verschiedener T-Zellklone mit ihren Antigenrezeptoren, die für die einzelnen Epitope spezifisch sind.

Antigenerkennung durch die T-Zelle

B-Zellen erkennen im Wesentlichen lösliche Antigene. T-Zellen sind dagegen vor allem auf Peptidfragmente spezialisiert, die auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen (APC) präsentiert werden. Die antigenpräsentierende Zelle hat daher im Rahmen der antigenspezifischen Stimulation die Aufgabe, die Antigene aufzunehmen, zu phagozytieren und zu fragmentieren. Die Fragmente entstehen durch enzymatische Spaltung (Processing) des jeweiligen Antigens und werden als T-Zellepitope bezeichnet (Abb. 1).

Diese Fragmente werden in Kombination mit transmembranen Glykoproteinen präsentiert, die vom Major Histokompatibilitätskomplex (MHC) kodiert werden. Bisher ist nicht vollständig geklärt, wie eine APC das Antigen in T-Zellepitope zerlegt und wie die Auswahl der zu präsentierenden T-Zellepitope entschieden wird. Der T-Zellrezeptor (TCR) erkennt also prozessiertes Antigen in Assoziation mit bestimmten MHC-Molekülen (so genannte MHC-Restriktion). Die Ausbildung dieses trimolekularen Komplexes aus MHC, Peptid und TCR ist entscheidend für die Aktivierung der T-Zelle. Die MHC-Moleküle des Menschen werden als HLA (= human leucocyte antigen) bezeichnet. MHC Klasse I Moleküle finden sich auf nahezu allen kernhaltigen Zellen. Sie präsentieren im

V. Liebers, M. Raulf-Heimsoth

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA), Institut an der Ruhr-Universität Bochum
(Direktor: Priv.-Doz. Dr. T. Brüning), Bochum, Germany

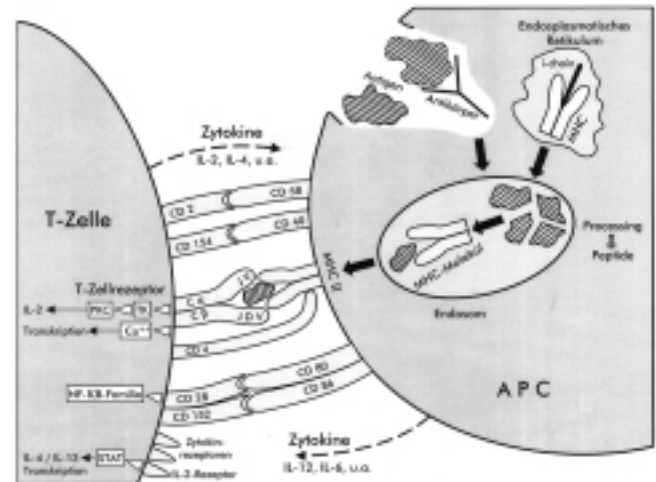


Abb. 1 Das Antigen initiiert gemeinsam mit den kostimulatorischen Signalen einen komplexen Kommunikationsprozess zwischen antigenpräsentierender Zelle (APC) und T-Zelle. Nachdem die T-Zelle ein Peptidfragment im Kontext von MHC erkannt hat, kommt es zur Proliferation und Zytokinfreisetzung. Auf der T-Zelle werden durch das Triggern mittels T-Zellrezeptor verschiedene Tyrosinkinasen (TK) aktiviert, die schließlich zur Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) führen. Der Anstieg intrazellulären Calciums aktiviert das Enzym Calcineurin, welches wiederum einen Transkriptionsfaktor aktiviert. Unabhängig vom Calciumanstieg führt das Triggern von CD28 zur Bildung von Transkriptionsfaktoren der NF- κ B-Familie. Die Aktivierung des IL-2-Rezeptors führt zur Aktivierung und Phosphorylierung der STAT-Faktoren (STAT = signal transducer activator of transcription), die wiederum auf andere Transkriptionsfaktoren wirken, so dass es schließlich zu einem Anstieg der IL-4- und IL-13-Produktion kommt [39,46].

C = Konstanter Teil des TCR

V = Variable

J = Joining

D = Diversity

} complementary determining region = CDR=
der Teil des TCR, der das Antigen bindet (Paratop)

Wesentlichen Peptide endogen produzierter Antigene und werden hauptsächlich von CD8-positiven, zytotoxischen Zellen erkannt [13,20].

MHC Klasse II Moleküle finden sich dagegen auf spezialisierten antigenpräsentierenden Zellen, wie B-Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen. Sie präsentieren im Wesentlichen exogene Peptide, die mittels Endozytose aufgenommen wurden. Vor allem CD4-positive T-Helferzellen erkennen diese Peptid-MHCII-Komplexe. Das ist der Erkennungsmechanismus, der auch bei allergischen Reaktionen eine wesentliche Rolle spielt.

Über die restringierte Peptiderkennung hinaus gibt es aber auch andere T-zellvermittelte Immunantworten. Nicht-Peptid-Antigene können zum Beispiel via CD1b Molekül unabhängig vom MHC präsentiert werden. Auf diese Weise können Lipoglukane, eine wichtige Klasse mikrobieller Moleküle, von humanen T-Zellen erkannt werden [36]. Darüber hinaus spielt die Expression von CD1d auf antigenpräsentierenden Zellen eine entscheidende Rolle in der Aktivierung von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). CD1d ist ein Glykoprotein, das – im Gegensatz zu anderen Mitgliedern der CD1-Familie – konstitutiv exprimiert wird und weder von GMCSF (= granulocyte macrophage colony stimulating factor) noch IL-4 beeinflusst wird [38]. Auch niedermolekulare Substanzen, wie Medikamente oder Metallsalze können direkt von T-Zellen erkannt werden [26,44,45]. Ein besonderer Mechanismus ist die Superantigenwirkung, bei der es zur direkten Bindung der Antigene an den TCR kommt, ohne vorgeschaltetes Antigenprocessing. Dabei bindet sich das Antigen von außen an die β -Kette des TCRs, sowie an das MHC-Molekül. Jedes MHC-Molekül ist in der Lage, die Superantigenstimulation zu unterstützen. Es gibt somit keine HLA-Restriktion von Superantigenen [5]. Quecksilber (HgCl_2), dessen mitogene Wirkung auf humane Lymphozyten beschrieben wurde [23], aktiviert die Lymphozyten selektiv über die $V\beta$ -Kette. Die T-Zellaktivierung durch HgCl_2 entspricht also einem Superantigen-Mechanismus [24].

Aufbau des TCR

Der T-Zellrezeptor ist ein multimeres Glykoprotein, das aus verschiedenen Untereinheiten aufgebaut ist, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind [13].

Er besteht entweder aus α - und β -Kette oder aus γ - und δ -Kette. Zwischen 90 und 95% der zirkulierenden T-Zellen tragen beim Menschen den $\alpha\beta$ -TCR, wohingegen etwa 5–10% den so genannten $\gamma\delta$ -TCR tragen. Der TCR wird membranständig exprimiert, nicht sezerniert. Die Gene für α - und δ -Kette befinden sich beim Menschen auf Chromosom 14, während die Gene für β - und γ -Kette auf Chromosom 7 lokalisiert sind. Der Aufbau der $\alpha\beta$ - bzw. $\gamma\delta$ -TCR ist im Prinzip ähnlich wie der der Immunglobuline. Auch genetisch bestehen beträchtliche Ähnlichkeiten zu den Immunglobulinen. So kodieren V-, J-, D- und C-Gene für den TCR, deren Kombination die Spezifität des TCR entscheidet. Die zwei Ketten (α und β) bestehen ihrerseits wiederum aus verschiedenen Elementen, die aufgrund eines komplexen Rekombinationsmechanismus eine Vielzahl von verschiedenen TCR-Phänotypen in der Größenordnung von mindestens 10^7 – 10^9 Varianten ermöglichen. Eine jede T-Zelle trägt dabei einen bestimmten TCR-Phänotyp auf ihrer Oberfläche. Tochterzellen werden ebenfalls diesen TCR-Phänotyp auf ihrer Oberfläche tragen. α - und β -Kette werden kovalent gebunden und in die Plasmamembran inseriert. Derzeit sind 30 $V\alpha$ -Familien und 24 $V\beta$ -Familien beim Menschen bekannt. Das bedeutet, dass allein durch die Kombination dieser Ketten 720 Kombinationsmöglichkeiten existieren [14].

α - und β -Kette bestehen aus extrazellulären variablen sowie aus konstanten Domänen. In der variablen Domäne ist die höchste Aminosäurevariabilität auf drei sogenannte hypervariable Segmente konzentriert: CDR1, CDR2 und CDR3 (CDR = complementary determining region). Betrachtet man

die dreidimensionale Struktur des T-Zellrezeptors, so bilden diese drei Regionen „loops“ aus, die wie die Finger einer Hand den HLA-Peptidkomplex umgreifen. Dabei berührt der zentral lokalisierte CDR3-Loop vor allem die Seitenketten des präsentierten Peptids. Die CDR1- und CDR2-Loops interagieren hingegen überwiegend mit den relativ konservierten Aminosäuren der HLA- α -Helix. Der CDR3-Loop hat eine höhere Diversität als die anderen, da nicht nur VJ-, sondern auch V(D)J-Kombinationen möglich sind. Die Variabilität von CDR1 und CDR2 wird im Wesentlichen durch die Keimbahn vererbt, während die von CDR3 hauptsächlich somatisch während der Reifung der Zelle generiert wird [20].

Neben α - und β -Kette gibt es noch sechs monomorphe Ketten, die als CD3-Komplex zusammengefasst werden. Dass diese Membranproteine Bestandteil eines T-Zellrezeptorkomplexes sind, wurde durch den Einsatz monoklonaler Antikörper klar: Antikörper gegen eine der sechs CD3-Ketten stimulierten oder blockierten die gesamte TCR-Funktion. Die sechs Ketten bilden drei Dimere, ein $\epsilon\delta$ -Dimer, ein $\gamma\epsilon$ -Dimer und ein $\zeta\zeta$ -Dimer. CD3 γ - und δ -Kette sind Glykoproteine, CD3 ϵ - und ζ -Kette sind nicht glykolisiert. Die CD3 ζ -Kette unterscheidet sich deutlich von den anderen drei Ketten.

Während CD3 γ -, δ - und ϵ -Kette lange extrazelluläre Immunglobulin-ähnliche Domänen aufweisen, hat die CD3 ζ -Kette nur 8–9 Aminosäuren im extrazellulären Anteil, aber eine sehr lange intrazelluläre Domäne. Außerdem ist das CD3 ζ -Gen auf Chromosom 1, während die anderen drei Ketten in einem Gencluster auf Chromosom 11 kodiert sind. Der Zusammenbau der TCR-Ketten erfolgt im endoplasmatischen Retikulum, nahezu zeitgleich mit der Synthese der TCR-Komponenten. Über den Golgiapparat erreicht der TCR dann die Zelloberfläche [13].

Funktion

Die Bindung des TCR an einen MHC-Peptidkomplex führt in der Regel zur Internalisierung des Komplexes [2,3] und nachfolgend zum Auftreten von zwei Aktivierungswegen. Einerseits kommt es zur Aktivierung verschiedener Kinasen und andererseits der Phospholipase $C\gamma$, mit nachfolgendem Ca^{2+} -Einstrom und Proteinkinase-C-Aktivierung. Beide Wege vereinigen sich bei der Bildung von Interleukin 2, einem zentralen Parameter der T-Zellstimulation.

Neben IL-2 kommen auch IL-4, IL-6, IL-7, IL-12 und IL-15 Schlüsselfunktionen für die Aktivierung humaner T-Zellen und NK-Zellen zu.

Entscheidend für eine antigenspezifische Reaktion ist jedoch das Triggern mittels MHC-Peptidkomplex. Das Ausmaß der Internalisierung ist dabei eng mit der T-Zellaktivierung korreliert. Bereits wenige Peptid-MHC-Komplexe sind ausreichend, um T-Zellen zu aktivieren. Ihre Affinität muss groß genug sein, um gebunden zu werden, aber gering genug, um einen schnellen „Umsatz“ der Moleküle zu fördern. Die Bindungsaffinitäten zwischen HLA, Peptid und TCR entscheiden letztlich auch darüber, welche Zellgruppen aktiviert werden [28]. Hohe Affinitäten zwischen MHC und Peptid sowie Peptid und TCR führen zu einer Zunahme der T-Zellen mit TH1 Profil. Niedrige Affinität zwischen dem Peptid und MHC bzw. TCR fördert die Aktivierung von TH2-Zellen. MHCII-Moleküle

werden auf der Oberfläche der APC als Dimere präsentiert und es besteht wahrscheinlich eine Wechselwirkung zur TCR-Dimerisierung [2,3]. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass TCRs im MHC-Peptid-Komplex zur Ausbildung von Dimeren neigen. Möglich ist allerdings auch eine Oligomerisierung. Bisher geht man aber davon aus, dass die TCR-Dimerisierung ein wichtiger Schritt für die T-Zell-Aktivierung und T-Zellspezifität ist [2].

TCR und Erkrankung

Assoziationen zwischen einzelnen T-Zellrezeptorspezifitäten und verschiedenen Krankheiten wurden beschrieben [10,11,15–17,30]. Es gibt Hinweise, dass bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis eine Verminderung von V β 6.1 T-Zellrezeptor-Allelen auftritt. Im Tiermodell für multiple Sklerose (experimentelle Autoimmun-Encephalomyelitis = EAE) sind V β 8.2-positive T-Zellen wichtig für die Krankheitsinduktion [37]. Bereits der Austausch einer einzigen Aminosäure im *myelin basic protein*, dem EAE-Induktor, verhindert die Bindung an V β 8.2 und damit die Auslösung von EAE [37]. Untersuchungen mit humanen T-Zell-Linien von Patienten mit multipler Sklerose weisen daraufhin, dass die Zahl der nachweisbaren TCR-V β -Gene sehr heterogen ist, während nur ein begrenztes Spektrum an V α -Genen (V α 3 und V α 8) verwendet wird [47]. Studien zur Demyelinisierung durch Theilers murine encephalomyelitis virus, ebenfalls ein Modell für Multiple Sklerose, weisen auf eine schützende Wirkung von V β 8⁺ Zellen hin [11]. Für CD8⁺ Zellen von Psoriasis-Erkrankten ist bekannt, dass sie vorwiegend V β 3 und V β 13.1 Gene verwenden [10]. Bei der aktiven Lungensarkoidose werden selektiv V β -spezifische T-Zellen aktiviert und akkumuliert [35,40]. Einen erhöhten Anteil V β 8⁺ T-Zellen fanden

Hauk et al. [15] in Zellen aus der bronchoalveolären Lavage von Asthmatikern. In T-Zellen von Patienten, die mit einer Kontaktallergie auf Nickel reagierten, zeigte sich eine Überhäufigkeit des V β 17-Gens [44].

Dabei ist zu bedenken, dass die TCR-Aktivierung ein dynamischer Prozess ist, der diverse Aspekte der T-Zellorganisation und nicht nur ausschließlich den TCR involviert. Neben der Interaktion von TCR und Ligand sind vor allem auch die Korezeptor-Moleküle von Bedeutung. Dazu gehören u.a. CD28, CD152 und auch die T-Zellmarker CD4 und CD8. Korezeptoren können die TCR-Ligand-Bindung stabilisieren und damit entscheidenden Einfluss auf die Art und Effizienz der T-Zellantwort haben [42,43].

TCR und Allergie

Bei der Antigenerkennung im Allgemeinen und der zur Allergie fehlgesteuerten Immunantwort im Besonderen, kommt dem TCR entscheidende Bedeutung zu. Im Mausmodell für allergisches Asthma (Sensibilisierung mit Ovalbumin) wurde die Bedeutung von V β 8 T-Zellen für die Allergensensibilisierung gezeigt [4,17]. Es ließ sich nachweisen, dass V β 8-positive T-Lymphozyten eine wesentliche Bedeutung für die Infiltration der Eosinophilen in die Atemwege haben. Obwohl die V β 8-Zellen offensichtlich wichtig für die Höhe des Gesamt-IgE waren, bestand allerdings kein Zusammenhang zur Induktion von antigen-spezifischem IgE. Ebenfalls im Mausmodell wiesen Renz et al. [31] nach, dass die Allergensensibilisierung via Atemwege die selektive Expansion bestimmter V β -exprimierender Zellen stimuliert. Hinsichtlich Zytokinproduktion wiesen diese T-Zellgruppen funktionelle Unterschiede auf.

Betroffene TCR-exprimierende T-Zellen	Ergebnis	Nachweismethode	Literaturstelle
V β 8	wichtig für Infiltration der Eosinophilen	Sensibilisierung mit Ovalbumin, Maus, Durchflusszytometrie	Bakakos et al. [4] Hofstra et al. [17] Renz et al. [31]
V β 16.1/V β 20.1	nach der Pollensaison erhöht	Durchflusszytometrie, humane PBMC	Beyer et al. [7]
V β 17.1	bei Patienten mit Katzenhaarallergie erhöht	Durchflusszytometrie, humane PBMC	Beyer et al. [7]
V β 1/V β 5	signifikant reduziert bei Patienten mit Diisozyanat-Asthma	PCR, humane PBMC	Bernstein et al. [6]
V α 2a, V β 8a, V β 20.1	signifikant erniedrigt bei Latexallergikern aus dem Gesundheitswesen	Durchflusszytometrie, humane PBMC	Föhring et al. [12]
V α 2a, V β 5.2, V β 11, V β 21	signifikant erhöht bei Platinsalzallergikern	Durchflusszytometrie, humane PBMC	Raulf-Heimsoth et al. [30]
V β 8a	signifikant erhöht nach Allergenstimulation in Zell-Linien sowie nach IL-4-Stimulation für 24 Std. in PBMC von Chi t 1–9-Sensibilisierten	Durchflusszytometrie, humane PBMC	Liebers et al. [22]
V β 17	Überhäufigkeit von T-Zellen mit diesem TCR bei Nickelallergikern	PCR, humane PBMC	Vollmer et al. [44]

Tab. 1 TCR-Spezifitäten im Zusammenhang mit Allergie

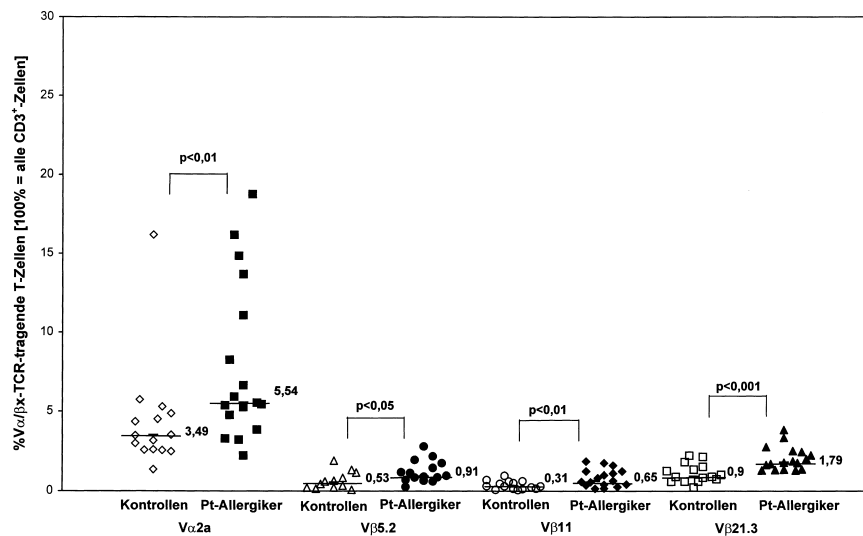


Abb. 2 Unterschiede in den prozentualen Anteilen von V α 2a-, V β 5.2-, V β 11- und V β 21.3-exprimierenden T-Zellen des Blutes (Basisprofil) zwischen den Platinsalzallergikern (n = 17) und den Kontrollpersonen (n = 15). Die horizontalen Linien kennzeichnen jeweils die Medianwerte. Das Blut von Platinsalzallergikern weist signifikant häufiger T-Zellen mit den dargestellten TCR-Subtypen auf.

Auch beim Menschen sind Veränderungen des T-Zellrezeptorspektrums in Bezug auf Allergie oder Asthma beschrieben. Dabei ist zu differenzieren, ob sich die Untersuchungen auf Blutzellen oder bronchoalveoläre Lavagezellen beziehen [16], auf die genetische Grundausstattung oder die Bestimmung der prozentualen Anteile einzelner TCR-tragender T-Zellpopulationen. Mittels polymerase chain reaction (PCR) kann aus dem Material weniger Zellen das Spektrum der vorhandenen TCRs ermittelt werden. Diese Methode ist sehr sensitiv und ist vor allem im Hinblick auf klonale Untersuchungen interessant [47], da das Vorhandensein bestimmter Gene auf diese Weise überprüft werden kann. Im peripheren Blut des Menschen sind jedoch viele Klone vorhanden, die sich niemals in immunologisch relevanter Menge vermehren. Interessanter ist hier der Aspekt, welche Zellen unter bestimmten Bedingungen proliferieren und ob TCRs, die in den Genen kodiert sind, auch zur Expression gelangen. Die Expression der TCRs kann mittels Durchflusszytometrie überprüft werden. Voraussetzung dafür ist das Vorhandensein monoklonaler Antikörper gegen die entsprechenden Rezeptoren, so dass hier eine Limitierung der Methode liegt. Weiterhin ist zu bedenken, dass TCRs im Rahmen der Aktivierung auch internalisiert werden und folglich ein wichtiger Rezeptor möglicherweise nur vor oder nach der Aktivierung messbar ist.

Beyer u. Mitarb. [7] zeigten, dass es einen Zusammenhang zwischen Allergenexposition und TCR-Repertoire bei Personen mit Katzenhaar- und Birkenpollenallergie gibt. In ihren Untersuchungen verglichen sie PBMC von Atopikern und Nicht-Atopikern außerhalb und kurz nach der Birkenpollensaison. Die Frequenz von V β 16.1- und V β 20.1-positiven T-Zellen war im Anschluss an die Pollensaison signifikant erhöht. Patienten mit Katzenhaarsensibilisierung zeigten im Vergleich zu Nicht-Atopikern ein signifikant erhöhtes Vorkommen V β 17.1-positiver T-Zellen. Offensichtlich sind sowohl genetische als auch Umweltfaktoren für die TCR-Expression und die spezifische T-Zellantwort verantwortlich.

Bernstein u. Mitarb. [6] beschrieben eine signifikante Reduktion der V β 1- und V β 5-Gensegmentexpression unter Patienten mit diisozyanatinduziertem Berufsasthma, wobei nach *In-*

vitro-Stimulation mit Diisozyanaten ein Anstieg der genannten TCR-Genexpression zu verzeichnen war.

Unterschiede im TCR-Muster ließen sich bei Personen mit bzw. ohne Latexallergie nachweisen [12]. Zellen von Personen aus dem Gesundheitswesen mit Allergien wiesen bereits ohne Stimulation einen signifikant erniedrigten Anteil V α 2a-, V β 8a- und V β 20.1-positiver Zellen gegenüber Nicht-Latexallergikern auf.

Darüber hinaus zeigten Untersuchungen im Basisprofil platinsalzallergischer Patienten, dass der Prozentsatz an T-Zellen, die die TCR V α 2a, V β 5.2, V β 11 und V β 21 tragen, signifikant höher ist, als in einem nicht-exponierten Kontrollkollektiv [30] (Abb. 2). Weiterhin führte sowohl die *In-vitro*-Stimulation der PBMC von Platinsalzallergikern als auch von Kontrollpersonen mit Hexachloroplatinat zu einer zeit- und dosisabhängigen Zunahme von T-Zellen, die die T-Zellrezeptoren V β 5.3, V β 6.7, V β 8a, V β 20 und V β 21.3 exprimieren. Eine Expansion des prozentualen Anteils der T-Zellen, die die T-Zellrezeptoren V β 11, V β 14, V β 17 und V β 22 exprimieren, wurde nicht beobachtet. Der Mechanismus dieser spezifischen Expansion einzelner TCR-tragender Zellen unter den Platinsalzallergikern *in vivo* und die Platinsalz-induzierte polyklonale *In-vitro*-Expansion einzelner TCR-tragender T-Zellen ist bislang unbekannt. Eine Superantigenwirkung des Platinsalzes, analog zu der Wirkung von Quecksilber auf die Expansion spezifischer T-Zellrezeptor-tragender Zellsubpopulationen nach einer *In-vitro*-Stimulation [24], ist denkbar.

Untersuchungen mit dem Allergen Chi t 1–9, einem Insektenhämoglobin, ergaben, dass Zell-Linien der Chi t 1–9 Allergikern einen gegenüber nicht stimulierten Zellen signifikant erhöhten Anteil V β 8a-positiver T-Zellen aufwiesen [21,22]. Untersucht man die TCR-Expression auf PBMC von Chi t 1–9 Allergikern direkt nach der Blutabnahme (Basisprofil), sind keine signifikanten Unterschiede zu PBMC nicht-Chi t 1–9-allergischer Probanden feststellbar, die individuellen Unterschiede sind allerdings groß – ein Hinweis darauf, dass neben der genetischen Grundausstattung viele Faktoren das aktuelle TCR-Profil beeinflussen. Neben der aktuellen Allergenexposition sind auch die jeweiligen Zytokinspektren der Zellen zu

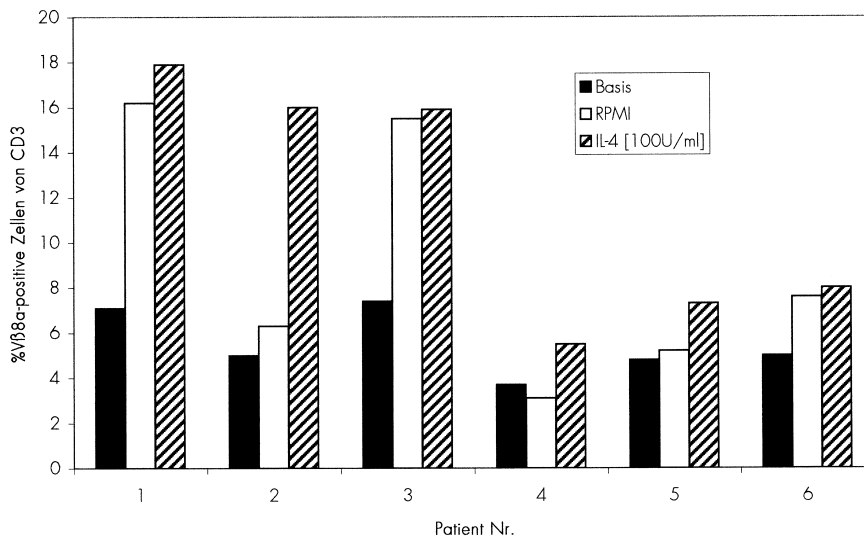


Abb. 3 Bei der Untersuchung peripherer Blutlymphozyten acht Chi t 1-9-sensibilisierter Patienten zeigte sich eine Zunahme V β 8a-positiver Zellen nach 24-stündiger Kultivierung mit IL-4. Im Vergleich zum Basiswert (ohne Kultivierung) steigt der Anteil V β 8a-positiver Zellen auch nach 24-stündiger Kultivierung in Medium (ohne Stimulus) an.

bedenken [33]. Vergleicht man Chi t 1-9-Allergiker mit anderen Personengruppen, so finden sich nach 24-stündiger IL-4-Stimulation signifikant mehr V β 8a-positive CD3-Zellen [21] (Abb. 3). Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass der V β 8a-Rezeptor offensichtlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Chi t 1-9-Allergie spielt. Wie auch bei den anderen Untersuchungen ist jedoch die exakte pathophysiologische Bedeutung dieser klonalen T-Zell-Expansion bisher nicht bekannt. Sie ist vor allem als Baustein in einer ganzen Reaktionskaskade anzusehen. Ein weiterer wichtiger Baustein ist die Wechselwirkung von TCR und Zytokinen. Dass IL-4 im Allergieschehen eine wesentliche Rolle zukommt ist schon lange bekannt. Eine wesentliche Frage bleibt jedoch die initiale Quelle von IL-4. Magnan et al. [25] charakterisierte so genannte „natural T-cells“ anhand des V α 24- und V β 11 TCR. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen CD4-positiven „natural“ T-Zellen, IL-4, Gesamt-IgE und Atopie. Obwohl diese T-Zellen nicht notwendig sind, um die TH2-Antwort in Gang zu bringen, scheinen sie wahrscheinlich via IL-4-Produktion einen wichtigen Einfluss auszuüben.

Ein potenzieller Modulator für die Interleukin-4-Produktion ist das IL-6. Sanchez-Guerro u. Mitarb. [34] zeigten, dass exogenes, rekombinantes IL-6 die IL-4-abhängige IgE-Synthese beim intrinsischen Asthma signifikant erhöhen kann. Generell können Zytokine aus antigenpräsentierenden Zellen, wie z.B. IL-6, die T-Zellantwort fördern, ohne dabei spezifisch auf eine einzige T-Zellgruppe zu wirken. Wesentlich ist auch das Vorhandensein ko-stimulatorischer Moleküle, wie z.B. CD28 [19].

Um Allergiker vor der Erkrankung zu schützen, gilt es in erster Linie, das auslösende Agens zu vermeiden. Folglich kommt der exakten Diagnostik der Allergie, einschließlich der Charakterisierung des jeweiligen Allergens, eine große Bedeutung zu. Nur dann können entsprechende Präventionsmaßnahmen getroffen werden. Vielfach ist aber eine derartige Prävention nicht möglich, da die Allergene ubiquitär verbreitet sind. Deshalb ist es wichtig, entsprechende Therapiemaßnahmen zu entwickeln. Eine Möglichkeit ist die Hyposensibilisierung, bei der der Patient über einen längeren Zeitraum mit definierten Konzentrationen des Allergens subkutan behandelt wird,

um eine Toleranzinduktion [1,32] zu erreichen. Diesem Vorgehen liegt die Überlegung zugrunde, dass T-Zellen, z.B. durch unvollständige Aktivierung, funktionell inaktiviert werden können. Sie können dann für längere Zeit inaktiv bleiben (Anergie) oder sogar absterben (Apoptose). Etabliert ist die Immuntherapie bisher vor allem bei der Wespengiftallergie [27]. Eine Empfehlung zur möglichen Verwendung der Immuntherapie hat die WHO 1998 verabschiedet [8]. Allerdings birgt jede Desensibilisierung mit Allergen das Risiko des anaphylaktischen Schocks. Es wird deshalb unter anderem versucht, T-Zellepitope zur Behandlung zu verwenden [1,29]. T-Zellepitope sind in der Regel kleine Bruchstücke des Allergens, die zwar von der T-Zelle erkannt werden, aber keinen anaphylaktischen Schock auslösen können. Dafür müsste es zur Kreuzvernetzung der IgE-Antikörper durch das Allergen auf den Mastzellen mit nachfolgender Histaminausschüttung kommen. Ein hinreichend großes Allergenbruchstück müsste also mindestens zwei B-Zell-Epitope umfassen.

Betrachtet man die Bedeutung der T-Zelle, so ist der TCR ein wichtiger Ansatzpunkt für spezifische Therapien. Als zentraler Rezeptor innerhalb der antigenspezifischen Erkennung entscheidet er vielfach über die Reaktion des Immunsystems. Eine entsprechende Überlegung ist der Einsatz sogenannter TCR-Antagonisten. Das sind TCR-Liganden, die im Vergleich zum ursprünglichen Liganden nur suboptimal binden, aber den TCR für die Reaktion mit den krankheitsauslösenden Molekülen blockieren [18]. Ein anderer Ansatz zielt darauf ab, die T-Zellantwort von einem TH2-Profil zu einem TH1-Profil hin zu verschieben. Sobald die exakten TCR- und MHC-Bindungsstellen eines Allergens bzw. Epitops bekannt sind, könnten gezielt Peptidanaloga geschaffen werden, die die T-Zellantwort entsprechend modulieren [9]. Auch wenn der Einsatz von Peptiden noch nicht im großen Maßstab erfolgversprechend eingesetzt wurde, so zeigen die bisherigen Ergebnisse zumindest, dass die spezifische Allergen-Immuntherapie im Wesentlichen an der Veränderung der T-Zell- und Zytokinantwort ansetzt [41].

Schlussfolgerung

Der TCR ist eine zentrale Schaltstelle für eine Vielzahl von Immunreaktionen. Seine enorme Variabilität ermöglicht die Abwehr zahlreicher Krankheiten. Wenn es sich jedoch um entgleiste Immunreaktionen handelt, wie etwa im Beispiel der Allergie, wird genau diese Variabilität zum therapeutischen Problem. Nur detaillierte Forschungen können hier langfristig die notwendigen Kenntnisse bereitstellen.

Literatur

- 1 Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522–530
- 2 Bachmann MF, Ohashi PS. The role of T-cell receptor dimerization in T-cell activation. *Immunol Today* 1999; 20: 568–576
- 3 Bachmann MF, Salzmann M, Oxenius A, Ohashi PS. Formation of TCR dimers/trimers as a crucial step for T cell activation. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2571–2579
- 4 Bakakos P, Frew AJ. Regulation of allergy and asthma by T-cell Vbeta family subsets. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1449–1453
- 5 Bernal A, Proft T, Fraser JD, Posnett DN. Superantigens in human disease. *J Clin Immunol* 1999; 19: 149–157
- 6 Bernstein JA, Munson J, Lummus ZL, Balakrishnan K, Leikauf G. T-cell receptor V beta gene segment expression in diisocyanate-induced occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 245–250
- 7 Beyer K, Hausler T, Kircher M, Nickel R, Wahn U, Renz H. Specific V beta T cell subsets are associated with cat and birch pollen allergy in humans. *J Immunol* 1999; 162: 1186–1191
- 8 Bousquet J, Lockett R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, Creticos PJ, Dayer JM, Durham SR, Demoly P, Goldstein RJ, Ishikawa T, Ito K, Kraft D, Lambert PH, Lowenstein H, Muller U, Norman PS, Reisman RE, Valenta R, Valovirta E, Yssel H. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401–405
- 9 Burton MD, Blaher B, Suphioglu C, O'Hehir RE, Carbone FR, Rolland JM. T-cell receptor contact and MHC binding residues of a major rye grass pollen allergen T-cell epitope. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 255–261
- 10 Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Schwabe BJ, Laxer JA, Caralli LL, Kurkland HH, Karasek MA, Wilkinson DI, Carlo DJ. CD8+ T-cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptors V beta 3 and/or V beta 13.1 genes. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 756: 370–381
- 11 Drescher KM, Johnston SL, Hogancamp W, Nabozny GH, David CS, Rimm IJ, Wettstein PJ, Rodriguez M. V(beta)8(+) T cells protect from demyelinating disease in a viral model of multiple sclerosis. *Int Immunol* 2000; 12: 271–280
- 12 Föhring M, Litzenger C, Liebers V, Allmers H, Baur X, Raulf-Heimsoth M. Untersuchungen zum T-Zellrezeptor von Latexallergikern. *Allergy* 1998; 7: P1
- 13 Geisler C. The T cell receptor. Structural and functional studies. *Dan Med Bull* 1995; 42: 342–357
- 14 Goldrath AW, Bevan MJ. Selecting and maintaining a diverse T-cell repertoire. *Nature* 1999; 402: 255–262
- 15 Hauk PJ, Wenzel SE, Trumble AE, Szeffler SJ, Leung DY. Increased T-cell receptor vbeta8+ T cells in bronchoalveolar lavage fluid of subjects with poorly controlled asthma: a potential role for microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 37–45
- 16 Hodges E, Dasmahapatra J, Smith JL, Quin CT, Lanham S, Krishna MT, Holgate ST, Frew AJ. T cell receptor (TCR) Vbeta gene usage in bronchoalveolar lavage and peripheral blood T cells from asthmatic and normal subjects. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 363–374
- 17 Hofstra CL, Van A, Savelkoul HF, Cruikshank WW, Nijkamp FP, Van Oosterhout AJ. Vbeta8+ T lymphocytes are essential in the regulation of airway hyperresponsiveness and bronchoalveolar eosinophilia but not in allergen-specific IgE in a murine model of allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1571–1580
- 18 Jameson SC. T cell receptor antagonism in vivo, at last. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14001–14002
- 19 Joseph SB, Miner KT, Croft M. Augmentation of naive, Th1 and Th2 effector CD4 responses by IL-6, IL-1 and TNF. *Eur J Immunol* 1998; 28: 277–289
- 20 Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 702–709
- 21 Liebers V, Gellert B, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Does il-4 play a role in the expansion of V8β T-cell receptor-bearing cells? *Int Arch Allergy Immunol* 2001, im Druck
- 22 Liebers V, Raulf-Heimsoth M, Krekel C, Baur X. Flow-cytometric analysis of T-cell receptor expression in peripheral blood lymphocytes. *Int Arch Allergy* 1997; 112: 133–139
- 23 Loftenius A, Ekstrand J, Moller E. In vitro effects of mercuric chloride (HgCl₂) on human mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 418–422
- 24 Loftenius A, Ekstrand J, Moller E. HgCl₂-induced human lymphocyte activation in vitro: a superantigenic mechanism? *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 63–70
- 25 Magnan A, Mely L, Prato S, Vervloet D, Romagne F, Camilla C, Necker A, Casano B, Montero-Jullian F, Fert V, Malissen B, Bongrand P. Relationships between natural T cells, atopy, IgE levels, and IL-4 production. *Allergy* 2000; 55: 286–290
- 26 Martin S, Weltzien HU. T cell recognition of haptens, a molecular view. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104: 10–16
- 27 Muller U, Akdis CA, Fricker M, Akdis M, Blesken T, Bettens F, Blaser K. Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 747–754
- 28 Murray JS. How the MHC selects Th1/Th2 immunity. *Immunol Today* 1998; 19: 157–163
- 29 Pene J, Desroches A, Paradis L, Lebel B, Farce M, Nicodemus CF, Yssel H, Bousquet J. Immunotherapy with Fel d 1 peptides decreases IL-4 release by peripheral blood T cells of patients allergic to cats. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 571–578
- 30 Raulf-Heimsoth M, Merget R, Rihs HP, Föhring M, Liebers V, Gellert B, Schultze-Werninghaus G, Baur X. T-cell receptor repertoire expression in workers with occupational asthma due to platinum salt. *Eur Respir J* 2000; 16: 871–878
- 31 Renz H, Bradley K, Gelfand EW. Production of interleukin-4 and interferon-gamma by TCR-V beta-expressing T-cell subsets in allergen-sensitized mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 36–43
- 32 Robinson DS. Allergen immunotherapy: does it work and, if so, how and for how long? *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1): S11–S14
- 33 Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm and allergic disorders. *Allergy* 1998; 53: 12–15
- 34 Sanchez-Guerrero IM, Herrero N, Muro M, Vegara RP, Campos M, Garcia-Alonso AM, Alvarez MR. Co-stimulation of cultured peripheral blood mononuclear cells from intrinsic asthmatics with exogenous recombinant IL-6 produce high levels of IL-4-dependent IgE. *Eur Respir J* 1997; 10: 2091–2096
- 35 Schnabel A, Renz H, Petermann R, Csernok E, Gross WL. T cell receptor vbeta repertoire in bronchoalveolar lavage in Wegener's granulomatosis and sarcoidosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 223–230
- 36 Sieling PA, Chatterjee D, Porcelli SA, Prigozy TI, Mazzaccaro RJ, Soriano T, Bloom BR, Brenner MB, Kronenberg M, Brennan PJ.

- CD1-restricted T cell recognition of microbial lipoglycan antigens. *Science* 1995; 269: 227–230
- ³⁷ Smeltz RB, Wauben MH, Wolf NA, Swanborg RH. Critical requirement for aspartic acid at position 82 of myelin basic protein 73-86 for recruitment of V beta 8.2+ T cells and encephalitogenicity in the Lewis rat. *J Immunol* 1999; 162: 829–836
- ³⁸ Spada RM, Borriello F, Sugita M, Watts GF, Koezuka Y, Porcelli SA. Low expression level but potent antigen presenting function of CD1d on monocyte lineage cells. *Eur J Immunol* 2000; 30: 3468–3477
- ³⁹ Thierfelder WW, van Deursen JM, Yamamoto K, Tripp RA, Sarawar SR, Carson RT, Sangster MY, Vignali DA, Doherty PC, Grosveld GC, Ihle JN. Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells. *Nature* 1996; 382: 171–174
- ⁴⁰ Trentin L, Zambello R, Facco M, Tassinari C, Sancetta R, Siviero M, Cerutti A, Cipriani A, Marcer G, Majori M, Pesci A, Agostini C, Semenzato G. Selection of T lymphocytes bearing limited TCR-Vbeta regions in the lung of hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 587–596
- ⁴¹ van Neerven RJ. The role of allergen-specific T cells in the allergic immune response: relevance to allergy vaccination. *Allergy* 1999; 54: 552–561
- ⁴² Viola A, Salio M, Tuosto L, Linkert S, Acuto O, Lanzavecchia A. Quantitative contribution of CD4 and CD8 to T cell antigen receptor serial triggering. *J Exp Med* 1997; 186: 1775–1779
- ⁴³ Viola A, Lanzavecchia A. T-cell activation and the dynamic world of rafts. *APMIS* 1999; 107: 615–623
- ⁴⁴ Vollmer J, Fritz M, Dormoy A, Weltzien HU, Moulon C. Dominance of the BV17 element in nickel-specific human T cell receptors relates to severity of contact sensitivity. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1865–1874
- ⁴⁵ von Greyerz S, Burkhart C, Pichler WJ. Molecular basis of drug recognition by specific T-cell receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 119: 173–180
- ⁴⁶ Yu CR, Young HA, Ortaldo JR. Characterization of cytokine differential induction of STAT complexes in primary human T and NK cells. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 245–258
- ⁴⁷ Zang YC, Kozovska M, Aebischer I, Li S, Boehme S, Crowe P, Rivera VM, Zhang JZ. Restricted TCR Valpha gene rearrangements in T cells recognizing an immunodominant peptide of myelin basic protein in DR2 patients with multiple sclerosis. *Int Immunol* 1998; 10: 991–998

Dr. Verena Liebers

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut
für Arbeitsmedizin (BGFA)
Bereich Allergieforschung
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum