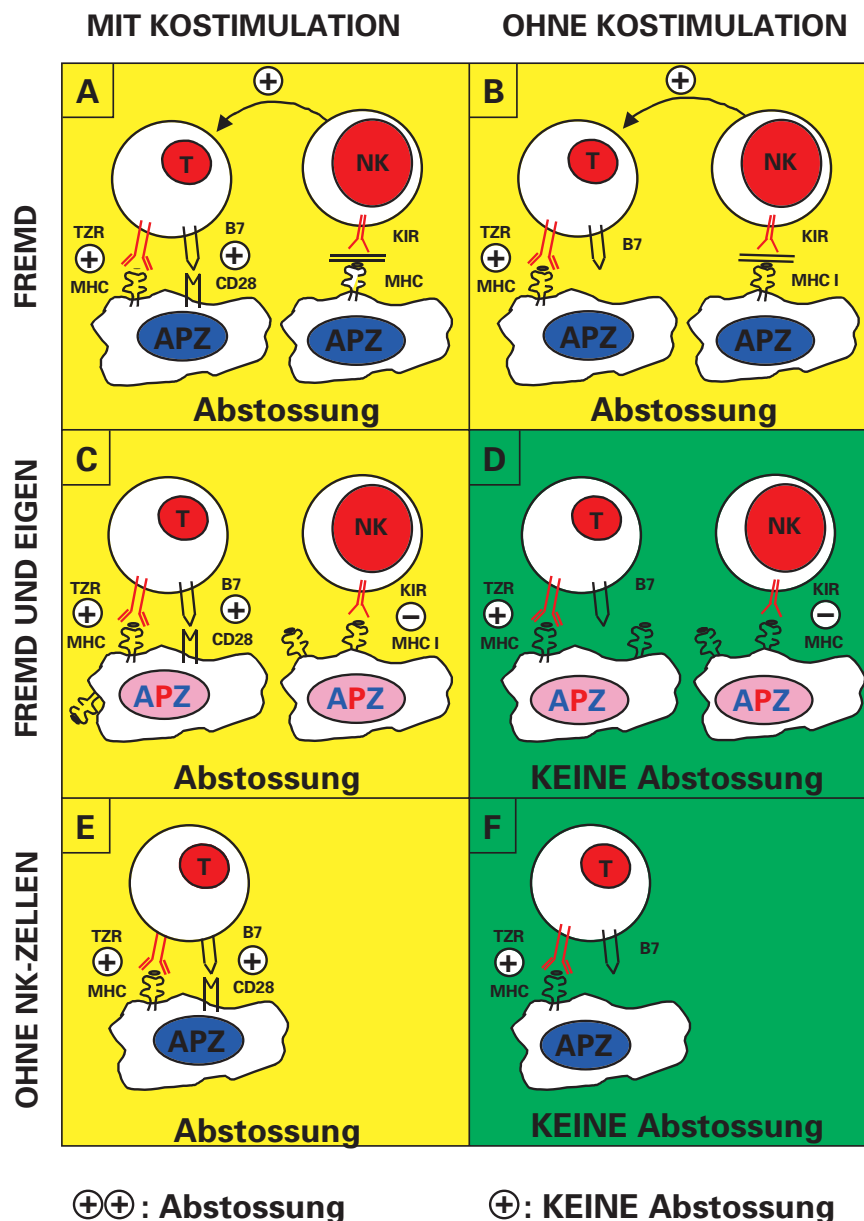


Seilschaft am immunologischen Checkpoint – Wenn NK-Zellen T-Zellen bei der Abstossung helfen

Am immunologischen Checkpoint arbeiten T-Zellen und Natürliche-Killer(NK)-Zellen Hand in Hand. NK-Zellen fischen alle Passanten heraus, welche keine eigene Identitätskarte auf sich tragen, z.B. virusinfizierte oder Tumorzellen. Der T-Zell-Rezeptor (TZR) andererseits erkennt gefälschte eigene, aber auch fremde Identitätskarten, ignoriert allerdings Leute ohne Ausweis. Bei den Immunologen heissen diese Identitätskarten MHC-Moleküle. Erkennen T-Zellen auffällige MHC-Moleküle, werden sie nur aktiv, wenn sie zusätzlich ein Okay von

den Antigen-präsentierenden Zellen (APZ) bekommen. Dieses Okay ist als Schutz vor überschüssigen Reaktionen zu verstehen und wird als Kostimulation bezeichnet. Die Kostimulation kann z.B. durch ein CD28-Signal der APZ erfolgen, welches über B7-Rezeptoren von der T-Zelle empfangen wird. Eine Transplantation stellt für den immunologischen Checkpoint eine grosse Herausforderung dar. Man weiss, dass T-Zellen das fremde Organ erkennen und abstossen. Transplantationsmediziner versuchen dies zu verhindern, u.a. indem sie die

Abbildung 1.



Kostimulation unterbrechen. So einfach lässt sich der Checkpoint aber nicht täuschen. In Tierversuchen kam es trotzdem zu Abstossungen, wobei vermehrt NK-Zellen gefunden wurden. Zwar können NK-Zellen ohne T-Zellen Organe nicht abstossen, es stellt sich jedoch die Frage, ob und wie NK-Zellen zur Abstossung beitragen.

CD28-Knockout-Mäuse, denen die Möglichkeit zur CD28-Kostimulation fehlt, stiessen fremde, von einem anderen Inzuchtstamm entnommene Herzen genauso ab wie Mäuse mit intakter CD28-Kostimulation (Abb. 1a, b). Herzen von gekreuzten Mausstämmen allerdings, die Identitätskarten von Spender und Empfänger auf sich tragen, wurden von normalen, nicht aber von CD28-Knockout-Mäusen abgestossen (Abb. 1c, d). Wurden NK-Zellen vor der Transplantation entfernt, kam es bei normalen Mäusen weiterhin zur Abstossung. CD28-Knockout-Mäuse ohne NK-Zellen können fremde Herzen allerdings nicht mehr abstossen (Abb. 1e, f).

Daraus lässt sich folgendes schliessen: Bei fehlender Kostimulation können NK-Zellen T-Zellen bei der Abstossung helfen. Aber nur, wenn das Transplantat nicht gleichzeitig die Identitätskarte des Empfängers auf sich trägt. Dann werden NK-Zellen durch KIR (killer inhibierende Rezeptoren) ruhiggestellt. Die Abstossung transplantiertter Herzen kann also folgendermassen verhindert werden: Kostimulationsblockade plus Unterbrechung der immunologischen Seilschaft zwischen NK- und T-Zel-

len. Die Autoren schlagen vor, NK-Zell-suppressive Medikamente zu entwickeln. Doch diese gibt es vielleicht bereits. Herztransplantierte, die Statine erhalten, haben weniger Abstossungen und ein deutlich besseres Überleben. Dies wird durch ihre immunmodulatorische Wirkung erklärt, u.a. durch eine verminderte Antigenpräsentation. Es ist aber auch schon lange bekannt, dass Statine NK-Zellen hemmen. Möglicherweise verhindern sie dadurch Abstossungen. Klassische T-Zell-Immunsuppressiva wie das Cyclosporin haben keinen direkten Einfluss auf NK-Zellen.

Zu bedenken bleibt, wie viele Forscher schon schmerzlich erfahren mussten, dass Mäuse keine Menschen sind, und die Ergebnisse sicherlich nicht 1:1 auf die klinische Situation übertragbar sind. Trotzdem lassen sich Einsichten in grundlegende Prinzipien gewinnen. Das Verdienst dieser Arbeit liegt deshalb in der Aufdeckung der bisher unbekanntten Funktion von NK-Zellen als mögliche Helfer der T-Zellen am immunologischen Checkpoint für Transplantate.

*Christine Maurus, Jörg D. Seebach,
UniversitätsSpital Zürich*

– Maier S, Tertilt C, Chambron N, Gerauer K, Hauser N, Heidecke CD, et al. Inhibition of natural killer cells results in acceptance of cardiac allografts in CD28^{-/-} mice. *Nature Med* 2001;7:557–62.