

1. Einleitung

Mit Hilfe des T-Zellrezeptors (TCR) erkennen T-Zellen spezifisch Antigene. Der TCR besteht bei den meisten reifen humanen T-Zellen aus einer alpha-Kette und einer beta-Kette. T-Zellen können Antigene nur erkennen, wenn sie in Peptidform, gebunden an ein MHC (major histocompatibility complex)-Protein, präsentiert werden. Anhand der Oberflächenmoleküle CD4 und CD8 werden T-Lymphozyten in T-Helfer (Th)-Zellen und zytotoxische-T (Tc)-Zellen unterteilt. CD4 bindet direkt an den MHC der Klasse II (MHC-II), während CD8 an MHC-I anknüpft. Beide Moleküle stabilisieren die Verbindung aus TCR und MHC plus Peptid (pMHC). Th-Zellen regulieren durch Zytokine und direkten Zellkontakt u.a. die Monozyten- und B-Zell-Funktion. Hingegen lysieren Tc-Zellen insbesondere virusinfizierte Zellen. Th-Zellen lassen sich weiter in Th1- und Th2-Zellen unterteilen, je nach dem ob sie proinflammatorische Zytokine wie IFN (Interferon)- γ , IL (Interleukin)-2 und TNF (tumor necrosis factor)- α (Th1) oder antiinflammatorische Zytokine wie IL-4 oder IL-10 sezernieren (Th2). T-Zellen, die Vertreter beider Zytokingruppen generieren, werden als Th0-Zellen bezeichnet. Die T-Zellstimulation durch Peptide mit unterschiedlich starker Affinität für den TCR kann verschiedene Zytokinprofile induzieren (Sloan-Lancaster und Allen, 1996).

Neben einem TCR-Signal benötigen naive T-Zellen für die Aktivierung ein Kostimulationssignal. Dies erfolgt beispielsweise durch Ligation von CD28 auf der T-Zelle an CD80/B7.1 oder CD86/B7.2 auf einer antigenpräsentierenden Zelle (APC) (Riley und June, 2005). Das Kostimulationssignal ergänzt den TCR-Stimulus und ermöglicht, falls die Aktivierungsschwelle der T-Zelle überschritten wird, die Aktivierung der T-Zelleffektorfunktion. Präaktivierte T-Zellen, d.h. T-Effektorzellen haben eine niedrigere Aktivierungsschwelle und benötigen daher nicht generell ein Kostimulationssignal. Kostimulation schützt jedoch T-Effektorzellen vor dem aktivierungsinduzierten Zelltod (AICD) (Green et al., 2003). T-Zelleffektorfunktion und AICD werden somit wesentlich durch ein Zusammenspiel aus TCR-Stimulus und Kostimulation reguliert. T-Zellen sind neben der Abwehr pathogener Organismen auch maßgeblich an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS) und der HTLV-1-assoziierten Myelopathie (HAM) beteiligt. Darüber hinaus sind sie in bestimmten Situationen in der Lage Tumorwachstum zu hemmen. Das genaue Verständnis der zell- und molekular-biologischen Mechanismen, die an der TCR-Stimulation und der Kostimulation beteiligt sind, ist daher nicht zuletzt für die Entwicklung effektiver Immuntherapien von großer Bedeutung.