

Kapitel V

Antigenrezeptoren

Antigenrezeptoren

- MHC, Antikörper, T-Lymphocyten-Rezeptor TCR
- Evolutionär hervorgegangen aus einem gemeinsamen „Ur-Gen“ durch starke Diversifizierung: viele Domänen in den Genbereichen aller Rezeptoren konstant, andere aber variabel
- IG, MHC und TCR: zusammengefasst in der **Immunglobulin-Superfamilie**
- IG-Superfamilie (mehrere 100 Vertreterklassen): gekennzeichnet durch Erkennungs- und Interaktionsvorgängen zwischen Zellen

Immunglobulin-Superfamilie

Beispiele

Kategorie	Mitglied
Antigenrezeptoren	Immunglobuline/Antikörper T-Zellrezeptoren α/β , γ/δ und CD4 MHC-Klasse I- und -Klasse II-Moleküle
Moleküle mit Lymphozytenregulierender Funktion	CD2 (alle T-Lymphozyten) CD4 (T-Helfer Zellen) CD8 (zytotoxische T-Zellen) LFA-3 («leukocyte functional antigen»), ICAM-1 («intracellular adhesion molecule»)
Rezeptoren für konstante Regionen der Immunglobuline Neurale Moleküle	Fc-Rezeptoren (verschiedene) Poly-Ig-Rezeptor der Epithelzellen Thy-1, OX2, NCAM («neural cell adhesion molecule»), Contactin
Rezeptoren für Wachstumsfaktoren/ Zytokine Rezeptoren für Viren	Rezeptoren für PDGF, CSF-1, FGF, IL-1, IL-6, GCSF HIV-1 (= CD4), Rhinovirus (= ICAM-1), Poliovirus
Antigene neoplastischer Zellen	CEA («carcinoembryonic antigen»), NCA, gp-70, MUC 18

Funktionelle Unterschiede, aber strukturelle Gemeinsamkeiten

Die drei Antigenrezeptoren: MHC, TCR, AK

Konstante Domänen, die auf das Ur-Vorläufergen hinweisen (C) und variable, individualisierte Abschnitte (V)

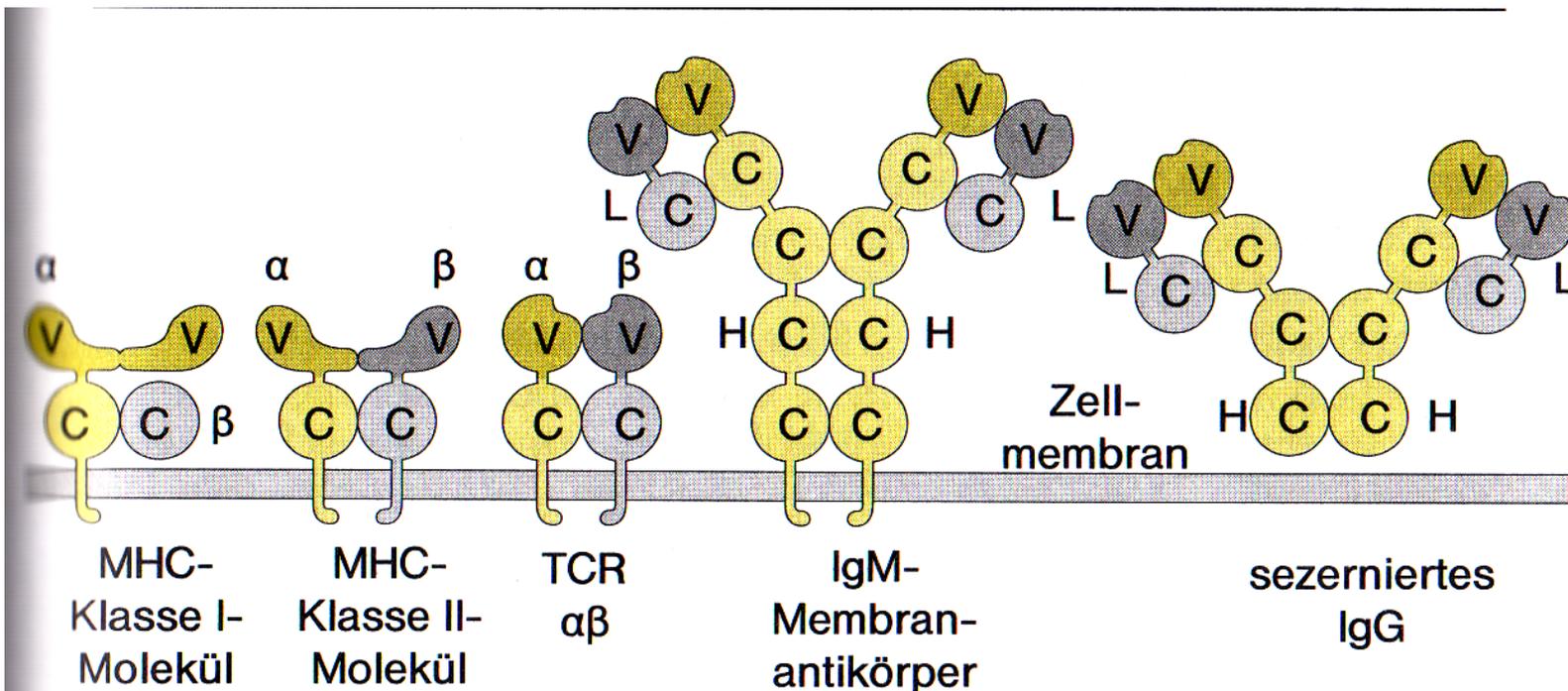
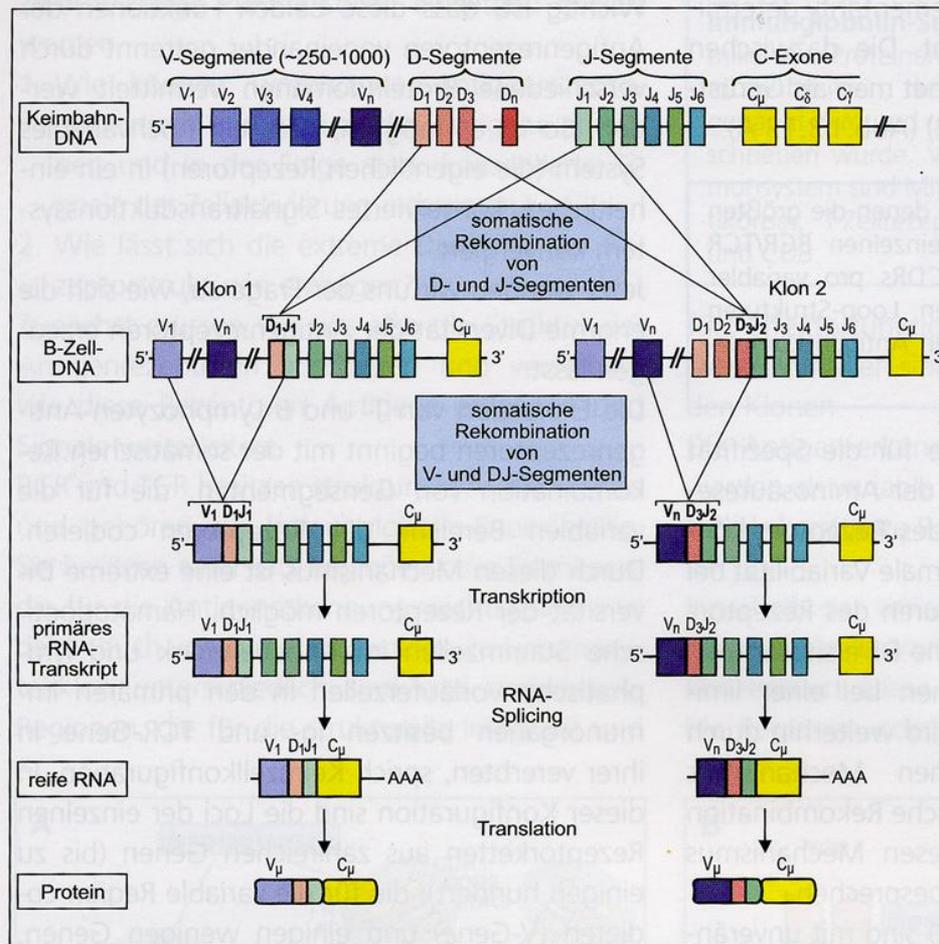


Abb. 21: Antigenrezeptoren. Man kennt drei Typen von Antigenrezeptoren: MHC-Moleküle, TCR-Moleküle und Immunglobuline (Antikörper). Alle weisen gemeinsame Merkmale auf, die auf ihre Evolution von einem gemeinsamen Vorläufermolekül hinweisen. Jeder der Rezeptoren besitzt Domänen, die innerhalb ihrer Gruppe entweder konstant (C) oder variabel (V) sind. Wegen dem in dieser Hinsicht mit Immunglobulinen vergleichbaren Aufbau werden diese Rezeptoren kollektiv als Mitglieder der Immunglobulin-Superfamilie bezeichnet.



In Keimbahnzellen befinden sich multiple Gensegmente, die für die variablen Regionen einer μ -Kette codieren können. Die konstante Region ist durch ein einziges C μ -Segment codiert. Es gibt zahlreiche V-(variable Region)-Gensegmente, die sich mit einigen D- (Diversität)-, und J- (Joining)-Segmenten kombinieren. Dabei werden bei den schweren Ketten zuerst zwei DJ-Segmente kombiniert und in einem weiteren Schritt wird eine V-Region der DJ-Kombination zugeteilt. Diese V-DJ-Gensegmentkombination stellt dann die entsprechende DNA für den variablen Bereich der μ -Kette eines bestimmten B-Zellklons dar. Ein anderer B-Zellklon weist eine unterschiedliche Kombination der V-DJ-Segmente auf.

Dieser Vorgang der Kombination von Gensegmenten wird als somatische Rekombination bezeichnet. Die rekombinierten Gene werden dann transkribiert und das V-DJ-Segment wird durch Splicing-Vorgänge mit der C μ -Region vereint. Diese mRNA wird in eine schwere Antikörperkette vom μ -Typ translatiert.

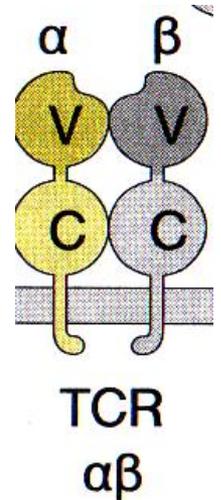
Die Rekombination anderer Antigenrezeptorgene verläuft im Wesentlichen nach dem gleichen Prinzip.

MHC-Moleküle

- Siehe T-Zell-Aktivierung

T-Zellrezeptor (TCR)

- Membranständiger AG-Rezeptor; erkennt MHC-AG-Komplex
- TCR: zusammengesetzt aus 2 Polypeptidketten (Paar-Kombination α, β oder γ, δ); jede Kette hat einen c- und v-Anteil



- V-Teil wird durch zufällige Gen-Rekombination bei der Reifung im Thymus geprägt (je 3 Gensätze für je α, β -Kette, darin jeweils viele Allele \Rightarrow ca. 10^{17} unterschiedliche TC-Rezeptoren (wahrscheinlich wird nur ein kleinerer Teil tatsächlich im Leben genutzt)
- TCR erkennt gleichzeitig ein MHC-Molekül und ein durch das MHC präsentierte Peptidantigen
- Aber: die tatsächliche Interaktion ist wesentlich komplexer

TCR: Wechselwirkung zwischen T-Lymphocyt und APZ

- TCR reagiert mit einem Peptid, das über MHC auf der APZ präsentiert wird ⇒ doppelte Erkennung des MHC und des Peptids notwendig (variabler Teil des TCR)
- Hilfsmoleküle auf der T-Zelle CD4 oder CD8 stabilisieren diese Bindung
- CD3-Moleküle bewirken nachfolgend die Signaltransduktion ins Zellinnere der T-Zelle
- Weitere Kontakterkennung zwischen APZ und T-LZ durch Adhäsionsmoleküle ICAM, LFA-1,3 und CD2

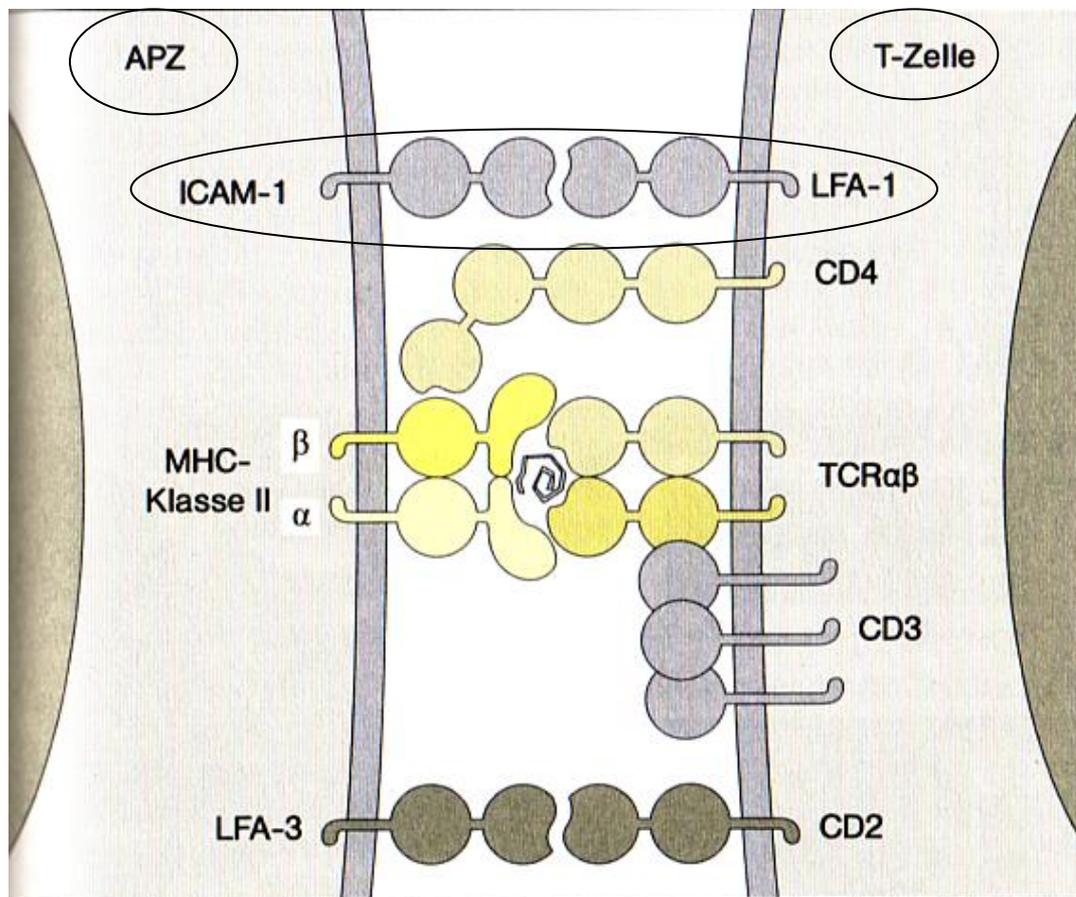
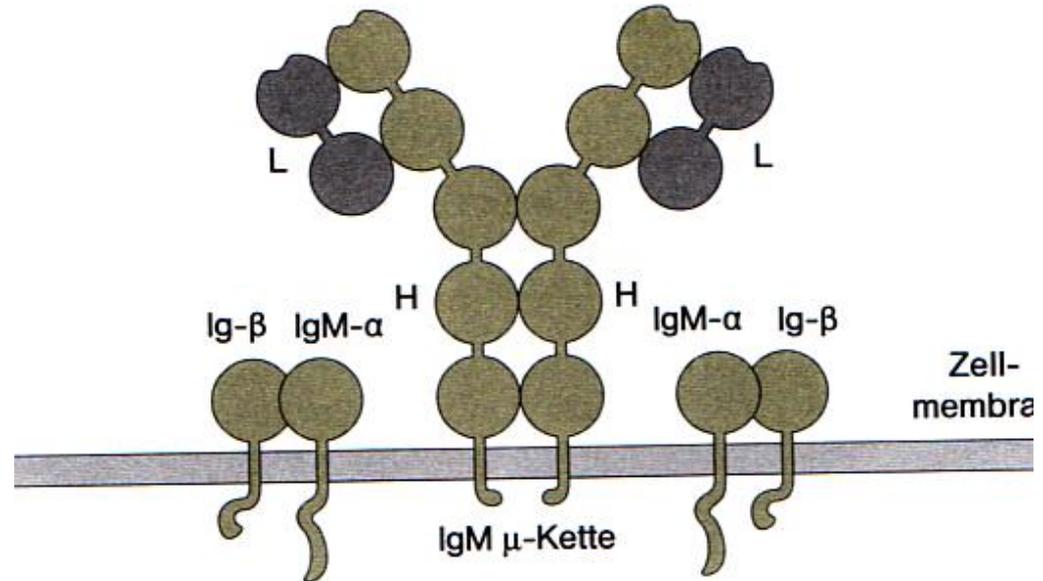


Abb. 24: Die Wechselwirkungen zwischen T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen. Hier sind einige Moleküle dargestellt, die an der direkten Interaktion zwischen einem T-Lymphozyten und einer APZ beteiligt sind. Das TCR-Molekül (bestehend aus einer α - und einer β -Kette) reagiert mit einem Peptid, das von einem MHC Klasse II- (oder Klasse I-) Molekül der APZ präsentiert wird. Das akzessorische CD4- (oder CD8-) Molekül der T-Zelle stabilisiert die TCR-MHC-Wechselwirkung und verlängert den Kontakt zwischen den beiden Partnern. Dies ermöglicht den akzessorischen CD3-Polypeptidmolekülen Signale zu übermitteln, die schließlich zur Aktivierung von Genen im Kern der T-Zelle führen. Der initiale Kontakt zwischen den TCR- und MHC-Molekülen der beiden Zellen wird durch Interaktionen zwischen Adhäsionsmolekülen – ICAM-I, LFA-1 und LFA-3 der APZ, CD2 der T-Zelle – vermittelt.

B-Zell-Rezeptor: Signaltransduktion durch Hilfsimmunoglobuline



- B-Zell-Rezeptormoleküle sind mit den sezernierten AK identisch, besitzen jedoch an der H-Kette eine Verankerung in der Membran
- IG-Moleküle in der Zellmembran frei beweglich; ihre Aggregation durch die Reaktion mit präsentiertem AG ermöglicht den akzessorischen Molekülen (alpha, beta-Kette) die Transduktionssignale in den B-Zellkern zu leiten

Kapitel VI

B-Zellen und Immunglobuline (Antikörper)

Antikörper = Immunglobuline = IG

- Aufbau aus 4 Polypeptidketten (2 x identisch H (heavy 440 AS) und 2 x identisch L (light 220 AS)).
- Fragemtierung mit Papain ergibt Spaltprodukte 2 x Fab (*fragment antigen binding*) und 1 x Fc (*fragment cristalizing*)
- Konstanter Fc-Teil und variabler Fab-Teil
- Fab aus 3 unterschiedlichen Peptidschleifen mit AG-Bindungsstelle
- Extrem hohe Variabilität durch zufällige Genrekombination: aus Gensegmenten werden zufällig funktionelle Gene rekombiniert: ähnlich wie bei TCR: ungeheuer grosse Genvielfalt aus nur ca. 1000 Gensegmente (wenn jede AK-Variation ein eigenes Gen wäre, würde das gesamte Genom nicht ausreichen für die AK-Bildung)
- Fab und Fc über die Scharnierregion (hinge) zwischen den beiden H-Ketten verbunden \Rightarrow Flexibilität der beiden AG-Bindungsstellen, die somit voneinander unabhängig binden können \Rightarrow Vernetzung von AG
- Fc-Teile aber nicht absolut konstant: beim Menschen 5 Hauptklassen des Fc-Stammes in der H-Kette (unabhängig von der AG-Bindungsstelle): IgG, IgM, IgE, IgA, IgD
- Können entweder löslich sezerniert vorliegen oder in der Membran eines B-Lymphocyten verankert sein.
- Membranständige AK: Bindung an das AG bewirkt Signaltransduktion ins Zellinnere über akzessorische Ig- α und Ig- β -Moleküle in der Membran

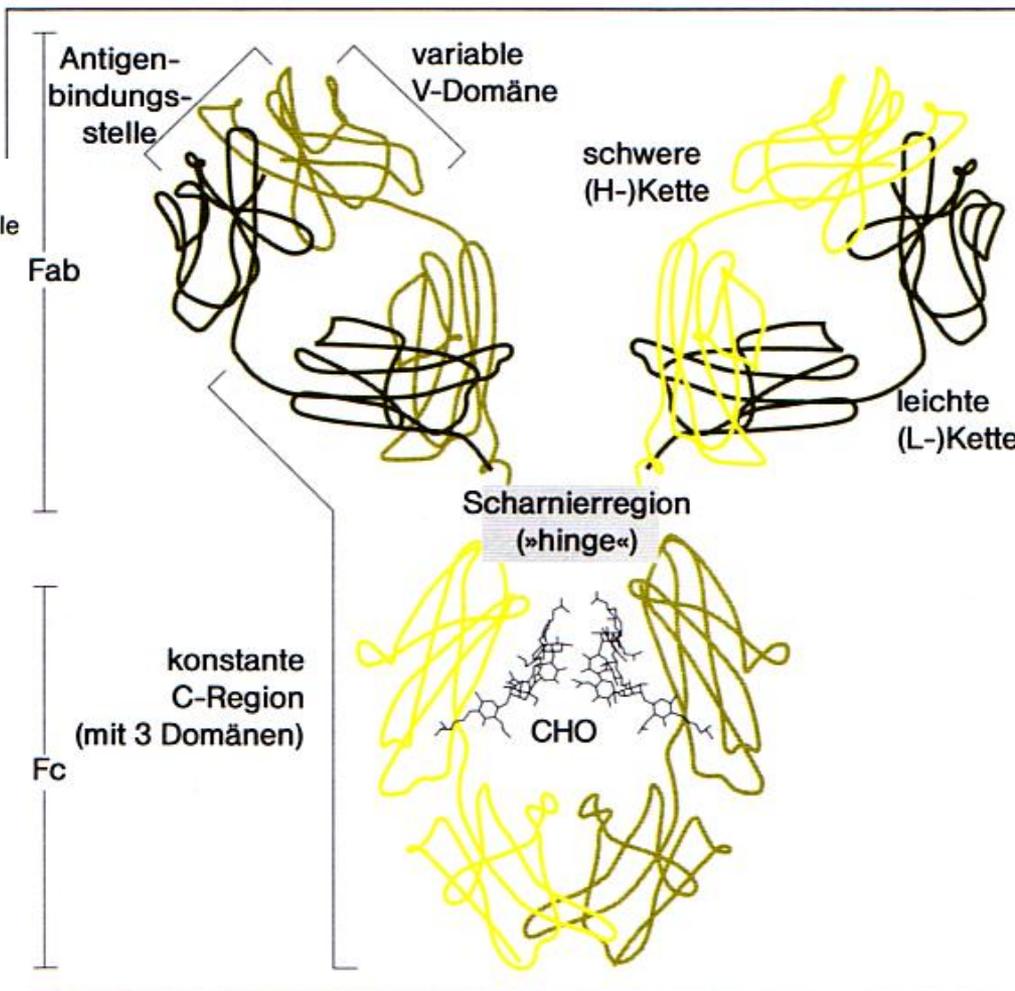
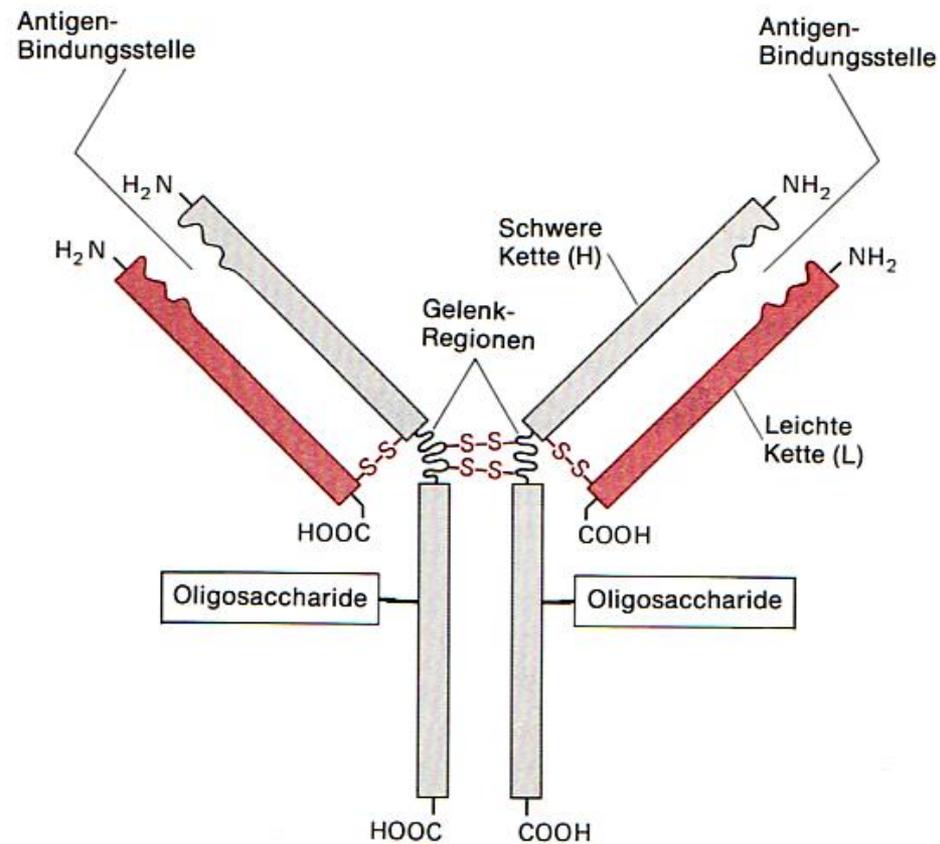
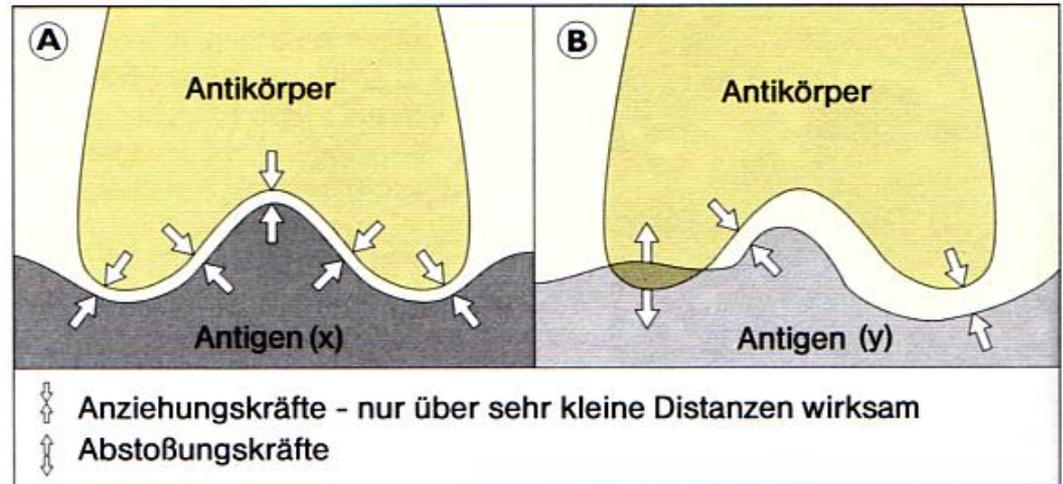


Abb. 26: Antikörperstruktur. Diese Computersimulation eines menschlichen IgG-Moleküls zeigt den Aufbau aus zwei identischen leichten (L) und schweren (H) Polypeptidketten. In jedem der Fab-Anteile des Moleküls tragen L- und H-Ketten je drei CDR-Schleifen (CDR = «complementarity determining region»; siehe Text) zum Aufbau der Antigenbindungsstelle bei. Die Scharnierregion («hinge region») sorgt für die Verbindung der Fab-Anteile mit dem Fc-Ende; der genaue Aufbau des «Scharniers» ist nicht bekannt, sie verleiht den beiden Antigenbindungsstellen jedoch beschränkte Flexibilität, was die Vernetzung mit Antigenen erleichtert. Die Effektorfunktionen des Antikörpermoleküls stehen mit dem Fc-Teil in Zusammenhang, der aus den konstanten Anteilen der H-Ketten und einigen Kohlehydraten (CHO) besteht. (Computerabbildung von Brian Sutton.)

AG-AK-Bindung

- Bindungsstelle an der Fab-Region, bestehend aus 3 hypervariablen Schlingen **CDR (complementary determining regions)**
- In die Bindungsstelle passt das **Epitop** des AG hinein
- Ein grosses AG kann viele Epitope besitzen (**polyvalent**)
- Durch Vernetzung mit dem divalenten AK: **Immunkomplexe** (spezielle IgM Pentamer und IgA Dimer)



Affinität

Avidität

Abb. 31: Antikörperaffinität: Einfluß von Anziehungs- und Abstossungskräften. Die Fähigkeit der Bindung von Antigen und Antikörper hängt zunächst davon ab, wie gut die entsprechenden Formen ineinander passen. In dieser Hinsicht wird die Form durch die Oberflächenelektronen der Moleküle bestimmt. Kommen die beiden Oberflächen in engen Kontakt, wird die Stärke ihrer Bindung zur Funktion der Verteilung interagierender geladener Gruppen. Die Bindungsstärke wird als Affinität bezeichnet: hochaffine Antikörper binden ihr Antigen besser als solche mit niedriger Affinität. Links im Bild (A) passen Antigen und Antikörper gut zueinander, was in einer hochaffinen Bindung resultiert. Rechts (B) zeigt sich, daß derselbe Antikörper mit einem leicht veränderten Antigen schwächer interagiert – ein Beispiel für eine Bindung niedriger Affinität.

Antikörper

Die 5 Ig-Klassen

- IgG Grundstruktur
- IgM: Pentamer
- IgA: Dimer mit 2 zusätzlichen Ketten
- IgD, IgE: ähnlich IgM

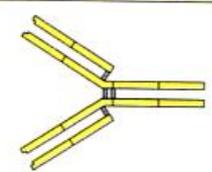
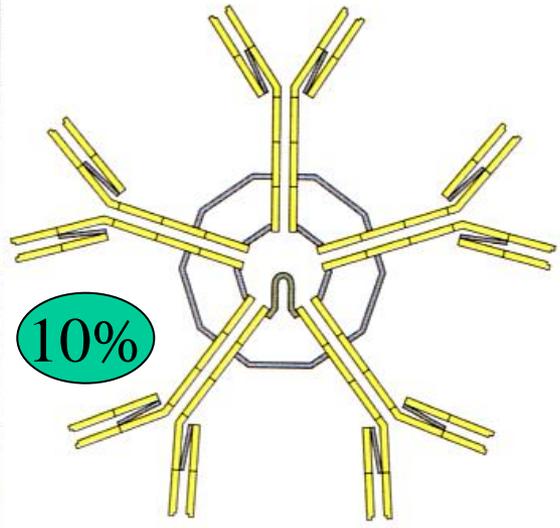
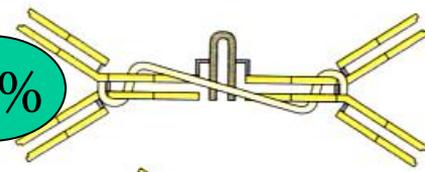
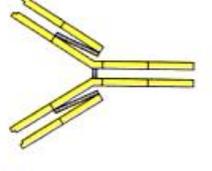
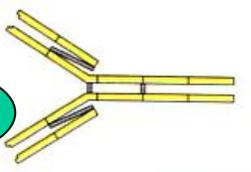
Aktiviert Komplement: IgM, IgG

Durchquert Placenta: IgG

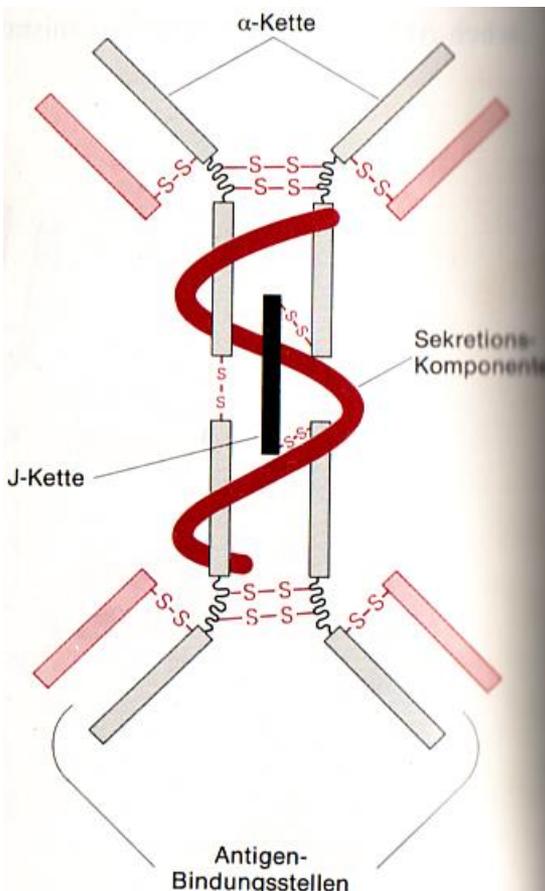
Bindet an Makrophagen, Neutrophile: IgG

Bindet an Mastzellen, Basophile: IgE

Findet sich in Körpersekreten: IgA

Klasse	Grundstruktur	Hauptfunktionen
IgG	 <p>75%</p>	schützt den Extravaskulärraum vor Mikroorganismen und deren Toxinen
IgM	 <p>10%</p>	wirksame erste Abwehrlinie gegen Mikroorganismen im zirkulierenden Blut
IgA	 <p>15%</p>	schützt Schleimhautoberflächen
IgD	 <p><1%</p>	beeinflusst Lymphozytenfunktionen
IgE	 <p><1%</p>	schützt gegen Darmparasiten; verantwortlich für viele allergische Symptome

Imunglobulin A (IgA)



Rezeptor-vermittelte Transcytose

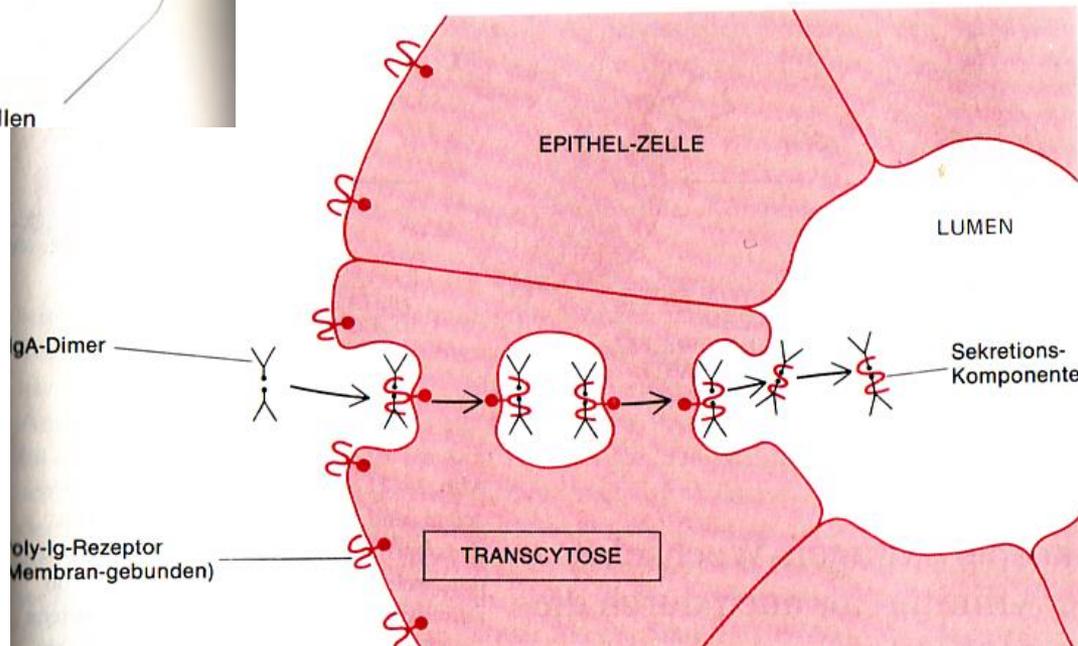


Abb. 18–20 Der Mechanismus des Transports von dimeren IgA-Molekülen durch eine Epithel-Zelle. Er stellt ein weiteres gute Beispiel für den Vorgang der Transcytose (s. Abschn. 6.5.11) dar. IgA wird von speziellen Transmembran-Fc-Rezeptoren (der Poly-Ig-Rezeptoren) auf der dem Lumen abgewandten Oberfläche der Epithel-Zelle gebunden. Die Rezeptor-IgA-Komplexe werden durch Rezeptor-vermittelte Endocytose (s. Abschn. 6.5.7) in die Zelle aufgenommen und – in Vesikeln verpackt – durch das Cytoplasma der Zelle transportiert. Durch Exocytose erscheinen die Komplexe schließlich auf der anderen Seite der (polaren, s. Abschn. 6.4.11) Zelle. Hier wird der Transmembran-Teil des Fc-Rezeptors abgeschnitten und der Komplex aus IgA-Dimer und Sekretions-Komponente ins Lumen abgegeben.

Folgereaktionen nach AG-AK-Bindung

- Die Bindung AG-AK über die variable Region kann z.B. Toxine neutralisieren, das Substrat wird aber primär nicht geschädigt!
- Die finale Zerstörung, Wegschaffung benötigt die Hilfe anderer Immunzellen
- Fc-Teil des AK bindet auf Fc-Rezeptoren verschiedener Zellen (Makrophagen, Mastzellen, Granulozyten, Komplement etc.)

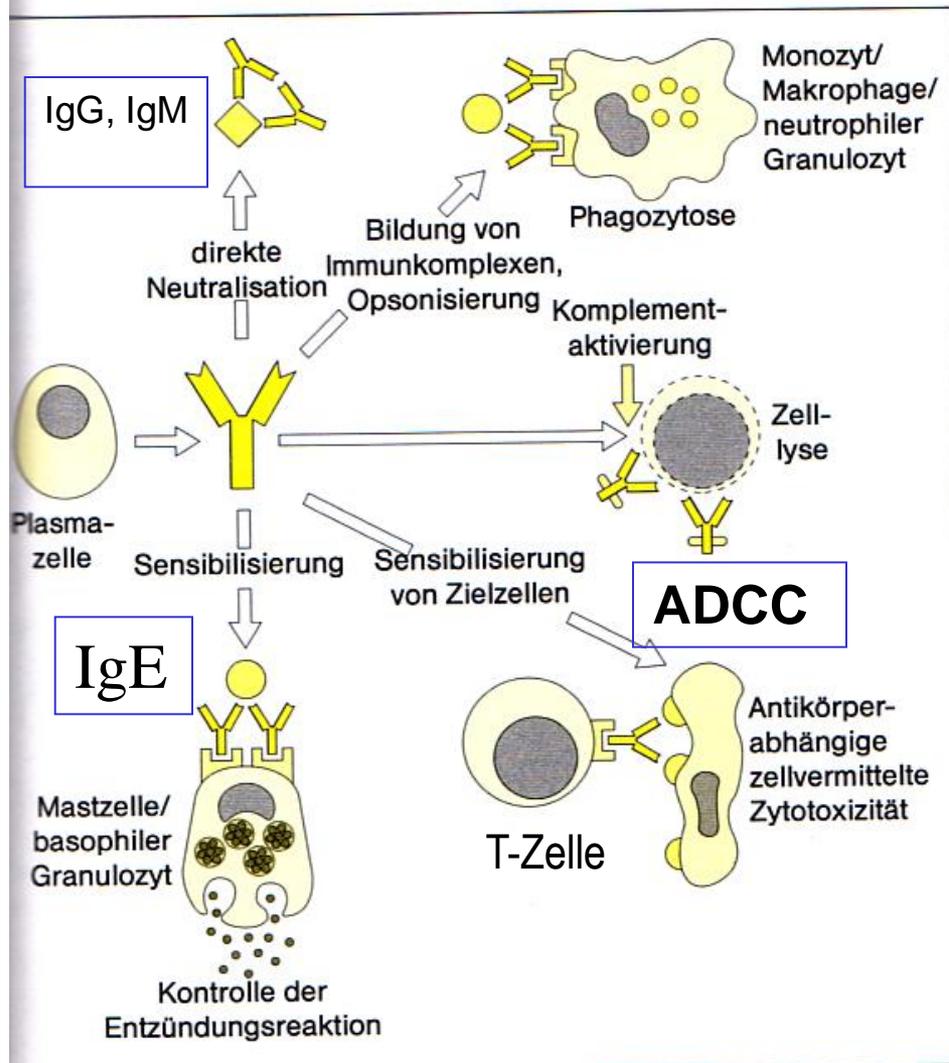


Abb. 33: Die verschiedenen Rollen der Antikörper. Die variablen Anteile des Antikörpers binden das Antigen, und vom Moment der Komplexbildung an kommen Effektorfunktionen ins Spiel. Diese Funktionen sind abhängig von Stellen des konstanten oder Fc-Anteils des Moleküls, die entweder mit verschiedenen Fc-Rezeptoren oder mit Komponenten des Komplementsystems reagieren. Immunglobulinklassen werden durch Eigenschaften der H-Ketten bestimmt, die ihre individuellen Fc-Strukturen aufweisen. Nach der Antigenbindung unterscheiden sich die Funktionen verschiedener Ig-Klassen aufgrund der unterschiedlichen H-Ketten.

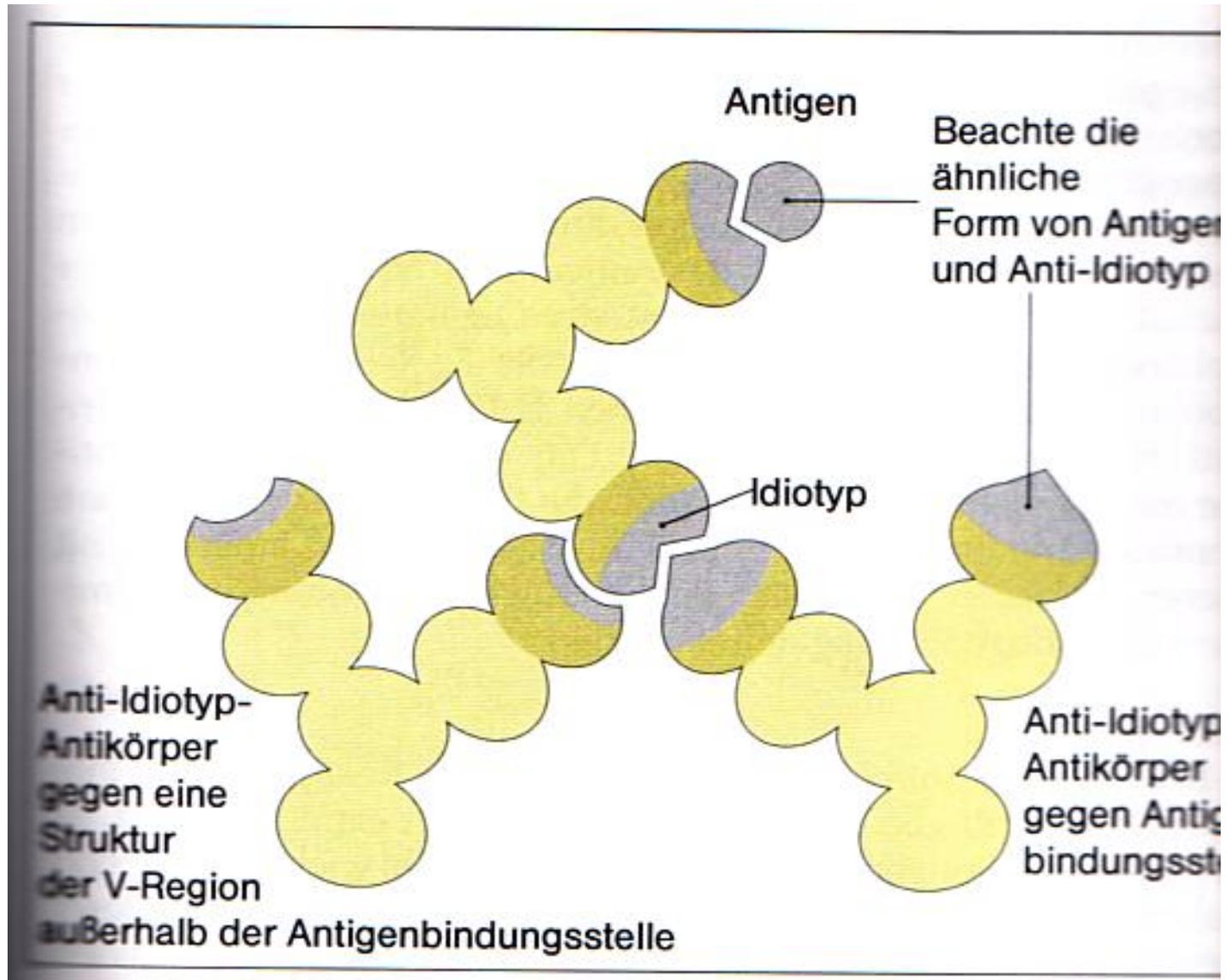
Antikörper-Idiotypen

- Wenige B-Zellen bilden AK, die gegen die AG-Bindungsstelle anderer AK gerichtet sind: **Anti-Idiotyp-Antikörper**
- Dieser Anti-Idiotyp-Antikörper reagiert mit dem **Idiotyp** (= AK), stellt aber funktionell ein Abbild des Antigens dar
- Sinn: Anti-Idiotyp-AK hindert kompetitiv das AG an der Bindung ⇒ Regulation von Lymphozytenaktivität

Technische Nutzbarkeit:

- Immunisierung eines Tieres mit Anti-Idiotyp-Antikörper ⇒ Produktion von AK, die die gleiche Spezifität aufweisen wie Idiotyp-AK ⇒ dieser Idiotyp reagiert aber wiederum mit dem AG
- Ausnutzung, wenn eine direkte Immunisierung mit hochtoxischen oder nicht herstellbaren AG nicht möglich ist; z.B. virale Schutzimpfung

Idio-Typ und Anti-Idio-Typ



Kapitel VII

Monoklonale Antikörper (MAB)

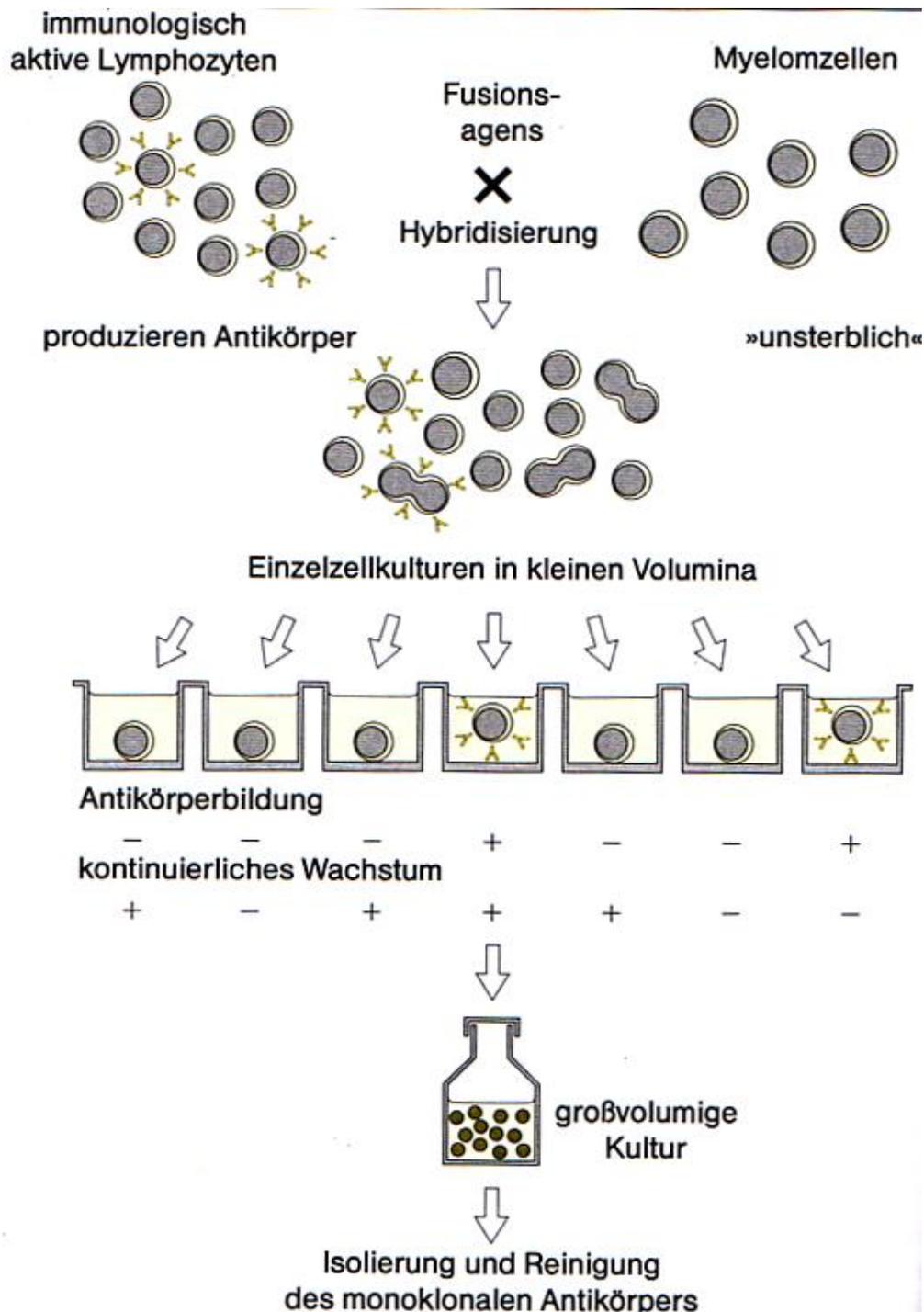
Monoklonale Antikörper (MAB)

- Jeder Plasmazell-Klon produziert nur ein AK, gerichtet gegen ein Epitop \Rightarrow da aber die meisten AG mehrere Epitope aufweisen bilden sich nach Stimulation meist AK-Gemische (**polyklonale AK**)
- AK aus nur einem Zellklon: **monoklonale AK**
- Monoklonale AK: Diagnostik, Therapie

Herstellung von MAB

- Durch Aufreinigung polyklonaler Gemische: unwirtschaftlich
- Hybridomtechnik (biotechnische Methode, 1973, Köhler und Milstein, Nobelpreis)
- Phagendisplay (gentechnische Methode)

Hybridomtechnik I



Hybridomtechnik II

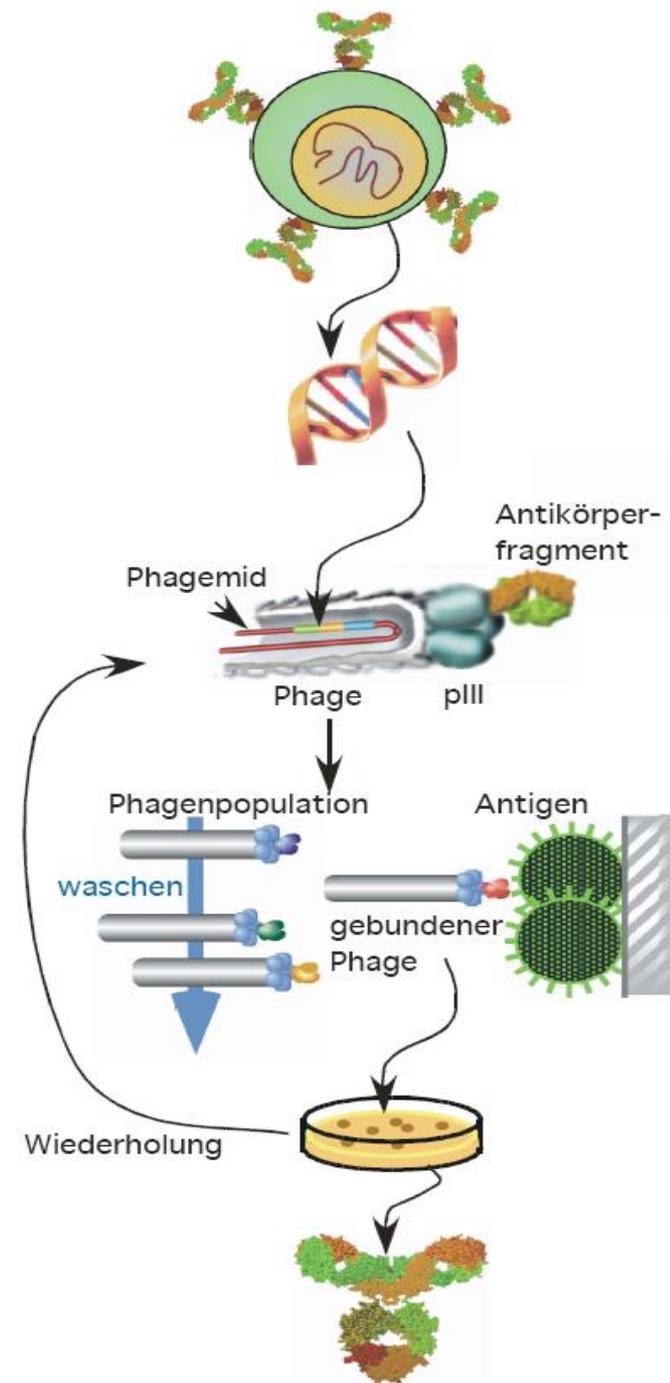
- Immunisierung Tier mit AG, solange bis der benötigte AK-Titer erreicht ist
- Präparation der Milz zu intakter Zellsuspension
- Coinkubation mit Fusionsagens (Polyethylenglycol, Ficoll) und immortalisierten Myelomzellen (Tumorzellen, abgeleitet von B-LC, aber ohne AK-Produktion; Verwendung einer bestimmten Myelomlinie, die auf Grund eines genetischen Defektes keine Purine (Guanosin, Adenosin) synthetisieren kann ⇒ Selektionsmarker
- Fusion Plasmazelle mit Myelomzelle
- Inkubation (ca. 14 Tage) in Purin-freiem Medium ⇒ nur Hybridome können sich vermehren ⇒ Aufteilung der wachsenden (polyvalenten) Hybridomzellen in Mikrotiterplatten ⇒ Kultivierung in normalem Vollmedium
- Identifizierung der Hybridomzellen, die AK bilden (ELISA) ⇒
- In jedem AK-positiven Well können aber auch mehrere unterschiedliche Hybridomzellen vorliegen
- Verdünnung des Well-Inhaltes so stark, dass bei weiterem Aussähen pro well nur eine Zelle vorliegt ⇒ Inkubation ⇒ Identifizierung der AK-Produktion ⇒ Identifizierung, ob der AK auch gegen das gewünschte Epitop gerichtet ist
- ⇒ unbegrenzte Vermehrung, Einfrierkultur, industrielle Fermenterproduktion (50 L-Fermenter ⇒ 20 g AK in 3 Wochen)

Phagendisplay

- In vitro Methode zur Selektion rekombinanter Antikörper
- In vitro Selektion ermöglicht Gewinnung spezifischer Antikörper außerhalb und unabhängig von einem lebenden Immunsystem
- Zur Herstellung humaner MABs
- Ermöglicht Gewinnung einer Vielfalt an Antikörpern
- auch gegen Antigene mit denen eine Immunisierung nicht möglich ist (z.B. toxische Substanzen)

Phagendisplay

1. Isolierung der mRNA aller Gensegmente, die für AK codieren aus Milz- oder B-Zellen
2. Umschreibung in cDNA
3. Vervielfältigung per PCR
4. Fusionierung mit einem viralen Phagengen, welches dafür sorgt, dass bei späterer Expression der AK auf der Membranaussenseite des Viren präsentiert wird (Fusionsprotein)
5. Transformation in Bakterien
- 6. Phagendisplay-Bibliothek
7. Biopanning



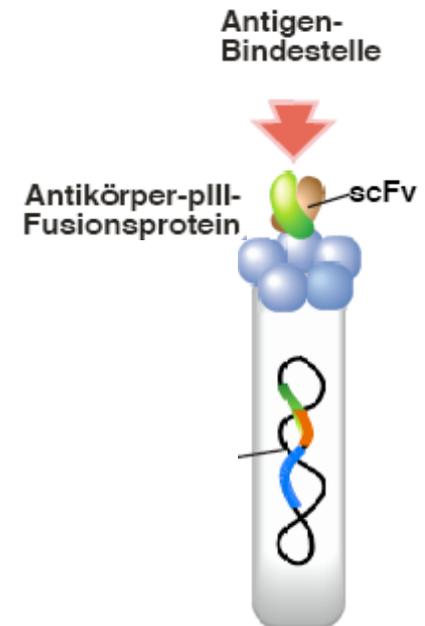
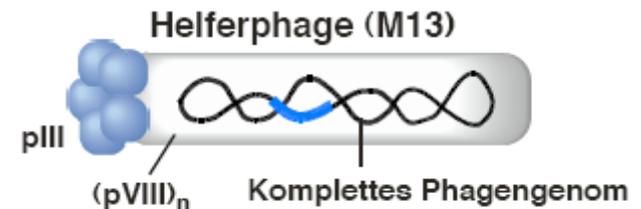
Phagendisplay

Zu 4. Fusionierung mit Gen des Phagen

- Oberflächen-Hüllprotein pIII
- Filamentöser Phage M13

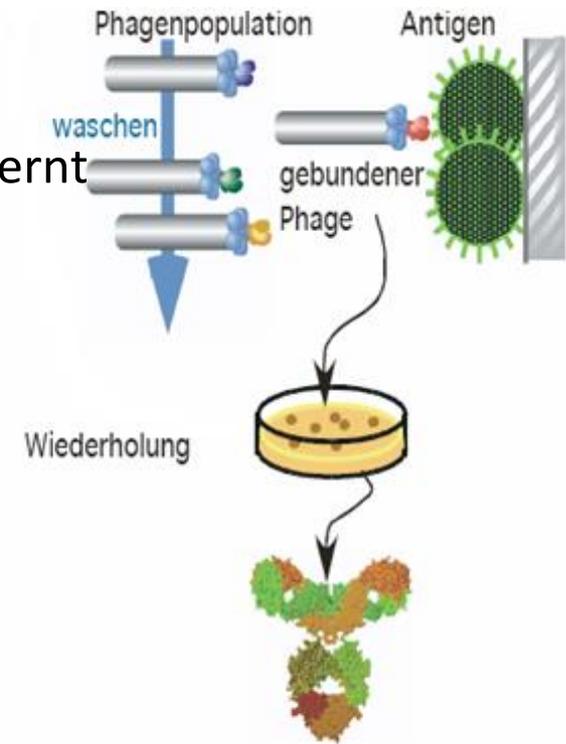
Zu 5. Transformierung in Bakterien als Wirt

- E. coli
- Vermehrung der Phagen
- Antikörper-Fusionsprotein wird exprimiert und an der Oberfläche exponiert
- Freisetzung der Phagen aus Bakterienzelle
- Sammlung: **Phagendisplay-Bibliothek**



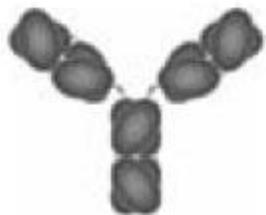
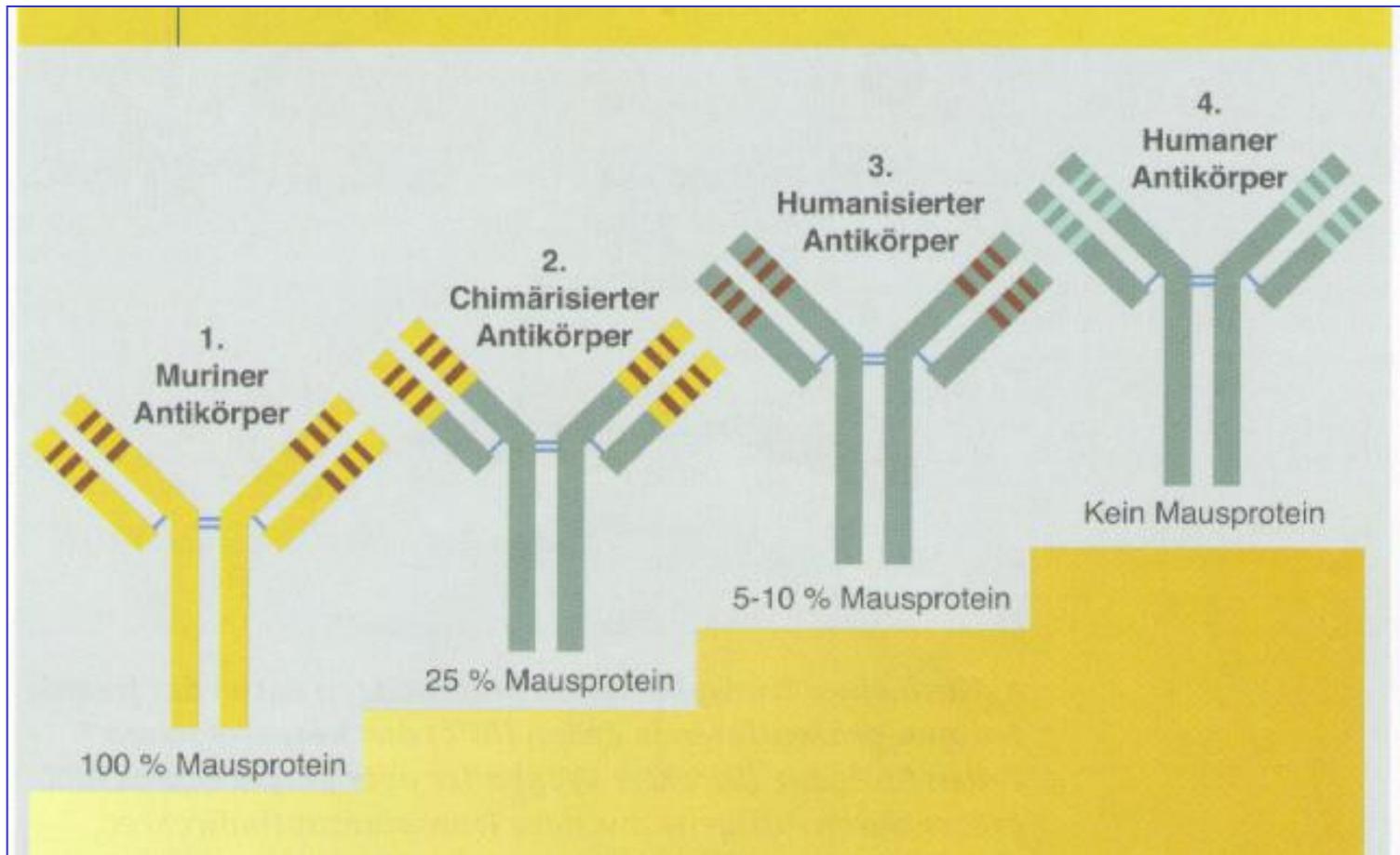
Zu 6. Biopanning (Affinitätschromatographie)

- Nicht interagierende Phagen durch Waschen entfernt
- Gebundene Phagen werden isoliert, Genom vermehrt und Selektion wiederholt



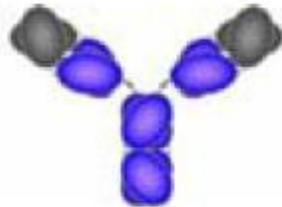
Rekombinante Antikörper

- MAB nach dem Hybridomverfahren sind Maus-Proteine \Rightarrow Gefahr der unerwünschten Immunreaktion, Inaktivierung der AK.
- Ausweg: **rekombinante AK** durch gentechnischen Austausch grösserer Anteil der murinen (von Maus) Antikörperteile gegen humane Anteile:
 - **Chimäre**, rekombinate AK (**-ximab**): humaner Proteinanteil nur im Bereich der F_c -Region, F_{ab} bleibt murin
 - **Humanisierte** AK (**-umab**): murine Anteile nur noch im Bereich der hypervariablen Regionen
- Grundlage: F_c und V-Regionen werden separat von unterschiedlichen Gensegmenten kodiert
- \Rightarrow isolierte Gene der V-Region der Maus werden mit Genen der humanen C-Region kombiniert \Rightarrow chimärer AK



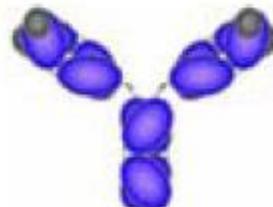
Murin
100% Mausprotein

-omab



Chimär
33% Mausprotein

-ximab



„Humanisiert“
10% Mausprotein

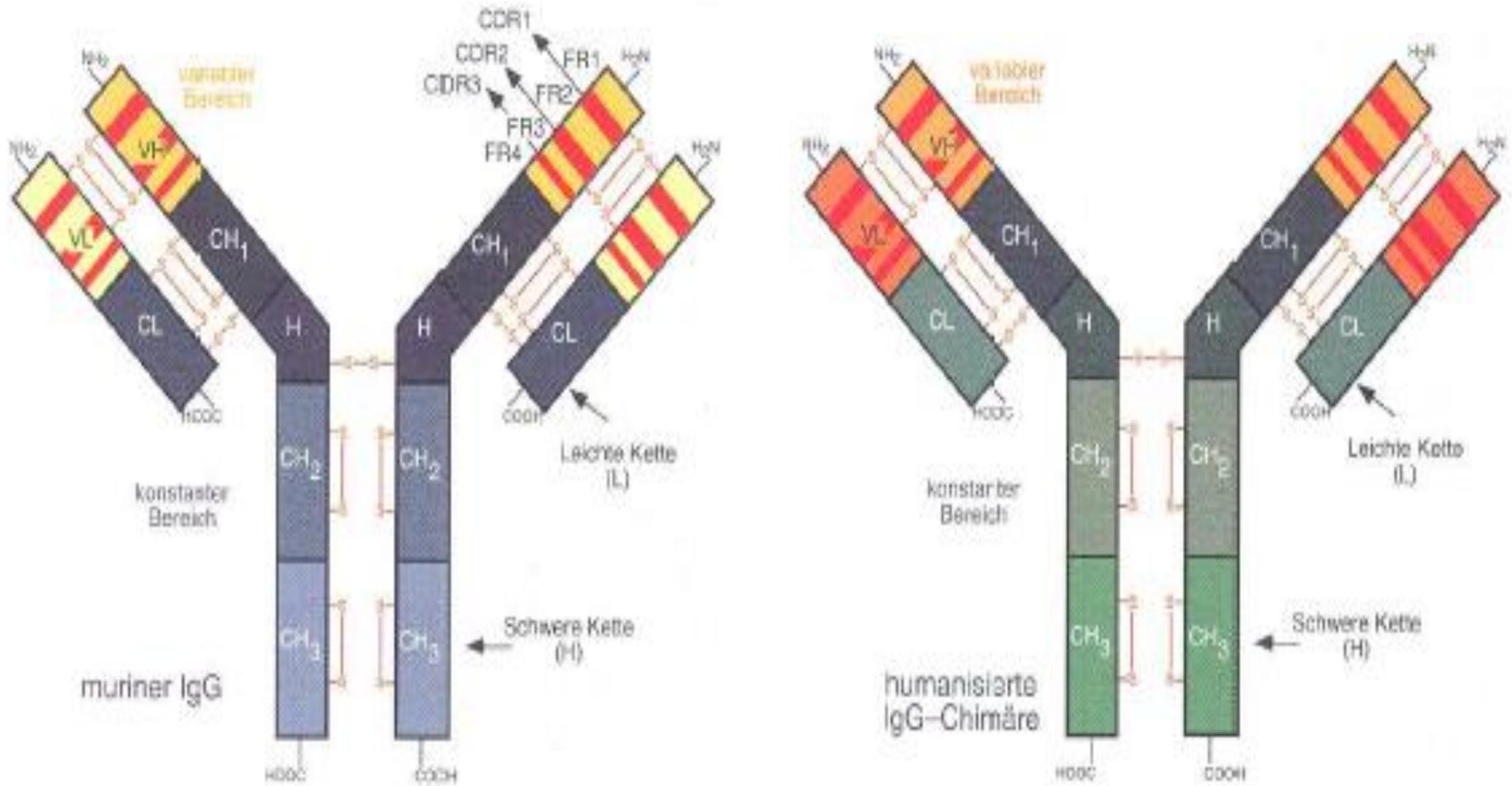
-zumab



HuMAb Antikörper
100% Human

-umab

Humanisierung von Antikörpern



Rekombinante Antikörper II

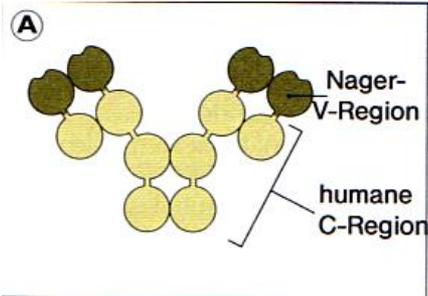
- Weiterentwicklung: das Gen für die Fc-Region kann so ausgewählt werden, dass eine gewünschte Effektorfunktion induziert wird

Beispiele:

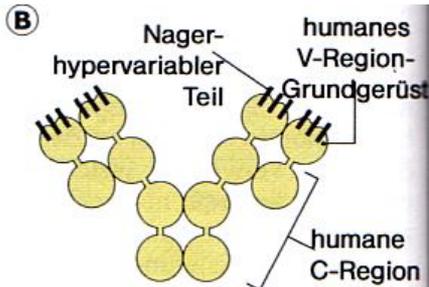
- AK soll lytisch, cytotoxisch wirken: Verwendung von Fc-Region-spezifischen Genen mit Information für komplementfixierende IgG1 oder IgG3-Subklassen
- AK soll diagnostisch verwendet werden, um z.B. Geschwulste oder Gefäßverschlüsse bildgebend erkennen zu können: Verwendung von C-Region-spezifischen Genen ohne cytophile IgG4-Klasse: kaum Komplementaktivierung, nur schwache Bindung an den Fc-Rezeptor auf Zelloberfläche...

Rekombinante Antikörper III

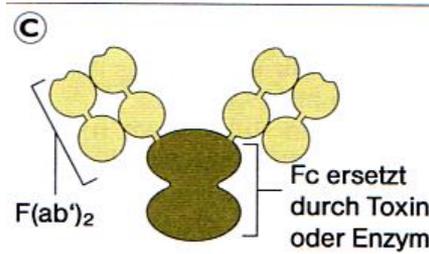
Beispiele für rekombinante AK



Chimären-AK



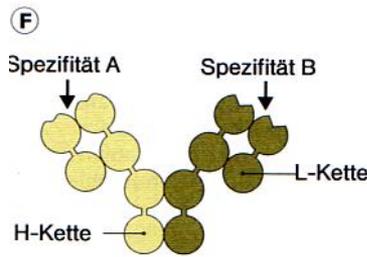
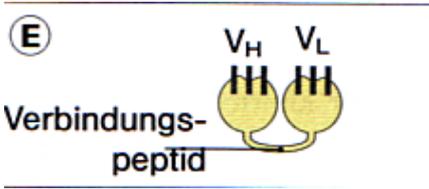
Humanisierter AK, Spezifität des ursprünglichen Nager-AK



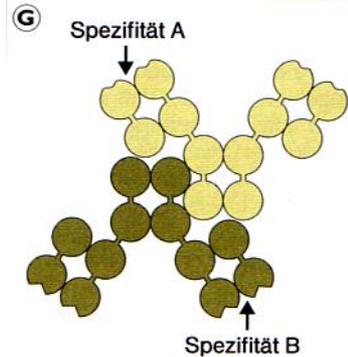
Chimäre aus Fab und Toxin/Enzym-Fragmenten



Peptid aus einzelner AK-Domäne



Einzelketten-Fv-Molekül, aus den verbundenen V-Domänen einer H- und L-Kette



Monoklonale Antikörper gegen Krebs

Rituximab, MabThera®

100/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusion

Immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal IDEC-C2BB- γ 1-chain antihuman antigen CD20) disulfide with human-mouse monoclonal IDEC-C2B8 κ chain, dimer

Chimärer MAB gegen CD-20 Antigen ausdifferenzierter B-Zellen

- CD-20 AG ist auf fast allen malignen Non-Hodgkin-Lymphomen expremiert; Zellen, die Rituximab binden, werden durch das Immunsystem eliminiert
- Indikation: Behandlung von Lymphomen nach Versagen klassischer Therapieansätze
- NW: auch Elimination gesunder B-Zellen, die aber relativ schnell wieder nachgebildet werden; sehr hohe NW-Rate

Monoklonale Antikörper gegen Krebs

Alemtuzumab, MabCampath®

Genetically engineered human – immunoglobulin G1 kappa (human rat monoclonal IgG1 κ anti-human antigen CD 52)

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Humanisierter MAB gegen CD-52 Oberflächenrezeptor auf Lymphocyten und Monocyten; CD 52 nur auf diesen Zellen vorhanden, nicht auf anderen Blutzellen; nach Bindung des MAB werden die entsprechenden Zellen durch AK-vermittelte- und Komplement-vermittelte Lyse zerstört. Leukämie: unkontrollierte Proliferation von Leukocyten, unspezifische Zerstörung aller Leukozyten

Gentechnisch veränderter Ratten-AK, Expression aus CHO-Zellen

Indikation: Therapie der chronisch-lymphatischen B-Zell-Leukämie, die mit Alkylantien u.a. nicht beherschar ist.

Prämedication mit Antihistaminikum, Analgetikum; antibiotische Begleittherapie, Kontrazeption

Monoklonale Antikörper gegen Transplantatabstossung

Basiliximab, Simulect® (monoclonaler, chimärer AK Maus/Mensch IgG κ)

Daclizumab, Zenepax® (Immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal clone 1H4 γ -chain anti-human interleukin-2 receptor), disulfide with human-mouse monoclonal clone 1H4 light chain, dimer)

- Basiliximab: chimärer MAB
- Daclizumab: humanisierter MAB
- Gerichtet gegen die α -Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors (CD25) auf cytotoxischen T-Zellen; Indikation: Verhinderung akuter Transplantatabstossungen
- Transplantation \Rightarrow Aktivierung von T-Zellen gegen körperfremde AG \Rightarrow Proliferationsinduktor für solche aktivierte T-Zellen ist IL-2
- Ruhende, nicht aktivierte T-Zellen exprimieren aber auf ihrer Oberfläche nur IL-2 Unterrezeptoren des Typus β und γ ; aktivierte T-Zellen exprimieren aber den Subrezeptor α für IL-2
- Basiliximab, Daclizumab \Rightarrow verhindern die Proliferation und Entwicklung aktivierter T-Zellen; Immunsuppression in Kombination mit Ciclosporin und Glucocorticoiden

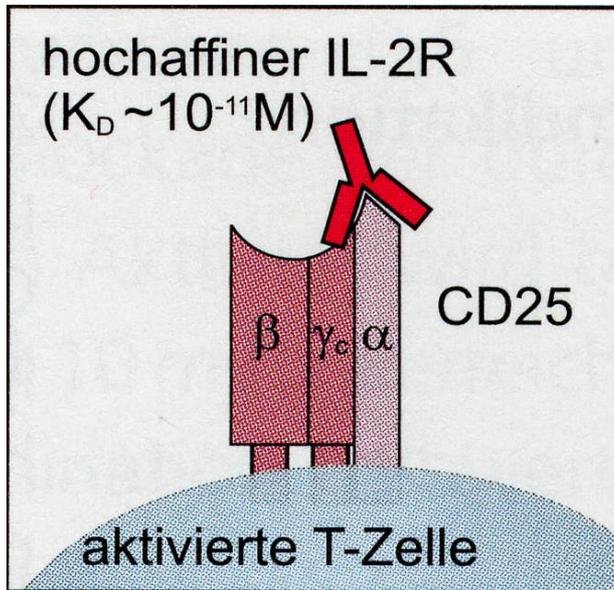
Basiliximab Wirkmechanismus

β - und γ -Kette des Rezeptors ist auf der Oberfläche von allen T-Zellen konstitutiv vorhanden

α -Kette wird erst bei Aktivierung einer T-Zelle durch Antigenstimulation exprimiert

IL-2-Rezeptor ist erst nach dieser Expression komplett und bindet mit hoher Affinität IL-2

IL-2 ist entscheidender Signalgeber für T-Zell-Proliferation und bindet spezifisch an die α -Untereinheit (= CD25-Antigen)



CD25 = α -Untereinheit des IL-2-Rezeptors

CD122 = β -Untereinheit des IL-2-Rezeptors

CD132 = γ -Untereinheit des IL-2-Rezeptors

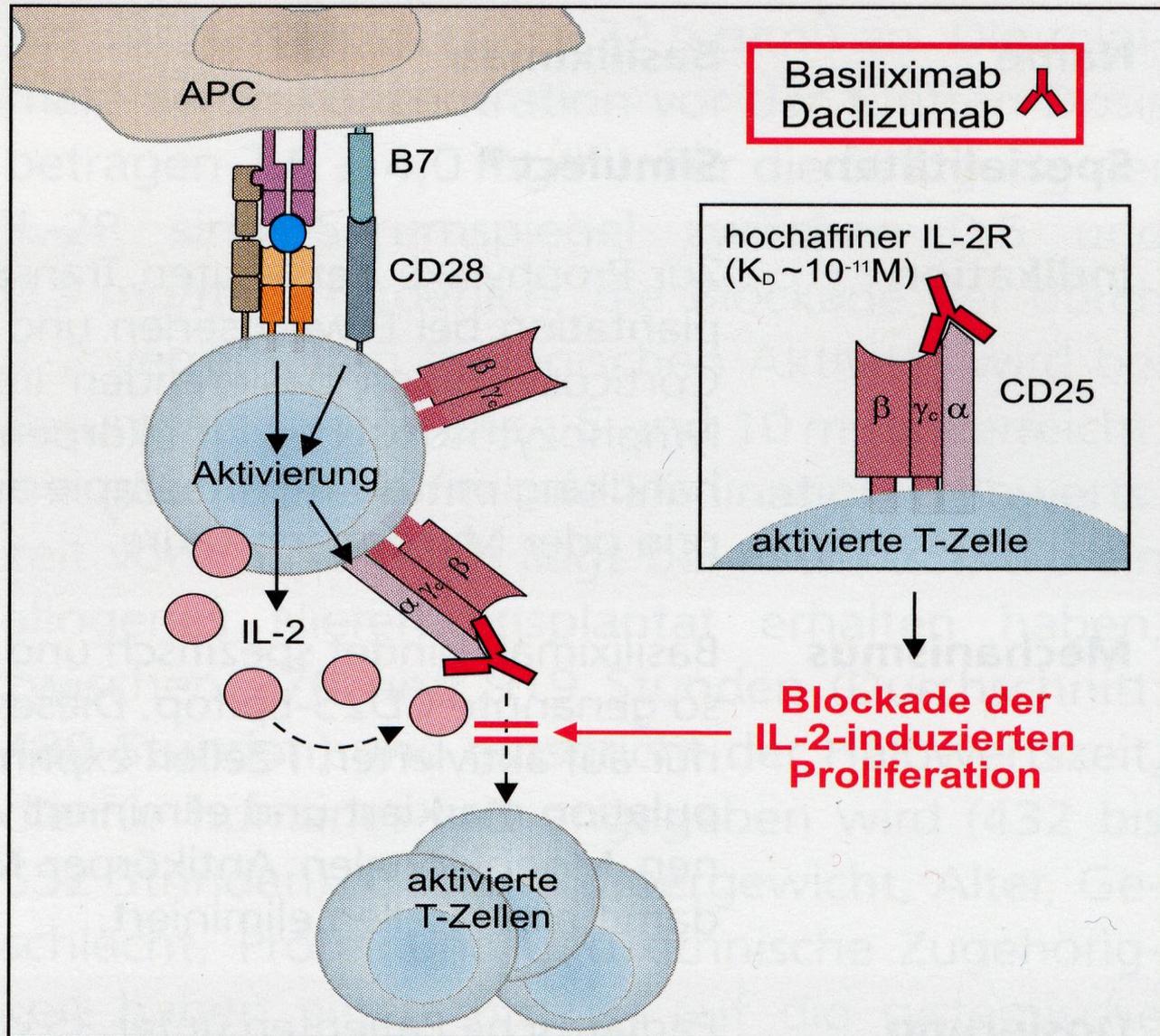


Abb. II.6.4: Wirkmechanismus von Basiliximab und Daclizumab.



Zytokin	Produktionsort	Hauptwirkung
Lymphozytenaktivierung		
IL-1 α , IL-1 β	Verschiedene Zelltypen	Initiale T-Zellaktivierung, Makrophagenaktivierung
IL-2	Aktivierte T-Zellen	T-Zellproliferation
IFN- γ	Aktivierte T _H 1 Zellen, NK-Zellen	Makrophagenaktivierung, gesteigerte Expression von MHC-Klasse II-Molekülen
IL-4	Aktivierte T _H 2 Zellen, Mastzellen	B-Zellaktivierung, IgE-«switch»
CD40-Ligand	T-Zellen, Mastzellen	B-Zellaktivierung, Ig-Klassen-«switch»
IL-10	Aktivierte T _H 2 Zellen	Funktionshemmung von T _H 1 Zellen und Makrophagen
TGF- β	Makrophagen, T-Zellen, Chondrozyten	Hemmung von Zellproliferation und Entzündungsreaktion
Lokale Entzündungsreaktion		
IL-5	T _H 2-Zellen, Mastzellen	Proliferation und Differenzierung von eosinophilen Granulozyten, B-Zellen
IL-6	T _H 2 Zellen, Makrophagen	Proliferation und Differenzierung von T- und B-Zellen
IL-8	Makrophagen, andere Zellen	Chemotaktisch für T-Zellen und neutrophile Granulozyten
IL-9	T-Zellen	Steigerung der Mastzellaktivität
IL-12	B-Zellen, Makrophagen	NK-Zellaktivierung, Differenzierung von T _H 0 zu «T _H 1-ähnlichen» Zellen
IL-13	T-Zellen	B-Zellproliferation und -differenzierung, Bildung entzündlich wirkender Zytokine in Makrophagen gehemmt
IFN- α , IFN- β	Leukozyten, Fibroblasten	Antiviraler Effekt, gesteigerte Expression von MHC-Klasse I-Molekülen
TNF- α	Makrophagen, NK-Zellen	Lokale Entzündung, Aktivierung von Endothelzellen
TNF- β	T- und B-Zellen	Zytotoxizität, Aktivierung von Endothelzellen
RANTES	T-Zellen, Thrombozyten	Chemotaktisch für Monozyten, T-Zellen und eosinophile Granulozyten
Systemische und Knochenmark-spezifische Effekte		
IL-1 α , IL-1 β	Verschiedene Zelltypen	Fieber, Wachstumsfaktor für hämopoetische Vorläuferzellen
c-kit-Ligand	Stromazellen des Knochenmarks	Aktivierung pluripotenter Stammzellen
IL-3 («multi-CSF»)	T-Zellen, Thymusepithelzellen	Wachstumsfaktor für hämopoetische Vorläuferzellen
IL-6	T _H 2 Zellen, Makrophagen	Freisetzung von Akutphasenproteinen
Epo	Niere	Stimuliert Erythrozytenvorläufer
GM-CSF	Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten	Stimuliert Proliferation und Differenzierung der Myelomonozyten-Linie
G-CSF	Makrophagen, Endothelzellen, Fibroblasten	Differenzierung neutrophiler Granulozyten

Monoklonale Antikörper gegen Transplantatabstossung

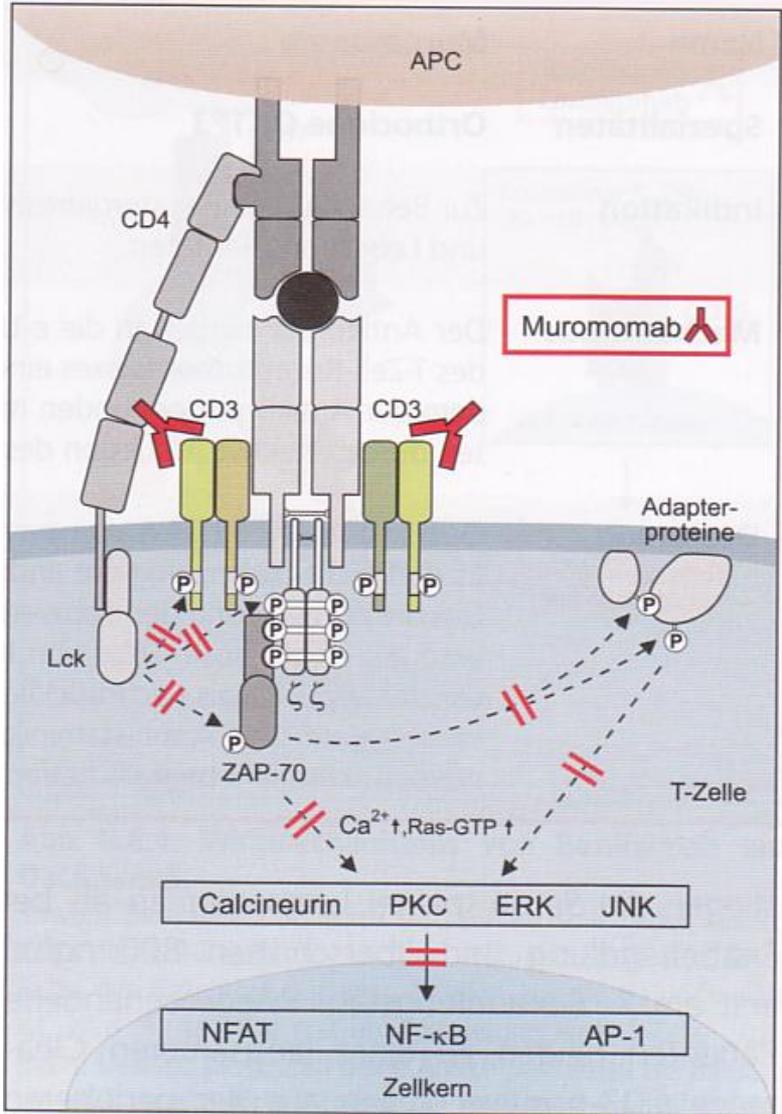
Muromomab-CD3, Orthoclone®OKT Injektionslösung

Biochemisch gereinigtes IgG mit einer schweren Kette von ca. 50.000 Da und einer leichten Kette mit ca. 25 000 Da, in Hybridomtechnik aus Maus

Komplett muriner, monoklonaler AK, gerichtet gegen CD3-AG auf humanen T-Zellen;

Indikation: Immunsuppression bei Organtransplantation

CD3: zuständig für Signalweiterleitung via Transduktionskaskade ins Zellinnere; Hemmung blockiert somit die T-Zell-Aktivierung ⇒ keine cytotoxische Angriffe



Muromomab inaktiviert CD-3:
 die komplette AG-Erkennung wird unterbunden

Nachteil: alle T-LC werden gehemmt; Nachteil zu
 Basiliximab (inaktiviert nur aktivierte T-LC)

Abb. II.6.3: Wirkmechanismus von Muromomab.

Muromomab ist ein muriner monoklonaler IgG2a-Antikörper, der gegen die ε-Kette des CD3-Corezeptorproteins gerichtet ist. Bindet der Antikörper an sein Antigen, funktioniert die Antigenerkennung über den TCR nicht mehr und die intrazelluläre Signaltransduktionskaskade wird blockiert. Stattdessen werden alle T-Zellen gleichsam markiert und abgetötet.

Monoklonale Antikörper gegen Transplantatabstossung

Visilizumab, Nuvion® Injektionslösung

- Anti-CD3-Antikörper
- wie Muromomab, aber humanisierter AK
- Indikation: Verhinderung Transplantatabstossung, Prüfung auf Colitis ulcerosa

Monoklonale Antikörper zur Thrombosehemmung

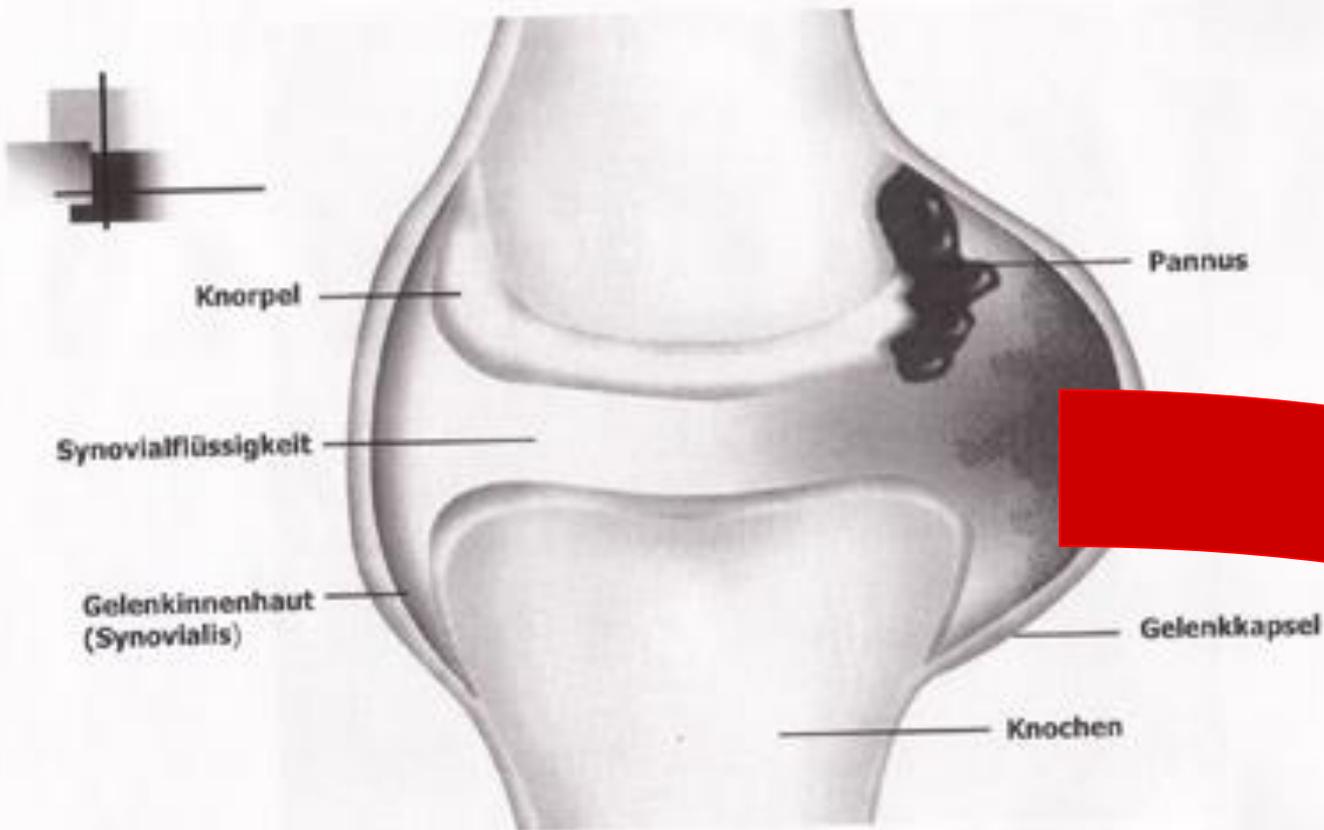
Abciximab, ReoPro® Infusionslösungskonzentrat

Immunoglobulin G1, (anti human integrin α IIb β 3) fab fragment (human-mouse monoclonal c7E3 clone p7E3VHhC γ 1 γ -chain) disulfide with human-mouse monoclonal c7E3 clone p7E3VkhC κ -chain

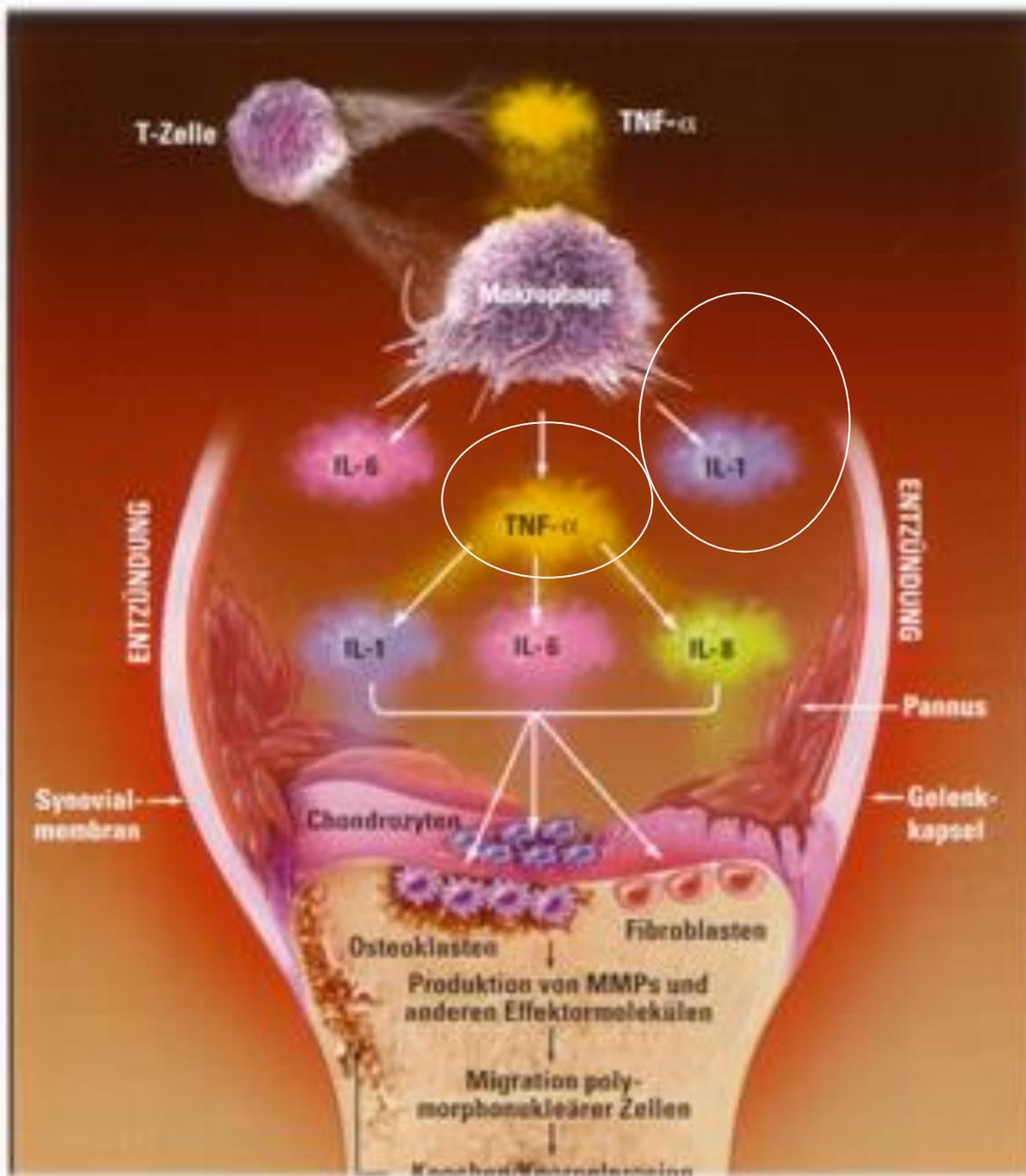
- Fab-Fragment eines chimären MAB
- Gerichtet gegen den Glycoproteinrezeptor GPIIb/IIIa auf der Oberfläche von Thrombocyten. Natürlicher Ligand ist u.a. Fibrinogen. Blockade des Rezeptors verhindert die Thrombocytenaggregation
- Indikation: Thromboseprohylaxe bei Koronarangioplastie (akuter Eingriff)

Rheumatoide Arthritis: Therapie mit Biologicals





Entzündung \Rightarrow Makrophagen \Rightarrow $\text{TNF}\alpha$
und Interleukin 1 \Rightarrow verstärkende
inflammatorische Cytokine (IL) \Rightarrow
Entzündungsverstärkung



Monoklonale Antikörper bei entzündlichen Erkrankungen

Infliximab, Remicade® (Immunoglobulin G1 (human-mouse monoclonal cA2 heavy chain anti-human tumor necrosis factor), disulfide with human monoclonal cA2 light chain)

Adalimumab, Humira® Fertigspritze (Immunoglobulin G1 (human monoclonal D2E7 heavy chain anti-human tumor necrosis factor), disulfide with human monoclonal D2E7 κ -chain)

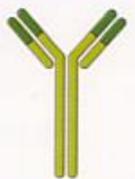
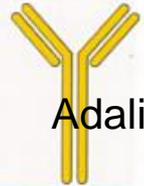
- Infliximab: chimärer MAB
- Gerichtet gegen TNF- α , Bindung und Inaktivierung; bei Interaktion mit zellgebundenem TNF- α (Tumorzelle) Induktion der Komplement-vermittelten Lyse
- $t_{1/2}$: 9,5 Tage
- TNF- α : inflammatorisches Cytokin, Induktion proinflammatorischer Cytokine, Stimulation der Migration von Leukozyten, Aktivierung von Leukozyten, Induktion von Akut-Phase-Proteinen
- Indikation: Behandlung schwerer chronischer entzündlicher Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis etc.)
- Ähnlich Adalimumab: komplett humanisierter MAB \Rightarrow geringeres immunologisches Potential, gerichtet gegen TNF- α , keine Kreuzreaktionen mit anderen TNF-Proteinen, bessere Verträglichkeit

Monoklonale Antikörperkonjugate, Antirheumatikum, selektives Immunsuppressivum

Etanercept, Enbrel® Pulver und Lsgmittel zur Herstellung Injektionslg.
Dimeres Protein aus humanem Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor und humanem IgG1

- Rekombinantes Hybridmolekül: an 2 schwere Ketten des humanen IgG werden 2 Peptide angekoppelt, die der extracellulären Domäne des TNF- α -Rezeptors entsprechen.
- Das Molekül wird über eine cDNA hergestellt, die die Gensequenz für den TNF-Rezeptor und (!) des IgG enthält
- Expression aus CHO-Zellen
- Etanercept bindet freies TNF- α , damit reduzierter TNF-Gehalt, verminderte inflammatorische Aktivität
- Spezifität nur über den Rezeptoranteil, der IgG-Anteil hat keine biologische Funktion, aber erhöht die Stabilität des Moleküls
- Therapie der rheumatoiden Arthritis
- $t_{1/2}$ 100-150 Std.

Rekombinante Proteine und Antikörper zur Behandlung rheumatoider Arthritis

Rekombinanter IL-1-Rezeptor-Antagonist	Chimärer monoklonaler Anti-TNF- α -Antikörper	Lösliches TNF-Rezeptor-Konstrukt	Humaner monoklonaler Anti-TNF- α -Antikörper
<p>Anakinra unterscheidet sich vom nativen IL1-Ra durch Addition eines Methioninrests am N-terminalen Ende</p>	<p>Infliximab</p> 	<p>Etanercept</p> 	<p>HUMIRA</p> 
<ul style="list-style-type: none"> ■ Halbwertszeit 4–6 Stunden²³ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 25% murin, ~75% human ■ variable Region eines monoklonalen Maus-Antikörpers gebunden an die konstante Region eines humanen IgG ■ Halbwertszeit 8–10 Tage²⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100% humane Peptidsequenz, aber artifizielle Konstruktion ■ Fusionsprotein aus zwei rekombinanten löslichen p75-Rezeptoren und dem Fc-Fragment des humanen IgG1 ■ Halbwertszeit 3,0–5,5 Tage²⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 100% humane Peptidsequenz und Struktur ■ vollständiges humanes IgG1 ■ Halbwertszeit ca. 14 Tage¹

Adalimumab

rekombinantes Protein, fMet

AK

rekombinantes Fusionsprotein

AK

Rekombinante Proteine zur Beeinflussung der Blutgerinnung		
Eptacog alfa	Novoseven®	Koagulans; humaner Blutgerinnungsaktor VIIa, gentechnisch aus BHK-Zellen; bei Bluterkrankheit.
Moroctocog alfa	ReFacto®	Koagulans; humaner Blutgerinnungsaktor VIII; gentechnisch aus CHO oder BHK-Zellen; bei Bluterkrankheit.
Nonacog alfa	Benefix®	Koagulans; humaner Blutgerinnungsfaktor IX, gentechnisch aus Säugerzellen; bei Bluterkrankheit.
Octocog alfa	Advate®, Kogenate®	Koagulans; humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, gentechnisch aus Säugerzelle BHC; bei Bluterkrankheit.
Desirudin	Revasc®	Antikoagulans, Antithrombotikum. Gentechnisches Analogon von Hirudin, einem Hemmstoff der Gerinnung aus Blutegelsekret. Desirudin ist ein rekombinanter Nachbau eines Hirudinpetides aus <i>S. cerevisiae</i> , das an einer Position nicht sulfatiert ist. Nicht in D.
Lepirudin	Refludan®	Antikoagulans, Antithrombotikum. Siehe Desirudin, aber zusätzlich mit einer geänderten AS.
Drotrecognin alpha	Xigris®	Humaner Blutgerinnungsfaktor XIV; akute Sepsis, Verhinderung unkontrollierter Blutgerinnung bei Sepsis, induziert durch pathogene Keime über eine Aktivierung körpereigener gerinnungsaktivierender Mediatoren. Drotrecognin ist ein gentechnisches Analogon des körpereigenen Protein C, das antithrombotisch und profibrinolytisch wirkt.
Alteplase	Actilyse®	Fibrinolytikum, akuter Infarkt; rekombinantes Analogon (aus CHO-Zellen, glycosiliert) des Gewebefibrinolytikers t-PA, der wiederum Plasmin aus Plasminogen aktiviert, das wiederum Fibrinaggregate (z.B. in Gerinnsel, Thromben) depolymerisiert und löst.
Retepase	Rapilysin®	Fibrinolytikum, akuter Infarkt; wie Alteplase, aber nur Nachbau eines Proteinteils von t-PA, aus <i>E. coli</i> , nicht glycosidiert. Höhere Stabilität und Aktivität als Alteplase.
Tenecteplase	Metalyse®	Fibrinolytikum, akuter Infarkt; wie Alteplase, aber an zwei AS verändert (Mutein).
Abciximab Antikörper	RheoPro®	Thrombozyten-Aggregationshemmer bei instabiler Angina pectoris. Gentechnologisches Antikörperfragment (nur Fab-Teil) gegen Glycoproteinrezeptoren GPIIb/IIIa, die sich auf den Oberflächen von Thrombozyten befinden. Bindung von löslichem Fibrinogen und von-Willebrand-Faktor (z.B. nach Gefäßverletzungen) bewirkt die Quervernetzung der Blutplättchen ⇒ Thrombus. Abciximab bindet an den Rezeptoren und blockiert somit die Thrombenbildung.

Rekombinante Proteine bei Krebs		
Interleukin-2 IL-2	Proleukin®	Cytostatikum (Nierenkarzinom); gentechnologisches IL-2-Analogon aus <i>E.coli</i> , das aber an zwei AS verändert ist (Mutein) und im Gegensatz zum endogenen IL-2 nicht glycosyliert. IL-2 aktiviert cytotoxische T-Zellen, erhöht deren Toxizität und aktiviert T-Helferzeller und Makrophagen.
Tasonermin	Beromun®	Cytostatikum (Weichteilsarkome, palliative Behandlung); gentechnologisches Analogon zu Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α) aus <i>E.coli</i> , nicht glycosidiert, mit immunmodulatorischer und cytotoxischer Komponente. Nicht in D.
Rasburicase	Fasturtec®	Prophylaxe der Hyperurikämie unter Chemotherapie; Gentechnologisches Analogon einer Urat-Oxidase, die normalerweise in <i>Aspergillus flavus</i> gebildet wird und als Rasburicase in <i>S. cerevisiae</i> exprimiert wird. Da während einer Chemotherapie durch absterbende Zellen große Mengen an Harnsäure mit der Gefahr der Hyperurikämie freigesetzt werden, wird das Protein prophylaktisch oder bei Nierenversagen eingesetzt.
Asparaginase	Asparaginase®	Cytostatikum. Bestimmte Tumorzellen sind nicht in der Lage die Aminosäure Asparagin selbst zu bilden und verwenden die AS des Wirtes. Asparaginase spaltet Asparagin in Asparaginsäure und Ammoniak und unterbindet somit den Nachschub der Aminosäure.
Asparaginase pegyliert	Oncaspar®	Wie Asparaginase, aber pegyliert mit verlängerter t1/2.
Rituximab	MabThera®	Cytostatikum (Non-Hodgkin-Lymphom); monoklonaler Antikörper (chimär) gegen CD-20 Oberflächenprotein von B-Blutlymphocyten, die aber bei Leukämie als Krebszellen fungieren. Selektive Bindung von Rituximab an das CD-20 Oberflächenprotein der Zielzellen bewirkt Erkennung und Zerstörung der Zellen durch das Immunsystem (T-Zellen und Komplement).
Tositumomab	Bexxar®	Cytostatikum; wie Rituximab, aber zusätzlich Kopplung des Antikörpers mit Radio- ¹³¹ Iod \Rightarrow zusätzlich Zerstörung der Zielzelle durch radioaktive Strahlung.
Ibritumomab	Zevalin®	Cytostatikum, wie Rituximab, aber zusätzlich Kopplung des Antikörpers mit Radio- ⁹⁰ Yttrium \Rightarrow zusätzlich Zerstörung der Zielzelle durch radioaktive Strahlung.
Alemtuzumab	MabCampath®	Cytostatikum (Leukämie); monoklonaler Antikörper (humanisiert, aus CHO) gegen das CD-52 Oberflächenprotein von Blutzellen. Bindung von Alemtuzumab bewirkt Erkennung und Zerstörung der Zellen durch Immunsystem (T-Zellen und Komplement).
Trastuzumab	Herceptin®	Cytostatikum (Tumore der weiblicher Geschlechtsorgane); monoklonaler Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne des humanen EGF-Rezeptors (epidermaler Wachstumsfaktor). Bindung von Trastuzumab bewirkt Erkennung und Zerstörung der Zellen durch das Immunsystem (T-Zellen und Komplement).
Cetuximab	Erbix®	Cytostatikum (fortgeschrittene Karzinome des Hals-Kopf-Bereiches); monoklonaler Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor EGFR.

AK

AK

AK

AK

AK

AK

Bevacizumab AK	Avastin®	Cytostatikum (Kolonkarzinom); monoklonaler Antikörper gegen VEGF-Proteine, die als Vascular Endothelial Growth Factor die Ausbildung von Gefäßen und deren Wachstum regulieren. Tumorzellen exprimieren hohe Mengen solcher VEGF, um Gefäße zu sich hin auszubilden um die Nährstoffversorgung des Tumors zu gewährleisten (Angiogenese). Bindung von Bevacizumab bewirkt Reduktion der VEGF-Titer im Blut und damit geringere Nährstoffversorgung des Tumors ⇒ Apoptose.
Octreotid	Sandostatin®	Synthetisches Somatostatin-Analogon. Endogenes Somatostatin aus dem Hypothalamus reguliert die Somatotropinfreisetzung aus der Hypophyse. Da einige maligne Adenome Somatotropin-/Somatostatin-abhängig wachsen wird Octreotid zur Krebstherapie eingesetzt.
Interferon α -1	Infergen®	Krebstherapeutikum via Immunsystemmodulation (auch gegen Hepatitis B, C). Gentechnisches Muteinanalogen zu INF- α , 166 AS, nicht glycosyliert
Interferon α -2a	Roferon®	Krebstherapeutikum via Immunsystemmodulation (auch gegen Hepatitis B, C). Gentechnisches Analogon zu INF- α -2a, 166 AS mit einer zusätzlichen AS im Vergleich zu humanem INF- α -2a, nicht glycosyliert, aus <i>E.coli</i> .
Peginterferon α -2 ^a	Pegasys®	Wie INF- α -2a, aber pegyliert, verlängerte t1/2.
Interferon α -2b	Intron®	Krebstherapeutikum via Immunsystemmodulation (auch gegen Hepatitis B, C). Gentechnisches Analogon zu INF- α -2b, 166 AS mit einer zusätzlichen AS im Vergleich zum humanem INF- α -2b, nicht glycosyliert, aus <i>E.coli</i> .
Peginterferon α -2b	PEG-Intron®	Wie INF- α -2b, aber pegyliert, verlängerte t1/2.
Interferon β -1a	Avinex®, Rebiv®	Krebstherapeutikum (Leukämie) via Immunsystemmodulation (auch gegen MS). Zwei gentechnische Analoga zu INF- β -1a im Handel, beide hergestellt aus CHO-Zellen, die aber unterschiedliche Zellklone sind. Hieraus resultieren unterschiedlich glycosylierte INF- β -1a-Produkte.
Interferon β -1b	Betaferon® u.a.	Krebstherapeutikum (Leukämie) via Immunsystemmodulation (auch gegen MS). Gentechnisches Muteinanalogen zu INF- α -1b, 166 AS, nicht glycosyliert, aus <i>E.coli</i> .
Interferon γ -1b	Imukin®	Gegen Granulomatose, maligner Osteopetrosis. Aktivierung immunkompetenter Zellen, genauer Wirkmechanismus unklar. Gentechnisches Analogon (140 AS) zu INF- γ -1b (146 AS).

Rekombinante Proteine als Antirheumatika und antiinflammatorische Wirkstoffe		
Anakinra	Kineret®	Antirheumatikum in Form eines Interleukin-Antagonistes. Analogon zum endogenen Interleukin-1 Rezeptorantagonist IL-1Ra, rekombinant aus <i>E.coli</i> , nicht glycosidiert mit einem zusätzlichen Methionin am N-Terminus. Da IL-1 inflammatorische Kaskaden induziert, werden diese durch den Rezeptorantagonist blockiert. Einsatz bei rheumatoider Arthritis.
Etanercept	Enbrel®	Antirheumatikum in Form eines selektiven Immunsuppressivums. Extrazelluläre Domäne des TNF- α -Rezeptors, gekoppelt an zwei schwere Ketten des konstanten Fc-Teils des humanen Immunglobulin G (IgG1-Fc), rekombinant exprimiert aus CHO-Zellen. Dieser lösliche Rezeptor bindet freies TNF- α , welches ein starkes Proinflammatorisches Protein darstellt \Rightarrow Reduktion von Inflammationen. Einsatz bei rheumatoider Arthritis.
Adalimumab	AK Humira®	Immunsuppressivum. Monoklonaler Antikörper gegen TNF- α . Einsatz bei rheumatoider Arthritis.
Infliximab	AK Remicade®	Immunsuppressivum. Monoklonaler Antikörper (chimär) gegen TNF- α . Einsatz bei rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
Natalizumab	AK Tysabri®	Adhäsionsmolekül-Inhibitor, der verhindert, daß Leukozyten aus dem Blut ins Gewebe eindringen und dort immunologische Reaktionen und Inflammationen verstärken. Der Antikörper bindet an ICAM-Adhäsionsmoleküle, die normalerweise die am Blutgefäßendothel vorbeikommende Leukozyten festhalten und befähigen durch das Endothel ins Gewebe durchdringen zu können. Therapie der schubförmig-remittierenden multiplen Sklerose.

Rekombinante Proteine als Immunsuppressiva

<p>Basiliximab</p> <p style="text-align: center; color: red;">AK</p>	<p>Simulect®</p>	<p>Immunsuppressivum zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung. Monoklonaler Antikörper gegen CD25. Dieses Oberflächenprotein auf T-Helfer-Zellen bewirkt eine optimierte Bindung von IL-2 an die Zelle, was im Normalfall zu einer Zellaktivierung und verstärkte Proliferation der Immunzellen führt. Aktivierte T-Zellen, die z.B. gegen Transplantate gerichtet sind, können durch eine solche IL-2-Aktivierung eine Transplantatabstoßung bewirken. Blockade von CD25 durch einen Antikörper verhindert diese Aktivierung.</p>
<p>Daclizumab</p> <p style="text-align: center; color: red;">AK</p>	<p>Zenapax®</p>	<p>Monoklonaler Antikörper gegen CD25. Wie Basiliximab</p>
<p>Muromomab-CD3</p> <p style="text-align: center; color: red;">AK</p>	<p>Orthoclone®OKT</p>	<p>Monoklonaler Antikörper gegen T3-Antigen auf T-Zellen ⇒ Unterbindung der Aktivierung. Einsatz zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung.</p>

Rekombinante Proteine zur Wundbehandlung und Psoriasis		
Diboterin alfa	Inductos®	Rekombinantes Analogon des humane Knochen-Morphogenese Proteins. Förderung der Proliferation von Osteoklasten und damit der Knochenbildung. Anwendung zur Behandlung von Knochenfrakturen, indem das Protein direkt auf die Bruchflächen aufgebracht wird.
PDGF	Regranex®	Rekombinantes Analogon des Plättchenwachstumsfaktors PDGF (Platelet Derived Growth Factor). Endogenes PDGF stimuliert Wachstum von an der Wundheilung beteiligter Zellen. Anwendung bei Ulzera als Folge diabetischer Polyneuropathie.
Efalizumab AK	Raptiva®	Monoklonaler, humanisierter Antikörper, der bewirkt, dass T-Lymphocyten nicht mehr über die Adhäsionsmoleküle ICAM an die Blutgefäßwandung (Endothel) binden können und damit nicht in das Gewebe einwandern können. Damit wird die T-Zell Aktivierung mit den nachfolgenden Entzündungsreaktionen unterbunden. Anwendung bei Psoriasis (siehe auch Natalizumab).

Komplementsystem

- Verstärkt „komplementiert“ die Wirkung von Fresszellen, AK etc.
- Komplexes System aus ca. 20 Serum-Proteinen (lösliche Proteine, Bildung Leber, Zirkulation im Blut, extracelluläre Flüssigkeit)
- Meist vorliegend in inaktiver Form
- Aktivierung durch AG-AK-Kontakt oder durch Mikroorganismen
- Aktivierung \Rightarrow Verstärker-Kaskade (proteolytische Komplement-Kaskade)
 \Rightarrow Membranangriffskomplexe \Rightarrow Abtötung
- Produkte der Kaskade selbst mit biologischen Schutzfunktionen: Blutgefässerweiterung, Chemotaxis,...
- Funktionen:
 - Membranzerstörung (Lyse) von Pathogenen und Ig-markierten Zellen
 - Regulation von Entzündungsprozessen
 - Entfernung von Immunkomplexen

1. Phase: Aktivierung der frühen Komplementfaktoren

- 3 Möglichkeiten (beide auf der Membran der Zielzelle):
 - Klassischer Weg (Zielzelle \Rightarrow AK-Bindung \Rightarrow C1, C2, C4 \Rightarrow C3)
 - Alternativer Weg (Zielzelle \Rightarrow zelleigene Polysaccharide \Rightarrow B, D \Rightarrow C3)
 - Lektin Weg
- C3: Schlüsselkomponente
- Frühe Komponenten sind Pro-Enzyme: sobald proteolytische Spaltung \Rightarrow Aktivierung zur aktiven Protease \Rightarrow spaltet nächst höhere Komponente
- Durch die Proteolyse entstehen 2 Bruchstücke:
 - ein kleines, lösliches, diffundierendes Peptid \Rightarrow = Signalmolekül (z.B. Aktivierung Inflammation)
 - Ein grosses Protein: durch die Spaltung wird eine Membran-Bindungs-Stelle freigesetzt \Rightarrow Bindung des grossen Proteins an die Zielzelle \Rightarrow Aktivierung der nächsten Komplementfaktoren genau dort wo notwendig, nämlich auf der Zielzelle
- C3: Spaltung durch C3-Convertase in C3b; C3b bindet direkt neben der C3-Convertase auf der Zielzelle und bindet C5 = gebundenes C5
- gebundenes C5: Substrat für C5-Convertase (= C3-Convertase) \Rightarrow C5, C6, C7, C8, C9 \Rightarrow Membran-Angriffskomplex

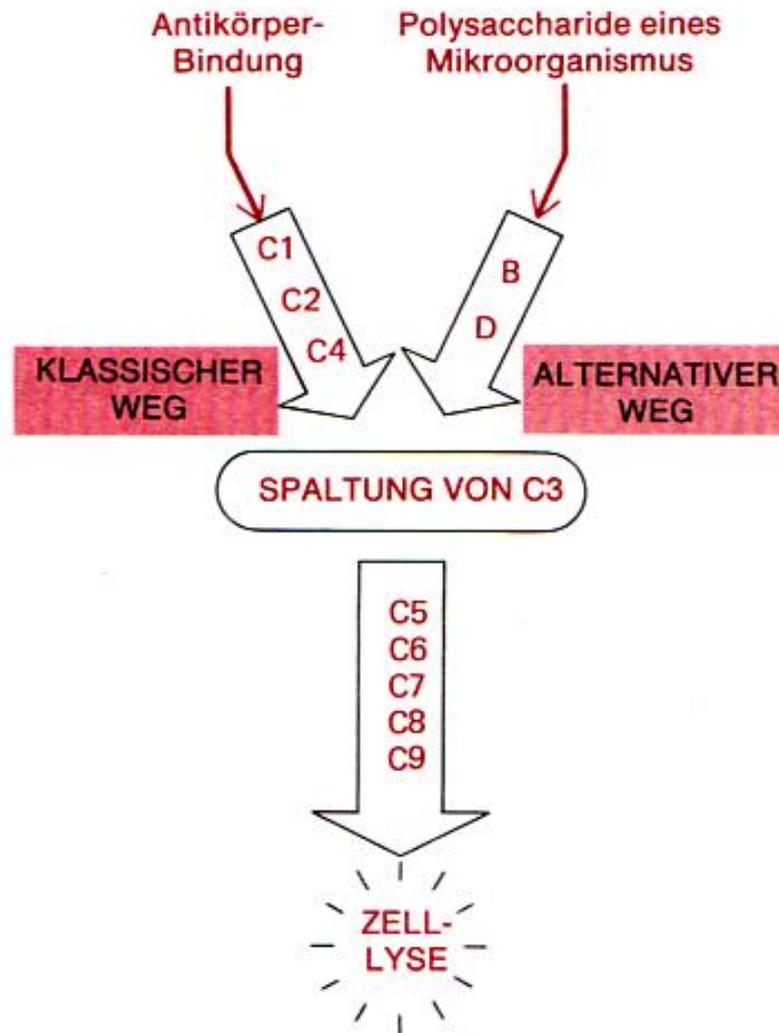
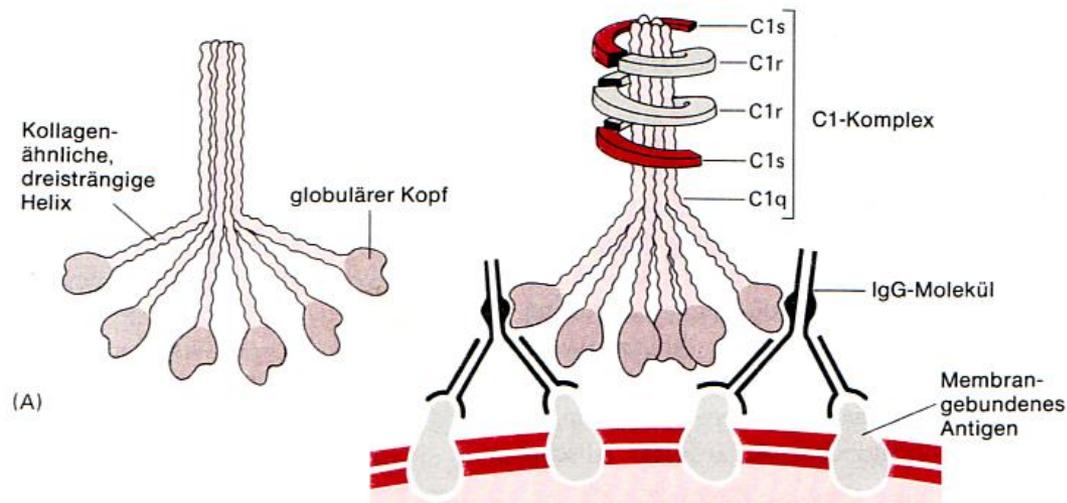


Abb.18-41 Die Stufen der Complement-Aktivierung beim *klassischen* und beim *alternativen Weg*. In beiden Fällen spielt sich diese Aktivierung auf der Oberfläche eines zu bekämpfenden Mikroorganismus ab – zum Beispiel eines Bakteriums

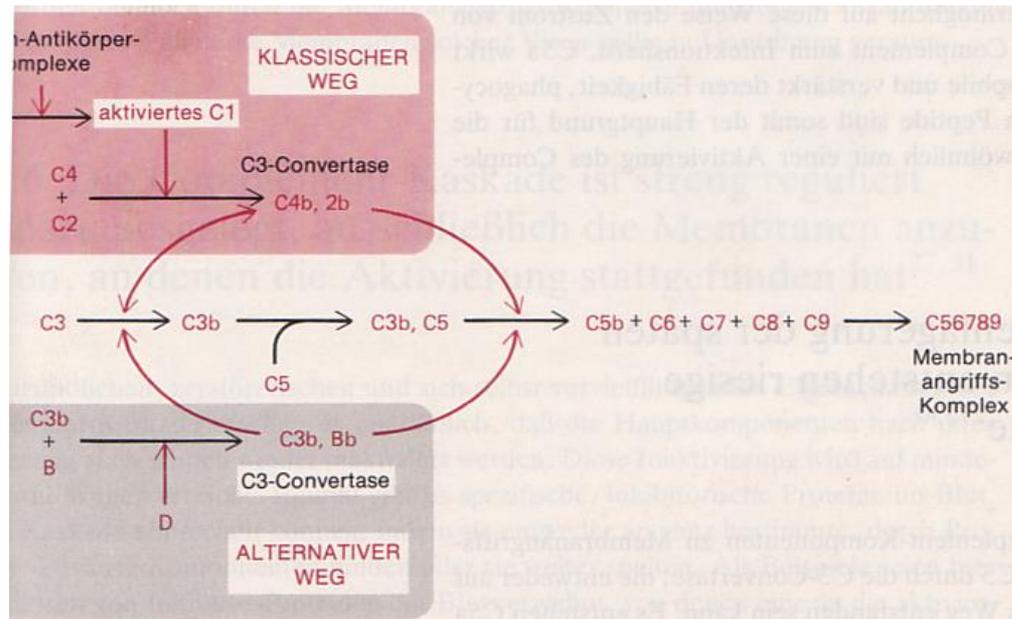
Klassischer Weg Aktivierung durch AG-AK-Komplexe

- IgG oder IgM bindet an AG auf der Oberfläche der Zielzelle
- Fc der Ig aktiviert C1
- C1: Tripelprotein aus C1q, C1r, C1s („Tulpenstruktur“ aus globulären Köpfen und Kollagen-ähnlichen Helices)
- Jeder globuläre Kopf von C1q kann an Fc binden, sofern der AK mit AG reagiert hat
- Dadurch Aktivierung von C1q zur aktiven Protease \Rightarrow aktiviert C1r \Rightarrow spaltet C1s \Rightarrow spaltet C4 in C4a und C4b
- C4b verankert sich auf der Membran \Rightarrow bindet C2 \Rightarrow C2 wird durch aktiviertes C1s gespalten \Rightarrow C2a und C2b
- C2b bleibt an C4 gebunden = C3-Konvertase des klassischen Weges



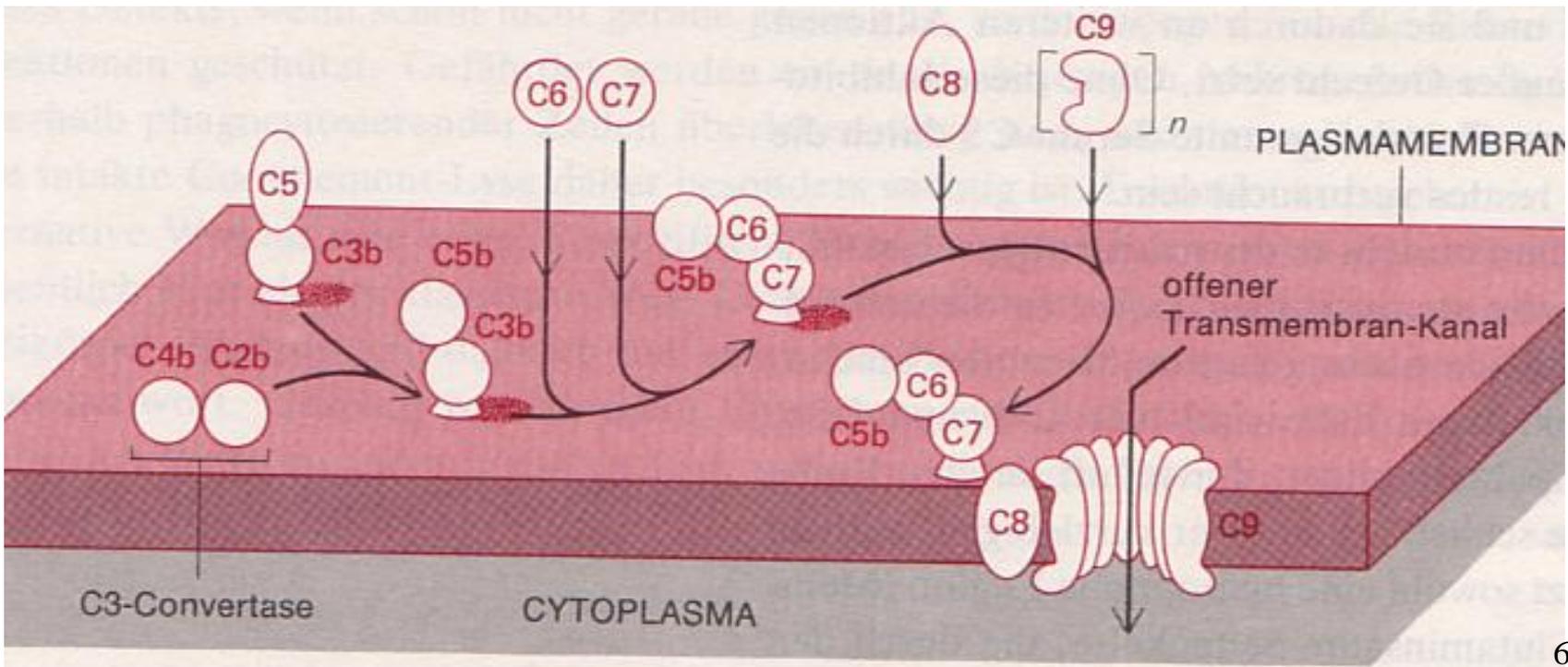
Alternativer Weg Aktivierung direkt durch Polysaccharide aus MO

- Wenn der klassische Wege aktiviert ist, kommt der alternative Weg zusätzlich zu Hilfe \Rightarrow mehr C3b \Rightarrow Verstärkungseffekt
- 1. Schritt: Bindung von Faktor B an Membran-gebundenes C3b
- 2. Schritt: Faktor D (zirkuliert im Blut) spaltet B \Rightarrow Bb
- Komplex aus C3b-Bb = C3-Konvertase des Alternativen Weges
- \Rightarrow mehr C3b \Rightarrow C5-Konvertase
- Klassischer Weg aktiviert automatisch auch den alternativen Weg

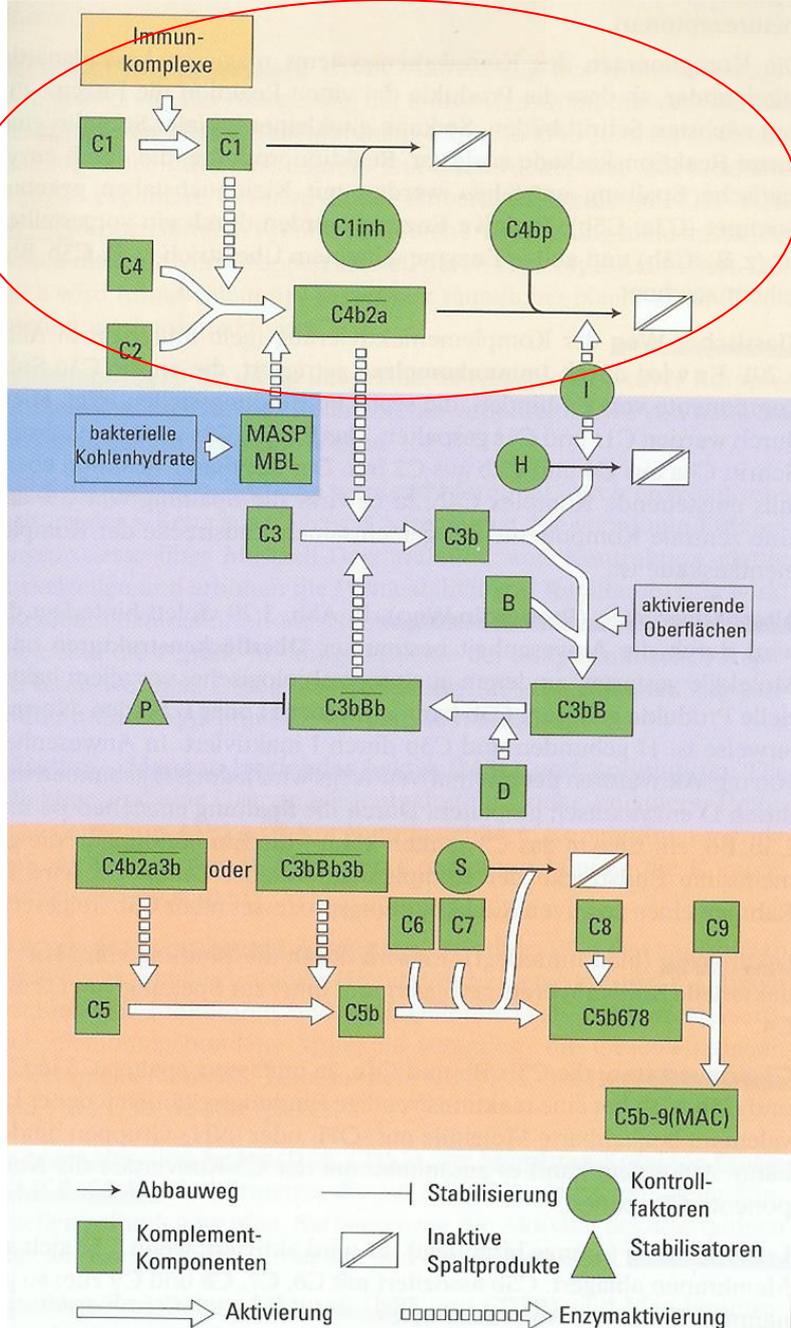


Membranangriffs-Komplexe

- C5 \Rightarrow C5a, C5b \Rightarrow C5b bindet C6 zu C56 \Rightarrow bindet C7 zu C567 \Rightarrow bindet fest an die Membran \Rightarrow + C8 \Rightarrow C5678 \Rightarrow 8-10 Moleküle von C9 \Rightarrow binden an C5678 \Rightarrow Polymerisation zu einem Transmembran-Kanal
- Lytischer Komplex, Membran wird durchlässig \Rightarrow Lyse
- Auch gegen Viren



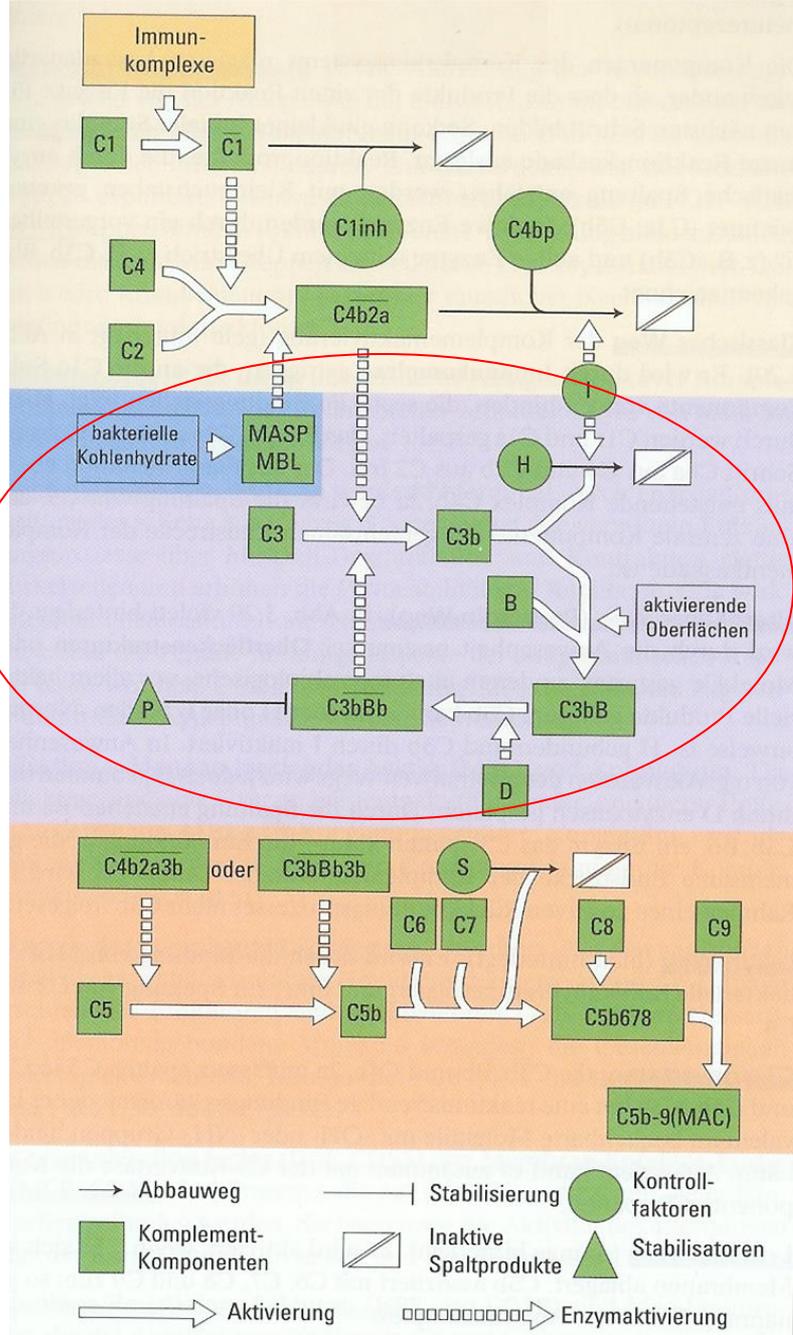
Aktivierung des Komplementsystems



Reaktionswege im Komplementsystem

• Klassischer Weg

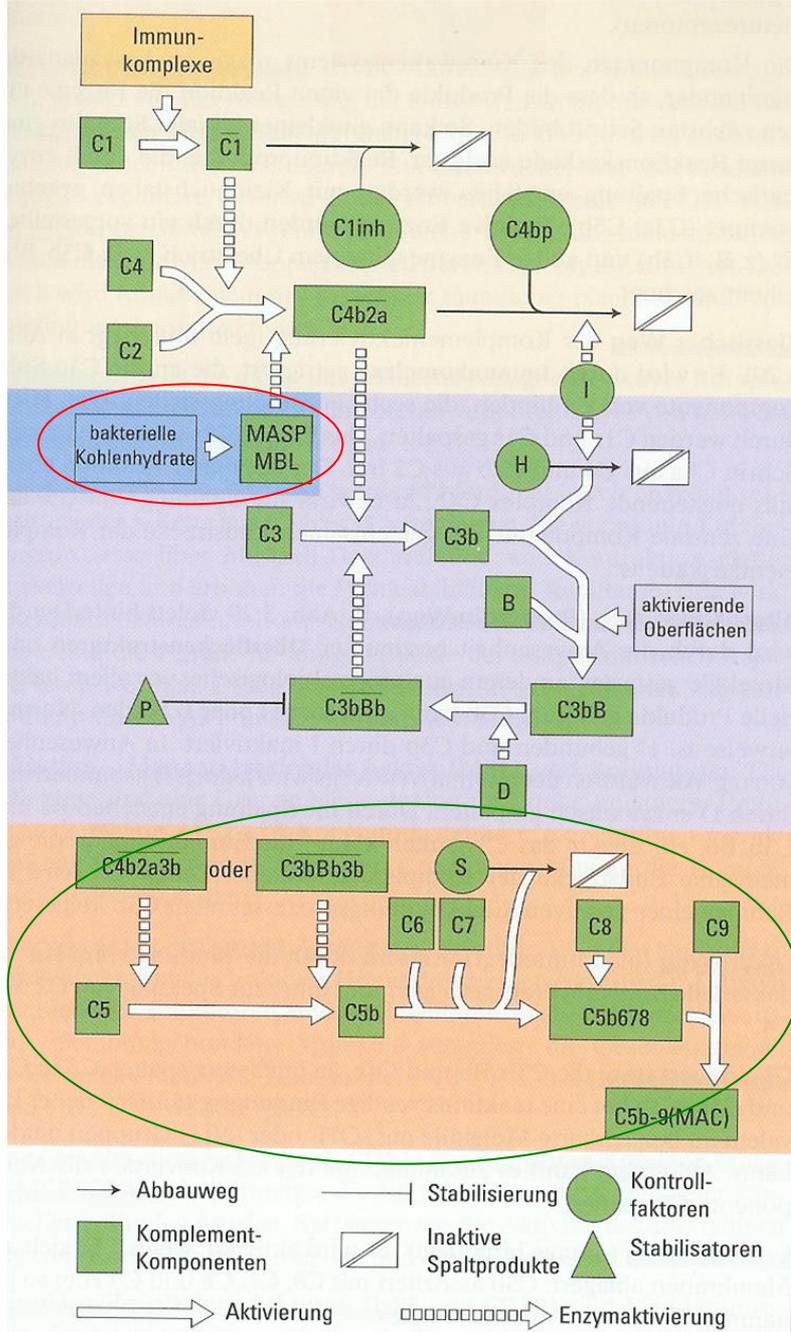
- Auslöser: Immunkomplexe, die an die C1q-Subkomponente von C1 binden, die 6 Fc-Bindungsstellen trägt
- Spaltung von C1r und C1s
- C1s setzt C4a aus C4 und C2b aus C2 frei
- entstehender Komplex bewirkt Spaltung von C3
- C3 → zentrale Komponente der gemeinsamen Endstrecke der Kaskade



Reaktionswege im Komplementsystem

• **Alternativer Weg (Properdin-Weg, P)**

- Aktivierung durch Anwesenheit bestimmter Oberflächenstrukturen, v.a. bakterielle Moleküle
- C3b kann H od. B binden
- normalerweise: H gebunden, C3b durch I inaktiviert
- in Anwesenheit von Aktivatoren, z.B. Bakterien: Bindung von B und enzymat. Spaltung durch D
- es entsteht Ba und C3bBb → Enzym, das C3 spalten kann
- Einmündung in gemeinsame Endstrecke der Kaskade
- + Rückkopplung: durch C3 wird mehr C3b freigesetzt



Reaktionswege im Komplementsystem

• **Lektin-Weg**

- Trigger: Bindung von bakteriellen KH an MBL
- → Spaltung von C2 und C4

⇒⇒ **Lytischer Weg**

- Aktivierung, wenn C5b sich auf Membranen ablagert
- C5 assoziiert mit C6, C7, C8 und C9 zum *Membran-Angriffskomplex*
- *Porenbildung in der Zellmembran*
→ Lyse → Zelltod

Regulation Komplementkaskade

- durch inaktivierende Proteine aus Blut (Bindung an aktivierte Komponenten)
- durch zeitliche Instabilität: wenn keine sofortige Bindung an Membran oder an andere Komponente zerfallen viele Komponenten sofort (z.B. C4, C3, $t_{1/2}$ 0,1 ms)

Komplement-Aktivierung fördert Phagozytose und lokale Inflammation

- C3b bindet an Rezeptoren auf Makrophagen, Neutrophilen \Rightarrow erhöhte Phagozytose-Reaktion
- C3a und C5a Kleinpeptide: bewirken Histaminfreisetzung aus Mastzellen \Rightarrow \Rightarrow erhöhte Durchlässigkeit von Blutgefäßen \Rightarrow Zustrom an Effektorzellen, Komplement
- C5a: chemotaktisch auf Neutrophile