

Wirkungsweise und Aufbau eines Antikörpers

M. Little

Das erste Antikörperpräparat für die Therapie einer Infektionskrankheit war Serum von einem gegen Diphtherie immunisierten Pferd (► Kap. 1). Durch die Bindung der Antikörper wurden die Toxine **neutralisiert**. Bei manchen modernen Immuntherapien gegen Krebs werden anstelle von Toxinen Wachstumsfaktoren durch Antikörper gebunden. Wenn die Wachstumssignale ausbleiben, stagniert das Wachstum, und die Tumorzelle stirbt.

■ Wirkung durch Signalsequenzen (Bindungsstellen)

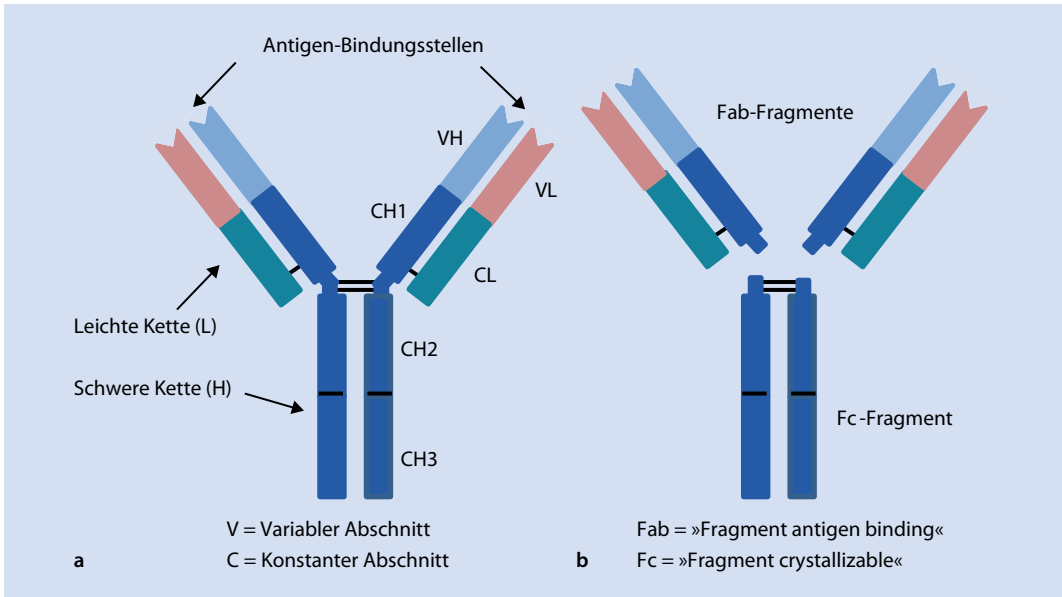
Antikörper haben aber nicht nur eine neutralisierende Wirkung. Ihre Hauptrolle bei der Immunabwehr besteht darin, Fremdkörper für die Artillerie des Immunsystems zu markieren. Sie besitzen nämlich in den sog. konstanten Regionen Bindungsstellen für die folgenden Komponenten des Immunsystems:

Bindungsstellen für Antikörper

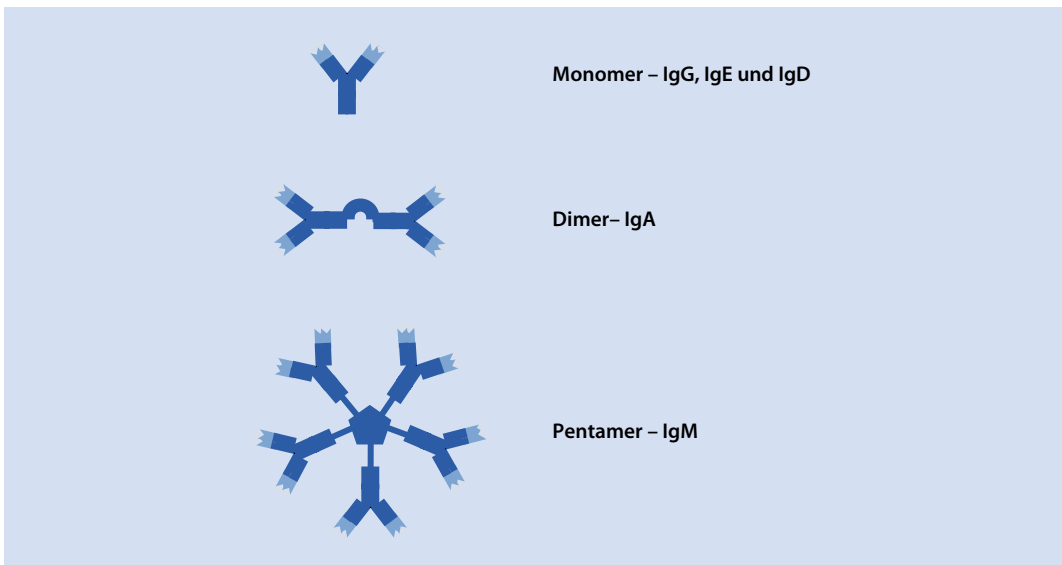
- **Fresszellen** (Makrophagen und neutrophile Granulozyten): Mikroorganismen wie Bakterien werden umhüllt und zerstört (Phagozytose).
- **C1q** (das erste Protein der Komplementkaskade): Die Komplementkaskade führt zur Opsonierung (Bedeckung) und Phagozytose von Zellen oder zur Auflösung der Zelle durch die Bildung eines aus Komplementproteinen bestehenden MAC-Komplexes (*membrane attack complex*). Diese Vorgänge werden als CDC (*complement-dependent cytotoxicity*) bezeichnet.
- **Natürliche Killerzellen**: NK-Zellen greifen infizierte und entartete Zellen wie Tumorzellen an. Die Freisetzung des Enzyms Granzym B löst eine Kaskade von anderen Enzymen (den Caspasen) aus, die zur Auflösung der Zelle (Apoptose) führt. Dieser Vorgang wird als ADCC (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) bezeichnet.
- **Mastzellen**: Die Freisetzung von Histamin führt zu einer Entzündung. Inflammatorische Faktoren, die sowohl andere Immunzellen anlocken als auch eine Erweiterung der Blutgefäße verursachen, schaffen wichtige Voraussetzungen für die Bekämpfung von Eindringlingen wie Bakterien.

■ Abb. 3.1 zeigt den Aufbau eines IgG-Antikörpers; zur Aufklärung der Antikörperstruktur ► Glossar.

Die gleichzeitige Bindung der konstanten Domänen eines Antikörpers mit einem Rezeptor auf der Oberfläche einer Immunzelle (z. B. einer NK-Zelle) und der variablen Domänen mit einem Antigen (z. B. auf der Oberfläche einer Tumorzelle) stimuliert die NK-Zelle zu einem Angriff gegen die Tumorzelle. Welche Immunzelle vom Antikörper gebunden und für welchen Zweck der Antikörper hauptsächlich gebraucht wird, hängt von den **konstanten Domänen** ab, die in 5 Klassen eingeordnet werden (IgG, IgM, IgD, IgA und IgE).



▣ **Abb. 3.1** a Aufbau eines IgG-Antikörpers mit variablen Domänen, die Bindungsstellen für Zielmoleküle (Antigene) enthalten, und konstanten Domänen, die Erkennungssignale für Komponenten der Immunabwehr enthalten. b Charakteristische Fab- und Fc-Fragmente nach einem Verdauungsschritt mit dem Enzym Papain. Nur die Fab-Fragmente binden noch Antigen. V variabler Abschnitt, C konstanter Abschnitt, *Fab* *F*ragment *a*ntigen *b*inding, *Fc* *F*ragment *c*rystallizable



▣ **Abb. 3.2** Hauptantikörperklassen: *IgG* sind plazentagängig, *IgE* sind wichtig bei Allergien und Parasitenbefall, *IgD* tragen zur Aktivierung von B-Zellen bei, *IgA* leisten erste Immunabwehr auf Schleimhäuten und sind in der Muttermilch enthalten, *IgM* werden nach einer Infektion zuerst gebildet

Sie tragen das Präfix »Ig«, da sie zur Proteinfamilie der Immunglobuline gehören (▣ Abb. 3.2). Im Gegensatz zu IgG-, IgD- und IgA-Antikörpern, die drei konstante Domänen enthalten, haben IgM- und IgE-Antikörper eine weitere vierte Domäne.

■ Rolle der verschiedenen Antikörperklassen

Immunglobulinklassen

- **IgG** (Monomer): ca. 80% aller Antikörper; nur IgG können die Plazenta passieren, um das Kind nach der Geburt für ein paar Monate vor Infektionen zu schützen.
- **IgE** (Monomer): weniger als 0,1% der Antikörper; werden nur von Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen gebunden, die eine wichtige Rolle bei Allergien und vermutlich bei der Abwehr von Parasiten spielen.
- **IgD** (Monomer): weniger als 0,2% der Antikörper; an der Aktivierung von B-Lymphozyten beteiligt.
- **IgA** (Dimer): 10–15% der Antikörper; können durch Epithelien (z. B. die Innenauskleidung des Darmtrakts) transportiert werden; erste Immunabwehr auf den Schleimhäuten von Mund und Magen-Darm-Trakt; einziger Antikörper in der Muttermilch.
- **IgM** (Pentamer): 5–10% der Antikörper; erste Antikörper, die nach einer Infektion hergestellt werden; aufgrund der vielen Antigenbindungsstellen des Pentamers wird eine Agglutination (Verklumpung) von Bakterien und deren Phagozytose begünstigt.

Alle Antikörper fangen als **IgM-Antikörper** auf der Oberfläche eines B-Lymphozyten an. Nach Kontakt mit einem bindenden Molekül (Antigen) beginnt eine Immunreaktion, in deren Folge der Lymphozyt zu einer Zelle für die Produktion großer Mengen löslicher Antikörper heranreift (**Plasmazelle**) und die Bindungsstärke (Affinität) des Antikörpers für das Antigen zunimmt. Es werden auch die konstanten Domänen des IgM-Antikörpers durch konstante Regionen anderer Ig-Familien ausgetauscht, um die Funktion des Antikörpers zu steuern.

Die Bestimmung des Ig-Typs ist wichtig für die Behandlung einer vermuteten Infektion. Im Fall des Verdachts auf eine Toxoplasmose-Infektion während einer Schwangerschaft z. B. deutet der Befund eines hohen IgG-Titers mit nur wenig IgM auf eine vorangegangene Infektion hin. Ein hoher IgM-Titer wiederum weist auf eine aktuelle Infektion hin, die behandelt werden muss. IgM-Antikörper sind eine Woche nach der Infektion bereits nachweisbar und erreichen maximale Werte nach 2–4 Wochen. IgG-Antikörper treten später auf und erreichen maximale Werte nach etwa 2–4 Monaten.

■ Lange Verweildauer von IgG-Antikörpern im Blut

Die Fähigkeit eines **IgG-Antikörpers**, als einzige Antikörperklasse die Plazenta zu passieren, hängt vom sog. **neonatalen Rezeptor** auf der Zellmembran der Plazentazellen ab, der den Transport der IgG-Antikörper durch die Plazenta ermöglicht. Dieser Rezeptor ist



■ **Abb. 3.3** Kettenverlauf der Faltblattstruktur eines Antikörpers (IgG) nach einem Modell von Eduardo Padlan (a), das für die Skulptur *Angel of the West* von Julian Voss-Andreae (b) verwendet wurde. Um die Ähnlichkeit zu den Proportionen des menschlichen Körpers zu betonen, wird anstelle des vitruvianischen Menschen von Leonardo da Vinci in einem Ring das Modell eines Antikörpers gezeigt (© Julian Voss-Andreae, mit freundlicher Genehmigung)

auch auf der Oberfläche des Endothels (innere Zellschicht der Blutgefäßwand) vorhanden. Dies führt zur Aufnahme von Antikörpern in zelluläre Transportvesikel (kleine Membranbläschen), die im Zellinneren mit größeren Vesikeln fusionieren. Kleine Knospen schnüren sich von diesem großen Vesikel ab und wandern zurück an die Zelloberfläche, wo sie ihren Inhalt in die Blutbahn freisetzen. Die ständige Aufnahme und Abgabe der Antikörper in diesem zellulären Kreislauf geht mit einer signifikanten Verlängerung der Verweildauer eines IgG-Antikörpers im Blutkreislauf einher. Ein IgG-Antikörper hat daher eine deutlich längere Verweildauer in der Blutbahn als die Antikörper der anderen Klassen. Seine Halbwertszeit (die Zeit, in der sich die Menge des Antikörpers auf die Hälfte reduziert) beträgt 20–25 Tage, verglichen mit nur 6 Tagen für IgA, 5 Tagen für IgM, 2–8 Tagen für IgD und 1–5 Tagen für IgE (nach *Segen's Medical Dictionary*).

Die **Halbwertszeit eines therapeutischen Antikörpers** wird immer gemessen, um eine optimale Dosierung festzustellen.

■ Kettenverlauf eines Antikörpers

Der Aufbau eines Antikörpers erfolgt durch Zusammenfügen mehrerer eigenständiger Bausteine (**Domänen**) wie Legosteine oder Perlen auf einer Schnur. Die variablen Domänen werden als VH oder VL (*heavy/light chain variable domain*) und die konstanten Domänen als CH1 usw. (*first heavy chain constant domain*) bezeichnet. Jeder Baustein besteht aus einer Kette von Aminosäuren, die – wie ein neuer Schnürsenkel vor dem Gebrauch – mehrmals gefaltet ist. Die beiden gegenüberliegenden Enden des Schnürsenkels verbinden den Baustein mit den beiden benachbarten Bausteinen. ■ **Abb. 3.3a** zeigt die

Faltung und den Verlauf der Aminosäurekette in einem Antikörper mit 12 Domänen (IgE- und IgM-Antikörper haben eine zusätzliche konstante Domäne, CH4). In Anspielung auf die Ähnlichkeit der Antikörperstruktur mit dem menschlichen Körper in der Zeichnung des vitruvianischen Menschen von Leonardo da Vinci hat Julian Voss-Andreae die IgG-Skulptur *Angel of the West* kreiert (■ Abb. 3.3b).