

Wie T-Zellen unser



Foto: Science/ Science Photo Library

Wie entscheidet unser Körper, welche T-Zellen er für eine Immunantwort auswählt? Eine neue Studie ermöglicht es, mithilfe **hochmoderner Technologien** grundlegende Vorgänge unseres Immunsystems bei einer Impfung zu verstehen.

immunologisches
GEDÄCHTNIS
ausprägen



Stellen Sie sich vor, Sie rollen den Ärmel hoch für eine Impfung. Ein kleiner Stich, ein kurzer Moment des Unbehagens – und doch passiert im Inneren des Körpers etwas Bemerkenswertes. Er bereitet sich auf eine mögliche Gefahr vor, die in diesem Moment noch gar nicht besteht: Er bildet ein immunologisches Gedächtnis aus. Dieses Gedächtnis ist wie ein Archiv von Gefährdungsszenarien, aus dem das Immunsystem im Ernstfall – einer Infektion – sofort eine passende Abwehrstrategie abrufen kann.

Was in diesem Archiv landet, ist keineswegs Zufall. Eine Impfung löst eine fein abgestimmte Auswahlreaktion aus: Unter Millionen unterschiedlicher T-Zellen – spezialisierten Abwehrzellen, die im Thymus heranreifen – werden jene ausgewählt, die das präsentierte Antigen (ein Erkennungsmerkmal des Erregers) zuverlässig erkennen. Doch warum gerade diese? Und warum entstehen nach einer Impfung oft viele verschiedene T-Zellen, die alle denselben Erreger bekämpfen können?

Mit diesen Fragen beschäftigt sich eine neue Studie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Konzipiert und geleitet wurde sie von Kilian Schober, Heisenberg-Professor für T-Zell-Immunologie am Mikrobiologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen und Mitglied im Jungen Kolleg der Bayerischen Akademie der Wissenschaften. Gemeinsam mit seiner Doktorandin Katharina Kocher und in enger Zusammenarbeit mit dem Helmholtz Zentrum München hat Schober untersucht, wie der Körper aus der immensen Vielfalt an T-Zellen genau diejenigen auswählt, die sich nach einer Impfung stark vermehren. Die Ergebnisse wurden Ende 2025 in der renommierten Fachzeitschrift „Science Immunology“ veröffentlicht.

Die Impfung als menschliches In-vivo-Modellsystem

In der Studie nutzte das Team die Immunantwort auf eine mRNA-Impfung gegen SARS-CoV-2 – allerdings nicht, um aktuelle Infektionszahlen oder klinische Fragen zu klären, sondern als präzises Modellsystem: Der Zeitpunkt der Antigenexposition ist genau bekannt, und alle Probandinnen und Probanden erhalten dasselbe definierte Antigen. „Impfungen sind für uns ein ideales menschliches In-vivo-Modell“, erklärt Schober. „Sie erzeugen eine sehr klare und kontrollierte Immunreaktion, die wir dann im Detail nachverfolgen können – und zwar direkt im Menschen und nicht etwa in einem Tiermodell.“ Die zentrale immunologische Frage lautete: Wie entscheidet das Immunsystem, welche T-Zell-Klone in die Armee der Gedächtniszellen aufgenommen werden?

Wie T-Zell-Vielfalt entsteht – und wie selektiert wird

Unser Körper bildet bereits im frühen Leben Millionen verschiedener T-Zell-Rezeptoren. Dieses riesige Repertoire entsteht durch eine genetische Zufallskombination, bei der einzelne Genbausteine immer wieder neu zusammengesetzt werden. Zellen mit demselben Rezeptor bilden einen Klon – eine Art molekulare Familie, die dasselbe Ziel erkennt.

Trifft ein Antigen auf dieses vielfältige Arsenal, reagieren zwar theoretisch viele Klone, doch tatsächlich sind nur wenige stark genug, um sich zu vermehren. „Man kann sich das vorstellen wie einen riesigen Schlüsselbund“, sagt Schober. „Viele



Impungen sind für uns ein ideales menschliches In-vivo-Modell

Katharina Kocher und Kilian Schober besprechen Ergebnisse einer Charakterisierung von T-Zell-Antworten durch die durchflusszytometrische Methode.

Schlüssel passen ungefähr, aber es lösen nur diejenigen eine stabile Reaktion aus, die am besten passen.“

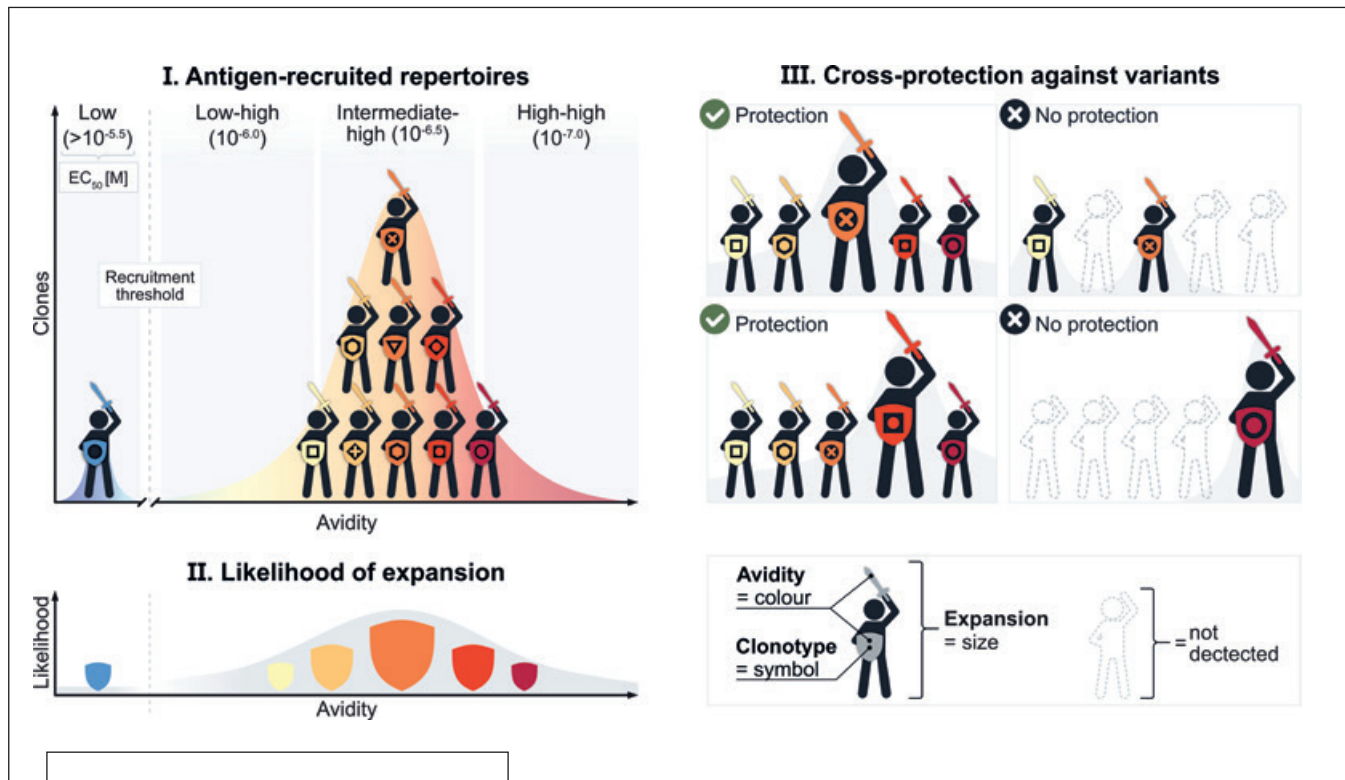
Um diesen Auswahlprozess genau zu verstehen, verwendete das Team eine besonders hochauflösende Technologie: die Einzelzell-RNA-Sequenzierung. Damit lässt sich in tausenden Immunzellen gleichzeitig bestimmen, welche Gene aktiv sind und welcher T-Zell-Rezeptor vorliegt. Zusätzlich identifizierten die Forschenden mithilfe von Peptiden mit DNA-Barcodes, welches Antigen jede einzelne Zelle erkennt.

„Das erzeugt extrem komplexe, multidimensionale Datensätze“, sagt Felix Drost vom Helmholtz Zentrum München, der als Doktorand im Team von Benjamin Schubert einen Großteil der bioinformatischen Analysen durchführte. „Ohne moderne Algorithmen kann man diese Daten gar nicht sinnvoll interpretieren.“ Schubert fügt hinzu: „Wir analysieren tausende Zellen gleichzeitig und versuchen, deren Genexpression im Kontext ihres Rezeptors zu verstehen. Dafür braucht es spezialisierte bioinformatische Verfahren und eine hohe Rechenleistung.“

Eine weitere Besonderheit der Studie war ein methodischer Schritt, der in dieser Form bisher selten vorgenommen wurde: die transgene Wiederherstellung natürlicher T-Zell-Rezeptoren in primären T-Zellen. „Wir haben über hundert T-Zell-Rezeptoren mithilfe der Genscher CRISPR-Cas9 in menschliche T-Zellen eingebaut“, erläutert Katharina Kocher, die die experimentellen Arbeiten für die Studie leitete. „Nur so konnten wir exakt messen, wie stark ein bestimmter Rezeptor an das Antigen bindet.“ Diese Bindungsstärke wird als Avidität bezeichnet – eine Art molekulare Haftkraft. Je fester der Rezeptor am Antigen haftet, desto wahrscheinlicher wird eine verlässliche Aktivierung der T-Zelle.

Die zentrale immunologische Frage lautete: Wie entscheidet das Immunsystem, welche T-Zell-Klone in die Armee der Gedächtniszellen aufgenommen werden?

Foto: Uwe Dettmar



T-Zell-Klone werden rekrutiert (I.), expandieren (II.) und schützen als diverses Repertoire vor Pathogenen (III.).

Wie funktioniert eine gute Immunantwort?

Die Grafik zeigt in drei Teilen, worauf es bei einer guten T-Zell-Immunantwort ankommt. In I. ist auf der unteren Achse die „Stärke“ der Erkennung (Avidität) des Antigens dargestellt; die Farben stehen für diese Stärke, die unterschiedlichen Symbole für verschiedene T-Zell-Klone. Man sieht: Vor allem Zellen mit mittlerer bis hoher Erkennungsstärke werden aktiviert – aber nicht nur die „allerstärksten“. In II. wird deutlich, dass starkes Wachstum einzelner Klone zwar wahrscheinlicher ist, wenn sie ihr Antigen gut erkennen, feine Unterschiede in der Stärke aber nicht allein erklären, warum manche Klone größer werden als andere. In III. zeigt sich der entscheidende Punkt: Eine bunte Mischung verschiedener Klone (verschiedene Symbole; die Symbolgröße deutet jeweils die Klongröße an) bietet besseren Schutz, selbst wenn sich Teile des Erregers verändern. Vielfalt macht die Immunantwort robuster.

Zweischrittige Auswahl: Mindestanforderung und Vielfalt

Die Daten zeigten deutlich: Nur T-Zellen, deren Rezeptoren eine bestimmte Mindestavidität überschreiten, werden nach der Impfung aktiviert und vermehren sich. Ist die „Klebrigkeit“ zu gering, bleibt die Zelle funktionell stumm – selbst wenn sie das Antigen grundsätzlich erkennen könnte.

Genauso interessant war der zweite Befund: Oberhalb dieser Schwelle vermehrten sich die Klone unterschiedlich stark – und diese Unterschiede ließen sich kaum aus der Bindungsstärke erklären. Manche Klone mit nur durchschnittlicher Haftung vermehrten sich stark, während andere mit besonders stabiler Bindung kaum wuchsen. „Das deutet darauf hin, dass der Körper bewusst Diversität fördert“, sagt Kocher. „Er setzt nicht auf einen perfekten Rezeptor, sondern auf eine ganze Gruppe von Rezeptoren, die das Antigen jeweils auf leicht unterschiedliche Weise erkennen.“

Ohne Einzelzelltechnologien, ohne parallele TCR-Analyse und ohne präzise Wiederherstellung der Rezeptoren hätte man den Auswahlprozess nicht in dieser Tiefe nachvollziehen können. „Erst die Kombination mehrerer hochmoderner Technologien, die in den letzten Jahren entwickelt wurden, hat uns diesen Einblick ermöglicht“, betont Kilian Schober. „Früher hätte man diese Frage gar nicht so präzise beantworten können.“

„Das deutet darauf hin, dass der Körper bewusst Diversität fördert.“

Abschluss eines Forschungskapitels

Die Studie konzentriert sich auf T-Zellen mit dem Oberflächenmolekül CD8 – auch T-Killerzellen genannt –, die infizierte Körperzellen direkt eliminieren können. Parallel dazu untersuchte die Arbeitsgruppe in einer kürzlich veröffentlichten Preprint-Studie, wie sich CD4-T-Zellen (T-Helferzellen) bei einer SARS-CoV-2-Impfung verhalten. Diese Zellen koordinieren andere Teile des Immunsystems und sind damit ebenso entscheidend für eine effektive Immunabwehr. Zusammen ergeben die beiden Studien ein umfassendes Bild der T-Zell-Antwort nach Impfungen und bilden gewissermaßen den Abschluss eines zentralen Forschungskapitels, das die Erlanger Gruppe seit Beginn der Pandemie geprägt hat.

Grundlage dieser Arbeiten ist die CoVaAdapt-Kohorte, eine kleine, aber außergewöhnlich detailliert untersuchte Gruppe von knapp 30 Personen. Sie wurde 2021 an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg etabliert und ermöglichte Analysen, die weit über das übliche Maß hinausgehen. So entdeckte eine kooperierende Arbeitsgruppe unter der Leitung des Virologen Matthias Tenbusch in diesen Proben erstmals auffällige IgG4-Antikörper – ein Befund, der 2023 in einer vielbeachteten Studie in „Science Immunology“ beschrieben wurde. Gemeinsam mit dem B-Zell-Immunologen Thomas Winkler konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass diese Antikörper zwar ungewöhnlich sind, aber keineswegs auf eine Immuntoleranz oder gar schädliche Folgen der Impfung hinweisen – entgegen der fortdauernden öffentlichkeitswirksamen Behauptungen von Impfskeptikern.

Internationales Aufsehen erregte außerdem der „Hypervaksinierung“-Fall eines Mannes, der sich 217-mal gegen SARS-CoV-2 impfen ließ – ohne medizinischen Mehrwert und außerhalb klinischer Studien. Die Erlanger Forschenden nutzten die

Gelegenheit, um im Nachgang die immunologischen Folgen zu analysieren: Zwar waren die Antikörper- und T-Zell-Antworten quantitativ leicht erhöht, ihre Qualität bleibt jedoch bemerkenswert stabil. Dies unterstreicht die außergewöhnliche Robustheit des adaptiven Immunsystems. Die Studie fand weltweit Beachtung – von der „Süddeutschen Zeitung“ bis zur „New York Times“ – und gehört wie die IgG4-Arbeit zu den meistbeachteten immunologischen Studien der letzten Jahre.

Ausblick: Neue immunbiologische Fragen – und das Potenzial von Impfungen

Mit diesen Erfolgen endet für das Erlanger Team eine Phase intensiver SARS-CoV-2-Forschung. Zwar bleibt die Untersuchung von Impfantworten ein zentrales Arbeitsthema, doch die Gruppe richtet den Blick nun wieder stärker auf immunbiologische Fragestellungen jenseits der Pandemie – im Vertrauen darauf, dass Impfungen nicht nur zu den wirkungsvollsten medizinischen Interventionen gehören, sondern auch einzigartige Modellsysteme darstellen. Sie helfen, grundlegende Mechanismen unseres Immunsystems besser zu verstehen – und ebnen vielleicht den Weg für neue Impfstoffe gegen Infektionserkrankungen, für die es bislang keine gibt.

Text: el

Prof. Dr. Kilian Schober

ist Heisenberg-Professor für T-Zell-Immunologie am Mikrobiologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen und seit 2022 mit dem hier vorgestellten Forschungsvorhaben Mitglied im Jungen Kolleg der Bayerischen Akademie der Wissenschaften.

Dr. Katharina Kocher

forschte als Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Kilian Schober am Mikrobiologischen Institut des Universitätsklinikums Erlangen. Seit 2026 ist sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin am University College London (Vereinigtes Königreich) tätig.

Dr. Felix Drost und Dr. Benjamin Schubert

Felix Drost forschte als Doktorand und derzeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Gruppe Transnational Immunoinformatics von Benjamin Schubert am Helmholtz Zentrum München.
