Immune Function – Funktion und Energiestoffwechsel der CD8+ T-Zellen

Hintergrund und diagnostische Bedeutung der zelltypspezifischen Funktions- und Bioenergetikdiagnostik (M4)

Functional Sensitivity, Bioenergetischer Gesundheitsindex (BHI), ATP-Profil und molekulare Mitochondrienmarker in CD8+ T-Zellen

Einführung

CD8+ T-Zellen (zytotoxische T-Zellen) erkennen und eliminieren virusinfizierte und entartete Zellen. Ihre Funktion ist eng an den Energiestoffwechsel gekoppelt: Ruhende und Gedächtnis-T-Zellen nutzen überwiegend die oxidative Phosphorylierung und halten eine hohe **mitochondriale Reservekapazität** vor; bei Aktivierung schalten sie rasch auf Glykolyse um. Bei anhaltender Antigenpräsenz und chronischer Entzündung verlieren CD8+ T-Zellen diese Flexibilität – mitochondriale Insuffizienz gilt als frühes Merkmal der T-Zell-Erschöpfung (Exhaustion). Bei Long COVID wurden u. a. erschöpfte SARS-CoV-2-spezifische CD8+ T-Zellen beschrieben.

Das M4-Profil untersucht **isolierte CD8+ T-Zellen** und verbindet zwei Fragen: Wie gut lassen sich die Zellen gegenüber Viren und Tumorzellen aktivieren (**functional sensitivity**), und wie leistungsfähig ist ihr Energiestoffwechsel (**Bioenergetischer Gesundheitsindex, BHI**)? Je nach Stufe kommen das ATP-Profil, die mitochondriale Common Deletion sowie die Expression von PGC-1α, Rhodanese und Nrf2 hinzu.

Klinische Einsatzgebiete

- Post-COVID-Syndrom und Post-Vakzin-Syndrome
- ME/CFS und chronische Fatigue-Syndrome
- Rezidivierende oder chronische Virusinfektionen, Infektanfälligkeit
- Verdacht auf T-Zell-Erschöpfung bei chronischer Entzündung
- Onkologische Nachsorge und begleitende Immunstatus-Beurteilung
- Immunoseneszenz, Healthy Aging und Longevity-Medizin
- Verlaufskontrolle unter Mikronährstoff- und Regulationstherapie

Büroanschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Breiter Weg 10A
39104 Magdeburg

Telefon:
(0391) 5353797

E-Mail:
mmd@mmd-web.de

Laboranschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Im ZENIT II
Brenneckestr. 20
39118 Magdeburg

Telefon:
(0391) 6117 209

E-Mail:
labor@mmd-web.de

Geschäftsführer:

Prof. Dr. habil. Brigitte König
Rüdiger Berndt

www.mmd-labor.de

Praktischer Nutzen in der ärztlichen Anwendung

- **Zelltypspezifität:** Die Messung an isolierten CD8+ T-Zellen vermeidet Verzerrungen durch eine veränderte Zellzusammensetzung, wie sie bei PBMC-Gemischen auftreten können.
- **Funktion und Energie verbunden:** Eine eingeschränkte Abwehrleistung kann als Aktivierungsdefizit, als bioenergetisches Defizit oder als Kombination beider eingeordnet werden.
- **Objektivierbarkeit:** Infektanfälligkeit, verzögerte Rekonvaleszenz und Fatigue lassen sich mit messbaren Befunden der zellulären Abwehr hinterlegen.
- **Therapielenkung:** Entscheidungshilfe für mitochondrienorientierte, mikronährstoffbasierte und regulationsmedizinische Ansätze.
- **Verlaufskontrolle:** Wiederholung nach 3–6 Monaten erlaubt die Beurteilung von Therapieeffekten anhand messbarer Veränderungen.

Messprinzip

Aus dem CPDA-Vollblut werden die CD8+ T-Zellen isoliert. Für die **functional sensitivity (M4.1)** werden die Zellen über **anti-CD3/CD28** stimuliert. Anti-CD3 löst das Signal des T-Zell-Rezeptors aus, anti-CD28 liefert das kostimulatorische Signal; zusammen bilden sie die physiologische Aktivierung nach Antigenkontakt ab. Bestimmt wird, wie stark die CD8+ T-Zellen darauf mit einer Aktivierung antworten. Diese Aktivierbarkeit ist die Voraussetzung für die Abwehr gegenüber Viren (u. a. SARS-CoV-2, weitere Coronaviren, Influenza-, Rhino-, RS- und Metapneumoviren) und Tumorzellen.

Für den **Bioenergetischen Gesundheitsindex (M4.2–M4.4)** wird der Sauerstoffverbrauch lebender Zellen in Echtzeit gemessen. Durch schrittweise Zugabe von Hemmstoffen bzw. Entkopplern der Atmungskette ergeben sich Basalatmung, ATP-gekoppelte Atmung, Protonenleck, maximale Atmung, Reserveatmungskapazität und nicht-mitochondrialer Sauerstoffverbrauch; die parallele Messung der Glykolyse liefert den metabolischen Phänotyp. Der **BHI** fasst die Werte in einer Kennzahl zusammen: Reservekapazität und ATP-gekoppelte Atmung stehen im Zähler, Protonenleck und nicht-mitochondrialer Verbrauch im Nenner (nach Chacko et al. 2014).

Zusätzlich werden die **Anzahl der Mitochondrien (Mitochondrienmasse)** und die **Mitochondrial Performance (MP)** bestimmt, also die Funktionstüchtigkeit eines einzelnen Mitochondrions. So lässt sich unterscheiden, ob eine verminderte Atmungsleistung auf zu wenige Mitochondrien oder auf leistungsschwache Mitochondrien zurückgeht.

Ergänzende Analysen: Ab M4.3 wird das **ATP-Profil** bestimmt (Gesamt-ATP sowie mitochondrialer, glykolytischer und Reserve-Anteil). M4.4 ergänzt die **Common Deletion** (mtDNAΔ 4977 bp) als Marker für oxidativen mtDNA-Schaden sowie die Genexpression von **PGC-1α** (Hauptregulator der mitochondrialen Biogenese; bei T-Zell-Erschöpfung typischerweise reprimiert), **Rhodanese** (mitochondriale Schwefeltransferase) und **Nrf2** (Transkriptionsfaktor der antioxidativen Zellantwort).

Abgrenzung zu M1 und M2: M1 (ATP Energy) und M2 (Cellular Energy) messen in PBMC, also im Gemisch aus Lymphozyten und Monozyten. M4 betrachtet gezielt die zytotoxischen T-Zellen und verbindet deren Bioenergetik mit ihrer antigenspezifischen Funktion.

Funktionsanalyse – functional sensitivity

Analyse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Functional Sensitivity *M4.1 · CPDA 2 × 8 ml*	Aktivierbarkeit der CD8+ T-Zellen gegenüber Viren (SARS-CoV-2, Coronaviren, Influenzaviren, Rhinoviren, RSV, Metapneumovirus) sowie gegenüber Tumorzellen	zeigt, ob die zytotoxische Abwehr auf relevante Erreger und Tumorantigene anspricht; eine verminderte Antwort spricht für eine eingeschränkte Abwehrbereitschaft, z. B. bei Erschöpfung nach chronischer Antigenexposition

Stufenprofile – Bioenergetischer Gesundheitsindex in CD8+ T-Zellen

Die drei Stufen bauen aufeinander auf; jede höhere Stufe enthält den vollständigen Umfang der darunterliegenden.

Profil / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
BHI Discover *M4.2 · CPDA 3 × 8 ml*	Basalatmung, maximaler O_2-Verbrauch, Reserveatmungskapazität, Protonenleck, nicht-mitochondrialer O_2-Verbrauch, metabolischer Phänotyp, Mitochondrienmasse, Mitochondrial Performance, BHI	Basisprofil der T-Zell-Bioenergetik: zeigt Leistungsfähigkeit, Effizienz und Reserve der Mitochondrien sowie die Balance zwischen Atmung und Glykolyse; geeignet für die Verlaufskontrolle

Profil / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
BHI Professional *M4.3 · CPDA 4 × 8 ml*	wie Discover, zusätzlich Gesamt-ATP sowie mitochondriales, glykolytisches und Reserve-ATP	verbindet Atmungsleistung und tatsächliche ATP-Versorgung; zeigt, ob eine eingeschränkte Atmung glykolytisch kompensiert wird
BHI Deep *M4.4 · CPDA 6 × 8 ml*	wie Professional, zusätzlich Common Deletion (mtDNAΔ 4977 bp) und Expression von PGC-1α, Rhodanese und Nrf2	fragt nach der Ursache: mtDNA-Schaden, gestörte Biogenese oder fehlende antioxidative Gegenregulation; für komplexe und therapierefraktäre Verläufe

Befundlogik

Muster	Konstellation	Einordnung
Funktionell und metabolisch kompetent *alle Werte im Referenzbereich*	gute Aktivierbarkeit, hohe Reservekapazität, ausgeglichener Phänotyp	Leistungsfähige zytotoxische Abwehr; Ausgangswert für die Verlaufskontrolle
Eingeschränkte Reserve *Basalatmung normal · Reserve niedrig*	Grundversorgung gesichert, Reservekapazität vermindert	geringe Belastbarkeit der T-Zellen bei erhöhtem Bedarf (Infekt, Stress); Reservekapazität ist Voraussetzung für Gedächtnis-T-Zell-Funktion
Bioenergetische Insuffizienz *Atmung und Glykolyse niedrig*	niedrige basale und maximale Atmung, geringe glykolytische Kapazität, oft verminderte functional sensitivity	metabolisches Muster wie bei T-Zell-Erschöpfung; Ursachen wie persistierende Antigenexposition und chronische Entzündung abklären
Glykolytische Verschiebung *Atmung niedrig · Glykolyse hoch*	glykolytischer Phänotyp im Ruhezustand	Hinweis auf anhaltende Aktivierung oder mitochondriale Einschränkung; ab M4.3 mit ATP-Anteilen abgleichen
Ineffiziente Kopplung *Protonenleck hoch · BHI niedrig*	hoher Anteil nicht ATP-gekoppelter Atmung	Hinweis auf oxidativen Stress oder Membranschaden; bei M4.4 mit Nrf2 und Common Deletion abgleichen
Isoliertes Aktivierungsdefizit *functional sensitivity niedrig · BHI normal*	verminderte Antwort trotz intakter Bioenergetik	Ursache eher in Antigenerkennung und Signalweg als im Energiestoffwechsel; immunologische Abklärung erwägen
Leistungsschwache Mitochondrien *Mitochondrienmasse normal/hoch · MP niedrig*	ausreichend viele, aber funktionsgeminderte Mitochondrien	Defizit liegt in der Qualität der Mitochondrien, nicht in ihrer Zahl; Hinweis auf oxidativen Schaden oder Cofaktormangel; bei M4.4 mit Common Deletion und Nrf2 abgleichen
Regulationsdefizit *Mitochondrienmasse niedrig · PGC-1α niedrig (M4.4)*	zu wenige Mitochondrien bei eingeschränkter Biogenese	typischer Befund bei T-Zell-Erschöpfung; Hinweis auf gestörte Neubildung von Mitochondrien
mtDNA-Schaden *Common Deletion erhöht (M4.4)*	erhöhter Anteil deletierter mtDNA	Hinweis auf kumulativen oxidativen Stress und beschleunigte Alterung der T-Zellen

Das M4-Profil ist ein funktionelles Profil: Es liefert keine diagnosedefinierenden Grenzwerte, sondern eine mechanistische Einordnung im klinischen Kontext und eine messbare Grundlage für die Verlaufskontrolle. Die Ergebnisse beziehen sich auf zirkulierende CD8+ T-Zellen; gewebsständige T-Zellen, etwa im Tumor, können abweichen.

Präanalytik – kurz

Benötigt wird CPDA-Vollblut; die Zahl der Röhrchen richtet sich nach der Anforderung (M4.1: 2 × 8 ml, M4.2: 3 × 8 ml, M4.3: 4 × 8 ml, M4.4: 6 × 8 ml). Röhrchen unzentrifugiert, ungekühlt und nicht eingefroren über Nacht versenden. Blutentnahme bei Abholung durch GO! Express montags bis donnerstags, bei Eigenversand (z. B. DHL Express) montags bis mittwochs, jeweils nicht vor einem Feiertag; beim Eigenversand muss die Probe innerhalb von 24 Stunden im Labor sein. Das Abnahmedatum ist Pflichtangabe, da es in die präanalytische Qualitätsbewertung eingeht. Akute Infekte, kürzliche Impfungen, intensive Belastung und Alkohol verfälschen das Ergebnis; bitte Immunsuppressiva, Kortikosteroide und mitochondrienaktive Medikamente/Supplemente angeben (z. B. Metformin, Statine, Q10).

Ausgewählte Literatur

1. van der Windt GJW, Everts B, Chang CH, Curtis JD, Freitas TC, Amiel E, Pearce EJ, Pearce EL. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T cell memory development. Immunity. 2012;36(1):68–78.
2. Bengsch B, Johnson AL, Kurachi M, Odorizzi PM, Pauken KE, Attanasio J, et al. Bioenergetic insufficiencies due to metabolic alterations regulated by the inhibitory receptor PD-1 are an early driver of CD8+ T cell exhaustion. Immunity. 2016;45(2):358–73.
3. Scharping NE, Menk AV, Moreci RS, Whetstone RD, Dadey RE, Watkins SC, et al. The tumor microenvironment represses T cell mitochondrial biogenesis to drive intratumoral T cell metabolic insufficiency and dysfunction. Immunity. 2016;45(2):374–88.
4. Chacko BK, Kramer PA, Ravi S, Benavides GA, Mitchell T, Dranka BP, et al. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. Clin Sci (Lond). 2014;127(6):367–73.
5. Buck MD, O'Sullivan D, Pearce EL. T cell metabolism drives immunity. J Exp Med. 2015;212(9):1345–60.
6. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. Nature. 2023;623(7985):139–48.
7. Yin K, Peluso MJ, Luo X, Thomas R, Shin MG, Neidleman J, et al. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. Nat Immunol. 2024;25(2):218–25.
8. Scarpulla RC. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network. Biochim Biophys Acta. 2011;1813(7):1269–78.

Fazit

Das M4-Profil macht die Leistungsfähigkeit der zytotoxischen T-Zell-Abwehr messbar – von der Aktivierbarkeit nach anti-CD3/CD28-Stimulation über Atmung, Reservekapazität, Mitochondrienmasse, Mitochondrial Performance und BHI bis zu ATP-Versorgung, mtDNA-Schaden und Regulationsmarkern. Damit lassen sich Funktions- und Energiedefizite der CD8+ T-Zellen unterscheiden, Therapien gezielt ausrichten und im Verlauf objektiv kontrollieren.

Auftragsformular M4 – Immune Function – CD8 T-Zellen (https://www.mmd-labor.de/de/service/Auftragsformulare/)