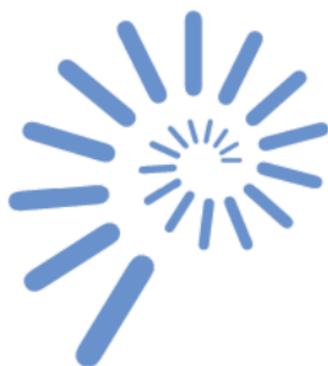


Nobelpreis 2011: Immunsystem im Fokus

Pressestimmen



Neue Waffen gegen den Krebs

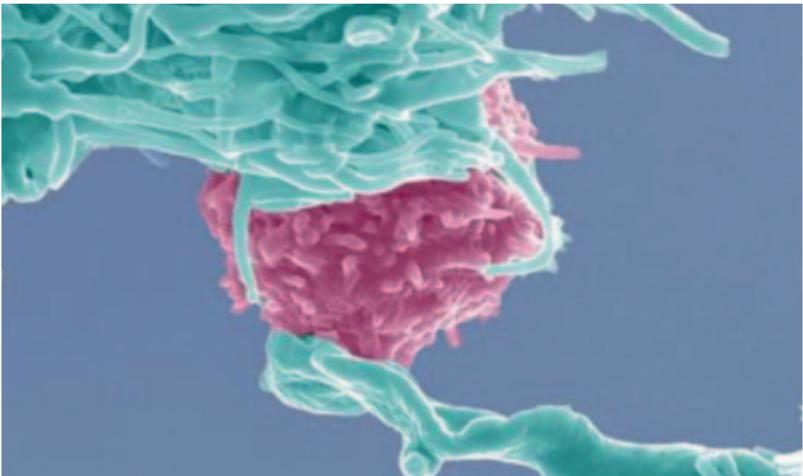
Der Medizin-Nobelpreis 2011 geht an drei Immunologen: Bruce Beutler, Jules Hoffmann und Ralph Steinman hätten durch ihre Entdeckungen das Verständnis des Immunsystems revolutioniert, begründete die Jury ihre Wahl. Mit ihren Entdeckungen haben sie den Weg für neue Therapien zur Infektions- und Krebsbekämpfung geebnet.

Steinmans Entdeckung, dendritische Zellen, sind eine Art Lehrer im Körper. Sie helfen, Angreifer wie Bakterien oder Viren zu bekämpfen. Bruchstücke und Substanzen dieser Eindringlinge, die vom Immunsystem erkannt werden können, werden Antigene genannt. Unreife dendritische Zellen wandern in großer Zahl vor allem durch Haut und Schleimhaut. Dabei nehmen sie verschiedene Antigene auf. Ihre Aufgabe ist es nicht, die Angreifer zu eliminieren. Sie arbeiten sie auf, um sie zu präsentieren. Mit einem Antigen aktivierte dendritische Zellen wandern zu bestimmten Lymphknoten und siedeln sich dort an. Hier aktivieren sie T-Zellen, die der Immunabwehr dienen. Das bedeutet, dendritische Zellen präsentieren ihnen auf ihrer Oberfläche Moleküle der Antigene. Sie sind eine Art Schaukasten, der zeigt, wie die Feinde des Körpers zu erkennen sind. Die T-Zellen - die Soldaten des Immunsystems - lernen so, auf welche Bruchstücke sie bei ihrer Wanderung durch den Körper achten müssen. Dies ist wichtig, da T-Zellen normalerweise nur Antigene erkennen, die ihnen vorher gezeigt wurden. Nur diese könne sie abwehren. Dendritische Zellen transportieren also Antigene vom Ort der Infektion zur Zentrale des Immunsystems. Dort wird die Immunantwort gegen die Eindringlinge koordiniert. Diese Fähigkeit kann auch dazu genutzt werden, Immunantworten gegen bestimmte Proteine von Tumorzellen zu generieren - und so mit dem Immunsystem Krebs zu bekämpfen.

Der Kanadier Steinman erforschte dieses Gebiet des adaptiven Immunsystems. In den 1970er Jahren entdeckte er die dendritische Zellen und ihre Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen.

Kommandeure der Selbstverteidigung

Fast hätte Ralph Steinman den größten Triumph seines Lebens feiern können. Das schwedische Nobelpreiskomitee hatte ihn als einen der drei Gewinner des Medizinnobelpreises vorgestellt. Doch der Ruf erreichte den Adressaten nicht mehr. Drei Tage zuvor war der kanadische Immunologe verstorben. Dieser in der Nobelpreisgeschichte einmalige Vorfall elektrisierte die Medien: der ungerechte Krebstod des bescheidenen Wissenschaftlers, der ihn um die Früchte seines Forscherlebens brachte. Und die kurzfristige Verwirrung des Nobelpreiskomitees darüber, ob es Steinman den Preis entgegen den Statuten doch verleihen durfte. Man revidierte die Entscheidung nicht. Über die öffentliche Erschütterung geriet die eigentliche Forschungsarbeit der drei Nobelpreisträger in den Hintergrund. Das hat sie nicht verdient! Schließlich haben der Amerikaner Bruce Beutler, der Luxemburger Jules Hoffmann und eben Ralph Steinman die Grundlagen für möglicherweise bahnbrechende Krebstherapien geschaffen, für neue Strategien gegen die Blutvergiftung und Autoimmunkrankheiten.



Eine Dendritische Zelle (grün) in Interaktion mit einer Lymphozyte (pink).

Lange Zeit konnte sich Ralph Steinman mit seiner Idee nicht durchsetzen. Schlimmer noch: Weil Kollegen seine Ergebnisse aus Unwissenheit nicht in ihren Laboren wiederholen konnten, begegneten sie ihm mit purer Feindseligkeit. Doch versuchte der Immunologe beharrlich, die Fachkollegen von

der Bedeutung der von ihm 1973 entdeckten wundersamen Dendritischen Immunzellen zu überzeugen. »Wir sind mit ihm damals von Kongress zu Kongress gezogen, wie Jesus mit seinen Jüngern«, erinnert sich der Erlanger Immunologe Gerold Schuler, der als junger Forscher in Steinmans Labor arbeitete. »Die Leute haben ihm nicht einmal geglaubt, dass Dendritische Zellen überhaupt existieren.« Mit ihren weit verzweigten Auswüchsen muten Dendritische Zellen wie ein Flechtwerk an. Sie strecken ihre Fühler in alle Gewebe aus, die auf irgendeine Weise Kontakt mit der Umwelt haben – in Haut und Schleimhäute ebenso wie in die Speiseröhre und die Lunge. Die Dendritische Zelle ist erste Verteidigungslinie und Dirigent des Immunsystems.

Ralph Steinman wies nach, dass Dendritische Zellen Teile von Angreifern wie Bakterien, Viren, Pilzen oder auch beschädigten Körperzellen aufnehmen und sie dann der zweiten Linie der Immunabwehr präsentieren. Erst die dendritische Lehrstunde schaltet diese sogenannten T-Zellen scharf, lässt sie den Feind erkennen. Ohne diese Information würden die T-Zellen planlos durch die Blutbahnen patrouillieren.

In New York bot die Rockefeller University dem Wissenschaftler einen sicheren und inspirierenden Arbeitsplatz. Steinmans Forschung gedieh. Der Immunologe ging unermüdlich der Frage nach, auf welche Weise die Dendritischen Zellen zwischen bedrohlichen und freundlichen, fremden und körpereigenen Molekülen unterscheiden. »Er hat 15 Jahre gegen enormen Widerstand stur weitergearbeitet«, sagt Gerold Schuler. »Wäre er nicht an der Rockefeller University gewesen, hätte er das nicht machen können.« Erst in den neunziger Jahren dämmerte den Spöttern, welchen Schatz Steinman gehoben hatte. Es hagelte Preise.

Ralph Steinmans Arbeit zeigt einmal mehr, wie strikt die Arbeitsteilung im menschlichen Immunsystem ist. Es gibt Generalisten wie die Dendritischen Zellen und Spezialisten wie die Lymphozyten. Ständig fließen Informationen hin und her. Ist dieses Eiweiß feindlich, gehört dieses Fragment zu einem Eindringling? Während sich der Kanadier Steinman auf den Koordinator im Abwehrkampf konzentrierte, drangen

der Amerikaner Bruce Beutler und der Luxemburger Jules Hoffmann zu den Sensoren der ersten Verteidigungslinie weiter innen im Körper vor.

Der Biologe Jules Hoffmann beugte sich über Fruchtfliegen. In diesen hatte die deutsche Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard ein Gen mit dem Namen »Toll« entdeckt (angeblich, weil die Arbeitsgruppe die mutierten Fliegen toll fand). Erst galt die Erbinformation als ein Gen, das die embryonale Entwicklung steuert. Dann entdeckte Hoffmann, dass Fliegen mit Mutationen im Toll-Gen an Pilz- oder Bakterieninfektionen starben. Denn Toll produziert Rezeptoren, welche die Eindringlinge wahrnehmen können. Die Erbanlage gehört offenbar zum Immunsystem.

Bruce Beutler übertrug die Erkenntnis letztlich auf Menschen. Zunächst jedoch fand der Genetiker und Immunologe vom Scripps Research Institute einen Toll-ähnlichen Rezeptor (TLR) in Mäusen. Aktiviert wird TLR durch Zuckermoleküle in den Bakterienwänden. Im besten Fall löst dies nur eine gesunde Entzündungsreaktion als Abwehr gegen Bakterien aus. Ist aber die Zuckerdosis zu hoch, folgt der septische Schock. Mäuse ohne TLR in Beutlers Labor waren resistent gegen den septischen Schock – aber ihre Körper waren den Keimen hilflos ausgeliefert.

Die TLR gehören zu einem uralten Teil unseres Immunsystems. Inzwischen sind sehr viele verschiedene TLR entdeckt worden. Vor sieben Jahren erhielten Beutler und Hoffmann für ihre Entdeckungen den Robert-Koch-Preis (der ein guter Indikator für Nobelpreiskandidaten ist).

Die drei Nobelpreisträger haben Mechanismen der Aktivierung und der Kontrolle des Immunsystems enträtselt. In diesem Kontrollraum kann einiges schief laufen. Sind die Immunsensoren zu empfindlich oder auf das falsche Ziel programmiert, dann folgen Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematosus oder Rheuma. Sind sie zu unempfindlich und erkennen den Feind nicht richtig, dann kann sich etwa Krebs ungehemmt ausbreiten. Da liegt es nahe, diesen Kontrollraum für Therapien zu nutzen. Bruce Beutler arbeitet zum Beispiel an einer Behandlung für Lupus erythematosus.

Vielversprechender aber wirken zurzeit Ralph Steinmans Erkenntnisse. Weltweit »trainieren« Biowissenschaftler die Dendritische Zellen darauf, Krebszellen zu erkennen.

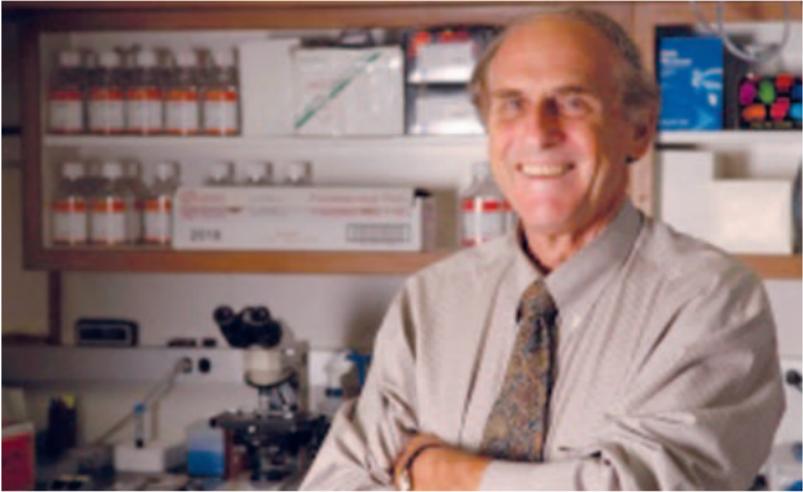
391 Therapiestudien mit Dendritischen Zellen listet die amerikanische Studiendatenbank clinicaltrials.gov. Es geht um Brustkrebs, Darmkrebs, Hirntumore und sehr oft um schwarzen Hautkrebs. Und jedes Mal sollen die Dendritischen Zellen ihren Kollegen, den T-Zellen, Teile der Krebszellen so präsentieren, dass sie sich mit Verve auf die Tumoren stürzen.

Mitte vergangenen Jahres erhielt die erste Tumor-Vakzine auf der Basis von Dendritischen Zellen ihre Zulassung von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA. Das Mittel der Firma Dendreon wird bei Prostatakrebs im fortgeschrittenen Stadium eingesetzt. Von der University of California, Los Angeles, gab es im März frühe positive Ergebnisse einer Studie an Patienten mit Glioblastom, einem Hirntumor.

Ralph Steinman selbst war vor vier Jahren an einem besonders aggressiven Bauchspeicheldrüsenkrebs erkrankt. Für den Vakzine-Pionier die Gelegenheit. Er ließ sich Gewebe aus dem Tumor entnehmen. Ein Kollege vermehrte die Zellen im Labor und schickte sie in ein halbes Dutzend Labore der Welt. Steinman erhielt seine maßgeschneiderte dendritische Vakzine – und trotzte seinem Krebsleiden sehr viel länger, als bei Patienten mit Bauchspeicheldrüsenkrebs zu erwarten ist. Ob es ein Erfolg der Vakzine war, lässt sich mit nur einem Patienten nicht sagen. Das ist das Dilemma der personalisierten Medizin.

»Wir sind froh, dass man ihm den Preis nicht wieder aberkannt hat«, sagt Schuler. Steinman selbst habe auf den Preis eigentlich nicht mehr gewartet: »Ihm hat es genügt, dass er als künftiger Preisträger gehandelt wurde.«

Der traurigste Nobelpreis aller Zeiten



Dr. Ralph M. Steinman, 1943–2011

Der Medizin-Nobelpreis geht an drei Wissenschaftler, die grundlegende Prinzipien der Immunabwehr entdeckt haben: Zur einen Hälfte an den Amerikaner Bruce Beutler und den gebürtigen Luxemburger Jules A. Hoffmann, und zur anderen Hälfte an den Kanadier Ralph Steinman. Allerdings mischte sich in die erste Freude auch schnell Aufregung. Denn für Steinman kam, wie sich erst nach der Verkündung herausstellte, die höchste Ehrung zu spät. Er starb am Freitag in New York an den Folgen eines Pankreaskarzinoms. Das teilte seine Familie auf der Internetseite der Rockefeller-Universität nach der Nobelpreisbekanntgabe mit.

Nach den Statuten der Nobelstiftung dürfen Nobelpreise nur lebenden Personen vergeben werden. Dennoch wird Steinman der Preis posthum verliehen, obwohl dies gegen die Statuten verstößt, teilte die Nobelstiftung mit. Steinman hatte sich die letzten Jahre einer Immuntherapie unterzogen, die auf den Prinzipien seiner Forschung beruhte.

Der Kanadier entdeckte 1973 einen neuen Typus von Immunzellen, die Dendritischen Zellen. Diese Zellen aktivieren T-Zellen, so dass diese dann darüber entscheiden können, wie in der jeweiligen Krisensituation vorzugehen ist, ob etwa spezifische Antikörper oder Killerzellen angefordert werden müssen. Die Bedeutung der Dendritischen Zellen wurde in der Immunologie lange Zeit ignoriert, weil man diese Zellen,

die man jahrzehntlang überhaupt nicht gesehen hatte, für irrelevant hielt. Über zwanzig Jahre forschte außer Steinman fast niemand auf diesem Gebiet. Noch 1993 stand in einem Sonderheft der Zeitschrift »Scientific American« zum Immunsystem kein einziger Satz über Dendritische Zellen. Auf 164 Seiten wurde nicht einmal deren Name genannt. Erst 1997 fanden Steinmans Arbeiten breite Zustimmung. Seitdem gibt es eine ganze Flut von Veröffentlichungen.

Dendritische Zellen sind heute die neuen Stars der Immunologie, weil sich daraus auch Therapien gegen Krebs ableiten lassen. Als Steinman seine Forschung begann, hielt man nur drei Zelltypen für immunologisch relevant: die T-Zellen, die B-Zellen und die Makrophagen. Diese Zellen waren über Jahrzehnte das anerkannte Dreigestirn der Immunologie gewesen. Steinman zeigte durch eine Reihe eleganter Versuche, dass nicht die Makrophagen die wichtigsten Antigen-präsentierenden Zellen sind, sondern die Dendritischen Zellen. Makrophagen können nicht in die Lymphknoten einwandern. Sie sitzen im Gewebe fest und verdauen nur das, was ihnen fremd erscheint. Die Dendritischen Zellen haben dagegen Zugang zu den Lymphknoten. Sie nehmen den Eindringling als Vorläuferzelle auf, reifen dann heran und machen sich anschließend auf den Weg in den Lymphknoten, wo sie den vorbeiströmenden T-Zellen das molekulare Fahndungsfoto präsentieren. Dafür benutzen sie ihre langen astartigen Ausläufer, die ihnen auch ihren Namen eingetragen haben, von dem griechischen Wort »Dendreon« für Baum. Treffen sie dabei auf eine passende T-Zelle, wird diese aktiviert. Das markiert den Start für die spezifische Abwehrreaktion.

Steinman, der 2007 den renommierten Albert Lasker-Preis bekam, hat seinen letzten finalen Triumph nicht mehr erlebt. Der Zuspruch des Nobelpreises sei deshalb bittersüß, sagte der Präsident der Rockefeller-Universität Marc Tessier-Lavigne in einer Erklärung: »Steinman weihte sein Leben seiner Arbeit und seiner Familie. Er wäre zutiefst geehrt gewesen.«

Die Torwächter der Körperabwehr

Mit Bruce Beutler, Jules Hoffmann und Ralph Steinman geht der Nobelpreis für Medizin an drei Forscher, die wesentliche Beiträge zur Entschlüsselung des Immunsystems geleistet haben. Das Nobelkomitee berücksichtigt dabei mit dem angeborenen und der adaptiven Immunabwehr beide wichtigen und grundverschiedenen Zweige des Immunsystems.



Bruce Beutler, Jules Hoffmann

Hoffmann und Beutler identifizierten die Antigen-Rezeptoren der angeborenen Immunabwehr, Toll bei der Taufliege *Drosophila* und die verwandte Prozeinfamilie der Toll-Like Receptors (TLR) in Säugetieren. Beide eng verwandten Molekülsorten nehmen körperfremde Signale auf und aktivieren als Reaktion eine Reihe von Angriffs- und Entzündungsreaktionen. Ralph Steinman identifizierte mit den dendritischen Zellen eine zentrale Komponente der zweiten Schiene des Immunsystems, der adaptiven Immunabwehr. Ähnlich wie Toll und TLR aktivieren sie als Reaktion auf fremde Antigene weitere Komponenten der Immunreaktion, jedoch verarbeiten sie die Antigene und präsentieren sie aktiv nach außen – dabei tragen zur direkten Reaktion bei und helfen, eine dauerhafte Erinnerung in Form von auf dieses Antigen spezialisierten Immunzellen herzustellen.

Im 19. und 20. Jahrhunderts identifizierten Wissenschaftler wie Paul Ehrlich nach und nach Wirkungsweise und

Komponenten des Immunsystems. Lange blieb jedoch rätselhaft, welcher Auslöser die komplexe Maschinerie überhaupt erst in Gang setzt. Das erste Indiz fand Jules Hoffmann 1996 in Untersuchungen an Taufliegen mit gezielt inaktivierten Genen – eine dieser Knock-out-Linien erwies sich als unfähig, Infektionen zu bekämpfen. Dabei handelte es sich um Fliegen mit dem mutierten Toll-Rezeptor, dessen Gen zehn Jahre zuvor von Christiane Nüsslein-Volhardt entdeckt worden war.

Kurz nach der Entdeckung von Hoffmann näherte sich Bruce Beutler einem ähnlichen Problem von der anderen Seite: Er suchte nach einem Rezeptor für das bakterielle Lipopolysaccharid (LPS), ein extrem wirksames Immunstimulans, das septischen Schock durch eine Überreaktion des Immunsystems verursachen kann. 1998 stellte er dann fest, dass eine Mäuselinie mit einer Mutation in einem speziellen Gen immun gegen LPS und den von ihm ausgelösten Schock sind – und dass das fragliche Gen weitgehend mit dem Toll-Gen der Taufliege *Drosophila* übereinstimmt. Diese Entdeckung führte nicht nur dazu, dass mit den Toll-like Receptors eine ganze Klasse neuer Immunmoleküle entdeckt wurde, sie zeigte auch, dass so unterschiedliche Tiere wie Fliegen und Säugetiere den gleichen Mechanismus nutzen, um die Immunreaktion zu aktivieren. Der Torwächter der angeborenen Immunabwehr ist evolutionär betrachtet uralte.

Die angeborene Immunität ist die erste Verteidigungslinie des Körpers. Sie kann Eindringlinge direkt töten oder löst eine unspezifische Entzündungsreaktion aus, doch wenn sie nicht ausreicht, kommt das zweite System zum Tragen: Die adaptive Immunabwehr basiert auf Zellen, die sich auf die Bekämpfung spezifischer Erreger spezialisieren, die sie an bestimmten Antigenen erkennen. Die Zellen des Immunsystems produzieren dann Antikörper gegen diese Molekülbruchstücke, die die Bestandteile der Immunabwehr zu ihrem Ziel lotsen. Doch wie identifiziert das System bestimmte Antigene als feindlich, und wie unterscheidet es sie von körpereigenen Strukturen?

Die Antwort fand der dritte Preisträger Ralph Steinman 1973 in Form der dendritischen Zellen. Zuerst war es nur

Spekulation, dass der neue Zelltyp etwas mit der Immunabwehr zu tun haben könnte, bis Steinmann in Zellkultur zeigen konnte, dass dendritische Zellen tatsächlich andere Immunzellen, die T-Zellen, aktivieren. Wenn die T-Zellen quasi die Schutztruppe des Körpers sind, dann sind die dendritischen Zellen ihre Kundschafter. Sie wandern durch den Körper und nehmen permanent Antigene auf – wandern mit ihnen in die lymphatischen Organe und präsentieren die Antigene dort an ihrer Oberfläche. Gleichzeitig schütten sie Signalstoffe aus, die T-Zellen mit den richtigen Rezeptorkombinationen für dieses spezifische Antigen aktivieren. So werden diese T-Zellen für ihren Jagd auf die Eindringlinge scharf gemacht.

Doch das ist, fanden Steinmann und seine Kollegen heraus, nicht die einzige Funktion dieser Zellen. Schließlich muss das Immunsystem fremde Antigene zuverlässig von eigenem Material unterscheiden, sonst attackiert der Körper sich selbst. Auch diese Funktion übernehmen dendritische Zellen, indem sie körpereigenes Material aufnehmen und gleichzeitig von der angeborenen Immunabwehr ein Signal bekommen, dass keine Entzündung vorliegt. In dem Fall sorgen sie dafür, dass T-Zellen, die auf diese Antigene reagieren, schon im Lymphsystem unschädlich gemacht werden.

Die Entdeckungen der drei Nobelpreisträger haben tiefgreifende Auswirkungen auf unser Verständnis von Krankheiten und ihrer Bekämpfung gehabt – das Immunsystem ist bis heute besser und effektiver als jede Medizin, und Ärzte werden noch lange von diesen komplexen und ineinandergreifenden Systemen lernen können. Außerdem öffnen diese Systeme neue Behandlungsoptionen für Krebs und andere Tumorerkrankungen, angefangen bei monoklonalen Antikörpern und ihren Derivaten bis hin zu komplexen Strategien, das Immunsystem selbst auf die entarteten Zellen zu hetzen. Und zu guter Letzt ist das Immunsystem selbst Ursache diverser Krankheiten, bei denen der Körper sich selbst zusetzt und deren Verständnis fundamental auf den Entdeckungen von Steinmann, Beutler und Hoffmann fußt.

Immunologische Therapie am IOZK

Die Vergabe des Nobelpreises für diesen Themenkreis bedeutet auch eine Anerkennung der Therapie, die wir am IOZK seit Mitte der neunziger Jahre erarbeiten. Sie beinhaltet die Erkenntnisse der ausgezeichneten Preisträger und führt sie weiter. Dendritische Zellen können den T-Zellen keine tödliche Info über körpereigene Zellen – hier Tumorzellen – vermitteln. Dafür müssen die körpereigenen Tumorzellen zusätzliche Signale mitbringen, sogenannte Dangersignale. Diese werden von bestimmten Zellsignalstrukturen des angeborenen Immunsystems wahrgenommen. Die Signalstrukturen agieren wie Antennen, sie werden Toll-like-Rezeptoren (TLR) genannt. Erkennen sie eine bestimmte Warnstruktur, wie z. B. Bestandteile von Mikroorganismen wie Viren oder Bakterien, dann wird das angeborene Immunsystem, zu dem auch die dendritischen Zellen gehören, alarmiert und eine Immunantwort kann anlaufen. Für diesen Zweck nutzen wir das Newcastle Disease Virus. Erst in der Kombination von Erkennung und Gefahrensignal kommt eine effektive Immunantwort zustande. Die T-Zellen können des Weiteren ein immunologisches Gedächtnis entwickeln, womit eine nachhaltige Immunantwort möglich wird, die über Jahre die Kontrolle über gefährliche Molekularstrukturen im Organismus aufrecht erhält. Dieses immunologische Gedächtnis können wir heute nach einer solchen Behandlung messen.

Dr. Wilfried Stücker