

## Andreas Diefenbach: Die molekulare Betrachtungsweise von Krankheitsmechanismen

**Er hat seine akademische Laufbahn mit einem Studium der Philosophie begonnen. Heute untersucht der Immunologe Prof. Dr. Andreas Diefenbach von der Universitätsklinik Freiburg, wie Zellen des angeborenen Immunsystems Krebs und Infektionen bekämpfen. In der Immunologie geht es seiner Ansicht nach mehr als in anderen Fächern um Konzepte. Und in seiner eigenen Forschung stößt er auch heute an Punkte, wo neue Paradigmen nötig werden.**

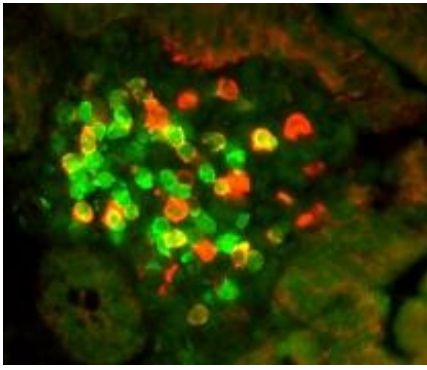
Das angeborene Immunsystem kommt in fast allen Organismengruppen vor. Es umfasst in Säugetieren zum Beispiel die Natürlichen Killerzellen, die auf ihrer Oberfläche spezielle molekulare Sonden tragen. Diese Sonden erkennen körpereigene Zellen, die entweder durch Viren und Bakterien infiziert oder zu Krebszellen entartet sind. Der Mechanismus funktioniert von Anfang an, er muss nicht erst geschult werden wie im Falle des adaptiven Immunsystems mit seinen T- und B-Lymphozyten. Anfang 2000 untersuchte Prof. Dr. Andreas Diefenbach, Leiter der Arbeitsgruppe für Angeborene Immunerkennung am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsklinik Freiburg, wie Natürliche Killerzellen ihre Ziele erkennen – bis dahin wusste die Wissenschaft fast nichts über die molekularen Zusammenhänge. „Als Postdoc in Berkeley fand und charakterisierte ich die Oberflächenmoleküle, mit denen Krebszellen sich den Immunzellen verraten“, sagt der Forscher. Von da an konzentrierte sich seine Forschung auf das molekulare Geschehen rund um das angeborene Immunsystem in Säugetieren.

### Die Dinge in größere Kontexte stellen



Der Immunologe Prof. Dr. Andreas Diefenbach  
© Privat

Dabei war Diefenbach nicht von Anfang an auf die medizinische Forschung ausgerichtet. „Ich hatte neben meinen Interessen in der Biologie auch immer eine starke musische Komponente“, sagt er. Der 1965 in Aachen Geborene hatte am Gymnasium in seiner Heimatstadt zwar den Biologie-Leistungskurs belegt. Er entschied sich danach aber zunächst für ein Philosophiestudium in Erlangen. Nach sechs Semestern wechselte er in die Medizin. Sein Interesse an der molekularen Betrachtungsweise von Krankheitsmechanismen führte ihn in die Immunologie. „Die Immunologie ist eine Wissenschaft, in der es schon immer auch um allgemeine Prinzipien und Konzepte ging und die die Dinge auch immer in größere Kontexte stellte“, sagt Diefenbach. „Deshalb war das auch gar nicht so weit entfernt von der Denkweise eines Philosophen.“ In den späten Achtzigern und frühen Neunzigern hatte ein Medizinstudent außerdem noch die Zeit, eine gute wissenschaftliche Doktorarbeit zu machen, und das war Diefenbachs Ziel.



Ein Schnitt durch den Darm: Rote Punkte sind Zellen, die ein für Natürliche Killerzellen typisches Gen tragen.  
© Prof. Dr. Andreas Diefenbach

In diesem Zusammenhang kam er auch zum ersten Mal in Kontakt mit den Natürlichen Killerzellen des angeborenen Immunsystems. Es ging in seinem Promotionsprojekt an der Universität Erlangen um die Frage, welche Rolle diese Zellen bei der Immunabwehr des Humanparasiten *Leishmania* spielen. Nach der Doktorarbeit arbeitete der Aachener kurz als Assistent in Erlangen. 1999 erhielt er dann ein DFG-Stipendium und konnte als Postdoc nach Berkeley gehen. Die dortige Arbeitsgruppe kannte bereits einige Rezeptorproteine von Natürlichen Killerzellen. Also genau die Sonden, mit denen sie zum Beispiel Krebszellen erkennen können. Diefenbach suchte sich den Rezeptor NKG2D heraus und fand die auf den Krebszellen sitzenden Gegenstücke. Inzwischen ist bekannt, dass es sich bei diesen Molekülen um eine Proteinfamilie handelt. Und es gibt homologe Moleküle auch im Menschen. Damit war klar, wie die Erkennung funktioniert. „Aber jetzt stellte sich die Frage, warum die Krebszellen diese Moleküle überhaupt auf ihrer Oberfläche haben“, sagt Diefenbach. „Was passiert im Transformationsprozess von einer gesunden zu einer Tumorzelle, dass sie plötzlich diese Proteine nach außen zeigt?“

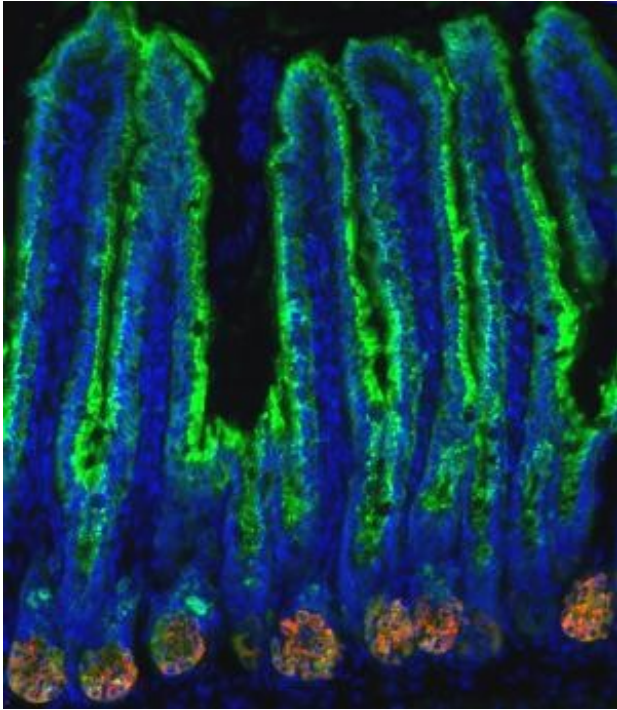
## Teil einer bekannten Signalkaskade?

Keine rein akademische Frage. Denn verstehen Wissenschaftler die molekularen Mechanismen im Inneren der Krebszellen, dann können sie vielleicht auch lernen, den Prozess in allen Krebszellen zu verstärken. Auch Krebszellen, die solche Alarmsignale nicht tragen, würden den Natürlichen Killerzellen dann ins Netz gehen. Diefenbach ging nach seiner Zeit in Berkeley als Assistenzprofessor an die New York University, wo er eine eigene Forschungsgruppe leitete. Bereits zu dieser Zeit hatte er einen Austausch mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene in Freiburg. 2006 wechselte er ganz nach Freiburg. „Was in den Tumorzellen passiert, ist bis heute weitgehend unbekannt“, sagt Diefenbach. „Aber wir haben inzwischen eine Idee, wie einer der Mechanismen aussehen könnte.“ Wahrscheinlich ist eine Signalkaskade beteiligt, die normalerweise auf Schäden in der DNA einer Zelle reagiert und die Teilungsaktivität anhält, damit das Erbgut repariert werden kann. Diefenbach und sein Team haben im Verlauf ihrer Forschung herausgefunden, dass die verräterischen Moleküle an der Oberfläche von Tumorzellen in einem Seitenast dieser Kaskade entstehen. Wie das genau funktioniert und welche anderen Mechanismen eine Rolle spielen, ist Teil der aktuellen Forschung in der Arbeitsgruppe.

Eine weitere Frage, die Diefenbachs Team untersucht, ist: Gibt es eine Verbindung zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem? Viele Experimente deuten inzwischen darauf hin, etwa die Tatsache, dass auch die T-Zellen des adaptiven Immunsystems mit NKG2D-Rezeptoren ausgestattet sind oder dass eine Interaktion zwischen Natürlichen Killerzellen und den sogenannten dendritischen Zellen des adaptiven Immunsystems notwendig ist, damit die Killerzellen ihre Abwehrfunktion vollständig entfalten können. Inzwischen scheint es sogar so, dass

Natürliche Killerzellen viele Eigenschaften der Lymphozyten des adaptiven Immunsystems vorwegnehmen. Offenbar nehmen sie eine Zwischenstellung zwischen den zwei Systemen ein. „Wir glauben sogar, dass das adaptive Immunsystem sich aus den Natürlichen Killerzellen entwickelt haben könnte“, sagt Diefenbach.

## Ein ganz neues Gebiet eröffnet sich



Ein Ausschnitt aus dem Darm mit seinen fingerartigen Zotten. Blau: DAPI (alle Zellkerne), grün: Reg3 (Protein, das IL-22-induziert ist und Epithelhomöostase garantiert), rot: Lysozym C (alle sogenannten Paneth-Zellen). Das Bild zeigt, dass Reg3-positive Paneth-Zellen die Stammzellnische (zwischen den Paneth-Zellen) "schützen".

© Prof. Dr. Andreas Diefenbach

Es gibt allerdings ein Projekt, das zurzeit ein noch größeres Interesse des Diefenbach-Labors beansprucht. Die Forscher fanden vor einiger Zeit einen Typ von Zellen des angeborenen Immunsystems im Darm von Mäusen, der bisher nur eine Funktion bei der Entwicklung von Lymphknoten zu haben schien. Diese sogenannten Lymphgewebe-Induktor-Zellen haben ebenfalls NKG2D-Rezeptoren. Sie schütten darüber hinaus einen Botenstoff aus, der direkt auf die Abschlusszellen der Darmwand wirkt – die sogenannten Epithelzellen. Dieser als Interleukin 22 bezeichnete Botenstoff trägt dazu bei, dass die Epithelzellen gerüstet werden gegen Eindringlinge aus dem Darminnenen wie etwa aggressive Bakterien. Ein ganz neues Gebiet eröffnet sich hier, denn diese Funktion der Zellen war unbekannt und wirft nun viele Fragen auf. „Welche Rolle spielen diese Zellen im Zusammenhang mit entzündlichen Darmerkrankungen?“, fragt Diefenbach. „Was passiert hier auf der molekularen Ebene? Schützen diese Zellen auch die Stammzellen im Darm, die sie unseren Ergebnissen zufolge wie Wächter umgeben?“

Hier ist viel Platz für neue Konzepte und Modelle. Viele Dinge sind noch zu entdecken. Diefenbach ist froh, dass er nach Freiburg gekommen ist. Hier kann er in einem breiten Umfeld im Rahmen verschiedener Kooperationen mit dem Max-Planck-Institut für Immunbiologie oder der Universitätsklinik neue Wege beschreiten. Und in größeren Zusammenhängen denken.

---

## Fachbeitrag

15.03.2010

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Prof. Dr. med. Andreas Diefenbach

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

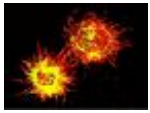
Universität Freiburg

Tel.: +49 (0)761/203-6522

Fax: +49 (0)761/203-6651E-Mail: andreas.diefenbach(at)uniklinik-freiburg.de

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neue Trends in der Immunologie