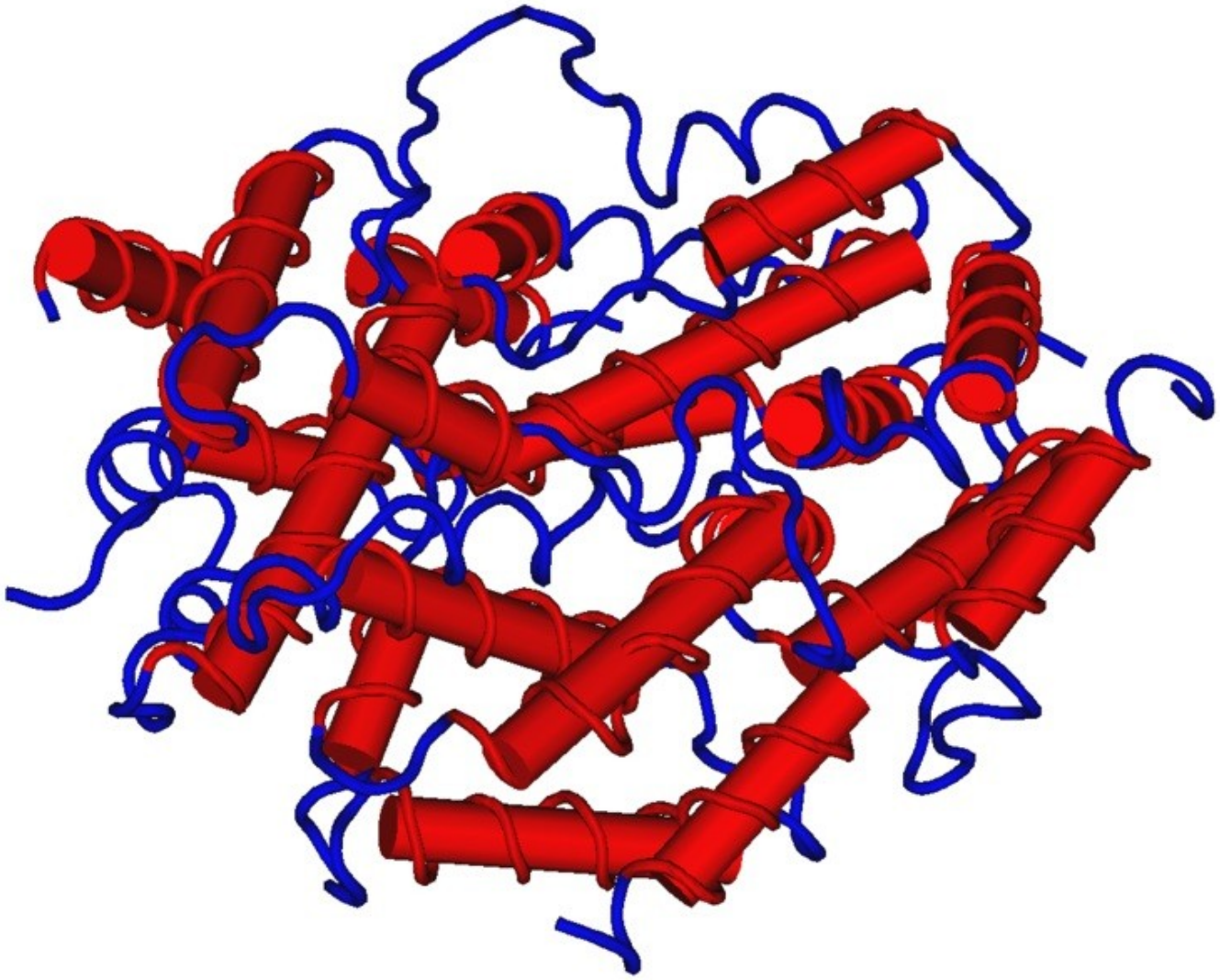


Ein Molekül für die lokale Abwehr von Viren

Jeder Organismus wehrt sich spontan gegen Viren. Das sogenannte angeborene Immunsystem erkennt Eindringlinge und schüttet Signalmoleküle wie die Interferone aus, die eine Abwehrreaktion einleiten. Bis vor einigen Jahren waren vor allem Interferone des Typs I im Fokus von Forschung und Pharma-Industrie. Als Wirkstoffe - zum Beispiel gegen Hepatitisviren - verursachen diese Moleküle jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen, denn sie lösen in fast allen Körpergeweben Alarmbereitschaft aus, unabhängig vom Ort der Infektion. Dr. Markus Mordstein hat in den letzten vier Jahren als Doktorand der Exzellenz-Graduiertenschule SGBM (Speman Graduiertenschule für Biologie und Medizin) an der Universität Freiburg das bis dahin eher unbekanntes Interferon lambda untersucht. Er zeigte unter anderem, dass dieses Molekül nicht nur ähnliche Schutzfunktionen wie Typ-I-Interferone vermitteln kann, sondern dabei noch deutlich selektiver ist, wenn es um den Ort seiner Wirkung geht.

Das angeborene Immunsystem umfasst unter anderem mechanische Barrieren wie etwa die Blut-Hirn-Schranke, aber auch Zellen, die bestimmte Strukturen an der Oberfläche eines Angreifers erkennen können. Ist ein Virus oder ein Bakterium entdeckt, dann schütten diese Zellen Signalmoleküle aus, zum Beispiel aus der Gruppe der Interferone. Interferone sind Proteine, die auf der Oberfläche von anderen Zellen an spezifische Rezeptoren binden können. Daraufhin wird im Zellinneren eine Signalkaskade in Gang gesetzt, an deren Ende hunderte verschiedener Gene angeschaltet werden. Die durch Interferone informierte Zelle leitet eine Abwehrreaktion gegen den Eindringling ein. Am Ort einer Infektion setzt hektisches Treiben ein, eine Entzündungsantwort, die im Idealfall den Eindringling eliminiert, noch bevor es zum Ausbruch einer Krankheit kommen kann. Interferone sind somit wichtige Alarmmoleküle. „Das Interferonsystem vermittelt eine sehr frühe Immunantwort. Innerhalb von wenigen Stunden nach einer Infektion mit Viren werden viele verschiedene Interferone parallel ausgeschüttet“, sagt Dr. Markus Mordstein, der im Dezember letzten Jahres am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene in der Abteilung für Virologie seine Doktorarbeit im strukturierten Promotionsprogramm der SGBM Graduiertenschule der Universität Freiburg abgeschlossen hat. „Die Frage ist, ob verschiedene Interferone jeweils unterschiedliche Funktionen haben.“

Wird Interferon lambda überhaupt gebraucht?



Ein Beispiel für die molekulare Struktur von Interferonen: das Interferon gamma
© Nevit Dilmen



Die Forschung hatte sich bis vor wenigen Jahren vor allem auf die Interferone des Typ I konzentriert. Sie sind diejenigen, die für eine Abwehrreaktion unabdingbar sind. Als Mordstein 2006 mit seiner Diplomarbeit am Lehrstuhl von Professor Dr. Peter Stäheli begann, war gerade das Interferon lambda beschrieben worden, das einen ganz anderen Rezeptor aktiviert als die Verwandten des Typs I. Die Funktion dieses Moleküls kannte noch niemand so genau. Die Frage war sogar, ob man es überhaupt notwendigerweise braucht. Die Arbeitsgruppe von Stäheli hatte das große Glück, über eine Knockout-Maus zu verfügen, bei der ein Gen für den Interferon-lambda-Rezeptor defekt ist. Die Zellen solcher Mäuse können das Interferon-lambda-Signal nicht mehr erkennen und somit nicht darauf reagieren. Mordstein sollte in seiner Diplomarbeit und später in seiner Doktorarbeit untersuchen, ob sich die Reaktion auf Infektionen mit zum Beispiel dem Influenza-A-Virus bei solchen Tieren von normalen Tieren unterscheidet. „Die Frage war also: Braucht eine Maus Interferon lambda überhaupt?“, sagt Mordstein. „Und wenn ja, dann wofür?“

Interferone des Typs I erfüllen ihre Funktionen in allen Geweben des Organismus. Mordstein konnte in verschiedenen Experimenten zeigen, dass Interferon lambda nur in epithelialen Geweben eine Rolle spielt, also zum Beispiel im Verdauungstrakt, in der Lunge oder in der Haut. Es handelt sich dabei um Gewebe, die oftmals als erste mit Viren in Kontakt kommen. Das Molekül bietet dort zusätzlichen Schutz zum Interferon-Typ-I-System. Die Erkenntnis, dass das Molekül sehr gewebespezifisch ist, ist aus einem aktuellen Anlass interessant. Im Moment werden verschiedene klinische Humanstudien durchgeführt, die Interferon lambda als Alternative zu seinen Typ-I-Verwandten für die Behandlung von Patienten mit Hepatitis-C-Virus-Infektion testen. „Wir konnten zwar ganz klar zeigen, dass Interferon lambda in der Mausleber keine Rolle spielt, denn es gibt dort keine Rezeptoren dafür“, sagt Mordstein. „Aber offensichtlich ist in diesem Fall das Mausmodell nicht eins zu eins auf den Menschen übertragbar.“ Die Hoffnung ist nun, dass Interferon lambda mindestens genauso effektiv das Hepatitis-C-Virus bekämpft, aber dabei durch seine Gewebsspezifität deutlich weniger Nebenwirkungen zeigt.

In bestimmten Fällen wichtiger als seine Verwandten?

Eine besondere Rolle spielt Interferon lambda aber auf jeden Fall im Verdauungstrakt. Mordstein und seine Mitarbeiter untersuchten, ob das Molekül bei Infektionen mit dem Rota-Virus im Darm Abwehrreaktionen vermittelt. Das Rota-Virus ist ein Erreger, der vor allem bei Kindern in der Dritten Welt schwere Durchfälle auslöst. Die Ergebnisse zeigten, dass Typ-I-Interferone hierbei kaum eine Rolle spielen, Interferon lambda hingegen schon. Denn ist der Rezeptor für das Signalmolekül defekt, dann nimmt die Stärke der Infektion drastisch zu. „Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Interferon lambda in den meisten Fällen eher eine ergänzende Wirkung zum Interferon-Typ-I-System hat“, sagt Mordstein. „Bei Befall mit bestimmten Viren im Verdauungstrakt jedoch scheint es wichtiger zu sein als seine Verwandten.“

Mordstein avancierte während seiner Promotion zu einem Spezialisten auf dem Feld der bis dahin als eher exotisch geltenden Interferon-lambda-Forschung. Der Doktorand wurde in den letzten Jahren als Sprecher zu renommierten Kongressen eingeladen und wurde auch von Fachjournalen als Reviewer herangezogen. Im Dezember letzten Jahres hat er für seine nun abgeschlossene Doktorarbeit den zum ersten Mal verliehenen Salome Gluecksohn-Waelsch Preis der SGBM erhalten. In der universitären Forschung sieht er trotz einiger Angebote für Postdoc-Stellen keine Zukunft. „Die Aussicht auf eine Festanstellung ist mir zu unsicher“, sagt er. Zu Jahresbeginn wechselte er deshalb zur Novartis Pharma in der Schweiz, wo er im Bereich der Mikrobiologie tätig ist.

Fachbeitrag

14.02.2011

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Markus Mordstein, Ph.D.

Friedhofstr. 59

D - 79106 Freiburg

Tel.: +49-(0)151/26372769

E-Mail: Markus(at)Mordstein.com