

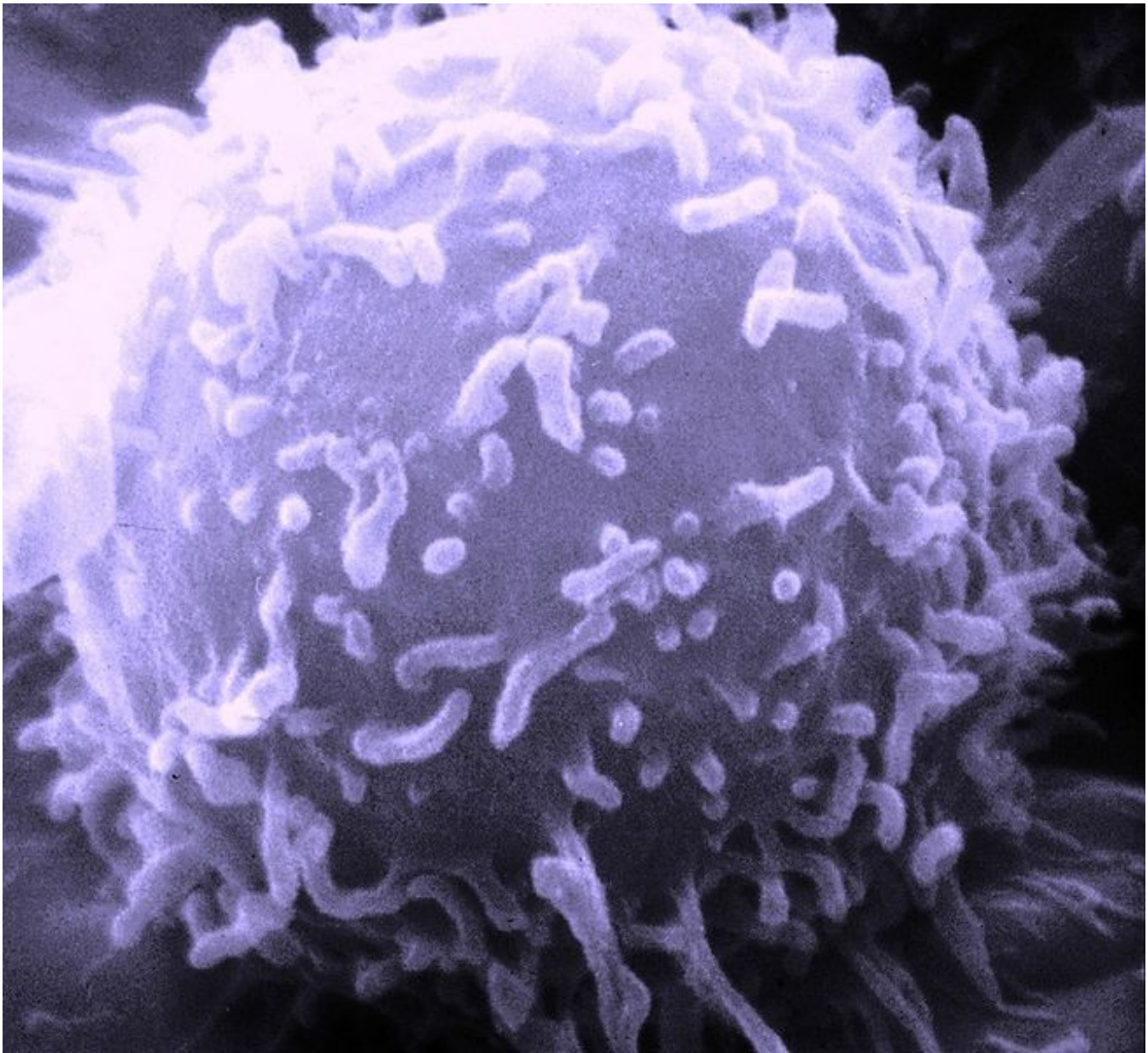
## Zwei getrennte Abwehrinstanzen?

**Sind das angeborene und das erworbene Immunsystem tatsächlich vollkommen unabhängig voneinander? Dr. Mathias Lucas von der Universität Freiburg untersucht Rezeptorproteine, die in Zellen beider Typen zu finden sind. Diese Rezeptoren könnten nicht nur eine Rolle bei Infektionen oder bei Krebs spielen, sondern auch bei Autoimmunkrankheiten wie der rheumatoiden Arthritis.**

Das so genannte angeborene Immunsystem kommt in fast allen Organismengruppen vor. Es umfasst in Säugetieren zum Beispiel die "natürlichen Killerzellen" (NK-Zellen, Anm. der Redaktion) 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 und dies durch Signalmoleküle an ihrer Oberfläche mitteilen. Der Mechanismus funktioniert von Anfang an, er muss nicht erst geschult werden. Die Zellen des sogenannten erworbenen Immunsystems hingegen müssen lernen, was sie entfernen sollen und was nicht. Die Erkennungssonden, die sie auf ihrer Oberfläche tragen, und mit denen sie fremde Strukturen aufspüren können, reagieren nur auf sehr spezifische Motive. Manchmal gehören auch Teile von körpereigenen, gesunden Geweben dazu. Durch einen negativen Selektionsprozess entfernt der Körper solche autosensitiven Zellen ziemlich früh. Übrig bleiben Immunzellen, die nur bei Eindringlingen Alarm schlagen. Kommt der Organismus mit Bakterien oder Viren in Kontakt, dann vermehrt sich die Subpopulation derjenigen Immunzellen, die die passenden Erkennungssonden tragen. Ein Teil dieser Zellen wird nach der Infektion zu Gedächtniszellen, die bei einer erneuten Infektion den Eindringling viel schneller erkennen. Der Körper hat dann eine Antwort auf den entsprechenden Feind gelernt.

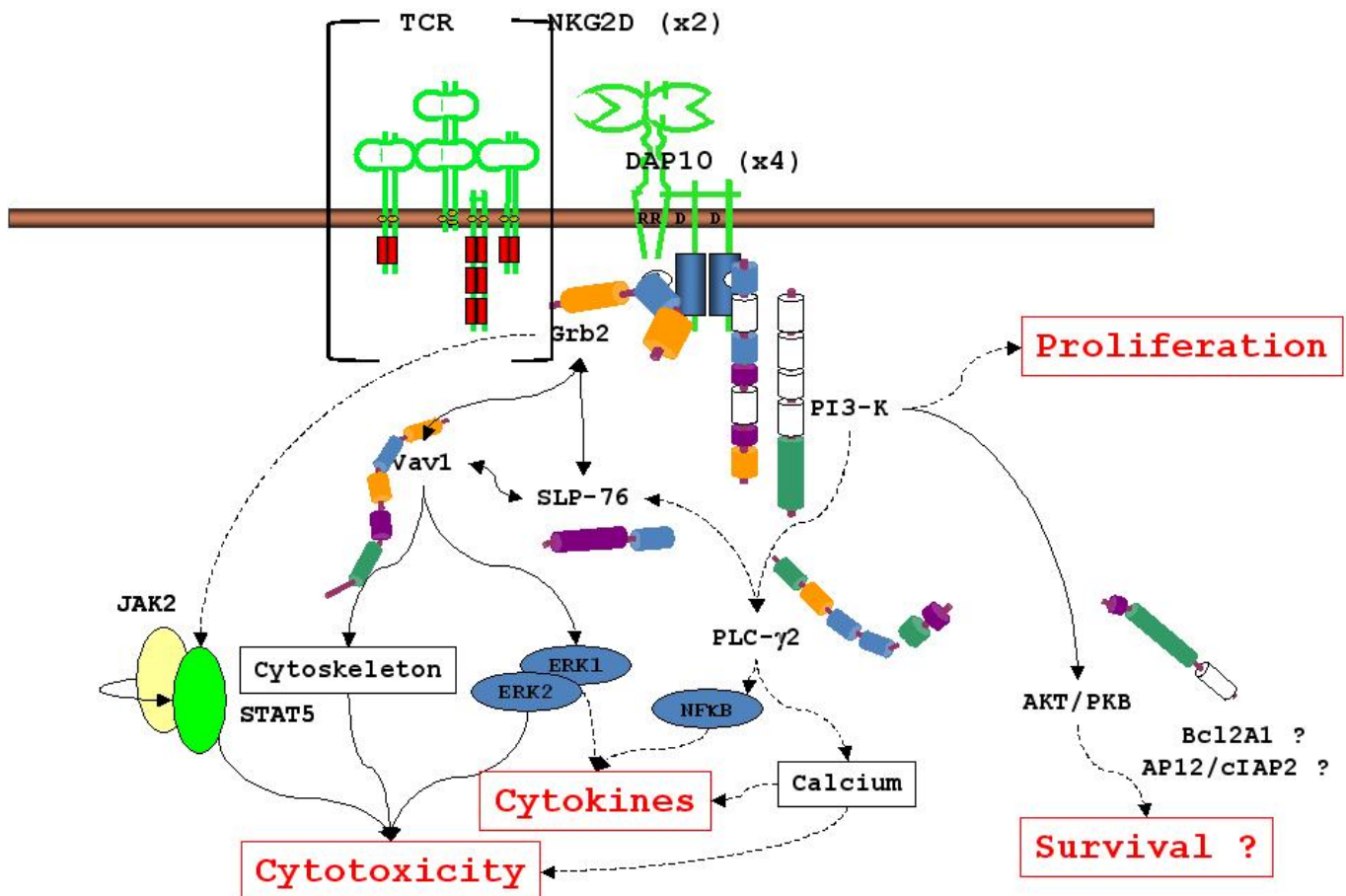
## Zusammenspiel auf molekularer Ebene

„Lange sagten die Lehrbücher, dass die Zellen des angeborenen und des erworbenen Immunsystems vollkommen unterschiedliche Typen von Rezeptoren zur Erkennung von fremden oder fehlerhaften Strukturen tragen“, sagt Dr. Mathias Lucas vom Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsklinik Freiburg. „Aber in den letzten Jahren wurde gezeigt, dass T-Zellen Rezeptoren besitzen, die eigentlich für die natürlichen Killerzellen typisch sind.“ T-Zellen sind weiße Blutkörperchen und gehören zum erworbenen Immunsystem. Sie erkennen normalerweise fremde Stoffe, die ihnen von Fresszellen des Körpers (zum Beispiel den Makrophagen) angeboten werden. Als Reaktion schütten sie Botenstoffe ins Gewebe (etwa sogenannte Zytokine) aus und leiten eine umfassende Immunantwort ein.



Ein T-Lymphozyt im Elektronenmikroskop  
© Dr. Triche, National Cancer Institute

Die zwei Abwehrsysteme überschneiden sich offenbar an diesem Punkt. Lucas und seine Mitarbeiter haben T-Zellen eines bestimmten Subtyps (CD4) mit den erwähnten Rezeptoren in Mäusen gefunden, die mit Bakterien oder mit Viren infiziert waren. Einer der Rezeptoren war zum Beispiel NKG2D, der normalerweise auf natürlichen Killerzellen sitzt. Er erkennt Signalmoleküle an Zelloberflächen, die zum Beispiel auf eine Infektion hinweisen und aktiviert daraufhin die natürlichen Killerzellen. Ein anderer Rezeptor ist Ly49, dieser inhibiert die natürlichen Killerzellen. Warum tragen die Zellen des erworbenen Immunsystems solche Rezeptoren?



Auf der Oberfläche einer natürlichen Killerzelle (braune Linie) sitzen NKG2D-Rezeptoren mit ihren ins Zellinnere ragenden DAP10-Hilfsmolekülen. Sie steuern ein komplexes Netzwerk an Signalwegen im Zellinneren, an deren Ende Prozesse wie die Proliferation oder die Ausschüttung von Zytokinen stehen können. Auf der Oberfläche einer T-Zelle hingegen sitzen auch T-Zell-Rezeptoren (hier in Klammern gesetzt). Die NKG2D-Rezeptoren aktivieren dann keine Signalwege, sondern unterstützen lediglich die TCRs.

© Dr. Mathias Lucas

Lucas und seine Mitarbeiter möchten diese Frage mit Hilfe von transgenen Mäusestämmen beantworten. Aus den Experimenten anderer Forscher wissen sie, dass Rezeptoren wie NKG2D auf T-Zellen anders als auf natürlichen Killerzellen eine Reaktion nicht alleine auslösen können. Sie unterstützen lediglich andere Rezeptoren, die so genannten T-Zell-Rezeptoren (TCRs), die den T-Zellen ihre Spezifität für bestimmte fremde Strukturen verleihen. In einem transgenen Mausmodell haben Lucas und seine Mitarbeiter zunächst getestet, ob die NKG2D-Rezeptoren überhaupt eine Rolle spielen. Sie infizierten gesunde Mäuse mit genetisch manipulierten T-Zellen, bei denen ein Hilfsmolekül für den NKG2D-Rezeptor, DAP10, entweder ein- oder ausgeschaltet war. DAP10 ist notwendig, damit der NKG2D-Rezeptor eine Meldung ins Innere der Zelle machen kann. War DAP10 funktionstüchtig, fanden die Forscher in den Lungen der Mäuse nach einigen Wochen Gedächtniszellen, war er ausgeschaltet, fanden sie keine.

## Das Problem mit dem „Selbst“

„Wir vermuten, dass der NKG2D-Rezeptor die Immunantwort auf einen Eindringling verstärkt und die Bildung von Gedächtniszellen begünstigt“, sagt Lucas. „Vielleicht macht er auch die Gedächtniszellen sensibler gegenüber einer neuen Infektion mit dem gleichen Bakterium.“ Um zu prüfen, ob Zellen mit NKG2D-Ausstattung sensibler sind, wollen Lucas und seine Mitarbeiter T-Zellen in Zukunft mit kleinen Mengen an Bakterienmaterial in Kontakt bringen. Bei solchen Mengen reagiert eine Zelle, die nur entsprechende T-Zell-Rezeptoren trägt, kaum. Wird eine Zelle

reagieren, wenn sie zusätzlich den NKG2D-Rezeptor besitzt?

Das werden zukünftige Experimente am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene zeigen. Lucas bewirbt sich mit seinem Vorhaben gerade bei der DFG um eine Förderung. Das Projekt dürfte nicht nur aufklären helfen, wie das angeborene und das erworbene Immunsystem bei der Feindabwehr interagieren. Die NKG2D-Rezeptoren sprechen auf körpereigene Signalmoleküle an, sie erkennen also das „Selbst“ des Körpers. Das Wissen um ihre Funktionsweise könnte helfen, Autoimmunkrankheiten besser zu verstehen. Lucas und seine Mitarbeiter wollen daher in Zukunft auch Mäuse züchten, die zum Beispiel unter rheumatoider Arthritis leiden. „Welche Immunzellen vermehren sich in solchen Mäusen besonders stark?“, fragt Lucas. „Welche Zelltypen tragen NKG2D oder andere Rezeptoren des angeborenen Immunsystems auf ihren Oberflächen?“ In einem Jahr hat er vielleicht schon erste Antworten.

---

## Fachbeitrag

21.04.2009

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Dr. Mathias Lucas

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Universitätsklinik Freiburg

Hermann-Herder-Str. 11

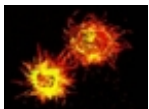
Tel.: +49 (0)761/203-6546 (Labor –5361)

Fax: +49 (0)761/203 6651

E-Mail: mathias.luca(at)uniklinik-freiburg.de

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neue Trends in der Immunologie