

Historischer Rückblick: Einige wichtige Entdeckung der Immunforschung

Vor **120 Jahren**, im Dezember 1890, erschien in der „Deutschen medicinischen Wochenschrift“ ein Artikel des Stabsarztes **Emil Behring** und des japanischen Bakteriologen **Shibasaburo Kitasato** mit dem Titel „**Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und Tetanusimmunität bei Thieren.**“ Diese Arbeit aus dem hygienischen Institut des Herrn Geheimrat Koch in Berlin zeigte zum einen, dass sich das Blut von Versuchstieren nach einer einmaligen Exposition mit einem Toxin verändert und, zweitens, dass diese Veränderung und damit die Immunität mit einem Serum übertragen werden kann. Sehr schnell setzte man diese Erkenntnisse für eine Serumtherapie gegen Diphtherie und Tetanuserkrankungen ein. Wie es allerdings zur Veränderung des Blutes kommt, blieb für lange Zeit unklar.

Vor **110 Jahren**, im Jahr 1900, hielt **Paul Ehrlich** seine berühmte Croonian Lecture vor der Royal Society mit dem Titel „**On Immunity with Special Reference to Cell Life**“ bei der er

seine Seitenkettentheorie vorstellte und visionär davon ausging, dass eine Rezeptor-Liganden-Interaktion die Basis der Immunreaktion gegen bakterielle Toxine bildet. Weit über die experimentellen Möglichkeiten der damaligen Zeit hinausgreifend postulierte er, Immunität sei keine Veränderung des Blutserums, sondern eine Reaktion von Zellen. Allerdings war die Theorie von Paul Ehrlich auf die Reaktion von Zellen gegen Toxine beschränkt. Sie geriet ins Abseits als erkannt wurde, unser Immunsystem wird nicht nur von Giften aktiviert, sondern reagiert auf eine hochvariable Anzahl von (meist körperfremden) Pathogenen und Molekülen.

Die Arbeiten von **Karl Landsteiner** trugen vor etwa neunzig Jahren maßgeblich zu der Erkenntnis bei, dass unser Immunsystem gegen viele Stoffe Antiseren bilden kann. An diesem Punkt änderte sich der Name für die körpereigenen Abwehrstoffe von Antitoxin zu Antikörper.

Seitdem ist die Forschung mit der Frage beschäftigt: Wie kommt es zu der Ausbildung dieser enorm variablen Bindungseigenschaften unserer Immunzellen an unterschiedlichste Antigene?

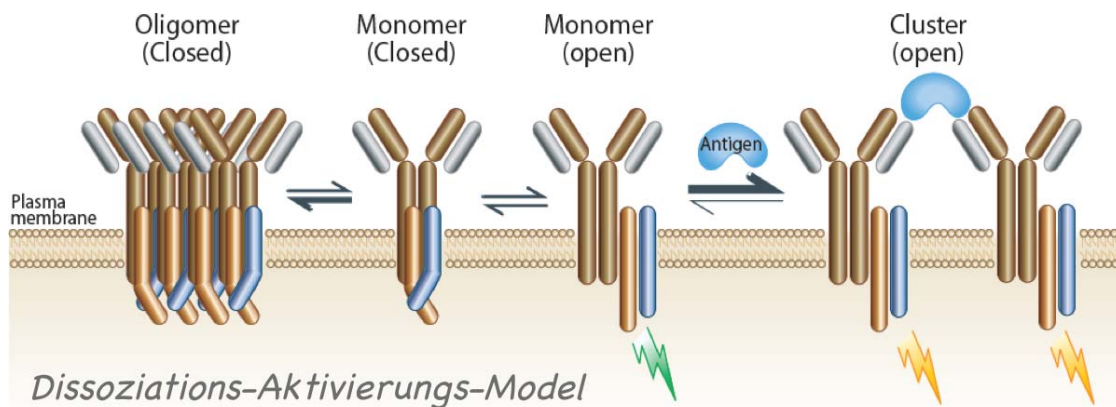
Eine populäre Theorie zur Erklärung der Diversitätsentstehung stammt aus dem Jahr 1931. Die **Instruktionstheorie** postulierte, Antikörpermoleküle (damals war schon bekannt, dass es Proteine sind) falten sich um das Antigen und werden von ihm in ihrer Struktur und Bindungseigenschaften instruiert. Erst 20 Jahre später wurde diese Theorie diskreditiert, als klar wurde, Proteine lassen sich in ihrer Faltung nur von ihrer Primärsequenz und nicht von anderen Stoffen fundamental bestimmen.

Es war dann **Macfarlane Burnet** der, wie vor ihm Paul Ehrlich, die Grundlagen der Immunität zurück zur Zelle brachte und 1956 seine **klonale Selektionstheorie** aufstellte. Danach werden Antikörper von bestimmten Immunzellen produziert und liegen erstmal als membrangebundene Rezeptoren auf diesen Zellen vor. Dabei sind die Rezeptoren so divers, dass, wenn ein bestimmter Fremdstoff in unseren Körper kommt, nur wenige Zellen den richtigen Rezeptor gegen dieses Antigen besitzen. Das Antigen bindet an den Rezeptor auf der Zelle und aktiviert sie zur klonalen Exposition und zur Differenzierung in Antikörperproduzierende Zellen. Die klonale Selektionstheorie von Burnet ist bis heute eine der fundamental gültigen Theorien der Immunforschung. Wie jedoch genau der Rezeptor aufgebaut ist auf den Zellen, die durch Antigene aktiviert werden, und wieso diese Rezeptoren so hoch divers sein können, konnte Burnet damals nicht erklären.

Inzwischen war erforscht: Antikörper werden in den B-Lymphozyten (B-Zellen) produziert, die zu den weißen Blutkörperchen gehören. B-Zellen gehen vom Ruhezustand zur Massenproduktion von Antikörpern über, sobald die auf ihrer Zellmembran liegenden Antigenrezeptoren ein körperfremdes Molekül erkennen, ein sogenanntes Antigen. Antigene können Viren, bakterielle Moleküle oder andere molekulare Fremdkörper sein. Rezeptoren finden sich auf der Oberfläche aller Zellen, in den meisten Fällen haben die Rezeptoren einen oder wenige Liganden für eine ganz spezielle Zielstruktur. Liganden binden das jeweilige Zielmolekül, hier das Antigen, und bringen den Rezeptor in die passende räumliche Anordnung zum Andocken ans Antigen. Das aktiviert die Signalkette zur Antikörperproduktion. Strukturelle Änderungen an diesen hochdifferenzierten Liganden führen zum Verlust ihrer Aktivität. Die Frage blieb: Wie soll es funktionieren, dass der B-Zell-Antigenrezeptor (BZR) an tausende verschiedene Antigen-Strukturen anbindet?

Wichtige Beiträge zur Aufklärung der Antikörperstruktur lieferten **Edelmann** und **Porter** sowie **Milstein** und **Köhler** mit ihrer Methode sogenannte monoklonale Antikörper herzustellen. Die entscheidende Entdeckung zur Beantwortung der Frage, wie es zur hohen Variabilität der Antigenrezeptoren sowie der Antikörper kommt, gelang dann **Susumu Tonegawa**. Er konnte zeigen, dass die Gene für die Antikörperketten aus V-Gensegmenten zusammengeführt werden und während dieses Zusammenfügensprozesses eine enorme Variabilität der Rezeptorproteine entsteht. Damit war eine der wichtigen Voraussetzungen der klonalen Selektionstheorie, nämlich die Entstehung des hochdiversen Sets von Immunzellen des Typs B erklärt.

Unklar blieb weiterhin, wieso der B-Zell-Antigenrezeptor (BZR) durch tausende strukturell verschiedene Antigene aktiviert werden kann. Dies ist in der Tat eine erstaunliche Eigenschaft, da die meisten anderen Rezeptoren auf der Zelloberfläche nur von einem bestimmten Liganden aktiviert werden können. Wie der BZR diese Aufgabe löst wurde jetzt durch die Arbeiten von **Jianying Yang** und **Michael Reth** gezeigt.



Aktueller Forschungsstand: Aktivierung der B Zellen durch Rezeptor-Dissoziation

In den letzten fünfzehn Jahren wurde die Aktivierung des B-Zell-Antigenrezeptors (BZR) auf unseren B Lymphozyten, weltweit mit dem sogenannten „**cross-linking**“ Modell erklärt. Dieses Modell postuliert, die ungefähr 120.000 BZR Moleküle auf einer B-Zelle seien Monomere, also einzelne signalinaktive Einheiten, und es müssten mindestens zwei Rezeptoren zusammen kommen, um ein Signal zur Immunaktivierung auszulösen. Dieses Modell wurde in Analogie zum Aktivierungsmodell anderer Rezeptorklassen, wie dem epidermal growth factor receptor (EGFR), entwickelt. Es setzt eine räumlich sehr präzise Anordnung der beiden andockenden Rezeptorhälften über die Liganden voraus.

Die Arbeiten von **Jianying Yang** und **Michael Reth** vom Exzellenzcluster **BIOSS** Centre for Biological Signalling Studies der Universität Freiburg mit Ihrer Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Immunbiologie in Freiburg kamen zu völlig anderen Resultaten, sie stellen ein neues BZR- Aktivierungsmodell vor.

Die beiden Forscher nutzen bei ihren Arbeiten die neuen Methoden der **Synthetischen Biologie**, um den BZR von Mäusen in einer Drosophila-Zelle (Fruchtfliege) wieder zusammenzubauen. Außerdem verbinden sie den Rezeptor mit neuen Funktionen, indem sie ihn mit Teilstücken des grün fluoreszierenden Protein (GFP) zusammenbringen. Hierbei benutzen sie die **Bifluorescence Complementation (BiFC)-Methode**, bei der ein fluoreszierendes GFP nur dann entsteht, wenn zwei Hälften zusammenkommen. Mittels dieser Methode zeigen die Forscher, dass, entgegen der Annahme des „cross-linking Modells“, der BZR auf der Oberfläche von ruhenden B-Zellen kein Monomer ist, sondern mindestens ein Dimer (Molekülverbund, der aus zwei oft identischen Untereinheiten, den

Monomeren besteht). Das neue Erklärungsmodell „**Dissociation Activation Modell**“ (**DAM**) genannt, geht davon aus, dass der BZR auf ruhenden B-Zellen Oligomere bildet, bei denen die Signalleitung vom Rezeptor verhindert wird. Erst die Befreiung des Rezeptors von diesen oligomeren Strukturen führt zu seiner Aktivierung. Hierbei spielt die Bindung an das Antigen eine wichtige Rolle. Entscheidend ist, dass der Mechanismus zur Produktion von Antikörpern komplett unabhängig ist von dem strukturellen Aufbau des Liganden und des Antigens. Die Auflösung eines Oligomers, also die Zerstörung einer Ordnung, löst das Signal aus zur Produktion von Antikörpern gegen tausende verschiedene Strukturen.

Das DAM gibt eine Erklärung für ein offenes Problem der **Burnet'schen klonalen Selektionstheorie**, nämlich wie B Zellen durch so viele strukturell verschiedene Antigene zur klonalen Expansion angeregt werden könne. Es eröffnet ein völlig neues Verständnis für den Mechanismus, mit dem unser Immunsystem aktiviert wird.

Krebsförmige Entartungen des B-Zell Systems in Form von Leukämien und Lymphomen sind eine der häufigsten menschlichen Erkrankungen, sehr oft werden diese Tumore über fehlgeleitete deregulierte Signale des BZR getrieben. Zusammen mit noch weitgehend unbekanntem Partnerproteinen verhindern die BZR Oligomere auf der Oberfläche von ruhenden B Zellen die deregulierte Signalentstehung und könnte daher ein wichtiger Ansatzpunkt für neue therapeutischer Maßnahmen sein. Die Folgen dieser Entdeckung für die Krebstherapie als auch für die Entwicklung künftiger Impfstrategien sind daher noch gar nicht absehbar.

Veröffentlichung:

Publication: Nature: "Oligomeric organization of the B cell antigen receptor in resting cells"

Jianying Yang and Michael Reth, Nature advance online publication 5 September 2010

Nature DOI: 10.1038/nature09357

Link: <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature09357.html>

Liste der Nobel Preise in Physiologie und Medizin

für einige der hier genannten Immunologen

(siehe auch : http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/)

1901 Emil Adolf von Behring: "for his work on serum therapy, especially its application against diphtheria, by which he has opened a new road in the domain of medical science and thereby placed in the hands of the physician a victorious weapon against illness and deaths"

1905 Robert Koch: "for his investigations and discoveries in relation to tuberculosis"

1908 Paul Ehrlich: "in recognition of his work on immunity"

1930 Karl Landsteiner: "for his discovery of human blood groups"

1960 McFarlane Burnet: "for discovery of acquired immunological tolerance"

1972 Gerald M. Edelman und Rodney A. Porter: "for their discoveries concerning the chemical structure of antibodies"

1984 Geoges J.F. Köhler und César Milstein: "for the discovery of the principle for production of monoclonal antibodies"

1987 Susumu Tonegawa: "for his discovery of the genetic principle for generation of antibody diversity"