

Entwicklungsprogramm für Immunzellen

Der Wiener Immunologe Univ.-Doz. Mag. Dr. Wilfried Ellmeier untersucht mit seinem Team jene Faktoren, welche die Entstehung von T-Zellen steuern. Dafür erhielt der Wissenschaftler jetzt den Novartis Preis 2004 für Biologie.

Das Abwehrsystem des Körpers gegen Krankheitserreger und Krebs auf molekularbiologischer Ebene: Obwohl die Hauptspieler in diesem System – die weißen Blutkörperchen (die so genannten Leukozyten) – seit Jahrzehnten bekannt sind, gibt es noch immer große Lücken im Wissen darüber, wie die einzelnen Subtypen dieser Zellen aus Vorläufern entstehen. Hier setzen die Arbeiten von Univ.-Doz. Mag. Dr. Wilfried Ellmeier vom Institut für Immunologie der Medizinischen Universität Wien ein.

Er hat diese Forschungen in den USA begonnen und erhielt nach seiner Rückkehr nach Österreich nach einem APART-Stipendium der Akademie der Wissenschaft (drei Jahre) über den Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (FWF) im Jahr 2001 einen der START-Preise, mit dem die Arbeiten seiner Forschungsgruppe auf diesem Gebiet sechs Jahre lang unterstützt werden.

"Im Prinzip haben wir es im menschlichen Immunsystem bei den beteiligten Zellen mit den T-Zellen, den B-Zellen und anderen weißen Blutkörperchen wie den Dendritischen Zellen und 'Fresszellen' (Makrophagen, Anm.) zu tun. Ich arbeite auf dem Gebiet der T-Zellen. Hier unterscheiden wir wiederum zwischen den CD4-positiven T-Helferzellen und den CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen", sagte Ellmeier aus Anlass der Überreichung des Novartis Preises 2004 für Biologie.

Zumindest seit dem Auftauchen der erworbenen Immunschwächekrankheit Aids sind diese Zelltypen Bestandteil des biologischen Allgemeinwissens geworden. T-Lymphozyten, die an ihrer Membran das CD4-Oberflächenmerkmal tragen, spielen eine entscheidende Rolle bei der Auslösung einer Immunreaktion. Ihnen werden von den Antigen-präsentierenden Zellen (APC) Bruchstücke von Antigenen (z.B. Bakterien, Viren etc.) über ihre T-Zell-Rezeptoren "offeriert", sie werden aktiviert und bringen schließlich die Abwehrreaktion ins Rollen.

Der Wiener Wissenschaftler: "Zytotoxische CD8-positive T-Zellen wiederum töten zum Beispiel Zellen ab, die durch Viren infiziert wurden." Diese Zellen tragen als Merkmal an ihrer Oberfläche das CD8-Molekül.

Vom Vorläufer zur spezifischen Immunzelle

Die Frage ist allerdings, wie es im Körper des Menschen zur Entwicklung dieser einzelnen Immunzellen kommt. Ellmeier, der auch als Sprecher des FWF-Spezialforschungsbereiches "Entstehung und Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz" fungiert: "CD4- und CD8-Zellen, also T-Helfer- und zytotoxische T-Zellen, entwickeln sich im Thymus aus einem gemeinsamen Vorläufer. Wir versuchen zu klären, wie und wodurch diese Ausdifferenzierung erfolgt." Ein erster Anhaltspunkt für die Aufklärung des Mechanismus der Differenzierung ist

die Tatsache, dass die Vorläuferzellen sowohl CD4 als auch CD8 tragen. Der Wissenschaftler: "Es handelt sich dabei um so genannte 'doppelt-positive' Zellen. Sie exprimieren an ihrer Oberfläche sowohl CD4 als auch CD8."

Hingegen weisen die zytotoxischen T-Zellen nur CD8, die Helfer-T-Zellen nur CD4 auf. Diese Tatsache erlaubt die Annahme, dass Faktoren, die die Entstehung von CD4 oder CD8 steuern, auch bei der Ausformung einer Vorläufer- in eine Helfer- oder zytotoxische T-Zelle eine Rolle spielen.

Während der Ausdifferenzierung in Richtung von T-Helferzellen (CD4-positive Zellen) oder der zytotoxischen T-Zellen (CD8-positive Zellen) muss es also für die jeweiligen Oberflächenmarker Unterdrückungs- und/oder positive Expressionssignale geben. Ellmeier: "Ich versuche mit meinem Team herauszufinden, wie die Expression von CD8 reguliert wird." Es geht insbesondere darum, wie aus den genannten "doppelt-positiven" (Vorläufer-)Zellen im Rahmen des Entwicklungsprozesses im Thymus "single-positive" T-Lymphozyten werden, die nur CD4 oder CD8 an ihrer Oberfläche aufweisen.

Regulations-Signale für Oberflächenmarker

Das Grundprinzip laut dem Wissenschaftler: "Im Rahmen der Ausdifferenzierung der 'doppelt-positiven' Vorläuferzelle zu einem CD8-Lymphozyten wird CD4 offenbar spezifisch unterdrückt." Der für zytotoxische T-Lymphozyten charakteristische CD8-Oberflächenmarker ist hingegen offenbar von der Funktion *positiver* Signale abhängig.

Auf genetischer Ebene sind diese Abläufe von regulatorischen Elementen abhängig. Unterschieden werden hier "cis"-agierende DNA-Sequenzen (die sogenannten CD8 „Enhancer“) und "trans" wirkende Faktoren, welche mit den CD8 Enhancern in Wechselwirkung treten und die Expression von CD8-Molekülen schlussendlich auslösen.

Mittels transgener Mäuse, bei denen die Funktion von Erbanlagen (DNA Sequenzen) über Reportergene bestimmt wurde, konnten die Wiener und andere Forschergruppen mittlerweile schon fünf solcher Verstärker-Genfragmente (Enhancer) identifizieren, die für die Expression von CD8 auf zytotoxischen T-Lymphozyten wichtig sind. An Hand von so genannten „Knock-out-Mäusen“, bei denen einzelne dieser "Enhancer"-Genabschnitte entfernt worden waren, wurde von den Wissenschaftlern schließlich die Funktion dieser einzelnen DNA-Sequenzen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass die Ausschaltung einzelner DNA-Sequenzen durch die übrigen kompensiert wurde. Versuchstiere, bei denen die Erbinformation für zwei dieser CD8-fördernden Enhancer zerstört wurde, wiesen hingegen Störungen in der T-Zell-Entwicklung auf.

Epigenetik

Doch nicht nur die entsprechenden Erbinformationen sind für die Expression des CD8-Oberflächenmarkers von ausgereiften zytotoxischen T-Zellen wichtig. Aus den Arbeiten von Ellmeier und seinem Team lässt sich ableiten, dass auch epigenetische Faktoren – also die Kontrolle der Aktivierung von Genen über die "Verpackung" der DNA – eine wichtige Rolle spielt. Der Wissenschaftler: "Wir erhoffen uns, die Zusammenhänge zwischen epigenetischer Modifikation, transkriptioneller Regulation und der Differenzierung von Lymphozyten besser zu verstehen."

Tec-Kinasen – Signal-Übermittlung in Immunzellen

Ein weiterer aktueller Forschungsschwerpunkt des Wiener Immunologen und seiner Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der Funktion so genannter Tec-Kinasen in Immunzellen. Der Wissenschaftler: "Es handelt sich dabei um Enzyme, die in der Signalübermittlung in T- und B-Zellen eine wichtige Rolle spielen."

Hier arbeiten die Forscher an der Aufklärung jener Abläufe, die zur Aktivierung von Immunzellen durch Reize von außen führen. Ein Beispiel: T-Zellen nehmen die Information, dass ein Virus in den Organismus eingedrungen ist, über ihre T-Zell-Rezeptoren an ihrer Oberfläche auf (diese Information wird z.B. durch Antigen-präsentierende Zellen an den T-Zell-Rezeptor übermittelt). Ellmeier: "Doch dieses Signal muss dann bis zum Zellkern der T-Zelle weiter geleitet werden, erst dadurch kann die Produktion von Abwehrstoffen (Zytokine) in Gang gesetzt werden."

Tec-Kinasen

An dieser über mehrere Stationen verlaufenden Signaltransduktion in Richtung Zellkern sind die Tec-Kinasen beteiligt. Der Wissenschaftler: "Wir wissen zum Beispiel, dass T-Zellen drei dieser Enzyme haben, B-Zellen hingegen zwei andere aus dieser Enzym-Familie."

Die Tec-Kinasen sind offenbar von erheblicher Bedeutung für die Übermittlung durchaus unterschiedlicher Signale von der Oberfläche von Immunzellen zum Zellkern: Die Aktivierung von Rezeptoren wie jene für Interleukine, Integrine, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, toll-like- und auch für "Todessignale" (Death-Rezeptoren) wird über Tec-Kinasen im Zellinneren an den Kern übermittelt.

Wiederum gaben Knock-out-Mäuse, bei denen man die Gene für einzelne dieser Kinasen ausschaltet, die entscheidenden Hinweise über die Funktion dieser Enzyme. So kommt es zu spezifischen Defekten in B-Zellen oder Makrophagen (Fresszellen), wenn die Tec-Kinasen nicht mehr vorhanden sind.

Ellmeier: "Solche Defekte treten erblich übrigens auch beim Menschen auf und führen dort zu schweren Immun-Mangelerkrankungen." Somit könnten neue Erkenntnisse auf diesem Gebiet auch Bedeutung für die klinische Forschung bekommen.

Rückfragehinweis

Mag. Ursula Grabher, MAS

Assistant Corporate & Pharma Communications

Novartis Austria Country Organization

Tel.: + 43 1 866 57 200

Fax: + 43 1 866 57 205

Ursula.grabher@pharma.novartis.com

Prof. Dr. Helmut Bachmayer

Novartis Institutes for BioMedical Research

Tel.: + 43 1 866 34 227

Fax: + 43 1 866 34 727

Helmut.bachmayer@pharma.novartis.com