

Meilensteine der Immunologie oder eine etwas andere Einführung

Das Wort *immunis* steht für „frei sein von“. Politiker im alten Rom (und auch heute) verschafften sich diese vorteilhafte Situation. Wir benutzen den Begriff für Unverletzlichkeit und Unantastbarkeit. Eine Immunität im biologischen Sinne war ursprünglich ein Erfahrungswert, erst später entwickelten Gelehrte daraus ein Fachgebiet. Dieses Wissen verdanken wir Voltaire, der 1733 beschrieb, dass die alten Chinesen im 15. Jahrhundert den Schorf von Pocken zerrieben und wie Schnupftabak aufsogen – aus der überlieferten Beobachtung heraus, dass diese Prozedur offenbar gegen eine Infektion schützte. Dieses nicht ganz ungefährliche Verfahren änderten Bauern in England durch die Verwendung von Kuhpocken ab. Benjamin Jesty aus Dorsetshire ging in die Geschichte ein. Er probierte 1774 den Einsatz von Kuhpockenmaterial (*vaccinus*: von der Kuh) mutig aus – an seiner Frau. Erst zweihundert Jahre später, am 9. Dezember 1976, erklärte die WHO die Pocken für ausgerottet. Inzwischen gibt es dazu seit dem 11. September 2001 wieder eine neue Dimension.

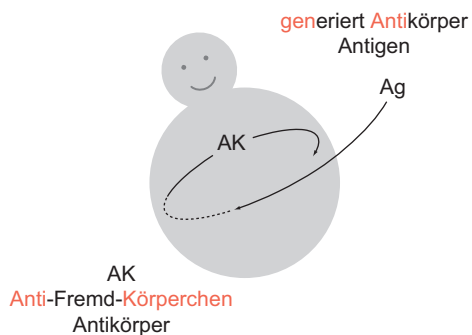
Das Treiben der Bauern damals wurde von einem Landarzt registriert, der mit seiner Beschreibung dieser Vakzinierung (*reaction of immunity*) berühmt wurde: Edward Jenner. Den experimentellen Beleg für die Wirksamkeit einer solchen aktiven Immunisierung erbrachte 1885 Louis Pasteur in Paris. Durch ein Versehen beobachtete er, dass vergessene, durch langes Liegen bleiben abgeschwächte Hühnercholerabakterien ebenfalls einen Impfeffekt haben, d.h. Hühner gegenüber virulenten Erregern schützen. Selbst totes Erregermaterial vermag nach Applikation im geimpften (wir verwenden bis heute den Ausdruck vakzinieren) Organismus innerhalb von zwei Wochen eine Veränderung hervorzurufen, die die Unantastbarkeit, die Immunität, ausmacht.

Diese Impfung ist spezifisch für einen Erreger. Eine Substanz, die eine spezifische Immunität induzieren kann, nannte man Antigen (Abb. 1).

Solches Wissen damals zu verbreiten, war äußerst schwierig. Marktplätze waren Orte von wissenschaftlichen Demonstrationen. Pasteur zeigte an sechs Kühen, einer Ziege und 24 Schafen seinem interessierten Publikum sehr drastisch auf dem Marktplatz von Poilly le Fort den unterschiedlichen Ausgang einer Milzbrandinfektion bei ungeimpften und geimpften Tieren.

Eine Immunität nach einer überstandenen Infektion oder – viel bequemer – nach einer Impfung schützt das Individuum vor dem Ausbruch der Infektionskrankheit. Die Definition von *immunis* bezieht sich also auf Infektionen. Aber auch nicht infektiöse körperfremde Substanzen können eine Immunreaktion auslösen.

Robert Koch fand 15 Jahre nach Pasteur einen experimentellen Beleg für diesen erworbenen Zustand der Immunität. Nur geimpfte Tiere reagierten nach einigen Tagen mit einer Rötung



1 Substanzen, die eine spezifische Immunantwort induzieren können, nennt man Antigene. Vor 100 Jahren war die Bildung spezifischer Antikörper, die mit dem Antigen reagieren können, als Ausdruck einer Immunreaktion bekannt.

und Schwellung an der Einstichstelle, wenn das entsprechende Antigen in die Haut gespritzt wurde. Diese Hautreaktion ist hoch spezifisch für das Antigen und wird noch heute z.B. als Tuberkulintest benutzt. Das Wirkprinzip dieses Testes konnte allerdings nicht mehr zu Lebzeiten von Robert Koch aufgeklärt werden. Wir werden diesem Test unter dem Begriff „Hauttest vom verzögerten Typ“ bei der Abhandlung der „zellulären Immunität“ wieder begegnen.

Auf der Suche nach dem biologischen Prinzip einer Immunantwort fand man im Serum Stoffe, sog. Antikörper, die eine spezifische Bindung mit dem Antigen eingehen. Diese „Körperchen“ tragen ihren Namen zu Unrecht. Es sind keine Partikel, sondern Eiweißmoleküle (Proteine).

Spätestens hier gilt es sicherzustellen, dass zwei Begriffe nicht verwechselt werden: Antigen und Antikörper. Die Wortentstehung ist in Abbildung 1 erklärt. Nach einer Impfung mit einem Antigen finden sich im Serum Antikörper, die an das Antigen binden können. Das komplette Serum nennt man Antiserum. Dabei machte Paul Ehrlich eine wesentliche Entdeckung: Er fand heraus, dass Antiseren ganz offensichtlich eine Mischung von verschiedenen Antikörperspezifitäten enthalten. Immunisierte er Kaninchen mit roten Blutkörperchen von Rindern, konnte er einen Teil der Antikörper durch Bindung an Ziegenerythrozyten aus dem gebildeten Antiserum entfernen, ohne die Reaktivität gegen Rindererythrozyten zu verlieren. Kaninchenserum von nicht immunisierten Tieren reagierte weder mit Rinder- noch mit Ziegenzellen. Paul Ehrlich zeigte auch, dass die Antiseren Rindererythrozyten lysieren konnten. Im ersten Kapitel werden wir sehen, dass Antikörper selbst nicht zytotoxisch wirken, sondern komplementäre Serumfaktoren im Antiserum nach spezifischer Antikörperbindung für diese Effekte nötig sind. Kurz danach fand man auch, dass tierische Antiseren vor der biologischen Wirkung von toxischen Antigenen, wie z. B. Diphtherietoxin, Tetanustoxin oder Bienengift schützen.

Antiseren wurden an der Wende zum 20. Jahrhundert zu modernen Therapeutika. Emil von Behring erprobte zu dieser Zeit die passive Übertragung der Immunität an Patienten. Der Patient generierte keine Immunantwort, son-

dern erhielt fertige Produkte (Antikörper) aus einem anderen Organismus. Ausgehend von Tierversuchen zur Erzeugung von Immunität entwickelte Behring ein Antiserum gegen Diphtherie, wofür er 1901 den ersten Nobelpreis für Medizin erhielt (Tab. 1). Er war es, der den Begriff Antikörper prägte, als er die Wirkung der „Antitoxine“, die im Blut eines Tieres nach Impfung erschienen, studierte. Im Gegensatz zur aktiven Immunisierung, die langfristig schützt, bietet eine solche Antikörpergabe nur vorübergehenden Schutz. Wir nennen diese Behandlung passive Immunisierung. Die Dauer dieses Schutzes hängt von der Verfügbarkeit der gespritzten Proteine, der sog. Halbwertszeit, ab. Diese beträgt für Antikörper in der Regel ca. drei Wochen. Sehr früh lernte man aber, dass eine Behandlung mit tierischen Antiseren nicht nur prophylaktisch (schützend), sondern auch anaphylaktisch wirken kann. Anaphylaxie ist das Gegenteil von Prophylaxie. Die Patienten, die wiederholte Gaben von tierischen Antiseren aus der gleichen Spezies erhielten, reagierten nämlich mit Kreislaufkollaps und Schockzuständen, denen wir unter dem Thema der „pathogenen Immunreaktionen“ später wieder begegnen. Der Grund ist, retrospektiv betrachtet, einfach: Proteine verschiedener Spezies weisen speziesspezifische molekulare Unterschiede auf. Deshalb werden Proteine einer fremden Spezies vom Immunsystem als fremd erkannt. Für das Immunsystem des Menschen sind also Pferdeantikörper gegen Diphtherietoxin fremde Antigene und lösen eine Antikörperantwort aus. Jetzt wird klar, warum Abbildung 1 für das Verständnis der Immunologie so elementar ist. Und noch etwas ergibt sich aus der Beobachtung der anaphylaktischen Reaktionen: Eine Immunantwort kann auch zum Nachteil eines Individuums ausgehen. Sie kann verschiedene Qualitäten besitzen und verschiedene Ausmaße annehmen. Diese Erkenntnisse spielen heute eine große Rolle bei der Erforschung aller Funktionen des Immunsystems, die in diesem Kompendium vorgestellt werden, und die weit über die Abwehr von Infektionen hinausgehen.

Bereits an dieser Stelle kann vorweggenommen werden, dass wir noch weit davon entfernt sind, alles verstehen zu können. Wir können

Tabelle 1 Meilensteine immunologischer Forschung.

15. Jahrhundert	China	Schnüffeln von Pockenschorf schützt vor Erkrankung
1774	Bauer Benjamin Jesty	Kuhpockenvakzinierung
1798	Landarzt Edward Jenner	Erstbeschreibung der „Reaktion der Immunität“
1882	Elie Metschnikoff ^{*1908}	Mechanismen der Phagozytose
1885	Louis Pasteur	Tollwutvakzinierung
1890	Robert Koch ^{*1905}	Tuberkulinreaktion
1890	Emil von Behring ^{*1901}	Antitoxine, passive Immunisierung
1898	Paul Ehrlich ^{*1908}	Theorien der Antikörperbildung
1898	Jules Bordet ^{*1919}	Mechanismen der komplementvermittelten Zelllyse
1901	Karl Landsteiner ^{*1930}	Entdeckung der Blutgruppen
1902	Charles Richet ^{*1913}	Entdeckung der Anaphylaxie
1903	Clemens von Pirquet	Mechanismus der Serumkrankheit
1911	Leonard Noon	Hyposensibilisierung bei Allergien
1921	James L. Gowans	<i>cell-mediated immunity</i> (CMI)
1932	Hans Selye	Entdeckung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse; führt den Begriff „Stress“ ein
1939	Max Theiler ^{*1951}	Impfstoff gegen Gelbfieber
1945	Robin Coombs	Herstellung von Anti-Immunglobulin-Antikörpern, Coombs-Tests
1945	Alexander S. Wiener Harry Wallenstein	Rh-Prophylaxe
1946	Merill Chase	orale Toleranz
1948	Philip S. Hench ^{*1950} Edward C. Kendall ^{*1950}	Cortisolbehandlung bei Rheumatoidarthritis
1950	Daniel Bovet ^{*1957}	Entwicklung von Antihistaminika
1951	Michael Heidelberger	quantitative Immunchemie
1952	Ogden Bruton	Erstbeschreibung einer Agammaglobulinämie als genetischer Effekt
1955	Frank MacFarlane Burnet ^{*1960}	klonale Selektionstheorie
1955	Peter Medawar ^{*1960}	Toleranz
1955	Niels Jerne ^{*1984}	idiotypische Netzwerktheorie
1957	Gertrude B. Elion ^{*1988} George H. Hitchings ^{*1988}	Entwicklung von Immunsuppressiva
1957	Deborah Doniach Ernest Witebsky	Entdeckung von Autoantikörpern

Tabelle 1 Meilensteine immunologischer Forschung. (Forts.)

1958	Jean Dausset ^{*1981}	<i>major histocompatibility complex</i> (MHC)
1959	Rosalyn Yalow ^{*1977}	Radioimmunassay zum Peptidnachweis
1961	Joseph E. Murray ^{*1990}	Beiträge zur allogenen Nierentransplantation
1962	Rodney Porter ^{*1972}	Peptidstruktur der Antikörper
1963	Gerald Edelman ^{*1972}	erste komplette Antikörpersequenz
1965	Baruj Benacerraf ^{*1980}	Entdeckung der <i>immune response genes</i>
1967	Christiaan Barnard	erste Herztransplantation
1969	E. Donall Thomas ^{*1990}	erste Knochenmarktransplantation
1970	George Snell ^{*1980}	Genetik des MHC
1973	Peter Doherty ^{*1996} Rolf Zinkernagel ^{*1996}	MHC-Restriktion der Antigenerkennung durch T-Zellen
1975	Georges Köhler ^{*1984} Cesar Milstein ^{*1984}	Hybridomtechnik zur Herstellung monoklonaler Antikörper
1976	Susumo Tonegawa ^{*1987}	Antikörperdiversität durch somatische Rekombination
1984	Edward Blalock	Immunsystem als „sechster Sinn“ (Neuroimmunoendokrinologie)
1984	Harald zur Hausen ^{*2008}	Impfung gegen virusinduzierten Tumor
1985	**	Erstzulassung eines monoklonalen Antikörpers für die Therapie
1986	Timothy R. Mosman	TH1-TH2-Subpopulationen
1989	Mario R. Capecchi ^{*2007} Martin J. Evans ^{*2007} Oliver Smithies ^{*2007}	Knock-out-Mäuse
1997	Charles A. Janeway	Toll-like-Rezeptoren
1998	Polly Matzinger	<i>danger</i> -Modell
1998	Gert Riethmüller	postoperative, passive Anti-Tumor-Immunisierung mit monoklonalen Antikörpern
1998	**	erste klinische Studie zur Tumorstimmung
2001	**	regulatorische T-Zellen (Treg)
2006	**	TH17-Zellen

* Verleihung des Nobelpreises

** heutzutage arbeiten oft mehrere Arbeitsgruppen zeitgleich an einem Problem

z. B. bei einer Autoimmunerkrankung nicht die verloren gegangene Selbsttoleranz wiederherstellen oder etwa Allergien kausal therapieren. Aber zurück in die Zeit vor 100 Jahren. Emil

von Behring erhielt den Nobelpreis und bis in die 50er-Jahre stand die humorale Immunität im Mittelpunkt des Interesses. Es war die Zeit der molekularen Strukturaufklärung der Anti-

körper. Antikörper wurden zu Handwerkszeugen der Immunologen. Zwei wegweisende Forschungsergebnisse wurden zu Meilensteinen:

Susumu Tonegawa beantwortete am Basel Institute of Immunology die Frage, wie die enorme Vielfalt der spezifischen Antikörpermoleküle entsteht. Sie wird nämlich nicht durch das Antigen induziert, sondern – mehr oder weniger wie im Lotto – per Zufall durch somatisches Genrearrangement generiert.

Georges Köhler und Cesar Milstein benutzten eine Methode, die sie keineswegs erfanden, sondern „lediglich“ für ihre Anwendung modifizierten, um monoklonale Antikörper herzustellen.

Beide Leistungen wurden ebenfalls mit Nobelpreisen honoriert (Tab. 1). Die Hybridomtechnik zur Herstellung monoklonaler Antikörper ist so genial einfach, dass sich viele Immunologen hinterher fragten, warum sie nicht viel früher selbst auf diese Idee kamen. Hier funkelt die Spannung wissenschaftlichen Arbeitens auf, die die Genialität Einzelner offenbart. Wer könnte schon von sich behaupten, wie Louis Pasteur gehandelt zu haben und nach der Sommerpause die versehentlich liegengelassenen Bakterienkulturen neugierig in ein Experiment zu nehmen, wie oben beschrieben. Die meisten hätten die Kulturschälchen entsorgt. Überhaupt ist die Geschichte der Immunologie spannend wie ein Krimi („The making of a modern science“ Gallagher RB, Salvatore G, Nossal GJV, Academic Press 1995). Es lohnt sich auch, auf einer Reise einen Abstecher in das Robert-Koch-Museum (Robert-Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin) oder in das Louis-Pasteur-Museum (Institut Pasteur, 25–28 rue de Docteur Roux, 75724 Paris) zu machen.

Es dauerte lange, bis herausgefunden wurde, dass Immunität im Tierexperiment auch durch Milzzellen übertragbar ist. Dabei spielten Antikörper nachweislich keine Rolle. Dieser Zelltransfer bringt einen langfristigen Schutz ungeimpfter Tiere, wenn die Zellen aus geimpften Tieren stammen, die genug Zeit hatten (ca. 14 Tage), eine spezifische Immunantwort zu etablieren. Das heißt im Klartext, Lymphozyten sind die Träger der erworbenen Immunität. Das war die Geburtsstunde der zellulären Immunität, die

der lang erforschten humoralen Immunität, die sich auf Wirkungen von Proteinen (Antikörpern) bezog, gegenübergestellt wurde. Obwohl schnell klar wurde, dass die humorale Immunität auch von speziellen Lymphozyten (den Produzenten der Antikörper) geleistet wird, wird diese Zweiteilung bis heute benutzt.

Lymphozyten müssen also die Fähigkeit besitzen, Antigene spezifisch über Antigenrezeptoren zu erkennen. Es musste geklärt werden, worin diese Qualität einer spezifischen Immunität besteht und warum es so lange dauert, bis sie etabliert ist.

Daraus erwächst die brennende Frage, was denn eigentlich bis zur Etablierung der spezifischen Infektabwehr in einem nicht immunisierten (naiven) Organismus passiert. Über der Faszination der extremen Spezifität, die von Lymphozyten getragen wird, sind die einfachen Fresszellen, die z. B. eine bakterielle Infektion „abräumen“ und ganz offensichtlich diese zeitliche Lücke schließen, wenig beachtet worden. Es handelt sich um die Phagozyten, z. B. Granulozyten oder Makrophagen. Diese Zellen sind immer zum Fressen bereit, haben keine hoch spezifischen Antigenrezeptoren und werden deshalb zum angeborenen Immunsystem gerechnet. Bereits 1872 hat Elie Metschnikoff den Mechanismus der Phagozytose im Mikroskop beobachtet. Was ansonsten noch zu dieser unspezifischen Abwehr gehört, rückte erst in jüngster Zeit in den Mittelpunkt des Interesses. Immerhin sorgt dieses phylogenetisch ältere unspezifische Abwehrsystem dafür, dass ein Organismus sofort reagieren kann – ohne den Luxus hoch spezifischer Antigenrezeptoren und ohne Adaptationsphase. Dabei blieb die spannende Frage, wie diese Straßenfeger-Leukozyten (*scavenger leukocytes*) eigentlich „Fremd“ und „Selbst“ unterscheiden können, sehr lange unbeantwortet. Erst vor zwanzig Jahren durchschaute man das geniale Prinzip der Erkennung von molekularen Mustern auf Pathogenen. Tolllike-Rezeptoren wurden durch vergleichende Analysen mit Genen der Fruchtfliege (*Drosophila melanogaster*) entdeckt. Bezeichnenderweise steht Toll für „irre“.

Erst seit wenigen Jahren ahnen wir, wie Immunität entsteht. Zellen der unspezifischen Abwehr

spielen nämlich eine viel größere Rolle als bislang vermutet. Man kann es auch anders sagen: Spezifische Lymphozyten bekommen ihre Instruktionen von sog. dendritischen Zellen. Diese entscheiden, welche Antigene die Lymphozyten überhaupt „erkennen dürfen“ – und sie instruieren die Lymphozyten, wie sie zu reagieren haben. Wenn das so ist, ergibt sich natürlich die Frage, wodurch die dendritischen Zellen zu solchen Leistungen aktiviert werden. Ganz offensichtlich sind die Mustererkennungsrezeptoren auf ihrer Oberfläche (oder in intrazellulären Kompartimenten nach der Phagozytose der verschiedenen Antigene) doch selektiver. Wir kennen heute mehr als elf verschiedene Toll-like-Rezeptoren auf Säugerzellen. Das ergibt eine Erklärungsmöglichkeit, wie verschiedene Antigene unterschiedliche Signaltransduktionswege nach unterschiedlicher Rezeptorbesetzung initiieren können.

Die „Nettoreaktion“ einer Zelle besteht aus einem Paket von hoch- und herunterregulierten Genen, dessen Komposition sich erklärmaßen von Antigenexposition zu Antigenexposition unterscheidet. Das Genexpressionsprofil einer Zelle kann man heute mittels Mikroarray-Technologie für den kompletten Gensatz ermitteln (RNA-*profiling* oder auch Transcriptomics genannt). Die Konfrontation mit einem Antigen wird von der Zelle in ein genetisches Programm übersetzt. Dieses kann z.B. die Sekretion von löslichen Botenstoffen beinhalten, die wir Zytokine nennen. Die Zytokine sind zuerst aufgrund ihrer biologischen Wirkung beschrieben worden. Die ersten Zytokine sind 1970 in Zellkulturüberständen charakterisiert worden. 1980 wurde das erste Zytokin (Interferon) kloniert. Danach erhielten wir eine Ahnung von den Kommunikationsmöglichkeiten der Immunzellen untereinander und mit Geweben im Organismus. Und noch ein extrem wichtiges Feld harret auf seine Aufklärung: Immunzellen sind beweglich. Wie wird die richtige Zelle an den richtigen Ort gelockt oder gelenkt? Wie passiert Zellmigration? Wann „weiß“ eine Zelle, dass sie „angekommen ist“ (*homing phenomenon*)? Dazu sind nicht nur Chemokine wesentlich, deren Konzentrationsgradienten Zellen zur Orientierung dienen, sondern auch im richti-

gen Moment Chemokinrezeptorexpressionen auf wandernden Zellen. Wie wird eine Zellmigration wieder gestoppt? Was passiert, wenn das nicht funktioniert? Diese und viele andere Fragen werden durch dieses Kompendium leiten. Die Fragen sollen erstens neugierig machen. Zweitens – und das ist viel wichtiger – sollen sie Schwerpunkte im Verständnis des Ablaufes und Funktionierens des Immunsystems setzen. Großes Detailwissen birgt auch die Gefahr, vor lauter Bäumen den Wald nicht mehr zu sehen.

Christine Schütt und Barbara Bröker

P.S. Drei Dinge sind noch wichtig.

- Erstens: Die Schnelllebigkeit immunologischen Grundlagenwissens lässt jedes Lehrbuch bereits veralten, bevor es erscheint. Dies bitten wir den Leser zu berücksichtigen.
- Zweitens: Immunologie hat nur eine Sprache: Englisch. Wir bitten um Nachsicht für die vielen englischen Termini. Die gebräuchlichen Abkürzungen sind anders nicht erklärbar.
- Drittens: Wir widmen dieses kleine Buch unseren Studentinnen und Studenten, die uns durch ihr Interesse inspirieren. Die Initiative zu diesem Buch stammte von Ulrich Moltmann vom Spektrum-Verlag. Die Reaktionen auf die erste Auflage waren sehr ermutigend. Wir haben das Kompendium überarbeitet und bedanken uns sehr herzlich für die Begleitung durch Frau Heidemarie Wolter. Susann Mainka und Steffen Friedl von der Firma Visuv haben unsere Skizzen in die minimalistischen Bilder umgesetzt. Wir bedanken uns für die gute Zusammenarbeit auch bei der dritten Auflage.