

**WENN DAS
IMMUNSYSTEM**

IRRT

WENN DAS IMMUNSYSTEM IRRT

KRIEG IM EIGENEN KÖRPER

HANNS-MARTIN LORENZ

Das Immunsystem ist eine mächtige Institution. Ohne die Strategen der Abwehr würden wir rasch dem allgegenwärtigen Heer krank machender Mikroben zum Opfer fallen. Unfehlbar ist das Immunsystem jedoch nicht: Manchmal kann es sogar vorkommen, dass es seine Waffen gegen den eigenen Körper richtet. Schwere Krankheiten sind die Folge. Wie und warum es zu solchen „Autoimmunerkrankungen“ kommt, ist noch weitgehend unbekannt. Wenn aber erst die molekularen Details verstanden sind, so die Hoffnung der Wissenschaftler, besteht die Chance auf eine bessere Therapie, womöglich sogar auf Heilung.

D

Das Immunsystem schläft nie. Es muss die allgegenwärtigen Krankheitserreger abwehren, die in den Körper einzudringen versuchen; es muss die Heerschar der in und mit uns lebenden Bakterien – mehr als der menschliche Körper Zellen hat – im Zaum halten und körpereigene Zellen, die sich verändert haben und zu Krebs heranwuchern könnten, erkennen und zerstören. Zum Aufgabenspektrum des Immunsystems zählt es auch, sich selbst zu kontrollieren und konsequent alle Immunzellen ausschalten, die sich gegen gesunde Zellen, Gewebe und Organe des Körpers richten. Gelingt ihm diese Kontrolle nicht, können schwere Krankheiten die Folge sein. Sie werden Autoimmunkrankheiten

genannt (griechisch autos = selbst). Die Immunzellen führen dann gleichsam Krieg gegen den eigenen Körper.

Ein Beispiel für eine Autoimmunkrankheit ist der „Lupus erythematoses“, auch Schmetterlingsflechte genannt. Zumeist erkranken daran jüngere Frauen. Sie klagen über Hautveränderungen und Gelenkschmerzen, es kann zu Entzündungen des Herzens, der Lungen oder der Niere kommen, auch der Darm und die Muskulatur, sogar das Gehirn können betroffen sein. Im Blut lassen sich spezielle von Zellen des Immunsystems produzierte Proteine, sogenannte Autoantikörper, nachweisen, die sich gegen Bestandteile körpereigener Zellkerne richten. Wie kommt es dazu? Diese Frage möchten wir mit unseren Forschungsarbeiten in der Universitätsklinik Heidelberg beantworten und neue Ansätze für eine Therapie finden.

Das Immunsystem und seine Akteure

Zu den wichtigen Akteuren des Immunsystems zählen die „Antigen-präsentierenden Zellen“. Ihr Name ist wörtlich zu nehmen: Sie präsentieren anderen Immunzellen „Antigene“ – die Bestandteile (Proteine) von Viren oder Bakterien. Für die Präsentation bauen die

Zellen die Antigene in größere Komplexe, sogenannte HLA-Moleküle, ein, transportieren sie zur Zelloberfläche und stellen sie so anderen Immunzellen gleichsam unübersehbar zur Schau.

Andere wichtige Zellen des Immunsystems sind die „Killerzellen“. Sie erkennen die von Krankheitserregern befallenen Körperzellen und töten diese unmittelbar ab. Ausgewählter arbeiten die B- und T-Zellen. Die B-Zellen reifen im Knochenmark heran, die T-Zellen absolvieren ihre Ausbildung im Thymus, der „Schule“ des Immunsystems. Danach besiedeln die B- und T-Zellen die äußeren Lymphorgane, etwa die Lymphknoten. Im Unterschied zu den Killerzellen, die infizierte Zellen anhand einheitlicher Gefahrensignale ausmachen, können B- und T-Zellen Viren oder Bakterien spezifisch erkennen. Dies gelingt ihnen mit einer großen Auswahl sich ständig ändernder Rezeptoren, die wie Antennen aus den Membranen der Immunzellen ragen. Die Rezeptoren der B-Zellen variieren auch noch nach ihrer Reifung im Knochenmark. Diese große Flexibilität erlaubt es dem Immunsystem, seine Reaktionen stetig zu optimieren. Die Rezeptoren der T-Zellen hingegen verändern sich nach ihrer Reifung im Thymus nicht mehr – so lautet zumindest die derzeit gültige Hypothese.

Während die T-Zellen im Thymus heranreifen, werden diejenigen T-Zellen aussortiert, die zufällig Rezeptoren für körpereigene Zellen tragen: Sie werden ausgemustert, weil sie dem Körper gefährlich werden könnten. Diese Selektion ist entscheidend für die Toleranz des Immunsystems gegenüber körpereigenen Zellen und Geweben. Die Selektion erfolgt jedoch nie vollständig: Schätzungsweise fünf Prozent der im Blut zirkulierenden T-Zellen entkommen der Selektion im Thymus und haben nach wie vor die Potenz, körpereigene Strukturen anzugreifen.

Erfolgreiche Kooperation

Wenn es zu einer Infektion mit einem Virus oder Bakterium kommt, arbeiten die verschiedenen Immunzellen in geordneter Weise zusammen. Zunächst verleiben sich die Antigen-präsentierenden Zellen die Erreger ein, verdauen sie in ihrem Innern, verladen Bruchstücke der Erreger in die HLA-Komplexe, transportieren sie zur Zelloberfläche und bieten ihre „Beute“ den anderen Immunzellen dar. Die Antigen-präsentierenden Zellen wandern dazu von dem Ort, an dem die Infektion stattgefunden hat, zum nächstgelegenen Lymphknoten. Dort warten schon die B- und T-Zellen. Sie erkennen die ihnen präsentierten Erregerteile mit ihren Rezeptoren. Die Zellen mit den jeweils passenden Rezeptoren vermehren sich. Auf diese Weise wächst im Lymphknoten eine große Population von Immunzellen heran, die auf den jeweiligen Erregertyp spezialisiert ist. Die B- und T-Zellen helfen sich dabei gegenseitig, verlassen schließlich den Lymphknoten und treten in das Blut über. Mit dem Blutstrom gelangen sie an den Ort der Infektion.



PROF. DR. HANNS-MARTIN LORENZ studierte Medizin in Regensburg und Heidelberg. Während seiner Facharztausbildung in Innerer Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg spezialisierte er sich auf Rheumatologie und klinische Immunologie. Forschungsaufenthalte führten ihn an die „University of Alabama“ in Birmingham, USA. Seit dem Jahr 2004 leitet er die Sektion Rheumatologie der Medizinischen Klinik V der Universitätsklinik Heidelberg. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Mechanismen der Immunregulation sowie die Entstehung des Lupus erythematoses.

Kontakt: hannes.lorenz@med.uni-heidelberg.de

„Das Immunsystem verbraucht nach der Muskulatur und dem Gehirn die meisten Kalorien.“

Durch die Wand der Blutgefäße dringen sie bis zu der Stelle vor, wo die Erreger in den Körper eingedrungen sind, und töten die von ihnen infizierten Zellen ab. Parallel zu diesem Geschehen verwandeln sich einige der B-Zellen in Plasmazellen, die als Fabriken für die Produktion von Antikörpern dienen. Antikörper sind Y-förmige Proteine, die Bakterien und Viren an bestimmten Merkmalen erkennen und die Erreger einem weiteren mächtigen Akteur der körpereigenen Abwehr, dem Komplementsystem, zuführen.

Dies ist nur eine stark vereinfachte Skizze der Arbeitsweise des Immunsystems, des womöglich komplexesten Organs unseres Körpers. Von seinem umfassenden Verständnis sind wir noch immer weit entfernt. Neue Erkenntnisse zeigen beispielsweise, dass noch viele weitere bislang als unbeteiligt geltende Zellen für die Funktion des Immunsystems wichtig sind, beispielsweise Bindegewebszellen oder Endothelzellen, die Blutgefäße von innen auskleiden.

Gefährliche T-Zellen

Halten wir fest: Im Körper zirkulieren ständig Zellen des Immunsystems – die T-Zellen –, die der Selektion im Thymus entronnen und fähig sind, körpereigene Strukturen anzugreifen. Warum leiden dann nicht alle Menschen irgendwann einmal an einer Autoimmunerkrankung? Die Antwort auf diese Frage ist: Es gibt einen immunregulierenden Prozess, der aktiv verhindert, dass es zu Autoimmunreaktionen kommt. Dazu erwerben einige B- und T-Zellen die Fähigkeit zur Immunsuppression: Als „regulatorische“ B- und T-Zellen supprimieren – unterdrücken – sie Reaktionen des Immunsystems. Neben den zellulären Regulatoren gibt es zudem lösliche Botenstoffe, die „Zytokine“. Sie können ebenfalls Immunreaktionen unterbinden. Und jüngste Forschungsergebnisse, unter anderem unserer eigenen Gruppe, zeigen, dass auch Bindegewebszellen imstande sind, Immunreaktionen gezielt zu hemmen. Bindegewebszellen bedienen sich beispielsweise eines Enzyms, das eine wichtige Aminosäure, das Tryptophan, abbaut. Der Mangel an Tryptophan hindert vor allem T-Zellen daran, sich zu teilen und zu einer abwehrstarken Population heranzuwachsen. Alle diese Einzeleffekte summieren sich und bewirken letztlich, dass die Waffen des Immunsystems sich nicht gegen den eigenen Körper richten. Deshalb sind Autoimmunerkrankungen vergleichsweise selten.

Im Laufe unserer Forschungsarbeiten haben wir festgestellt, dass die Anzahl der regulatorisch tätigen T-Zellen bei einer bestimmten Autoimmunerkrankung des Menschen, dem „polyglandulären Autoimmunsyndrom“, deutlich verringert ist. Beim Lupus erythematoses ist die Anzahl regulatorischer T-Zellen nicht vermindert. Deren „Partner“ aber – die Effektor-T-Zellen – haben sich gegen die regulierenden Maßnahmen abgeschottet. Auch die regulatorischen B-Zellen, so zeigen unsere neuesten Daten,

WAGING WAR AGAINST THE BODY

THE MISFIRING IMMUNE SYSTEM

HANNS-MARTIN LORENZ

The immune system is one of the most complex organ systems in animals and humans. It never rests, but is always active in the defence against viruses, bacteria, tumour cells – and also against our own body. This sounds like a paradox, but given the high cell division rate it is very probable that we all carry potentially malignant cells in our bodies which are destroyed by specific immune cells. However, not every immune response targets only cells that are malignant or infected by pathogens. In fact, we all carry autoaggressive specialised immune cells that attack healthy structures, thereby waging war against our own body.

In the case of autoimmune disorders – such is the currently accepted hypothesis – the immune system can no longer differentiate between “own” and “foreign”. At this point, we understand very little of the molecular details of this process. Our aim is to increase knowledge of the mechanisms involved in the pathogenesis of autoimmune diseases, and in particular of systemic lupus erythematosus. This disorder affects mainly young women and can lead to inflammation of basically all organ systems in the body. Put simply, our research shows that the autoimmune response in patients with lupus erythematosus is caused by a defective system of “waste disposal”. Every day, our body produces millions of waste products as a result of the natural “programmed cell death”. If these waste products are not disposed of properly, they provoke the formation of antibodies that target the body’s own structures. In the future we aim to uncover how presently incurable autoimmune diseases may be treated more effectively, or even cured, based on new molecular findings. ●

PROF. DR HANNS-MARTIN LORENZ studied medicine at the universities of Regensburg and Heidelberg. During his training in internal medicine at the University of Erlangen-Nuremberg, he specialised in rheumatology and clinical immunology. In the course of his research he completed several stays at the University of Alabama in Birmingham, USA. In 2004, Hanns-Martin Lorenz became head of the rheumatology section of Heidelberg University Hospital's Department of Haematology, Oncology and Rheumatology. His research focuses on the mechanisms of immune regulation and the pathogenesis of lupus erythematosus.

Contact: hannes.lorenz@med.uni-heidelberg.de

“Our immune system is not infallible. Sometimes it trains its weapons on our own body.”

sind beim Lupus erythematoses vermindert und in ihrer Funktion geschwächt.

Was ist selbst – und was ist fremd?

Bei Autoimmunerkrankungen – so lautet die derzeit allgemein akzeptierte Hypothese – kann das Immunsystem „selbst“ von „fremd“ nicht mehr unterscheiden. Die molekularen Details indes sind noch kaum verstanden. Vom Lupus erythematoses wissen wir mittlerweile, dass er mit Molekülen, Antikörpern, einhergeht, die sich gegen Bestandteile des Zellkerns (Nukleus) richten. Man nennt sie deshalb auch „antinukleäre Antikörper“. Aber wie können diese Antikörper überhaupt entstehen? Der Kern liegt ja „versteckt“ im Innern der Zelle, umgeben vom Zytoplasma und umschlossen von der Zellmembran. Wie kommen die im Blut zirkulierenden Akteure des Immunsystems in Kontakt mit Zellkernen und ihren Bestandteilen?

Die Erklärung liefert ein Phänomen, das natürlicherweise ständig in unserem Körper stattfindet und Apoptose, „programmierter Zelltod“, genannt wird. Während der Apoptose sterben Zellen nach einem festen Programm kontrolliert ab. Während die Zellen zugrunde gehen, werden auch Bestandteile des Zellkerns frei. Der gesunde Organismus entfernt die Reste apoptotisch sterbender Zellen sehr schnell und vollständig: Dafür sind weitere wichtige Akteure des Immunsystems, die „Fresszellen“, zuständig. Unsere Untersuchungen belegen, dass dieser Vorgang bei etwa einem Drittel der Patienten, die an Lupus erythematoses erkrankt sind, nicht gut genug funktioniert. Aus Untersuchungen mit Tieren wissen wir bereits, dass ein ungenügendes Entfernen beziehungsweise ein Überfluten des Organismus mit den Zellkernresten apoptotisch sterbender Zellen tatsächlich zu Symptomen führt, die dem Lupus erythematoses des Menschen ähneln.

Wenn eine Zelle durch Apoptose stirbt, dies zeigen unsere weiteren Arbeiten, werden Bestandteile des Zellkerns in kleine Bläschen verpackt und aus der Zelle ausgeschleust. Diese „apoptotischen Mikrovesikel“ – die frühen Abbauprodukte der sterbenden Zelle – enthalten nahezu alle Antigene, die typisch für den Lupus erythematoses sind. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass Antigen-präsentierende Zellen von den Mikrovesikeln in besonderer Weise stimuliert werden. In der Folge führt dies zur Freisetzung von Interferon alpha: Dieser immunstimulierende Botenstoff ist einer der Serummarker, der die Entzündungsaktivität des Lupus erythematoses am besten widerspiegelt.

Das Immunsystem des gesunden Organismus kann auf die Mikrovesikel nicht aufmerksam werden, weil die Fresszellen sie schnell und rückstandslos beseitigen. Wir konnten zeigen, dass sich die HLA-Moleküle auf den Fresszellen verändern, wenn sie Mikrovesikel aufgenommen haben. Bei Patienten mit aktivem Lupus erythematoses

aber funktioniert die Modulation der HLA-Moleküle nicht mehr – und dies korreliert in frappanter Weise mit der Krankheitsaktivität.

Die Hypothese zur Krankheitsentstehung, die wir auf der Basis unserer Arbeiten aufstellen können, lautet: Abfallprodukte menschlicher Zellen, wie sie jeden Tag im Körper millionenfach anfallen, können Akteure des Immunsystems auf den Plan rufen – wenn die „Müllabfuhr“ nicht funktioniert. Im Falle des Lupus erythematoses sind die Abfallprodukte Bestandteile des Zellkerns. Sie werden während der natürlicherweise stattfindenden Apoptose nicht ordnungsgerecht entsorgt. Dies provoziert Abwehrreaktionen des Immunsystems. In der Kette der Ereignisse bilden sich Antikörper, die sich gegen die körpereigenen Strukturen richten. Die über ihr eigentliches Ziel – die Abwehr körperfremder Eindringlinge – hinauschießende Immunreaktion äußert sich mit den entzündlichen Symptomen des Lupus erythematoses. In künftigen Arbeiten wollen wir klären, wie die bislang ursächlich nicht behandelbare Autoimmunerkrankung auf der Grundlage unserer neuen molekularen Erkenntnisse besser therapiert, womöglich sogar geheilt werden kann. ●

„Bei Autoimmunerkrankungen kann das Immunsystem selbst von fremd nicht mehr unterscheiden.“