

FLUCH UND SEGEN

FLUCH UND SEGEN

DAS GEDÄCHTNIS DES IMMUNSYSTEMS

AXEL ROERS

Unser Immunsystem kann sich an viele gefährliche mikrobielle Eindringlinge ein Menschenleben lang erinnern und sie erfolgreich bekämpfen. Das gelingt aber leider nicht für alle Erreger und oftmals nicht für Immunantworten gegen Krebs. Bei allergischen und Autoimmunerkrankungen wiederum wäre es besser, unser Abwehrsystem könnte auch einmal vergessen.

G

Gedächtnis ist ein zentrales Prinzip unseres Immunsystems. Die Erinnerung an durchgemachte Infektionen verhilft zu entscheidenden Vorteilen im Kampf ums Überleben in einer Welt voller Krankheitserreger. Das gilt nicht nur für Säugetiere wie uns Menschen. Selbst Bakterien „erinnern“ sich an Erreger, von denen sie infiziert worden sind. Bakterien werden von „Bakteriophagen“ befallen – Viren, die ausschließlich Bakterien infizieren und sich in ihnen vermehren. Viele Bakterien bauen Abschnitte (Sequenzen) des Phagenerbguts in ihr eigenes Erbgut ein. Diese Phagensequenzen benutzen sie, um bei einer erneuten Infektion mit dem gleichen Phagen eine wirksame Abwehrwaffe gezielt auf den Erreger zu lenken. Diese Waffe des bakteriellen Immunsystems ist die „CRISPR-Cas9-Genschere“, mit der das Bakterium das Erbgut des Phagen zerschneiden kann. Für ihre bahnbrechenden Arbeiten zu CRISPR-Cas9 erhielten die Wissenschaftlerinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna im Jahr 2020 den Nobelpreis für Chemie. Wie dieses Beispiel zeigt, ist immunologisches Gedächtnis selbst für Mikroorganismen ein großes Thema. Säugetiere verfügen über immunologische Gedächtnisleistungen auf verschiedenen Ebenen.

Immunologisches Gedächtnis der Säugetiere

Unser Immunsystem gliedert sich in zwei Teile, das „angeborene“ und das „adaptive“ Immunsystem. Alle Zellen des Menschen verfügen über einen speziellen Satz von Rezeptoren, mit denen sie Moleküle erkennen, die von wichtigen Klassen von Krankheitserregern produziert werden und die in der mikrobiellen Welt weit verbreitet sind. Das Erkennen dieser Strukturen aktiviert Alarmsignale, die sehr schnell eine Entzündungsreaktion auslösen. Innerhalb von Minuten werden beispielsweise spezialisierte Fresszellen angelockt, die sich die Eindringlinge einverleiben und töten. Die Gene, welche die Baupläne für diese Rezeptorproteine enthalten, sind unser evolutionäres Gedächtnis für wichtige Erreger. Dieses Gedächtnis ermöglicht eine lebenswichtige Sofortverteidigung – die angeborene Immunantwort. Das angeborene System erkennt auch Schäden am Gewebe, die unabhängig von Infektionen entstehen, beispielsweise geschädigte oder sterbende Herzmuskelzellen bei einem Infarkt. Im Verlauf der vom angeborenen System ausgelösten Entzündungs-

reaktion werden die toten Zellen beseitigt. Das kann bei der Heilung helfen. Die Alarmsignale des angeborenen Immunsystems erfüllen aber noch eine weitere wichtige Funktion: Die Qualität und Intensität seiner Signale entscheiden darüber, ob und wie der zweite Teil unseres Immunsystems aktiviert wird – das adaptive System.

Das adaptive Immunsystem ist zu hocheffizienten Abwehrleistungen fähig. Seine Waffen sind Antikörper und T-Zellen. Antikörper, Y-förmige Eiweißmoleküle, können in den Körper eingedrungene Krankheitserreger neutralisieren. T-Zellen sind imstande, infizierte Zellen zu erkennen und zu töten und so die weitere Vermehrung der Erreger zu stoppen. Das Immunsystem unterscheidet dazu Strukturen – „Antigene“ –, die es als ungefährlich einstuft und gegen die es keine Antwort in Gang setzt, von gefährlichen Antigenen, die es bekämpft. Als „gefährlich“ wertet das adaptive Immunsystem diejenigen Antigene, die es zugleich mit Alarmsignalen des angeborenen Immunsystems wahrnimmt. Antigene, die dem adaptiven System in diesem Kontext präsentiert werden, lösen eine T-Zell-Antwort und die Produktion von Antikörpern aus.

Robuste Alarmsignale des angeborenen Immunsystems sind nicht nur erforderlich, um eine Immunantwort überhaupt in Gang zu setzen. Sie sind auch unerlässlich für die Induktion von langlebigem Immungedächtnis. Deshalb ist Optimierung dieser Alarmsignale ein zentral wichtiges Forschungsthema in allen Bereichen der Medizin, in denen es um die bestmögliche Aktivierung oder Verstärkung von Immunantworten geht wie bei Impfungen, chronischen Infektionen oder Krebs.

Immunologisches Gedächtnis über Jahrzehnte

Das adaptive Immunsystem kommt langsamer als das angeborene Immunsystem in Gang. Im adaptiven System erkennen zunächst nur sehr wenige Zellen einen eingedrungenen Erreger. Diese Zellen vermehren sich daraufhin jedoch explosionsartig und nach einigen Tagen stehen große „Klon-Armeen“ von T-Zellen und Antikörper produzierenden Zellen bereit, um die Erreger zu vernichten. Die meisten Zellen dieser Klone sterben danach, es bleiben jedoch Gedächtniszellen (Memory-Zellen) zurück. Sie können eine später erneut erfolgende Infektion derart schnell und wirksam bekämpfen, dass wir gar nichts davon bemerken: Wir sind „immun“.

Dieses immunologische Gedächtnis kann ein Menschenleben lang erhalten bleiben. Das zeigt exemplarisch die Masernepidemie, von der die Faröer-Inseln im Jahr 1781 heimgeschützt wurden: Der schwere Ausbruch forderte viele Todesopfer, ließ die überlebende Bevölkerung aber immun zurück. Die nächste Epidemie zog 65 Jahre später über die Inseln. Sie traf ausschließlich diejenigen Inselbewohner, die nach 1781 geboren waren – alle Älteren waren durch ihr immunologisches Gedächtnis vor dem Masernvirus geschützt.

„Heidelberger Forscherinnen und Forscher arbeiten an vorderster Front an der Entwicklung und Optimierung neuer Immuntherapien gegen Krebs.“

Allerdings: Nicht bei allen Infektionen gelingt es dem Immunsystem, ein langlebiges Gedächtnis zu erzeugen. Ein Beispiel ist das Coronavirus SARS-CoV2, das die Krankheit Covid verursacht. Um das Immungedächtnis wieder aufzufrischen, müssen deshalb manche Impfungen nach einiger Zeit wiederholt werden. Wie ein langlebiger immunologischer Schutz gezielt erzeugt und optimiert werden kann, ist ein hochaktuelles Forschungsfeld. Dabei ist die Optimierung der Alarmsignale des angeborenen Immunsystems ein wichtiges Thema.

Unerwünschte Immunreaktionen unterdrücken

Es gibt auch Immunreaktionen, die krank machen. Das ist beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen der Fall: Die Reaktionen des Immunsystems richten sich gegen körpereigene Strukturen. Das langlebige, eigentlich segensreiche Immungedächtnis ist hier ein Problem. Normalerweise werden keine T-Zell- und Antikörper-Antworten gegen Gewebe und Organe des Körpers in Gang gesetzt: Gegen das „Selbst“ besteht Toleranz. Die Selbst-Toleranz kann jedoch zusammenbrechen.

Die Medizin kennt zahlreiche Autoimmunerkrankungen, viele von ihnen können lebensgefährlich verlaufen. Ein Beispiel ist die „Myasthenia gravis“, eine schwere Krankheit, zu der es kommt, weil Antikörper gebildet werden, die ein körpereigenes Protein erkennen. Bei diesem Protein handelt es sich um den Acetylcholin-Rezeptor auf den Membranen unserer Muskelzellen. Der Rezeptor ist dafür

zuständig, elektrische Nervenimpulse auf den Muskel zu übertragen – die Voraussetzung für die Muskelkontraktion. Produziert das Immunsystem Antikörper (Autoantikörper), die sich an diesen Rezeptor binden und ihn blockieren, kann der Muskel nicht mehr arbeiten. Davon betroffene Menschen leiden unter einer Muskelschwäche, die schwerste Ausmaße annehmen kann.

Für die Produktion von Antikörpern sind die „Plasmazellen“ des Immunsystems zuständig. Sie lagieren beispielsweise im Knochenmark und sind extrem langlebig: Ihre Langlebigkeit ist eine wichtige Basis des immunologischen Gedächtnisses. Die Gesamtheit aller Klone von Plasmazellen stellt ein Archiv dar, das die im Laufe des Lebens durchgemachten Infektionen widerspiegelt – es ist ein zentraler Bestandteil unseres Gedächtnisses für Infektionen.

Plasmazellklone, die krank machende Antikörper produzieren, können ebenso langlebig sein wie Klone, die nützliche, gegen Bakterien oder Viren gerichtete Antikörper bilden. Bei der Krankheit Myasthenia gravis ist die Langlebigkeit der Klone, die Antikörper gegen den Acetylcholin-Rezeptor produzieren, die Grundlage für den chronischen Verlauf des Leidens. Eine der größten Herausforderungen aktueller immunologischer Forschung ist es, die krank machenden Plasmazellklone gezielt zu eliminieren, ohne dabei die große Zahl nützlicher Klone – also unser Infektionsgedächtnis – zu vernichten.



PROF. DR. AXEL ROERS ist seit Januar 2022 Ärztlicher Direktor des Instituts für Immunologie am Universitätsklinikum Heidelberg und an der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg. Zuvor leitete er 13 Jahre lang das Immunologische Institut der Medizinischen Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden. Er studierte Humanmedizin in Freiburg und Dublin (Irland) und wurde in Freiburg in Virologie promoviert. Anschließend forschte er ab 1994 an den Instituten für Pathologie und für Genetik an der Universität zu Köln. 1999 wechselte er zur Weiterbildung an die Kölner Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, an der er nach seiner Habilitation in Dermatologie ab 2006 als Oberarzt tätig war, bevor er 2008 nach Dresden berufen wurde. Axel Roers' Forschungsschwerpunkte sind die Ursachen von Autoimmun- und allergischen Erkrankungen sowie die translationale Krebsforschung. Seit 2017 leitet und koordiniert er ein von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördertes Forschungsnetzwerk zu sogenannten Typ-2-Immunitäten, die eine zentrale Rolle bei Allergien, Asthma und Neurodermitis, aber auch beim Krebs spielen.

Kontakt: Axel.Roers@uni-heidelberg.de

Kampf gegen Krebs

Das immunologische Gedächtnis ist auch von großer Bedeutung im Kampf gegen Krebs. Bei einer Krebserkrankung und nach einer erfolgreich verlaufenen Therapie können einzelne Tumorzellen verstreut und versteckt vor dem Immunsystem im Körper schlummern und nach Monaten oder Jahren zu Tochtergeschwulsten – Metastasen – heranwachsen. Ein langanhaltendes Immungedächtnis ist wichtig, um solche Metastasen zu zerstören – und wieder sind es auch die Alarmsignale des angeborenen Immunsystems, die über die Frage entscheiden, wie eine langfristige Tumorkontrolle mithilfe des immunologischen Gedächtnisses gelingen kann.

Grundsätzlich ist das Immunsystem in der Lage, bösartige Tumoren erfolgreich zu bekämpfen; das geschieht auch permanent, ohne dass wir davon etwas bemerken. Um das Immunsystems im Kampf gegen Krebs effizienter zu machen, gilt es, eine weitere Besonderheit zu beachten: Schon kleine, gerade entstandene Tumoren lösen meist Alarmsignale aus und aktivieren eine Immunantwort. Unter dem Druck des Immunsystems, das daraufhin viele Krebszellen tötet, verändert sich der Tumor jedoch: Es bleiben diejenigen Krebszellen übrig, die imstande sind, sich den Angriffen des Immunsystems zu entziehen. Eine Strategie der Tumorzellen ist, alle Alarmsignale zu blockieren: Dem Immunsystem wird vorgegaukelt, die Krebszellen seien nicht mehr gefährlich und eine entschiedene Immunabwehr nicht mehr erforderlich. Mit anderen Worten: Dem Tumor gelingt es, das Immunsystem „vergessen“ zu lassen, welche Gefahr dem Organismus von den Krebszellen droht. Das ist der Grund dafür, dass das Immunsystem oftmals sogar große Tumoren ignoriert und Immunzellen gleichsam einen Bogen um das Tumorgewebe machen. Experten sprechen von einem immunologischen „kalten“ Tumorgewebe.

Andere Tumoren schaffen es, Immunzellen zu „korrumpieren“. Sie bekämpfen den Tumor dann nicht mehr – sie fördern sein Wachstum. Dazu produzieren sie Botenstoffe, die Krebszellen dazu anregen, sich zu teilen. Das ist eine Immunantwort falscher Qualität. Zu ihr kommt es, weil es an Alarmsignalen mangelt, die für eine schützende Immunität erforderlich sind. Das Ziel muss hier sein, die Erinnerung des Immunsystems an die Gefährdung durch die Krebszellen erneut wachzurufen und dadurch eine wirksame, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort in Gang zu setzen. Dabei spielt die Erforschung von Mitteln und Wegen zur optimalen Aktivierung der „richtigen“ Alarmsignale im Tumorgewebe eine große Rolle.

Immuntherapien weiter verbessern

Heidelberger Grundlagenforscherinnen und -forscher sowie klinische Forscherinnen und Forscher arbeiten an

vorderster Front an der Entwicklung und Optimierung neuer Immuntherapien gegen Krebs. Ein Beispiel sind Therapien mit T-Zellen des Patienten, die in vitro – also im Reagenzglas – genetisch verändert worden sind. Sie werden mit sogenannten Chimären-Antigen-Rezeptoren, kurz CARs, ausgestattet. Damit können die T-Zellen Krebszellen erkennen und töten, für die sie bislang blind waren. Die mit dem Chimären-Antigen-Rezeptor aufgerüsteten T-Zellen (CAR-T-Zellen) werden dem Patienten nach der Modifikation im Labor wieder zugeführt. Bei vielen Tumorerkrankungen hat sich die CAR-T-Zell-Therapie bereits als hochwirksam erwiesen. In manchen

Institut für Immunologie

Das Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät Heidelberg der Universität Heidelberg und des Universitätsklinikums Heidelberg ist eines der traditionsreichsten immunologischen Institute in Europa: Die Geburtsstunde der Immunologie und Serumforschung an der Universität Heidelberg war 1906 die Einweihung des Instituts für experimentelle Krebsforschung, das auf eine Initiative des Chirurgen Vincenz Cerny zurückging. Bis heute beschäftigt sich das Institut mit der Erforschung des menschlichen Immunsystems und seiner Bedeutung für wichtige Krankheitsbilder und ist zudem in viele Bereiche der Krankenversorgung eingebunden.

Eine bedeutende Rolle in der mittelbaren Krankenversorgung spielt die Diagnostik zur Abklärung von Funktionsstörungen des Immunsystems sowie die Transplantationsimmunologische Diagnostik, mit der Spezialist:innen des Instituts überregional Transplantationskliniken in Südwestdeutschland versorgen. Mit dem im Jahr 2000 gegründeten Heidelberger Stammzellregister (HSR) verfügt das Institut über ein Register von rund 60.000 potenziellen Stammzellspender:innen für Patient:innen mit Blutkrebs.

Die Forschungsansätze des Instituts umfassen die Aufklärung der Ursachen von Autoimmunerkrankungen und allergischen Krankheitsbildern sowie die Suche nach neuen Strategien für die Immuntherapie von Krebs. Ferner ist das Institut international bekannt für seine über Jahrzehnte etablierte, weltweit größte Kohorte organtransplantierter Patient:innen, ein Archiv für Daten und Blutproben von Hunderttausenden von Patient:innen, die im Rahmen globaler Kooperationen zur Beantwortung wichtiger klinischer Fragestellungen herangezogen werden.

www.klinikum.uni-heidelberg.de/immunologie

BLESSING AND CURSE

IMMUNOLOGICAL MEMORY

AXEL ROERS

Rapid recall responses to microbes that have been encountered before are a key feature of our immune system and are often so efficient that we do not even notice the infection. Our adaptive immune system includes B cells that give rise to antibody producing cells and T cells capable of killing infected cells to prevent microbial replication. During the initial infection, the pathogen is detected by only few T and B cells, which are then clonally expanded into large armies of effector cells. While most of these cells die once the pathogen has been cleared, a number of memory cells remain, ready to fight re-infection. Unfortunately, this mechanism does not always work.

Adaptive immunity and long-term memory depend on signals by another part of the immune system called “innate immunity”. It detects microorganisms by means of sensors that recognise microbial structures. The genetic information on the make-up of these sensors represents our evolutionary memory of dangerous microbes. The innate sensors also detect cellular stress or damage in the absence of infection. They signal danger to the adaptive system and prompt T cell and antibody responses. Hence, optimisation of innate danger signals is a focus of interest in fields of medicine that require improved adaptive responses and robust memory, e.g. chronic infection, vaccination and cancer therapy. Cancer cells often trigger innate danger signals initially, but gradually learn to suppress these, making the adaptive immune system “forget” the deadly threat they pose.

The “downsides” of long-lived immune responses are chronic inflammatory diseases. In autoimmune disease, an important research focus is on selective elimination of auto-specific memory cells, sparing those specific for infectious pathogens. Allergies are caused by chronic immune responses to harmless environmental molecules, often chronically sustained by aberrant danger signals of the innate system. Understanding these is key to preventing and treating allergies, atopic dermatitis and asthma. ●

PROF. DR AXEL ROERS has served as Medical Director of Heidelberg University Hospital's Institute for Immunology and Heidelberg University's Medical Faculty Heidelberg since January 2022. He previously headed the Institute for Immunology of the Dresden Medical Faculty Carl Gustav Carus for 13 years. Axel Roers studied medicine in Freiburg and Dublin (Ireland) and completed his doctorate in virology in Freiburg. Starting in 1994, he was a researcher at the Institute for Pathology and the Institute for Genetics at the University of Cologne. In 1999 he pursued further training at the Cologne Clinic and Outpatient Department for Dermatology and Venereology, where he worked as a senior physician following his habilitation in dermatology, before transferring to Dresden in 2008. Axel Roers' research interests are the causes of allergies and autoimmune diseases, and translational cancer research. Since 2017 he has been heading and coordinating a DFG-funded research network on so-called type 2 immune responses, which play a crucial role in the context of allergies, asthma, atopic dermatitis and cancer.

Contact: Axel.Roers@uni-heidelberg.de

“The innate immune system plays an important role in our immunological capacity to remember and forget.”

„Tumoren gelingt es, das Immunsystem ‚vergessen‘ zu lassen, welche Gefahr dem Organismus durch die Krebszellen droht.“

Fällen aber haben die CAR-T-Zellen Probleme, im immunologisch kalten Tumorgewebe zu funktionieren und zu überleben. Das verhindert auch ihre Entwicklung zu langlebigen Gedächtniszellen.

Vor ähnlichen Schwierigkeiten können T-Zellen stehen, die mit präzisen, speziell auf den Tumor zugeschnittenen therapeutischen „Krebsimpfungen“ oder mithilfe sogenannter Immuncheckpoint-Hemmer im Körper des Patienten aktiviert worden sind. In beiden Fällen kann es dem Tumor gelingen, die therapeutisch aktivierte Immunantwort wieder einzuschläfern. Ein Schlüssel, um diese bahnbrechenden neuen Therapieansätze weiter zu verbessern, ist die zusätzliche Aktivierung von Alarmsignalen des angeborenen Immunsystems im Tumorgewebe. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen in Heidelberg, Mannheim und in aller Welt intensiv, welche Qualität und Intensität diese Alarmsignale haben müssen. Unsere Arbeitsgruppe untersucht beispielsweise, wie sich Alarmsignale, die eigentlich Virusinfektionen anzeigen, gezielt im Tumor auslösen lassen, um dem Immunsystem die Gefährlichkeit der Tumorzellen in Erinnerung zu rufen.

Neue Therapieansätze bei allergischen Erkrankungen

Während bei Krebserkrankungen eine gezielte Verstärkung von Alarmsignalen hilft, den Tumor zu bekämpfen, können unerwünschte Immunantworten, etwa Allergien, gerade durch fälschlich aktivierte, permanent wirksame Alarmsignale unterhalten werden. Eine erstaunliche Erkenntnis ist beispielsweise, dass die trockene Haut, unter der viele Allergiker leiden, keine Folge, sondern eine Ursache ihrer allergischen Probleme ist: Die trockene

Haut ist Ausdruck eines Defektes der Hautbarriere gegen Stressoren aus der Umwelt. In der gesunden Haut schützen die oberen Schichten vor Mikroorganismen, Strahlen, Schadstoffen und Austrocknung. Im Fall einer – meist vererbten – Störung dieser Barrierefunktion sind die Hautzellen vor schädlichen Einflüssen nicht mehr ausreichend geschützt und werden von ihnen gestresst. Das löst Alarmsignale des angeborenen Immunsystems aus, die harmlose Umweltsubstanzen, etwa Pollen, als gefährlich erscheinen lassen. Infolgedessen kommt eine allergische Immunantwort in Gang, die sich mit Heuschnupfen, aber auch mit schwerem allergischem Asthma äußern kann. Ein „Vergessen“ der allergischen Immunantwort wird verhindert, weil die ursächlichen Alarmsignale in der defekten, trockenen Haut weiterhin persistieren. Das erklärt den chronischen Verlauf allergischer Erkrankungen. Die Natur der krank machenden Alarmsignale ist bis heute nur unzureichend aufgeklärt – ein weiterer Forschungsschwerpunkt unserer Arbeitsgruppe in Heidelberg.

Es zeigt sich: Das angeborene Immunsystem übt entscheidende Kontrolle über unsere Antikörper- und T-Zell-Immunantworten und über das immunologische Erinnern und Vergessen aus. Welche Mechanismen durch die immunologischen Alarmsignale aktiviert werden, die dann ihre Wirkung auf erwünschte sowie auf krank machende Immunantworten entfalten, ist eine brisante Forschungsfrage. Antworten darauf werden hoffentlich helfen, die Therapie schwererer, bislang nicht oder nur unzureichend behandelbarer Erkrankungen entscheidend zu verbessern. ●