

Das immunologische Frühwarnsystem

Als vorderste Verteidigungslinie unseres Körpers stellt sich ein- dringenden Mikroben eine angeborene Form der Abwehr entgegen, die auch bei entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielt. Aus den überraschenden Erkenntnissen zu ihrer Funktionsweise könnten neue Therapien nicht nur für Infektionskrankheiten erwachsen.

Von Luke A. J. O'Neill

Ein kräftiger Nieser aus der einen Ecke, ein Räuspern und Husteln aus der anderen. Ausweichen unmöglich, der Aufzug ist bis zum letzten Platz gefüllt. Was mag man sich da bloß einfangen? Noch während man darüber grübelt, tritt das körpereigene Verteidigungssystem in Aktion. Handelt es sich um einen bekannten Erreger, wird eine Eingreiftruppe darauf geschulter Immunzellen – Spezialisten der so genannten adaptiven Abwehr – den Eindringling wiedererkennen und ihn innerhalb von Stunden außer Gefecht setzen.

Bei einem unbekanntem Bakterium oder Virus kann ein anderer Arm der Abwehr erste Rettung sein. Dieses »angeborene« Immunsystem erkennt typische

Klassen von Molekülen, die von einer Vielzahl krank machender Keime produziert werden. Bei Kontakt damit löst es eine Entzündungsreaktion aus, bei der bestimmte Abwehrzellen versuchen, den Erreger einzudämmen und an seiner Ausbreitung zu hindern. Die Aktivität dieser Zellen – vor allem der abgegebene chemische Cocktail – verursacht eine Rötung und Schwellung am Ort der Attacke. Sie ist auch für Fieber, Gliederschmerzen und andere grippeähnliche Symptome verantwortlich, mit denen viele Infektionen einhergehen.

Wir wissen heute, dass die Signale zum entzündlichen Angriff über verschiedene Rezeptoren vermittelt werden. Besondere Furore gemacht hat eine uralte Familie von Sensoren, die nach dem englischen *Toll-like receptors* unter dem Kürzel TLRs geführt wird. Diese Prote-

ine erfüllen ihre Aufgabe, vom urtümlichen Pfeilschwanzkrebs bis zum Menschen. Versagen sie, dann steht Erregern Tür und Tor offen. Tun sie jedoch zu viel, können sie Krankheiten auslösen, die durch chronische Entzündungen gekennzeichnet sind. Dazu zählen beispielsweise neben Autoimmunleiden wie rheumatoider Arthritis und Lupus erythematoses sogar Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Im Goldrausch

Die Entdeckung dieser Rezeptoren löste unter Immunologen eine Begeisterungswelle aus. Sie waren auf weites Neuland gestoßen. Inzwischen haben viele Forscher ihre Segel dorthin gehisst, wo sie sich Erklärungen für vieles noch Rätselhaftes versprechen, was Immunität, Infektion oder Abwehrfehler anbelangt. Die Untersuchungen, die sich mit den Rezeptoren und den molekularen Ereignissen nach einem Erregerkontakt befassen, liefern bereits erste Angriffspunkte für Pharmaka, mit denen sich möglicherweise die Abwehrkräfte steigern, Impfstoffe verbessern und eine Reihe von verheerenden Krankheiten behandeln lassen.

Noch vor etwa fünf Jahren aber stahl der adaptive Teil des Immunsystems dem angeborenen die Show (siehe Kasten S. 70). Lehrbücher quollen über von Einzelheiten zu seinen beiden Hauptstreitern: Sie erläuterten, wie so genannte B-Zellen Antikörper bilden, die an bestimmte äußere Proteinstrukturen von eindringen-

IN KÜRZE

- ▶ Die angeborene Immunität, als ein Teil der körpereigenen Abwehr, sorgt dafür, Erreger rasch als Gefahr zu erkennen und zu eliminieren. Wichtig sind hierfür **molekulare Wächter** aus der Familie der so genannten Toll-artigen Rezeptoren (TLRs), die von vielen Abwehrzellen gebildet werden.
- ▶ Detektieren solche Rezeptoren einen Eindringling, lösen sie die Produktion verschiedener Signalproteine aus. Diese rufen **Entzündungsreaktionen** hervor und veranlassen den Körper zu einer umfassenden Immunantwort.
- ▶ Ohne ausreichende Wächterdienste versagt das Immunsystem; **übereifrige Wächter schaden** ebenfalls, können beispielsweise rheumatoide Arthritis oder sogar Herz-Kreislauf-Erkrankungen fördern.
- ▶ Wie sich die Rezeptoren oder die Proteine, mit denen sie interagieren, manipulieren ließen, versuchen Forscher nun herauszufinden. Sie erhoffen sich davon neue Möglichkeiten in der **Behandlung von Infektionen und Entzündungen**.

*Aus urheberrechtlichen Gründen
können wir Ihnen die Bilder leider
nicht online zeigen.*

den Erregern andocken, und wie T-Zellen mit ihrem Oberflächenrezeptor Proteinschnipsel erkennen, die ihnen von Zuarbeitern präsentiert werden. Adaptiv heißt diese Form der Immunantwort, weil sie sich im Zuge des Infektionsgeschehens an den aktuell zu bekämpfenden Mikroorganismus anpasst. Diese optimierende Feinabstimmung braucht aber Zeit.

Die adaptive Abwehr stand noch aus einem anderen Grund im Rampenlicht: Sie verleiht dem Immunsystem ein Gedächtnis. Nach einer erfolgreich bekämpften Infektion verbleiben B- und T-Zellen, die sich dabei bewährt haben, in der Reserve. Der Körper kann sich dann einer neuerlichen Infektion mit dem gleichen Erreger schneller und wirkungsvoller erwehren. Auf dieser Fähigkeit, sich an frühere Infektionen zu erinnern, basieren auch Schutzimpfungen gegen Viren und Bakterien. Vakzine enthalten beispielsweise nur eine abgeschwächte Form des Erregers oder Teilstücke von ihm. Die Abwehr startet jedoch einen regelrechten Angriff und bildet schließlich schützende Gedächtniszellen.

Daran gemessen erschien das angeborene Immunsystem eher öde. Zu seinen Komponenten gehören antibakterielle Enzyme im Speichel und in anderen Sekreten sowie ein Satz kooperierender Proteine (fachlich bekannt unter dem Sammelbegriff Komplement), die Bakterien im Blutstrom abtöten. Das Ganze mutete weniger ausgeklügelt an als die zielgerichteten Antikörper und T-Zellen »mit der Lizenz zu töten«, zumal das angeborene Immunsystem seine Reaktionen auch nicht so maßgeschneidert an einen Erreger anpasst wie das adaptive Pendant.

Das Aschenputtel der Abwehr

Mit ihrer Einschätzung »primitiv und uninteressant« drückten sich Immunologen klammheimlich vor einem kleinen, unangenehmen Problem: Das adaptive System funktioniert nicht ohne die vermeintlich ordinärere Schwester. Die produziert bestimmte Signalproteine, die nicht nur Entzündungsreaktionen induzieren, sondern auch die für die adaptive Immunreaktion benötigten B- und T-Zel-

▲ **Keime überall, auch im Aufzug: Einem Erreger stellt sich der scheinbar primitive Teil unseres Immunsystems als Erstes entgegen – und agiert viel ausgeklügelter als je vermutet.**

len aktivieren. Ohne das Aschenputtel kann die noble Schwester nicht glänzen.

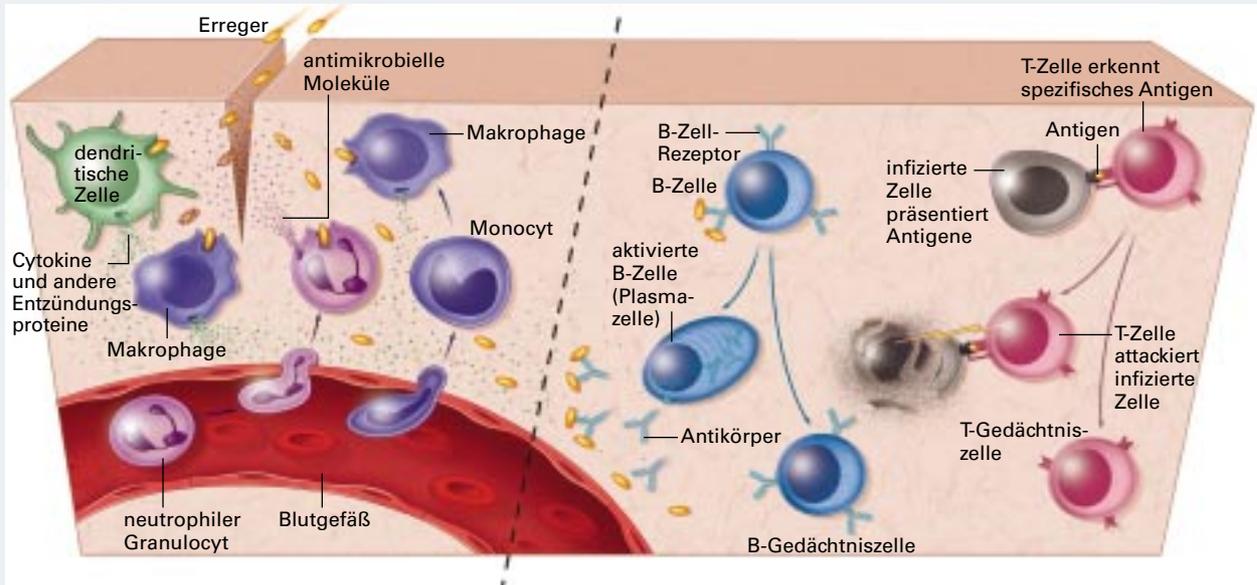
In den späten 1990er Jahren war ungeheuer viel über die Funktionsweise des adaptiven Arms bekannt, relativ wenig aber über die des angeborenen Immunsystems. Wie wurde es durch Mikroben aktiviert und wie trug diese Stimulation dann im Einzelnen dazu bei, den T- und B-Zellen eine adaptive Immunantwort zu entlocken? Des Rätsels Lösung verbarg sich, wie bald darauf die Fachwelt erfahren sollte, großenteils in den TLRs, die von verschiedenen Zellen des Immunsystems gebildet werden. Der Weg dorthin war allerdings reichlich verschlungen.

Im Grunde fiel der Startschuss in den frühen 1980er Jahren, als Forscher ►

Doppelt gesichert

Das Immunsystem von Säugetieren, und damit auch des Menschen, besteht aus zwei ineinander greifenden Abteilungen. Die eine sorgt für die angeborene Immunität (links), die andere für die erworbene (rechts). Dicht an den Eintrittspforten des

Körpers agiert die allzeit bereite angeborene Abwehr. Gelingt es ihr nicht, die Ausbreitung eines Erregers zu verhindern, startet das lernfähige adaptive System einen späteren, dafür hochgradig gezielten Angriff gegen den jeweiligen Keim.



Das angeborene Immunsystem

Es umfasst unter anderem antimikrobielle Moleküle und verschiedene Fresszellen, die Erreger verschlingen und zerstören. Dazu zählen dendritische Zellen und Makrophagen im Gewebe. Fresszellen lösen auch eine Entzündungsreaktion aus, indem sie als Cytokine bezeichnete Signalstoffe abgeben. Diese Proteine rekrutieren Abwehrzellen aus der Blutbahn, darunter weitere Fresszellen, insbesondere Monocyten (die zu Makrophagen heranreifen können) und neutrophile Granulocyten.

Das adaptive Immunsystem

Seine Stars sind die B-Zellen und T-Zellen. Erstere geben nach Aktivierung Antikörper ab. Diese Abwehrmoleküle erkennen jeweils nur »ihr« Antigen: eine molekulare Struktur eines ganz bestimmten Erregers. Sie neutralisieren ihn oder markieren ihn als zu zerstörendes Ziel. T-Zellen erkennen ihr Antigen, wenn andere Zellen es ihnen präsentieren. Einige tragen zur Aktivierung von T- wie B-Zellen bei (nicht dargestellt); andere T-Zellen attackieren infizierte Zellen direkt. Aus der B- und T-Klasse gehen Gedächtniszellen hervor, die den ihnen bekannten Erreger künftig schneller bekämpfen.

▷ sich den molekularen Aktionen von Cytokinen zu widmen begannen. Diese Signalproteine werden von unterschiedlichen Abwehrzellen produziert, darunter von Makrophagen und dendritischen Zellen. Beide gehören zu den weißen Blutkörperchen. Makrophagen – wörtlich: große Fresser – durchstreifen die Gewebe des Körpers auf der Suche nach verdächtigen Anzeichen. Sobald sie beispielsweise ein verräterisches fremdes Protein erkennen, lösen sie eine Entzündungsreaktion aus: Sie verschlingen den eingedrungenen Träger des Proteins, zerstören ihn und setzen eine Reihe von Cytokinen frei. Einige der Moleküle wirken wie Sirenengeheul, das andere Zellen an den Infektionsherd ruft und das Immunsystem als Ganzes in volle Alarmbereitschaft versetzt. Dendritische

Zellen – wegen ihrer zweigartigen Ausläufer nach dem griechischen Wort für Baum benannt – zerlegen vereinnahmte Mikroorganismen ebenfalls und eilen zu den Lymphknoten. Sie präsentieren dort Proteinfragmente des Erregers Heerscharen von T-Zellen und geben zugleich Cytokine ab – all dies trägt zur Aktivierung der adaptiven Immunantwort bei.

Eine scheinbare Sackgasse

Um die Funktionen verschiedener Cytokine untersuchen zu können, brauchten Forscher zunächst eine Methode, deren Produktion anzustoßen. Am effektivsten gelang das bei Makrophagen und dendritischen Zellen im Labor, wenn man sie Bakterien aussetzte – und zwar besonderen Komponenten. Vor allem das Lipopolysaccharid (LPS), ein charakteristi-

sches komplexes Zellwandmolekül so genannter gramnegativer Bakterien, löst im Organismus starke Immunreaktionen aus. Beim Menschen verursacht es Fieber und kann zu einem septischen Schock führen – einem tödlichen Kreislaufkollaps, hervorgerufen durch eine überschießende, zerstörerische Aktivität von Immunzellen. Bewirkt wurde diese Entzündungsreaktion von LPS, wie sich herausstellte, weil es Makrophagen und dendritische Zellen zur Abgabe zweier Cytokine veranlasste: Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha) und Interleukin-1 (IL-1).

Tatsächlich stachelten diese beiden Proteine Immunzellen regelrecht an und bestimmten so die entzündliche Antwort. Wenn nicht in Schach gehalten, können sie sogar Erkrankungen wie

rheumatoide Arthritis heraufbeschwören. Das Autoimmunleiden geht mit einer exzessiven Entzündung einher, welche die Gelenke zerstört. Daher lag die Idee nahe, die Effekte von TNF-alpha und IL-1 zu unterbinden sei eine Möglichkeit, das Fortschreiten der Krankheit zu bremsen und das Leiden von Arthritis-Patienten zu lindern. Dazu bedurfte es aber genauerer Einblicke in die Funktionsweise dieser Signalmoleküle. Als Erstes galt es, jene Rezeptoren zu identifizieren, an die sie andocken.

1988 entdeckten John Sims und seine Kollegen bei der Firma Immunex in Seattle ein solches Protein, das auf IL-1 ansprach. Dieser Rezeptor kam auf vielen unterschiedlichen Körperzellen vor, einschließlich Makrophagen und dendritischen Zellen. Sein Außenelement, das

IL-1 band, ragte aus der Zellmembran heraus, während das innere Element das Andocken ähnlich einer Türglocke innen vermeldete. Sims hoffte, der Aufbau des Innenteils würde einen gewissen Fingerzeig geben, wie das Protein die Meldung dort weitergab – beispielsweise, welche Signalmoleküle es in der Zelle aktivierte. Aber dieser Abschnitt des menschlichen IL-1-Rezeptors war mit nichts vergleichbar, was die Forscher kannten. Sie kamen nicht weiter.

Ein toller Rezeptor

Dann, 1991, machte Nick J. Gay von der Universität Cambridge in Großbritannien eine seltsame Entdeckung. Er befasste sich mit einem völlig anderen Problem, suchte nach Eiweißstoffen, die einem Rezeptorprotein namens Toll bei

Taufliegen ähnelten. Christiane Nüsslein-Volhard am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen hatte diesen Namen gewählt, weil sich entwickelnde Taufliegen ohne es verrückt – wie toll durcheinander geraten – aussehen. Im Embryo trägt der Rezeptor dazu bei, dass sich der Rücken vom Bauch differenziert.

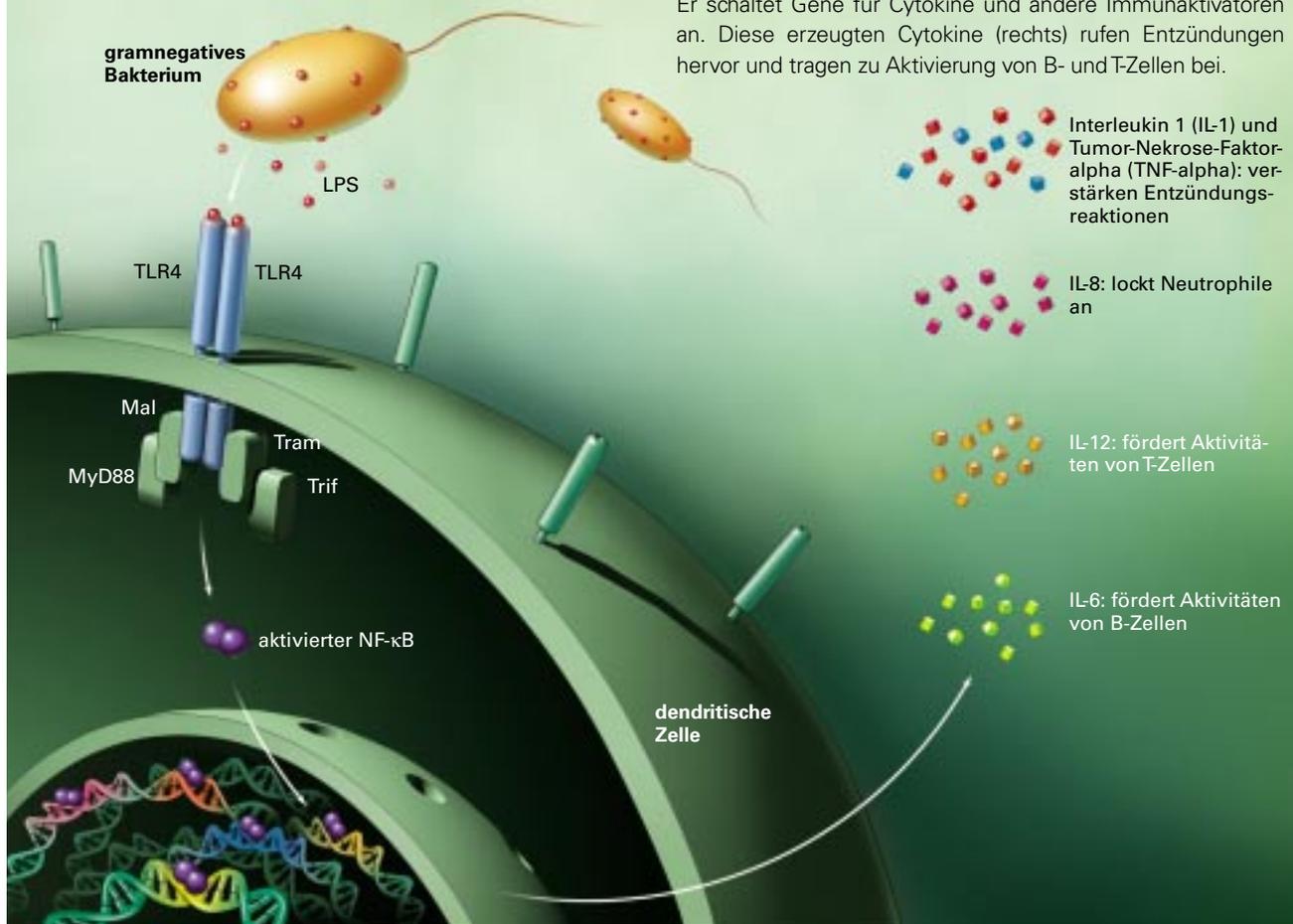
Gay durchmusterte alle bis dahin bekannten Gensequenzen in einer Datenbank auf eventuelle Ähnlichkeiten mit dem Gen für Toll. Er hoffte so, Gene zu finden, die für verwandte Eiweißstoffe kodieren. Verblüfft entdeckte er, dass ein Teil des Toll-Proteins in seiner Bauanweisung auffällig dem scheinbar einzigartigen Innenstück des IL-1-Rezeptors glich.

Warum sollte aber ein an Entzündungsreaktionen beteiligtes menschliches

Bakterienalarm in der Zelle

Viele Zellen der angeborenen Abwehr tragen Toll-artige Rezeptoren (TLRs), benannt nach dem Protein Toll. Diese Moleküle dirigieren die angeborene Immunantwort und spielen eine entscheidende Rolle bei den adaptiven Reaktionen. Beispielsweise löst TLR4 Abwehrmechanismen gegen so genannte gramnegative Bakterien aus. Der Rezeptor erkennt sie am Lipopoly-

saccharid (LPS), ihrem charakteristischen Zellwandbestandteil. Daraufhin signalisiert er – im Doppel mit einem gleichartigen Partner – vier anderen Molekülen, dass er LPS gebunden hat. Diese Proteine – MyD88, Mal, Tram und Trif – lösen eine molekulare Kaskade aus, die einen Hauptregulator der Entzündungsreaktion aktiviert: den nukleären Faktor Kappa B (NF-κB). Er schaltet Gene für Cytokine und andere Immunaktivatoren an. Diese erzeugten Cytokine (rechts) rufen Entzündungen hervor und tragen zu Aktivierung von B- und T-Zellen bei.





AUS: BRUNO LEMAITRE ET AL., 1996, CELL, BD. 86, S. 973-983

◀ **Einer Pilzinfektion erliegen Taufliegen ohne Toll-Protein rasch – ihr Körper sieht regelrecht pelzig aus. (Die wabenartige Struktur rechts ist das Auge). Dies lieferte 1996 einen der ersten Hinweise darauf, dass Toll-Proteine mit der Krankheitsabwehr zu tun haben.**

▷ Protein dem ähneln, das dem Fliegenembryo sagt, wo sein künftiges Oben ist? Des Rätsels Lösung kam 1996, als Jules A. Hoffmann und seine Kollegen vom französischen Nationalen Forschungszentrum CNRS in Straßburg zeigten, dass das Toll-Protein geschlüpften Taufliegen hilft, sich vor Pilzbefall zu schützen (siehe Abbildung oben). Es scheint somit sowohl an der Entwicklung des Embryos als auch an der Immunität des reifen Tiers beteiligt zu sein.

Die Ähnlichkeit des IL-1-Rezeptors beschränkte sich allerdings auf das innere Element. Dies veranlasste Forscher, nach Humanproteinen Ausschau zu halten, die auch außen Toll ähnelten. Ein gut funktionierendes »Design« wird gewöhnlich im Lauf der Evolution beibehalten, regelrecht konserviert – und wenn Toll Immunität bei Fliegen vermittelte, dann könnten vielleicht ähnliche Proteine dasselbe beim Menschen tun.

Dank eines Tipps von Hoffmann wurden 1997 Ruslan Medzhitov und Charles A. Janeway jr. von der Yale-Universität in New Haven (Connecticut) fündig: Das erste derartige Protein bezeichneten sie als Human-Toll. Binnen etwa sechs Monaten identifizierten Fernando Bazan und seine Kollegen von der Firma DNAX in Palo Alto (Kalifornien) fünf dieser Sorte, die sie *Toll-like receptors* taufte. Einer davon, nämlich TLR4, erwies sich als identisch mit dem Protein von Medzhitov und Janeway.

Damals wussten die Forscher noch nicht genau, wie solche Rezeptoren beim Menschen zur Immunität beitragen könnten. Janeway hatte zwar festgestellt, dass die Produktion von Cytokinen in Gang kam, sobald die Membran dendritischer Zellen mit TLR4 ausgestattet wurde. Unklar blieb aber, wie eine Infektion TLR4 aktivierte.

Die Antwort kam Ende 1998, als Bruce Beutler und seine Mitarbeiter vom Scripps Institute im kalifornischen La Jolla entdeckten, dass mutierte Mäuse, die nicht auf LPS reagierten, eine defekte

Form von TLR4 aufwiesen. Normale Mäuse starben innerhalb einer Stunde nach einer LPS-Injektion an einem septischen Schock; die mutierten Mäuse hingegen verhielten sich so, als wäre ihnen nichts geschehen. Die Mutation im Gen für TLR4 hatte sie unempfindlich gegen diese bakterielle Substanz gemacht.

Somit war TLR4 in der Tat der Sensor für LPS, wurde von ihm aktiviert. Diese Erkenntnis bedeutete einen wesentlichen Durchbruch auf dem Gebiet der Sepsis-Forschung – offenbarte sie doch einen molekularen Entzündungsmechanismus und damit zugleich einen potenziellen neuen Angriffspunkt für die Behandlung einer Störung, die dringend einer wirksamen Therapie bedurfte.

Wächter der Burg – seit Urzeiten

Innerhalb von zwei Jahren machten weitere Forschungen klar, dass die meisten TLRs – von denen inzwischen zehn beim Menschen bekannt sind – Muster lebenswichtiger Moleküle von Bakterien, Viren, Pilzen und Parasiten erkennen. Den einzelnen TLRs kommen dabei spezielle Aufgaben zu (siehe Kasten rechts).

Die Rezeptoren wurden offensichtlich im Lauf der Evolution darauf zugeschnitten, grundlegende molekulare Bestandteile von Krankheitserregern zu erkennen und darauf zu reagieren. Wenn

eine dieser verräterischen Komponenten durch eine Mutation eliminiert oder auch nur verändert wird, verkrüppelt unter Umständen der Erreger. Er vermag sich also der Erkennung nicht zu entziehen, indem er diese Bausteine bis zur Unkenntlichkeit abwandelt. Da die Komponenten überdies meist einer Vielzahl von Mikroben gemeinsam sind, reichen uns bereits nur zehn Arten von TLRs als Wächter gegen praktisch jeden bekannten Krankheitserreger.

Die angeborene Immunität ist freilich keine evolutive Errungenschaft des Menschen, sondern stammesgeschichtlich sehr alt. Fliegen verfügen darüber ebenso wie Seesterne, Wasserflöhe und fast jedes andere daraufhin untersuchte Lebewesen. Und viele verwenden TLRs als Auslöser. Der winzige Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* zum Beispiel besitzt einen Sensor für infektiöse Bakterien, sodass er wegschwimmen kann.

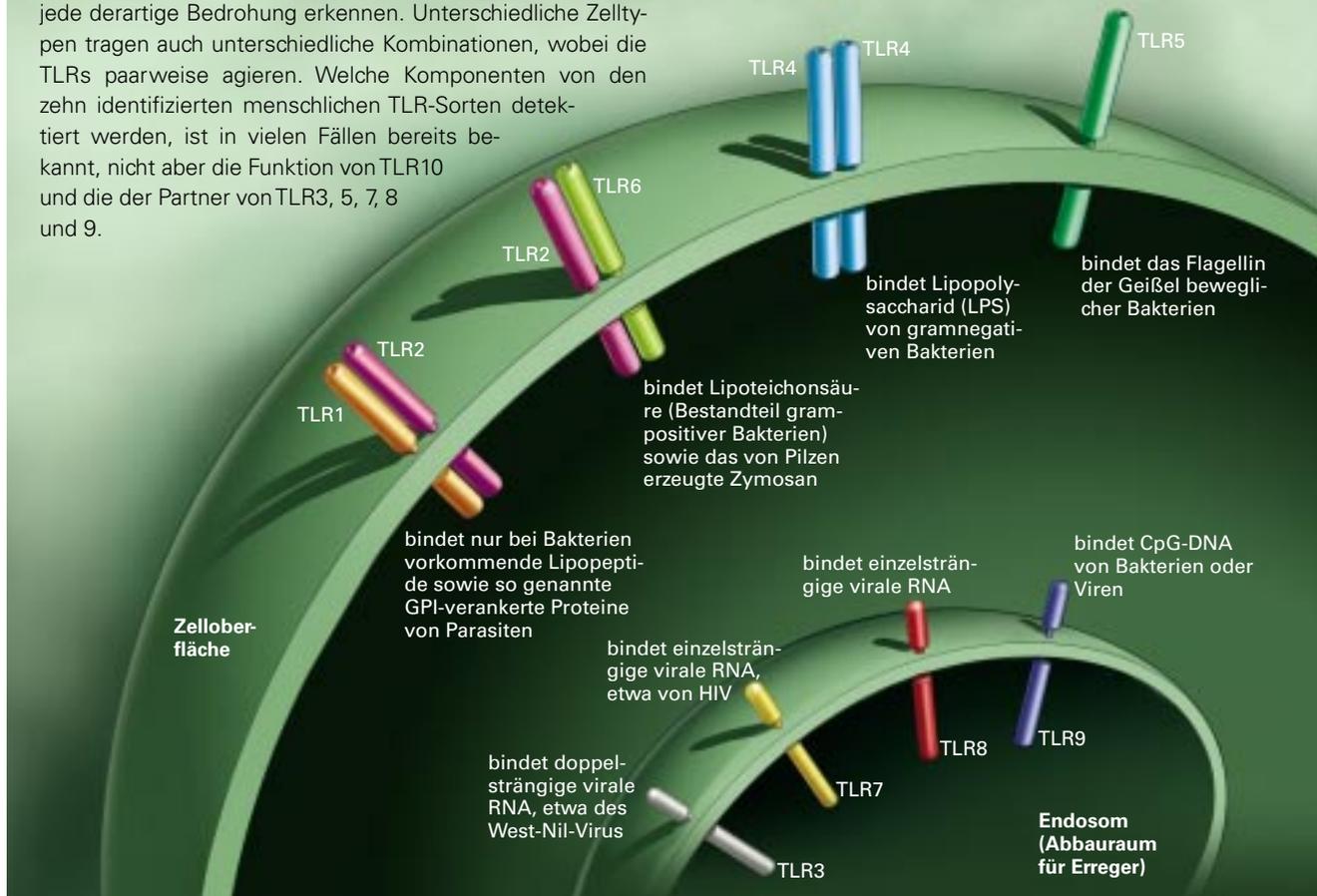
Sogar Pflanzen sind reich an TLRs. Die Ackerschmalwand etwa verfügt über 200 Sorten. Die Tabakpflanze setzt eine Variante, das N-Protein, zur Abwehr des Tabak-Mosaik-Virus ein. Höchstwahrscheinlich entstand das erste Toll-artige Protein in einem einzelligen Lebewesen, das noch ein gemeinsamer Vorfahr von Tier und Pflanze war. Letztlich trugen diese Moleküle wohl selbst zu unserer Evolution bei, denn ohne einen wirksamen Verteidigungsmechanismus gegen Infektionen hätten vielzellige Organismen vermutlich nicht überlebt.

Einst hielten Forscher das angeborene Immunsystem für allenfalls so kompliziert wie die Mauer einer Burg. Der eigentliche Kampf würde erst dann stattfinden, wenn ein Erreger diesen Schutzwall durchbrochen hatte und die Truppen dahinter, die T- und B-Zellen, eingriffen.



Wächter mit verteilten Aufgaben

Jeder der Rezeptoren detektiert eine wichtige Komponente einer bestimmten Kategorie von Krankheitserregern. Gemeinsam können die verschiedenen TLR-Sorten offenbar nahezu jede derartige Bedrohung erkennen. Unterschiedliche Zelltypen tragen auch unterschiedliche Kombinationen, wobei die TLRs paarweise agieren. Welche Komponenten von den zehn identifizierten menschlichen TLR-Sorten detektiert werden, ist in vielen Fällen bereits bekannt, nicht aber die Funktion von TLR10 und die der Partner von TLR3, 5, 7, 8 und 9.



Wir wissen heute, dass die Burgmauer mit Wachposten – TLRs – besetzt ist, die Eindringlinge identifizieren und Alarm auslösen. So mobilisieren sie die Truppen und bringen das nötige Arsenal in Stellung, um den Angriff völlig zurückzuschlagen. Kurzum: Die Rezeptoren alarmieren sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem.

Das sich neu herauskristallisierende Szenario sieht ungefähr so aus: Wenn ein Krankheitserreger erstmals in den Körper eindringt, werden typische Fremdstrukturen, etwa das LPS gramnegativer Bakterien, von mindestens einem der TLRs erfasst, wie sie auf dendritischen Zellen und patrouillierenden Makrophagen vorkommen. Daraufhin veranlasst der Rezeptor seine Zelle, eine Reihe bestimmter Cytokine abzugeben. Diese Botenstoffe rekrutieren dann zusätzliche Makrophagen, dendritische Zellen und andere Immunzellen, um die marodierenden Mikroben einzukreisen und un-

spezifisch zu attackieren. Alle Mitstreiter schütten Cytokine aus, welche die klassischen Symptome einer Infektion auslösen können, einschließlich Fieber und grippeähnliche Beschwerden.

Was uns stark macht

Makrophagen und dendritische Zellen, die einen Erreger zerlegt haben, präsentieren Teile ihrer Beute nebst so genannten ko-stimulatorischen Molekülen auf ihrer Oberfläche. Die Präsentation, kombiniert mit den ausgestoßenen Cytokinen, aktiviert schließlich nur jene B- und T-Zellen, die auf eben dieses Feindbild eingeschworen sind. Der kleine Spezialtrupp vermehrt sich im Laufe mehrerer Tage stark und leitet einen ganz gezielten harten Abwehrschlag gegen den Eindringling ein. Ohne den Startschuss durch die TLRs blieben T- und B-Zellen müßig und würden keine komplette Immunantwort aufbauen können, ebenso wenig ein immunologisches Gedächtnis.

Nach der Erstinfektion bleiben genügend B- und T-Gedächtniszellen zurück, sodass der Körper, sollte der Eindringling wiederkehren, effektiver reagieren kann. Diese spezifischen Zellen können so früh und rasch eingreifen, dass erst gar keine Entzündungsreaktionen auftreten müssen. Das Opfer der Infektion fühlt sich folglich weniger krank, bemerkt die Invasion vielleicht nicht einmal.

Angeborene und adaptive Immunität sind daher Bestandteil ein und desselben Gesamtsystems, das Mikroorganismen erkennt und eliminiert. Erst das Wechselspiel zwischen beiden macht unsere Abwehr so stark.

Wie steuern TLRs die Immunreaktionen aber im Detail? Um dies herauszufinden, gilt es jene Moleküle zu identifizieren, welche die Signale aktivierter Rezeptoren von der Zelloberfläche zum Zellkern weitervermitteln. Dort müssen Gene für Cytokine und andere Immunaktivatoren angeschaltet werden. Viele ▶

▷ Forscher beschäftigen sich inzwischen eingehend mit dieser Frage, und sie können bereits mit einigen faszinierenden Entdeckungen aufwarten.

So wissen wir inzwischen, dass sich TLRs, wie viele Oberflächenrezeptoren, einer langen Kaskade von Signalproteinen bedienen – ungefähr wie einst Eimer mit Löschwasser durch viele Hände zum Brandherd weitergereicht wurden. Mit Ausnahme von TLR3 geben alle bekannten anderen ihr Signal an das Adapterprotein MyD88 weiter. Welche Eiweißstoffe noch mitwirken, hängt vom jeweiligen TLR ab: Mein Labor untersucht das von uns entdeckte ähnliche Mal-Protein, das sich an der Übertragung von TLR4- und TLR2-generierten Signalen beteiligt. TLR4 braucht zudem

zwei weitere Proteine – Tram und Trif –, TLR3 dagegen nur Letzteres. Wie Shizuo Akira von der Universität Osaka (Japan) nachwies, reagieren genmanipulierte Mäuse, die einige dieser intermediäre Signalproteine nicht mehr erzeugen, auch nicht mehr auf Mikrobenprodukte. Hier könnten vielleicht Ansatzpunkte für neu zu entwickelnde entzündungshemmende und antimikrobielle Medikamente liegen.

Gefährliche Fehler

Da die Rezeptoren mit unterschiedlichen Garnituren von Signalproteinen zusammenarbeiten, aktivieren sie unterschiedliche Gruppen von Genen. Die Reaktion der Zelle wird dadurch besser auf den jeweiligen Erregertyp abgestimmt. TLR3

und TLR7 registrieren beispielsweise das Vorhandensein von Viren. Die von ihnen angestoßene molekulare Kaskade veranlasst die Produktion und Abgabe von Interferon, dem bedeutendsten antiviralen Cytokin. TLR2, der auf Bakterien anspricht, regt die Freisetzung eines Cytokin-Cocktails ohne Interferon an, der sich besser eignet, einen wirksamen antibakteriellen Gegenschlag des Körpers einzuleiten.

Die Erkenntnis, dass Toll-artige Rezeptoren unterschiedliche mikrobielle Produkte detektieren können und zu einer darauf abgestimmten Reaktion beitragen, stößt nun lang gehegte Annahmen um: Die angeborene Immunität ist keineswegs ein statisches, nicht zur Unterscheidung fähiges System, sondern vielmehr ein dynamisches, das nahezu jeden Aspekt der Entzündung und Immunität regelt.

Angesichts der neuen, zentralen Rolle der Rezeptoren lag der Verdacht nahe, funktionseingeschränkte oder hyperaktive Versionen dieser Rezeptoren könnten zu vielen Infektionskrankheiten und immunbedingten Problemen beitragen. Er bestätigte sich. Eine gestörte angeborene Immunität macht anfälliger für Viren und Bakterien.

So erleiden Menschen mit einer unteraktiven TLR4-Variante im Lauf von fünf Jahren durchschnittlich fünfmal häufiger eine schwere bakterielle Infektion. Und wer an der Legionärskrankheit stirbt, besitzt oft ein mutiertes TLR5-Gen – das nicht mehr funktionierende Rezeptorprotein machte die Betroffenen unfähig, *Legionella*-Bakterien abzuwehren. Andererseits kann eine überschießende Immunreaktion ebenso destruktiv sein. Allein in den USA und in Europa sterben jährlich über 400 000 Menschen an einer Sepsis, die von einer TLR4-vermittelten Überreaktion herührt.

Andere Studien verweisen auf einen Zusammenhang zwischen Toll-artigen Rezeptoren und Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses und rheumatoider Arthritis. Hierbei könnten TLRs mit Zerfallsprodukten zerstörter Zellen reagieren und eine unangemessene Entzündungsreaktion sowie eine fehlgeleitete Reaktion durch das adaptive Immunsystem fördern. Zum Beispiel zeigte sich bei Lupus, dass TLR9 auch auf körpereigene statt nur auf bakterielle oder virale DNA reagiert.

TLRs als Zielscheibe

Substanzen, die Toll-artige Rezeptoren aktivieren und somit Immunreaktionen verstärken, könnten Impfstoffe wirksamer machen, gegen Infektionen schützen oder die Abwehr sogar zum Zerstören von Tumoren veranlassen. Dagegen eignen sich Hemmstoffe der TLR-Aktivität vielleicht, um Entzündungsreaktionen zu dämpfen. Von beiden Typen werden bereits einige Wirkstoffe untersucht.

Wirkstofftyp	Beispiele
TLR4-Aktivator	MPL von Corixa in Seattle (US-Bundesstaat Washington), zur Behandlung von Allergien und als Impfstoff-Adjuvans (unspezifischer Aktivator des Immunsystems), große klinische Studien laufen
TLR7-Aktivator	ANA245 (Isatoribin) von Anadys in San Diego (Kalifornien), antivirales Mittel, erste klinische Studien bei Hepatitis C
TLR7- und TLR8-Aktivator	Imiquimod von 3M in St. Paul (Minnesota), zur Behandlung von Genitalwarzen, Basalzell-Hautkrebs und aktinischer Keratinose (Frühstadium von Hautkrebs), auf dem Markt
TLR9-Aktivator	ProMune von Coley in Wellesey (Massachusetts), Impfstoff-Adjuvans und Mittel zur Behandlung von Schwarzem Hautkrebs, Non-Hodgkin-Lymphom und Asthma, große klinischen Studien laufen
TLR4-Inhibitor	E5564 von Eisai in Teaneck (New Jersey), Wirkstoff gegen Sepsis, frühe klinische Studien laufen
allgemeiner TLR-Inhibitor	RDP58 von Genzyme in Cambridge (Massachusetts), zur Behandlung von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn, größte klinische Studien stehen bevor
allgemeiner TLR-Inhibitor	OPN201 von Opona Therapeutics in Dublin (Irland), zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen, wird derzeit an Tiermodellen für Entzündungen getestet

Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen mögen Toll-artige Rezeptoren ebenfalls eine Rolle spielen. Menschen mit einer mutierten Version von TLR4 scheinen dafür weniger anfällig zu sein. Ein solcher Rezeptor könnte das Herz schützen, weil Entzündungsreaktionen offenbar zur Bildung von arteriosklerotischen Plaques beitragen, welche die Koronararterien schließlich blockieren. Hier bietet sich daher vielleicht ein zusätzlicher medikamentöser Ansatz, diese pathologischen Prozesse ganz oder teilweise zu verhindern.

Die meisten großen Pharmafirmen interessieren sich für TLRs und die mit ihnen gekoppelten Signalproteine, sehen sie darin doch Zielstrukturen für Wirkstoffe, mit denen sich Infektionskrankheiten und immunologisch beeinflusste Leiden behandeln ließen. Angesichts wachsender Bedrohung durch Antibiotika-Resistenzen, neue gefährlichere Viren und Bioterrorismus bedarf es mehr denn je innovativer Wege, um unsere Körperabwehr im Kampf gegen Infektionen zu unterstützen.

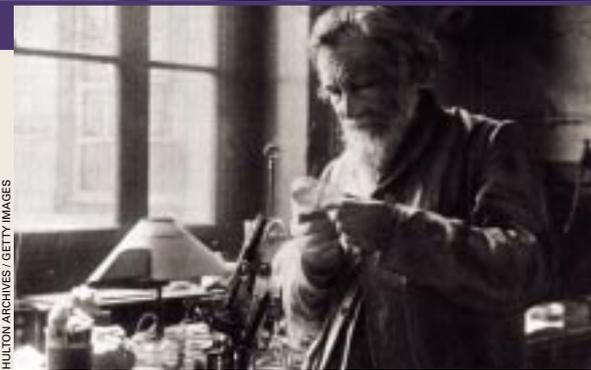
Die Erforschung der Toll-artigen Rezeptoren könnte beispielsweise die Entwicklung sicherer und wirksamerer Impfstoffe vorantreiben. Die meisten Vakzine benötigen als Zusatz ein Adjuvans: einen Hilfsstoff, der die Entzündungsreaktion blitzstartet. Diese wiederum unterstützt das adaptive Immunsystem, die gewünschten Gedächtniszellen zu bilden. Das heute gängigste Adjuvans löst keine komplette adaptive Immunantwort aus, denn es begünstigt B-Zellen gegenüber T-Zellen. Mehrere Firmen setzen auf Verbindungen, die TLR9 aktivieren, da dieser Rezeptor ein breites Spektrum von Bakterien und Viren erkennt und eine starke Immunantwort auslöst.

Heikle Balance

TLRs lehren uns auch, wie sich der Körper unbedenklicher als bisher gegen denkbare Biowaffen wie Pockenviren wappnen ließe. Die Erreger können die Rezeptoren ausschalten und sich auf diese Weise ihrer Erkennung und Eliminierung entziehen. Durch eine Genmanipulation, die das verantwortliche virale Protein entfernt, ließe sich – wie mein Labor in Zusammenarbeit mit Geoffrey L. Smith vom Imperial College in London feststellte – ein abgeschwächtes Virus herstellen. Ein darauf basierendes Vakzin würde wahrscheinlich bei den

Metschnikows Flöhe

Die angeborene Immunität, der unter anderem die TLRs und die namensgebenden Toll-Proteine zu neuem Ruhm verhelfen, wurde vor über 100 Jahren entdeckt. Zu Beginn der 1880er Jahre stach der russische Biologe Ilja Metschnikow (1845–1916) einige Dornen in Seesternlarven. Am nächsten Morgen sah er die Fremdkörper von beweglichen Zellen umringt, die – so vermutete er – miteingeschleuste Bakterien verschlangen. Dann entdeckte er bei Wasserflöhen, die Pilzsporen ausgesetzt waren, eine ähnliche Reaktion. Dieser Fressprozess, die Phagozytose, ist ein Eckpfeiler der angeborenen Immunität, und seine Entdeckung trug Metschnikow 1908 den Nobelpreis ein.



HULTON ARCHIVES / GETTY IMAGES

▲ **Metschnikow war ein Original. In seiner Nobelpreis-Biografie steht über seine Zeit am Pasteur-Institut in Paris: »Wie erzählt wird, trug er damals gewöhnlich bei jedem Wetter Überschuhe, ferner einen Regenschirm. Seine Taschen quollen über von wissenschaftlichen Papieren, und er trug stets denselben Hut. Wenn aufgeregt, setzte er sich oft drauf.«**

Impfungen keine unbeabsichtigte tödliche Pockeninfektion mehr hervorrufen.

Mit dem Rüstzeug zu TLRs und angeborener Immunität könnten Kliniker möglicherweise vorhersagen, welche eingelieferten Patienten schlechter mit ihrer Infektion fertig werden und daher intensiver zu behandeln sind. Träger eines mutierten TLR4 beispielsweise würden bei einer bakteriellen Infektion hochdosierte Antibiotika erhalten oder Mittel, die auf irgendeine Weise die Abwehr stärken, um bleibende Schäden infolge der Infektion zu vermeiden.

Selbstverständlich darf die ausgelöste Entzündungsreaktion nicht so stark sein, dass sie mehr schadet als nützt. Und umgekehrt darf keine Medikation, welche die TLR-Aktivität und Cytokin-Abgabe unterdrücken soll, gleichzeitig die Immunabwehr von Infektionen unterbinden.

Ein warnendes Beispiel geben entzündungshemmende Wirkstoffe, die mit TNF-alpha interferieren. Er ist eines der Cytokine, die nach Aktivierung von TLR4 ausgeschüttet werden. TNF-alpha, der im Zuge von Infektion und Entzündung entsteht, kann sich in den Gelenken von Patienten mit rheumatoider Arthritis anhäufen. Die Mittel wirken zwar lindernd, aber einige Betroffene entwickelten Tuberkulose. Die Infektion bestand vermutlich bereits latent, doch ein Zügel der Entzündungsreaktion kann auch die spezifischen Reaktionen gegen

einen Erreger schwächen und so diese Bakterien wieder aufleben lassen.

Über TLRs werden also adaptive Immunität und Entzündung im Gleichgewicht gehalten. Forscher und Pharmafirmen suchen nun nach Wegen, diese Steuerungen so zu manipulieren, dass sich Entzündungen hemmen lassen, ohne die Immunität zu beeinträchtigen.

Noch vor wenigen Jahren unbekannt, stehen heute TLRs – wegen ihrer zentralen Rolle in der vordersten Linie der Abwehr – hoch im Kurs. Sie verwandelten die angeborene Immunität vom Aschenputtel zur Ballkönigin. ◀



Luke A. J. O'Neill promovierte 1985 in Pharmakologie an der Universität London mit einer Arbeit über das entzündungsfördernde Interleukin-1. Er ist Forschungsprofessor der Science Foundation in Irland und leitet die Abteilung Biochemie am Trinity College in Dublin.

TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. Von L. A. J. O'Neill in: Trends in Immunology, Bd. 25, Nr. 12, S. 687, Dezember 2004

Toll-like receptor control of the adaptive immune response. Von A. Iwasaki und R. Medzhitov in: Nature Immunology, Bd. 5, Nr. 10, S. 987, Oktober 2004

Interferences, questions, and possibilities in Toll-like receptor signaling. Von Bruce Beutler in: Nature, Bd. 430, S. 257, 2004

Weblinks zu diesem Thema finden Sie bei www.spektrum.de unter »Inhaltsverzeichnis«.