

Langzeitschutz durch Muttermilch

Neugeborene bekommen von ihrer Mutter Antikörper übertragen, die sie in der ersten Lebensphase vor etlichen Infektionen schützen. Doch einiges deutet darauf hin, dass dieses kurzlebige Geschenk noch mehr bewirkt.

Von Hilmar Lemke und Hans Lange

Wir werden in eine gefährliche Welt hineingeboren, voller Mikroben, Schmutz und Staub. Unser Schutz: eine Armada weißer Blutkörperchen mit einem raffinierten Waffenarsenal, abgestimmt auf den jeweiligen Einsatzzweck. Diese Zellen bewachen unseren Körper, immer bereit, das zu bekämpfen, was nicht hineingehört. Woher weiß das Immunsystem aber, wer Freund und wer Feind ist – zumal wenn es noch keine eigenen Erfahrungen sammeln konnte?

Ganz plakativ und stark vereinfacht lautet die Antwort: Seine erste Verteidigungslinie operiert mit einem angeborenen, relativ groben Feindschema, reagiert sofort auf eher pauschale molekulare Merkmale von Mikroben. Anders die zweite Verteidigungslinie: Ihre Trupps aus lauter Spezialisten sind lern- und anpassungsfähig, brauchen aber erst einmal Zeit, um sich gewissermaßen auf das Ziel einzuschießen. Dafür bekämpfen sie dann ganz selektiv – unter anderem mit Antikörpern – den einmal erkannten Erreger und können im Allgemeinen bei

erneutem Kontakt rascher und schlagkräftiger gegen ihn vorgehen. Fachleute sprechen von einer erworbenen oder adaptiven Immunität.

Es liegt in der Natur der Sache, dass diese Art perfektionierter Schutz nur in der persönlichen Auseinandersetzung mit Erregern und ihren Produkten erworben werden kann. Allenfalls für die Übergangszeit, so die anerkannte Erklärung, gibt es mütterliche Schützenhilfe. Junge Säugetiere, ob Mensch oder Maus, aber auch Vögel bekommen nämlich vorgefertigte scharfe Munition gespendet: »erprobte« Antikörper aus dem reichen mütterlichen Erfahrungsschatz. Diese sollen ihnen vorübergehend einen gewissen passiven Schutz verleihen – so lange, bis ihr eigenes Immunsystem voll entwickelt und einsatzbereit ist.

Keine Starthilfe vom Vater

Übertragen werden die Abwehrmoleküle beim Menschen schon über die Plazenta und dann über die Muttermilch, bei Mäusen aber hauptsächlich und bei Kühen allein nach der Geburt durch das Säugen. Doch scheint diese allgemein anerkannte Erklärung noch nicht die ganze Wahrheit zu sein: Denn wir und einige

andere Forscher sind inzwischen sicher, dass die eigene anpassungsfähige Immunabwehr eines Säugetiers durch die mütterlichen Antikörper nachhaltig geprägt wird. Und das könnte auch medizinisch relevant sein, etwa im Zusammenhang mit Autoimmunkrankheiten und einer Allergieneigung (siehe Kasten S. 70).

Dass ein Muttertier Schutzstoffe auf seine Nachkommen überträgt, erkannte bereits Paul Ehrlich in dem wohl elegantesten immunologischen Versuch des 19. Jahrhunderts. Dieser Pionier der Immunologie und Chemotherapie verpaarte Mäuse, nachdem er wahlweise das Männchen oder das Weibchen gegen bestimmte pflanzliche Protein-Toxine immun gemacht hatte. Dazu hatte er ihnen, wie er 1892 beschrieb, langsam steigende Dosen etwa von Ricin injiziert. Als er einige der Jungen sofort einer hohen, toxischen Dosis aussetzte, erwiesen sich solche von immunen Müttern ebenfalls als gefeit. Die Väter hingegen konnten keinen solchen Schutz übertragen. Wartete Ehrlich aber mit dem Test immer länger, verlor sich der so genannte Nestschutz. Die hilfreichen »Antitoxine« verschwanden bei den jungen Mäusen nach rund sechs Wochen aus dem Blut.

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

Ehrlichs bis heute anerkannte Schlussfolgerung lautete, dass die Mutter einen passiven Erstschutz vermittelt, der mit dem Verschwinden der Antikörper aufhört. So weiß man etwa, dass Kinder in den ersten Lebensmonaten seltener und weniger schwer an Atemwegsinfektionen mit dem respiratorischen Syncytialvirus RSV leiden, wenn sie von ihrer Mutter hohe Dosen passender Antikörper mitbekommen haben. Auch ist bekannt, dass Frühgeborene, die noch wenige mütterliche Abwehrstoffe im Blut haben und deren Immunsystem zudem unreif ist, ein erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen tragen. Und Tiermediziner nutzen den Effekt sogar gezielt aus, indem sie Muttertiere gegen bestimmte

Erreger impfen, um den jungen Nachwuchs zu schützen (siehe Kasten S. 68).

Doch ist dies wirklich alles? Eine ganze Reihe immunologischer Experimente deutet darauf hin, dass die mütterlichen Antikörper weit mehr können, als in der ersten Lebensphase einen passiven Schutz zu vermitteln.

Ab den 1970er Jahren tauchten erste Hinweise im Tierexperiment darauf auf, dass eine Impfung von Muttertieren auch die spätere eigene Reaktion der Jungen auf den jeweiligen Erreger verbesserte. Allerdings könnten – so ein Einwand – verbliebene Spuren des Erregers oder seiner Komponenten aus dem Impfstoff unbeabsichtigt in den Nachwuchs gelangt sein und ihn vorimmunisiert haben.

▲ **Muttermilch ist mehr als nur Nahrung. Sie versorgt den Säugling in der ersten Zeit seines Lebens auch mit schützenden Abwehrstoffen. Zudem wirkt sich diese Leihimmunität im Tierexperiment auf das spätere Funktionieren des Immunsystems aus.**

Mit immer ausgefeilteren Techniken, darunter so genannten monoklonalen Antikörpern, ließ sich dieser Einwand in der Folge entkräften. Ein elegantes Experiment fand Ende der 1980er Jahre an der Universität des Bundesstaats New York in Buffalo statt. Ein Team um Pearay Ogra injizierte frisch gebackenen Mäusemüttern einen solchen vorgefertigten reinen Antikörper gegen ein Oberflächenprotein des RS-Virus. Ähnlich wie beim Menschen erwarben auch Mäusejunge über die Milch mit diesen »mütterlichen« Antikörpern eine gewisse Leihimmunität gegen RSV. Doch das eigentlich Interessante kam erst: Injizierte das Forscherteam solchen Nachkommen im Erwachsenenalter erstmals die gleichen Erregerbestandteile als Erstimpfung, so fiel die Immunantwort gleich ►

IN KÜRZE

- ▶ **Bei Säugetieren** gehen mütterliche Antikörper spätestens mit der Milch an den Nachwuchs über. Sie schützen ihn vorübergehend vor den Infektionen, gegen die der mütterliche Organismus Immunität erworben hat.
- ▶ **Die »geliehene« Immunität** sollte nach herkömmlicher Vorstellung keinen Einfluss darauf haben, wie gut das Abwehrsystem des Nachwuchses später funktioniert, wenn die gespendeten mütterlichen Antikörper längst abgebaut sind.
- ▶ **Eine Reihe von Experimenten an Mäusen** belegt aber nachhaltigere Effekte, insbesondere was die Allergieneigung anbelangt.

Nützliche Leihimmunität

In der Tiermedizin werden Muttertiere gegen bestimmte Erreger immunisiert, damit der Nachwuchs in der ersten Zeit gegen solche Infektionen gefeit ist. Das gelingt auch bei Vögeln, die mit dem Eidotter einen Vorrat an Antikörpern liefern.

Tierart	Erreger	verursacht
 Rind	Coronavirus	Durchfall
 Rind	Rotavirus	Durchfall
 Pferd	Herpesvirus	Fehlgeburt
 Huhn	Birnavirus	Bursa-Krankheit (Tiere wachsen nicht mehr und sterben)
 Huhn	Enterovirus	Hirn-Rückenmark-Entzündung
 Ente	Hepatitisvirus	Leberentzündung

▷ sehr stark aus – wie sonst erst nach dem zweiten Kontakt.

Fast sah es aus, als ob sich das Immunsystem der Mäuse an den Feind erinnerte – obwohl es ihn persönlich noch nie zu Gesicht bekommen hatte. Auch die Mütter waren nicht damit in Kontakt gekommen.

Auf Nummer sicher

Diese und ähnliche Ergebnisse von verschiedenen Forschern weckten unsere Neugier. Für unsere Untersuchungen wählten wir einen experimentellen Ansatz, der auf so genannten Halbantigenen oder Haptenen basiert. Anders als echte Antigene, körperfremde Proteine etwa, lösen solche niedermolekularen Fremdstoffe allein keine adaptive Immunantwort aus. Koppelt man sie aber an ein geeignetes Trägermolekül, erzeugt der Organismus gegen sie Antikörper. Mit Hapten-Carrier-Systemen wurde insbesondere das komplexe Wechselspiel zwischen den beiden wichtigsten Spezialzellen der adaptiven Immunabwehr aufgeklärt: den B- und den T-Zellen. Erstere sind Erzeuger von Antikörpern, Letztere hingegen haben unter anderem entscheidende Helfer- und Regulatorfunktionen.

Die Reaktion des Immunsystems auf verschiedene Haptene ist somit sehr gut untersucht. Als Versuchstiere dienen meist ingezüchtete Mäusestämme, deren Mitglieder als genetisch identisch zu be-

trachten sind. Man weiß daher für bestimmte Stämme genau, welche Arten von Antikörpern beim ersten beziehungsweise bei weiteren Kontakten mit dem gewählten Hapten entstehen. Wir konnten also sicher sein, dass wir nicht – wie es bei Experimenten mit Erregerkomponenten denkbar wäre – irgendwelche Nebeneffekte beobachteten.

Zunächst stellten wir monoklonale Antikörper gegen das Hapten her, die wir dann künftigen Mäusemüttern injizierten (siehe Kasten rechts). Wie erwartet fanden sich die gleichen Antikörper auch im Blut des gesäugten Nachwuchses wieder. Wir warteten ab, bis diese Moleküle länger nicht mehr nachweisbar waren, und immunisierten dann die mitt-

Fast sah es aus, als ob sich das Immunsystem der Mäuse an den Feind erinnerte – obwohl es ihn persönlich noch nie zu Gesicht bekommen hatte

lerweile erwachsenen Tiere mit dem Hapten-Träger-Komplex. Und tatsächlich: Ihr Abwehrsystem reagierte deutlich stärker als sonst bei Erstkontakt – mit mehr Antikörpern, von denen einige zudem eine viel höhere Affinität zu dem Hapten aufwiesen als die besten entsprechenden Moleküle von Vergleichstieren.

Die Qualität hatte bis dahin noch nie jemand geprüft. Es sah aus, als hätten die dem Muttertier injizierten Antikörper irgendwie sogar das Feintuning der Immunantwort im Nachwuchs gefördert.

Doch damit nicht genug. Als wir die wieder nächste Generation – also Enkel passiv immunisierter »Großmütter« – untersuchten, entdeckten wir Erstaunliches: Rund die Hälfte von ihnen reagierte auf diesen Erstkontakt mit dem Hapten ebenfalls noch verstärkt – gerade so, als ob sie die Information bereits in ihrem immunologischen Gedächtnis gespeichert hätten. Wohlgermerkt – dieser Nachwuchs stammte von Töchtern, die selbst keinen Provokationstest erlebt, sondern nur geringe Mengen entsprechender Antikörper mit der Muttermilch eingesogen hatten.

Diese Beobachtung und anderes verstärkte in uns die Zweifel an der verbreiteten Lehrmeinung, aufgenommene mütterliche Antikörper blieben ohne Konsequenzen für das weitere Funktionieren des Immunsystems. Hatte es etwa von dem der Mutter gelernt? Und wie? Sollte es im Fall des Immunsystems vielleicht sogar eine Art »Vererbung« von Erlernem geben, ähnlich wie der französische Naturforscher Jean-Baptiste Lamarck (1744–1829) einst gemeint hatte, erworbene Eigenschaften könnten dauerhaft an die Nachkommen weitergegeben werden?

Um das bemerkenswerte Phänomen zu erklären, müssen wir zunächst die Antikörper unter die Lupe nehmen. Diese Moleküle, mit denen B-Zellen ihr Antigen erkennen und im Blut abfangen können, sind auch als Immunglobuline, kurz Ig, bekannt. In ihrer Grundform ähneln sie einem Ypsilon. Für dessen Armbereich hat jede der Zellen bei ihrer

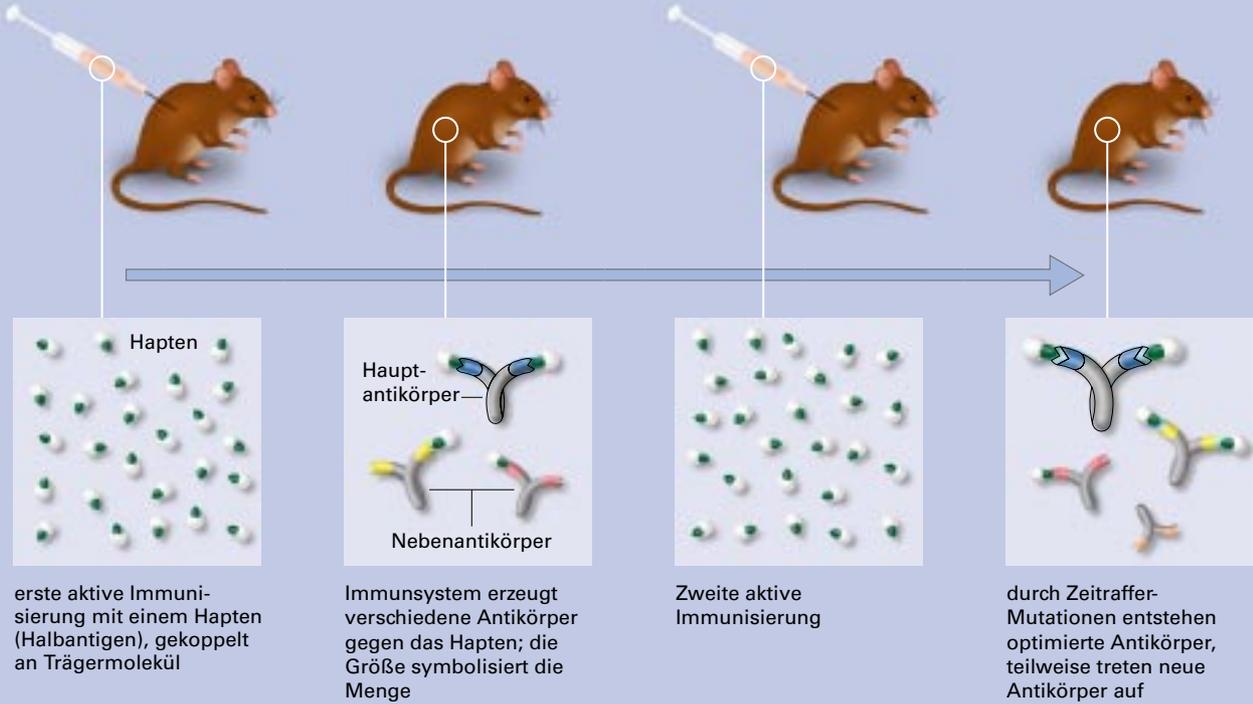
Entwicklung eine individuelle Bauanweisung zusammengestellt, und zwar aus dem dafür vorgesehenen genetischen Grundbaustein. Für den Stamm des Ypsilons hingegen gibt es enge Vorgaben. Nach seinem Aufbau unterscheidet man fünf Klassen von Immunglobulinen: IgM, IgD, IgG, IgE und IgA, auf- ▷

Nachhaltiger Effekt mütterlicher Antikörper

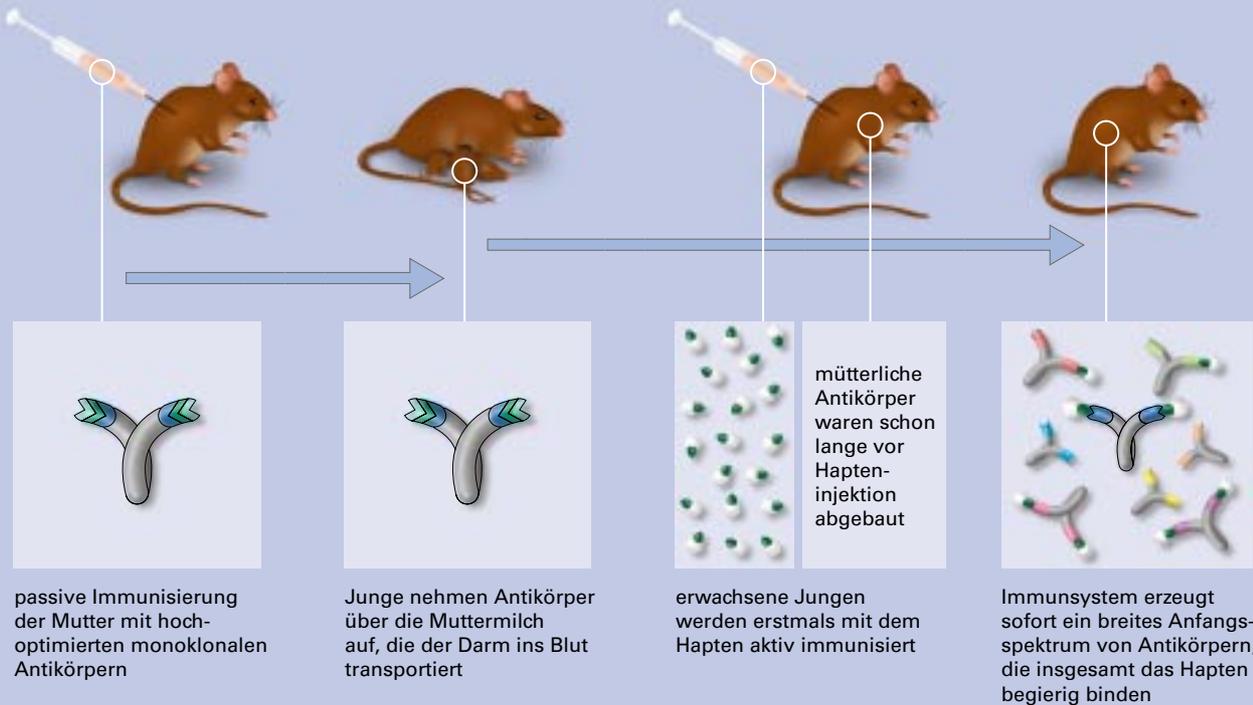
Eine zweite oder dritte Immunisierung mit einer Substanz verbessert die Abwehr. Das ist das Prinzip der Schutzimpfung (obere Hälfte). Wenn neugeborene Mäuse mit der Milch monoklonale, optimierte Antikörper aufnehmen, die das Muttertier injiziert bekam, reagiert ihr Immunsystem später gegen die erstmals abzu-

wehende Substanz sogleich stärker – als wäre es der Zweitkontakt. Anders als sonst bei einer Erstimmunisierung ist das Spektrum an Antikörpern breiter und ihre Bindungsqualität besser (unten). Der Effekt der Antikörperinjektion kann sich teilweise sogar bis in die Enkelgeneration erstrecken.

individuelle Immunisierung



Vorimmunisierung über mütterliche Antikörper



ART FOR SCIENCE

▷ gelistet in der Reihenfolge ihrer Gene. Den einzelnen Klassen kommen dabei verschiedene Aufgaben zu. IgM etwa ist die Erstausrüstung für die abgegebene, aber auch für die »bodenständige« Form des Antikörpers, die als erster Antigen-Rezeptor auf einer B-Zelle sitzt.

Was Paul Ehrlich noch nicht wissen konnte: Nur bestimmte Klassen von Abwehrstoffen gehen von der Mutter auf das Kind über – nämlich IgA und IgG mit der Milch, wobei allein die letzte Sorte vom Magen-Darm-Trakt aus in den gesamten Körper verteilt und auch schon über die Plazenta dorthin transportiert werden kann. Diese Kategorien zeugen davon, dass ihre jeweilige Her-

stellerzelle gewissermaßen dienstbereit ist. Sie hat sich nach dem Erstkontakt vermehrt, einen Klassenwechsel im Ig-Programm durchgeführt und sich auf Dauerproduktion eingestellt.

Spuren im Gedächtnis

B-Zellen sind allerdings gewöhnlich nicht von sich aus zum Umschwenken auf die G-Klasse fähig. Sie benötigen dazu die Unterstützung von T-Helferzellen. Fachlich spricht man daher von einer thymusabhängigen Immunantwort – benannt nach dem Organ, in dem die T-Zellen heranreifen. Zu beobachten ist sie vor allem, wenn die erkannte molekulare Struktur einem Protein angehört.

Im Lauf dieser Immunantwort wandeln sich einige der B-Zellen, die sich rasch vermehren, in regelrechte Antikörperfabriken um. Außerdem entstehen Gedächtniszellen: spezialisierte T- und B-Zellen, welche die Bewährungsprobe gut bestanden haben und als Reserve Jahre, teils sogar lebenslang (wenn sie gegen die Erreger von Kinderkrankheiten gerichtet sind) im Körper überdauern können. Kommen sie erneut in Kontakt mit dem altbekannten Feind, teilen sie sich sehr schnell. Solche B-Zellen kurbeln diesmal sofort die Produktion von Molekülen der G-Klasse an. So wird der Eindringling bei seinem zweiten Angriff viel schneller und effektiver bekämpft –

Wohl und Wehe immunologischer Prägung

Ein positiver Effekt mütterlicher Antikörper der Klasse G zeigt sich nicht nur im Zusammenhang mit Impfungen, sondern auch mit Allergien. Wesentlicher Auslöser allergischer Hautreaktionen und allergischen Asthmas sind übermäßige Immunreaktionen, bei denen vermehrt Antikörper der Klasse E entstehen.

Wir haben trächtigen Mäusen eines Stamms, der genetisch bedingt zu Überempfindlichkeiten neigt, einen eigens hergestellten G-Antikörper gegen die Hauptkomponente des Bienengifts injiziert. Sie ist oft schuld, wenn Menschen auf Bienenstiche allergisch reagieren. Als in den Nachkommen kein mütterlicher Antikörper mehr nachweisbar war, versuchten wir, sie mit dem Giftbestandteil zu »allergisieren«. Fand der erste Kontakt damit bis zum vierten Lebensmonat statt, war ihre Produktion von Antikörpern der Klasse E gegen das Gift unterdrückt – und sie blieb es über ein Jahr lang, sofern die Tiere auch weiterhin in monatlichen Abständen mit dem Allergen konfrontiert wurden.

Das Ganze funktionierte genauso mit G-Antikörpern gegen ein inhalierbares Allergen, das bei Mäusen Asthma bewirkt. Ohne zwischenzeitlichen Kontakt verebbt jedoch die Wirkung nach ei-

nem halben Jahr. Der Langzeiteffekt der mütterlichen Antikörper kommt also speziell zum Tragen, wenn die besondere Form des Immungedächtnisses auch benutzt wird, die von ihnen hervorgerufen wurde.

Diese Befunde passen gut zu der gegenwärtigen Vorstellung, dass auch beim Menschen die frühe Lebenshase über die spätere Entwicklung von Allergien mitentscheidet. So scheint Stillen gegen Neurodermitis vorzubeugen. Und wer beispielsweise im ersten Lebensjahr und möglichst noch bis zur Einschulung auf einem Bauernhof aufwächst, kommt mit Keimen in Berührung und leidet später durchschnittlich seltener an Allergien oder Asthma.

Nicht nur den Tierversuchen nach scheinen somit bei solchen Effekten zwei Dinge wichtig zu sein und zusammenzuwirken:

- ▷ Die Mütter sollten qualitativ hochwertige Antikörper gegen möglichst viele Umweltantigene entwickelt haben und an das Kind weitergeben.
- ▷ Das Immunsystem sollte rechtzeitig gefordert werden.

Interessanterweise erhöht ein Zuviel an Hygiene auch das Risiko, an verschiedenen Formen von Leukämie zu erkranken. Dieses ist am geringsten, wenn die Babys lange gestillt werden und schon in den ersten Lebensmonaten allgemeine Infektionen durchmachen, die durch soziale Kontakte – entweder mit älteren Geschwistern oder in Spielgruppen – übertragen werden.

Mütterliche Antikörper können allerdings auch potenziell schädliche Varianten enthalten – solche, die unter Umständen eine zerstörerische Reaktion so genannter T-Zellen gegen körpereigene Strukturen einleiten. Dies bedeutet im schlimmsten Fall, sofern weitere Faktoren hinzukommen, dass beim Nachwuchs eine Autoimmunerkrankung auftritt. Die Mütter selbst müssen keine Symptome zeigen.

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

◀ **Bienenstiche sind für sensibilisierte Allergiker lebensbedrohlich. Bei Mäusen konnte eine Vorbehandlung der Mutter und eine Nachbehandlung des Nachwuchses das Ausbilden einer Bienengiftallergie verhindern.**

zumal sich auch die Passgenauigkeit der Antikörper bei jedem Großeinsatz verbessert. Während der Vermehrung wird nämlich durch Mutationen, gepaart mit einer Art Darwin'schen Auslese, der Armbereich eines Antikörpers im Zeit-

die von Anti-Anti-Antikörpern anregen und so fort.

Angenommen, das fremde Antigen ist ein virales Protein. Die Greiffläche eines primären Antikörpers soll auf einen der äußeren Bereiche des Erregermole-

Diese Vorstellung vom Zusammenspiel verschiedener Komponenten des Immunsystems wurde nie widerlegt, ist aber irgendwie aus der Mode geraten

raffertempo für das Antigen optimiert: Seine Affinität steigt. Verzehnfacht diese sich beispielsweise bei jeder Auseinandersetzung, bindet die dritte Folgegeneration Antikörper dann schon tausendfach begieriger ihr Zielobjekt.

Kein Wunder also, dass bewährte mütterliche Antikörper dem Nachwuchs einen wirkungsvollen Anfangsschutz vermitteln. Doch selbst ihre hohe Qualität erklärt nicht, weshalb auch noch die erwachsenen Tiere und teilweise sogar deren Nachkommen immunologisch davon zu profitieren scheinen. Denn dazu müssten die übertragenen Antikörper Spuren im immunologischen Gedächtnis hinterlassen.

Des Rätsels Lösung liegt – davon sind wir überzeugt – in einer Hypothese, die der dänische Immunologe Niels Jerne bereits 1974 formulierte und für die er 1984 den Nobelpreis erhielt: die Netzwerktheorie. Diese Vorstellung vom Zusammenspiel verschiedener Komponenten des Immunsystems wurde nie widerlegt, ist aber irgendwie aus der Mode geraten und daher in neueren immunologischen Lehrbüchern kaum noch zu finden. In der Fachliteratur ist sie jedoch weiterhin als Grundlage vieler Untersuchungen präsent.

Jerne stützte sich auf frühere Erkenntnisse anderer Forscher, wonach das Immunsystem auch verschiedene Antikörper gegen den individuellen Teil, den so genannten Idiotyp, anderer Antikörper ausbilden kann. An dem Y-förmigen Molekül sind das die Arme mit ihren Greifhänden, denn deren genetische Bauanweisung wird von jeder jungen B-Zelle variabel zusammengestellt und nachträglich noch optimiert. »Anti-Antikörper« gegen die variablen Strukturen bezeichnet man fachsprachlich als anti-idiotypische Antikörper. Deren Gegenwart sollte dann theoretisch wiederum

küls passen, als wäre sie die Negativform dazu. Dann müsste ein komplementärer Antikörper, der seinerseits zu diesem Negativ passt, in der Form seiner eigenen Greifhand wieder dem Positivrelief ähneln. Die wäre somit eine Art Imitat dieser Stelle des Antigens.

Jerne erkannte als Erster die biologische Tragweite des Phänomens. Da B-Zellen ihren jeweiligen Antikörper auch als Sensor auf der Oberfläche tragen, sollte es Wechselwirkungen zwischen den sozusagen positiven und negativen Akteuren geben. Außerdem bedurfte die Produktion anti-idiotypischer Antikörper einer Starthilfe durch T-Zellen, weil das Zielobjekt ein Immunglobulin und somit ein Protein ist. Das Immunsystem sei – so Jerne – nur als ein solches funktionelles Netzwerk von B- und T-Lymphocyten und Antikörpern zu verstehen. Ob ein Antikörper irgendeiner Stufe dabei anregend oder hemmend auf die gesamte Immunantwort wirke, hänge von seiner Konzentration und vom Zusammenspiel mit den übrigen Komponenten ab.

Feindbild inklusive

Inzwischen gibt es viele Versuchsergebnisse, welche die propagierten Wechselwirkungen belegen. So kann etwa ein Anti-Antikörper zumindest funktionell auch als Abbild des ursprünglichen Antigens dienen. Zahlreiche Forscher lieferten dafür Belege. Ogras Team beispielsweise vermochte junge Mäuse später leichter gegen das RS-Virus immun zu machen, wenn es ihnen als Vorimpfung direkt nach der Geburt Anti-Antikörper injiziert hatte – und zwar solche, die sich spezifisch gegen den ersten monoklonalen RSV-Antikörper richteten, der diesmal dem Muttertier aber nicht verabreicht wurde (siehe Grafik S. 72).

Auf den ersten Blick mag irritieren, dass es hier offenbar keine Rolle spiel- ▷

Wissen ist die beste Medizin



240 Seiten, gebunden mit Schutzumschlag
€ 17,90 (D); sFr 31,70

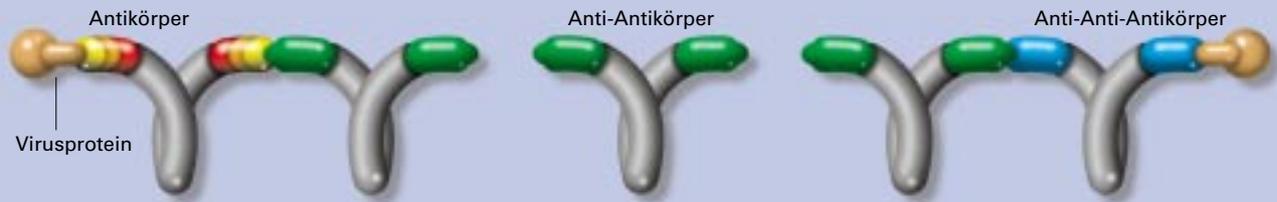
Welche medizinischen Vorsorgen und welche Eingriffe sind unnötig und gefährlich? Der Bestsellerautor Jörg Blech beleuchtet kritisch u. a. Therapien gegen Bandscheibenschleiß, Herzbeschwerden, Alzheimer und Osteoporose. Mit seinem Aufklärungsbuch streitet er für mehr Qualität in der Medizin.

Wer gut informiert ist, wird seltener operiert und behandelt.

Ein Buch von S. FISCHER
www.fischerverlage.de



Schützendes Netzwerk



ein injizierter monoklonaler Antikörper gegen ein Virusprotein kann die Produktion von Anti-Antikörpern anregen, deren Kontaktflächen teilweise dem Virusprotein ähneln

Anti-Antikörper wird ganz jungen Mäusen direkt injiziert

ihr Immunsystem erzeugt dann passende Anti-Anti-Antikörper, die teilweise auch am nie gesehenen Virusprotein andocken, sobald es in Form des Erregers erstmals im Organismus auftaucht

ART FOR SCIENCE

▷ te, ob der längst entwöhnte Nachwuchs einst einen Antikörper über die Muttermilch eingesaugt oder ob er direkt komplementäre Antikörper als RSV-Imitat erhalten hatte. Wie die Forscher aber feststellten, besaßen entwöhnte Tiere, die einst den primären, vergänglichen Antikörper aufgenommen hatten, in ihrer Milz später Immunzellen, die zumindest in der Zellkultur ein Gegenstück dazu selbst erzeugen konnten. Ihr Körper verfügte somit wohl ebenfalls über ein »Feindbildimitat«.

Schmales Zeitfenster

Mit der Vorstellung eines immunologischen Netzwerks sind solche Ergebnisse gut zu vereinbaren. Als wir Ende der 1990er Jahre die Hapten-Reaktion von Mäusen untersuchten, legten jedenfalls mehrere bis dahin bekannte Studien bereits nahe, dass ein mütterlicher Antikörper – wie auch immer – langfristig das sich entwickelnde B-Zell-Repertoire des Nachwuchses beeinflusst. Hatte er das auch bei unseren Mäusen getan? Warum waren ihre eigenen Antikörper nach der Erstimpfung sogleich besser? Hatten ihre B-Zellen, wie sonst bei Zweitkontakt mit Erregern üblich, ein Feintuning durch Mutation durchlaufen?

Wir nahmen die Antikörper, die in den erwachsenen Töchtern und Söhnen nach der Erstimpfung mit unserem Hapten entstanden waren, genauer unter die Lupe. Dazu muss man wissen, dass ein Antigen und damit auch ein Impfstoff beim ersten Mal einen Cocktail von Abwehrmolekülen induziert. Im Fall eines Haptens dominiert in der Mischung ein bestimmter Antikörper. Sein Anteil ist bei unserem Hapten innerhalb eines gezüchteten Mäusestamms ziemlich konstant, zwischen Stämmen mit anderem genetischen Make-up aber verschieden.

Im Lauf der primären Immunreaktion verbessert sich die Affinität, überwiegend durch Mutation und Auslese beim Hauptantikörper. Nach der zweiten oder dritten Impfung tauchen neue Nebenantikörper auf, deren variable Bereiche auf anderen Komponenten des genetischen Baukastens als bei ihren Vorgängern basieren. Und diese neuen Nebenantikörper können nun in unterschiedlichem Maße ebenfalls zu Mutationen neigen.

Was war bei unseren erstgeimpften Tieren durch den früheren Nestschutz nun anders? Die Mischung ihrer Antikörper variierte sehr stark, insbesondere der Anteil des bekannten Hauptantikörpers. Es gab gewöhnlich mehr verschiedene Nebenantikörper als sonst, aber keine mutierten Abkömmlinge des Haupt- und der üblichen Nebenantikörper. Damit war klar: Das Immunsystem unserer Tiere hatte ein neues und breiteres Anfangsspektrum von Abwehrstoffen produziert.

Die mit der Muttermilch aufgesogenen Antikörper mussten das unreife Abwehrsystem der neugeborenen Mäuse in einer Art und Weise moduliert haben, dass sich die Basis für den späteren ersten echten Kontakt mit dem Fremdstoff änderte. Sie hatten eine Art immunologisches Gedächtnis begründet, das sich bei Bedarf reaktivieren ließ. Ob es sich dabei aber um dieselbe Form handelt, die in den Lehrbüchern beschrieben wird, wie es funktioniert und welche Zelltypen daran beteiligt sind, ist noch nicht geklärt.

Auch wissen wir noch nicht, warum diese immunologische Prägung durch übertragene Antikörper und die Aktivierung des Netzwerks nur bei ganz jungen Tieren funktioniert. Alle bisherigen Versuche von uns und anderen Forschern haben gezeigt, dass die mütterlichen Antikörper nur in einem schmalen Zeitfenster nach der Geburt – bei Mäusen etwa drei

▲ Nicht nur Erregerkomponenten können dem Organismus ein »Feindbild« vermitteln. Auch mit Antikörpern gegen die Bindungsstelle eines Antikörpers, der seinerseits die Komponente bindet, gelingt teilweise eine erste Immunisierung.

Wochen – überhaupt in der Lage sind, die spätere Immunabwehr zu beeinflussen.

Indem bewährte mütterliche Antikörper das unreife Abwehrsystem prägen und sein späteres Verhalten im akuten Fall beeinflussen, erbt der tierische Nachwuchs gewissermaßen einen Teil der immunologischen Erfahrung seiner Mutter. Ob diese Erkenntnis jemals dazu genutzt werden kann, gezielt eine Immunisierung von Schwangeren zum nachhaltigen Wohl ihrer Nachkommen anzustreben, bleibt abzuwarten. Noch fehlt genaues Wissen, wie die immunologische Prägung beim Menschen funktioniert. ◁



Hilmar Lemke (links) ist Professor am Biochemischen Institut der Medizinischen Fakultät der Universität

Kiel. **Hans Lange** ist Biologe, seit 1990 Mitglied der Arbeitsgruppe und hat 1997 promoviert.

Lamarckian inheritance by somatically acquired maternal IgG phenotypes. Von H. Lemke et al. in: Trends in Immunology, Bd. 25, Nr. 4, S. 180, 2004

Reversal of the adult IgE high responder phenotype in mice by maternally transferred allergen-specific monoclonal IgG antibodies during a sensitive period in early ontogeny. Von H. Lange et al. in: European Journal of Immunology, Bd.32, Nr. 11, S. 3133, 2002

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

AUTOREN UND LITERATURHINWEISE