

Körper-Preis für die Europäische Wissenschaft 1997

Mausmutanten als Modelle für die klinische Forschung

Pawel Kisielow, Klaus Rajewsky, Harald von Boehmer

Auch wenn ein harmloser Schnupfen den Betroffenen nur zum Taschentuch greifen lässt und lediglich lästig ist: In Wirklichkeit tobt ein gnadenloser Kampf im Körper, bei dem es um Leben oder Tod geht und bei dem Abwehrschlachten mit allen Raffinessen aus der biochemischen Trickkiste geschlagen werden. Ohne das Immunsystem, ohne jene Armee aus Abwehrcellen und ihren Helfern würde jede kleine Infektion einen Menschen in Lebensgefahr bringen.



Die Preisträger: Harald von Boehmer, Pawel Kisielow, Klaus Rajewsky (v.l.)
(Foto: Friedrun Reinhold)

Vor allem Viren und Bakterien lauern als Krankheitserreger darauf, sich im menschlichen Körper einzunisten und zu vermehren. Mit den meisten von ihnen wird das Immunsystem spielend fertig, doch nicht mit allen. Aids-Viren beispielsweise, die sich in den Abwehrcellen selbst einnisten und verstecken, sind derart tückisch, dass der menschliche Körper vor ihnen bislang fast immer kapitulieren muss. Aber auch mit mutierten körpereigenen Zellen, die sich als Krebsgeschwür unkontrolliert ausbreiten, hat die Abwehr ihre Schwierigkeiten, denn sie sind ja keine Eindringlinge, sondern ursprünglich körpereigenes Gewebe. Und schließlich kann das Immunsystem auch »entgleisen« und seine Angriffe gegen körpereigene Zellen richten. Die Folge sind sogenannte Autoimmunkrankheiten wie Diabetes mellitus, Arthritis oder multiple Sklerose – an denen schätzungsweise fünf Prozent aller Menschen leiden.

Nur wenn Mediziner und Biologen das Abwehrsystem bis ins Detail kennen und begreifen, sind sie in der Lage, Therapien zu entwickeln, die ein geschwächtes Immunsystem unterstützen, die Krebs bekämpfen oder Autoimmunkrankheiten heilen können. Ein gutes Stück auf dem Weg zu diesem Ziel voranzukommen, haben sich die diesjährigen Körper-Preis-Träger vorgenommen. Warum sie dabei mit gentechnisch veränderten Labormäusen arbeiten, begründet Professor Klaus Rajewsky: »Die Verwendung von Mäusen in der immunologischen Forschung hat eine lange Geschichte, es sind schon seit Jahrzehnten die Versuchstiere der Wahl. Die Gentechnik ist dann später hinzugekommen, und die von uns an den Mäusen perfektionierte Technik – die gezielte Mutagenese – hat für unser Forschungsprojekt einen starken Impuls ausgelöst.« Die Labornager müssen erhalten, weil Menschen als »Versuchskaninchen« ausscheiden, das Immunsystem jedoch so komplex und vielfältig ist, dass es sich nicht im Reagenzglas oder in Zellkulturen untersuchen lässt. Da das Mäuse-Immunsystem ähnlich wie das menschliche funktioniert, lassen sich an ihm Krankheiten beobachten und untersuchen – Mäusemutanten werden zum Modellfall.

Im Zuge des Projektes mussten die Arbeitsgruppen häufig Versuchstiere austauschen und verschicken. Als die Deutsche Bundesbahn eines Tages quasi über Nacht beschloss, keine lebenden Tiere mehr zu

befördern, waren ad hoc Alternativen zu finden mit der Folge, »dass man gelegentlich selbst die Mäuse im Auto auf dem Rücksitz mitnehmen musste«, wie sich Rajewsky schmunzelnd erinnert. Drei verschiedene Techniken verwenden die Forscher inzwischen. Die älteste, in den USA entwickelte, ermöglicht es, ein fremdes Gen – ein sogenanntes Transgen – in Mäuseembryonen zu übertragen, so dass die geborene Maus dieses Gen in sämtlichen Körperzellen trägt. Ausgeprägt ist ein solches Transgen jedoch nur in bestimmten Zellen, da es über einen Schalter gewebspezifisch aktiviert werden muss. Die zweite, ebenfalls aus Amerika stammende, in Köln vervollkommnete Technik gestattet es, Gene im Körper der Tiere zu verändern, sie beispielsweise zu bestimmten Zeiten ein- oder auszuschalten. Und die dritte, in Rajewskys Arbeitsgruppe entwickelte, bahnbrechende Technik erlaubt es, durch die Kreuzung zweier spezieller Mäusestämme Tiere zu erhalten, bei denen Gene nur in manchen Zellen, beispielsweise Abwehrzellen, aktiviert oder inaktiviert werden können.



In den Labors in Paris analysieren von Boehmers Mitarbeiter Gewebe und Zellen sowie deren Produkte.
(Foto: Friedrun Reinhold)

Hauptakteure in dem Drama einer Immunschlacht sind zwei Gruppen von weißen Blutkörperchen – die sogenannten T-Lymphozyten und die B-Lymphozyten (auch T- und B-Zellen genannt). Daneben agieren eine Vielzahl von weiteren Zellen sowie eine ganze Armada von Signal- und Hilfssubstanzen. Beide Lymphozytentypen können körperfremde Zellen oder Viren an deren charakteristischen Oberflächenstrukturen erkennen – den sogenannten Antigenen. Das tun sie nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip, denn die Immunzellen besitzen Rezeptoren, die auf das Antigen passen wie ein Schlüssel ins Schloss und lagern sich daher spezifisch daran an. T-Lymphozyten kämpfen gegen Eindringlinge, indem sie sich beispielsweise an infizierte Zellen binden und sie abtöten. B-Lymphozyten geben Antikörper in das Blut ab, die sich dort an die Erreger heften, sie für andere Abwehrzellen als »Feinde« markieren, schädigen oder unschädlich machen.



Aus einer gentechnisch veränderten Maus werden Blutzellen entnommen.
(Foto: Friedrun Reinhold)

Lange Zeit haben die Immunologen gerätselt, wie die Vielfalt an Abwehrzellen zustande kommt und woher die Zellen eigentlich »wissen«, was körpereigene und was körperfremde Strukturen sind. Inzwischen ist klar: Bei der Teilung von nichtspezialisierten Vorläuferzellen entstehen durch genetische Rekombinationen im Körper Millionen verschiedener Lymphozyten mit verschiedenen Antikörpern. Die meisten Lymphozyten mit Strukturen, die gegen körpereigenes Gewebe gerichtet sind, werden sofort wieder eliminiert – wie von Boehmer und Kisielow mit Hilfe von transgenen Mäusen nachweisen konnten. So »lernt« das Immunsystem, die eigenen Zellen zu tolerieren. Übrig bleibt eine Vielfalt von Millionen Zellen, die dem eigenen Körper nicht schaden und die gewappnet sind für alle denkbaren körperfremden Strukturen. Mit ihrem gentechnischen Rüstzeug gelang es den Immunologen, Mäuse herzustellen, die eine

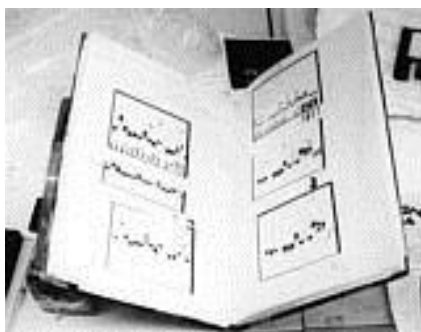
größere Anzahl von T-Lymphozyten mit Rezeptoren gegen ganz bestimmte Antigene oder Zellstrukturen tragen, so dass die Forscher den Werdegang und die Reaktionen dieser Zellen genau verfolgen können.

Harald von Boehmers Arbeitsgruppe in Paris hat sich bevorzugt mit der Zuckerkrankheit (Diabetes) im transgenen Tiermodell beschäftigt. Bei dieser Autoimmunerkrankung greift das entgleiste Immunsystem die sogenannten Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse an. Wichtigste Aufgabe der Beta-Zellen im gesunden Körper ist es, Insulin zu bilden und damit den Blutzuckerspiegel zu regulieren. Bei Personen mit jugendlichem Diabetes werden genau diese Zellen geschädigt und können den Zuckerspiegel nicht mehr steuern. Welche Oberflächenstruktur auf den Beta-Zellen die fehlgeleitete Immunreaktion auslöst und von den T-Lymphozyten attackiert wird, ist bislang nicht bekannt. Daher haben von Bohmer und sein Team ein fremdes Gen in die Mäuse eingeführt, das auf den Beta-Zellen eine bestimmte Oberflächenstruktur erzeugt. Zudem bauten sie weitere Transgene ein, welche dafür sorgen, dass einige T-Zellen einen genau gegen jene Oberflächenstruktur gerichteten Rezeptor ausprägen. Auf diese Weise lässt sich die Attacke der T-Zellen auf das Bauchspeicheldrüsen-Gewebe mit den genmanipulierten Mäusen künstlich nachahmen – die Maus ist zum Modell für die Autoimmunkrankheit Diabetes geworden. Im Alter von drei Wochen macht sich das Leiden bei solch einem jungen Tier bemerkbar.



Gentechnisch veränderte Mäuse produzieren zum Beispiel Zytokine, die bei der Entstehung von Diabetes möglicherweise eine entscheidende Rolle spielen. (Foto: Friedrun Reinhold)

»Diese T-Zellen mit dem transgenen Rezeptor lassen sich in der beschriebenen Maus in verschiedenen Stadien identifizieren«, erläutert von Bohmer. »Das ermöglicht uns, sie schon in sehr frühen Stadien zu erkennen und zu verfolgen, was mit ihnen geschieht. Wie sie beispielsweise anfangen, sich zu teilen, in die Bauchspeicheldrüse eindringen und die Beta-Zellen attackieren.«



Das Laborbuch sammelt die Ergebnisse der DNA-Analysen. (Foto: Friedrun Reinhold)

Bislang ist nur bekannt, dass der Angriff der T-Zellen auf die Bauchspeicheldrüse zunächst eine lokale Entzündung verursacht und später die Beta-Zellen absterben. Was aber genau die Zellen tötet, ist rätselhaft. Die T-Zellen selbst sind es offenbar nicht, möglicherweise aber von ihnen abgegebene Stoffe, sogenannte Zytokine. »Durch gezieltes Ausschalten sogenannter Kandidatengene, von denen man vermutet, dass sie für die Auslösung des Zelltodes wichtige Informationen enthalten, kann man bei den Mäusen herausfinden, welches Gen und welche Substanz für den Tod der Beta-Zellen verantwortlich ist«, sagt von Bohmer. Das ermöglichen die von Rajewskys Team entwickelten Methoden der gezielten Genabschaltung. Und ist der Zellen-Killer erst einmal erkannt, dann ließe er sich womöglich ausschalten – zum Beispiel durch Antikörper oder andere Inhibitoren gegen das entsprechende Zytokin. Auch für die Autoimmunkrankheiten multiple Sklerose und Arthritis haben die Immunologen ähnliche »Mausmodelle« erschaffen. Bei der Erforschung

von Aids können die Mäuse zwar nicht mithelfen, da die Krankheit bei ihnen nicht ausbricht, doch auch bei Krebserkrankungen leisten die Mäuse Hilfestellung für die Forscher. Während bei den Autoimmunkrankheiten eine zu starke Immunreaktion auf körpereigene Zellen das Problem war, ist es bei Krebs genau umgekehrt: Die »Abwehrpolizei« reagiert zu schwach auf die wildgewordenen Tumorzellen und lässt sie wuchern, statt sie zu eliminieren. Auf diese Gruppe von Krankheiten hat sich die Arbeitsgruppe von Professor Pawel Kisielow in Wroclaw spezialisiert. Sein Team züchtet spezielle Linien von Tumorzellen, um herauszufinden, ob die Mäuse dagegen zumindest eine schwache Immunantwort geben und wie man diese Abwehr verstärken kann.

Kisielow begegnete von Boehmer erstmals 1980 auf einer Konferenz in Warschau. »Wir interessierten uns beide für T-Zellen«, erinnert sich von Boehmer. »Da er einen hervorragenden Eindruck machte und die Verhältnisse für die Forschung in Polen damals katastrophal waren, habe ich ihn nach Basel eingeladen, wo wir dann eine lange Zeit zusammenarbeiteten.« Rajewsky – der sich vor allem für die B-Zellen interessierte – lernte von Boehmer ebenfalls auf Tagungen kennen, auf denen die Wissenschaftler zunächst vor allem heiße Diskussionen führten. Erst später kam eine experimentelle Kooperation zustande, die 1994 zu einer ersten gemeinsamen Veröffentlichung führte. Inzwischen ist eine beständige, fruchtbare Zusammenarbeit aller drei Teams entstanden, die Hoffnung macht. Sie könnte dazu beitragen, das Immunsystem zu begreifen und Krankheiten wie Diabetes, Leukämie oder Krebs besser zu verstehen oder vielleicht eines Tages gar heilen zu können.



Lange haben die Immunologen gerätselt, wie die Vielfalt an Abwehrzellen zustande kommt und woher die Zellen eigentlich »wissen«, was körpereigene und was körperfremde Strukturen sind.
(Foto: Friedrun Reinhold)

Kontakt
Körper-Stiftung
Körper-Preis
Kehrwieder 12
20457 Hamburg
Telefon +49 40 · 80 81 92 -181
E-Mail koerberprize@koerber-stiftung.de