

NEUE IMMUNOLOGISCHE SIGNALE AUS MAGDEBURG

Burkhardt Schraven

Das Fach „Immunologie“ hat sich in den vergangenen zwanzig Jahren zu einer interdisziplinären Forschungsrichtung entwickelt, welche in nahezu allen Bereichen der Medizin eine wichtige Rolle spielt. Es gibt kaum ein medizinisches Fachgebiet, in der immunologische Fragestellungen im klinischen Alltag keine Rolle spielen. In diesem Artikel diskutieren wir im ersten Teil einige immunologische Probleme, die es in der Zukunft zu lösen gilt. Dieser Teil kann das komplexe Gebiet der klinischen Immunologie nur anreißen und entbehrt daher jeder Vollständigkeit (wofür wir um Verständnis bitten). Im zweiten Teil haben wir für den interessierten Leser in einem Überblick das derzeitige Wissen der membrannahen Signaltransduktionsmechanismen in T-Lymphozyten komprimiert dargestellt. Der dritte Teil befasst sich dann mit den speziellen Forschungsthemen des Instituts für Immunologie an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg sowie einigen Perspektiven, die wir für die biomedizinische Forschung am Standort Magdeburg sehen.

I. DAS IMMUNSYSTEM UND SEINE PROBLEME

Das Immunsystem hat die Aufgabe, unseren Körper vor krankmachenden Agenzien, den Pathogenen zu schützen. Als Pathogene können Bakterien, Viren, Pilze, Würmer etc. oder deren Produkte dienen. Pathogene müssen von Substanzen unterschieden werden, die zwar in der Lage sind, eine Immunantwort auszulösen, aber nicht notwendigerweise krank machen. Letztere Substanzen nennt man Antigene. Nicht alle Antigene sind also Pathogene, wohingegen alle Pathogene auch antigene Eigenschaften besitzen.

Um die ihm auferlegten Aufgaben erfüllen zu können, muss das Immunsystem

- 1.) erkennen, dass Gefahr im Verzuge ist (z. B. eine lokale Infektion);
- 2.) diese Gefahr zunächst eingrenzen, so dass eine weitere Ausbreitung verhindert wird. Dies ist in erster Linie die Aufgabe des angeborenen (innate) Immunsystems, zu dem z. B. die Granulozyten und lösliche Serumproteine wie C-reaktives Protein, Lysozym und das Komplementsystem gehören;
- 3.) mit einer für die jeweilige Gefahr spezifischen Antwort reagieren, mit dem Ziel, diese zu eliminieren und die Integrität des Organismus zu erhalten. Diese Aufgabe wird von dem spezifischen Immunsystem (auch adaptives Immunsystem genannt) wahrgenommen, zu dem zelluläre Komponenten wie die Lymphozyten und lösliche (humorale) Komponenten wie die Antikörper zählen.

Nach dem Eindringen eines krankmachenden Agens in den Organismus müssen die Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems aktiviert werden, bevor sie ihre Aufgaben erfüllen können. Die Aufklärung der molekularen Ereignisse, die diese Aktivierungsprozesse einleiten, steuern und auch beenden, gehört zu den attraktivsten und kompetitivsten Gebieten der immunologischen Forschung. Dies begründet sich zum

Teil damit, dass trotz der enormen Fortschritte, die in den zurückliegenden zwanzig Jahren in Bezug auf die Entschlüsselung der Aktivierungsmechanismen des Immunsystems erzielt werden konnten, immer noch viele Fragestellungen weitgehend ungeklärt sind. Hierzu zählt z. B. die Frage, warum das Immunsystem gelegentlich den eigenen Körper angreift und dann schwere, meist chronisch verlaufende Krankheiten erzeugt, die als Autoimmunerkrankungen bezeichnet werden. Zu den Autoimmunerkrankungen zählen z. B. die Multiple Sklerose, die Psoriasis (Schuppenflechte), die Rheumatoide Arthritis (Rheuma), chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie der Morbus Crohn und die Colitis Ulcerosa, Allergien sowie eine Reihe weiterer Erkrankungen, die für den Betroffenen meist erhebliche Konsequenzen haben und die Lebensqualität für viele Jahre, manchmal sogar lebenslang, deutlich beeinträchtigen.

Oft müssen die an Autoimmunerkrankungen leidenden Patienten dauerhaft mit Medikamenten behandelt werden, die die Funktion des Immunsystems unterdrücken. Zu diesen Medikamenten gehören z. B. Derivate des Cortisols, aber auch Zytostatika und Chemotherapeutika. Die Nachteile solcher Therapien liegen auf der Hand. Die Blockade immunologischer Funktionen bewirkt, dass das Immunsystem nur noch bedingt auf neue Gefahren reagieren kann. Somit sind immunsuppressiv behandelte Patienten dadurch gefährdet, dass banale Erreger, die normalerweise vom Immunsystem ohne Probleme eliminiert werden können, plötzlich zu einer ernststen Gefahr werden. Für die immunologische Forschung ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, in der Zukunft neue Strategien zu entwickeln, die es dem Arzt ermöglichen, nur diejenigen Funktionen des Immunsystems zu beeinflussen, die z. B. für die Entstehung oder die Chronifizierung von Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sind.

Abkürzungen:**APC**

Antigenpräsentierende Zelle

BCR

B-cell Receptor

CAPs

Cytosolic Adapter Proteins

GvHD

Graft versus Host Disease

LAT

Linker for Activation of T-cells

NTAL

Non T-cell Activation Linker

SIT

SHP2 Interacting Transmembrane Adaptor protein

TCR

T-cell Receptor

TRAPs

Transmembrane Adapter Proteins

TRIM

T-cell Receptor Interacting Molecule

In diesem Zusammenhang ist der Problemkreis „Transplantationsimmunologie“ von besonderer Bedeutung. Die Indikation zur Organtransplantation (z. B. einer Niere) wird immer häufiger gestellt. Nur selten jedoch wird dem Empfänger eines Organs das Glück zuteil, dass der Spender ein(e) eineiige(r) Zwillingsschwester/Zwillingsbruder ist die/der mit dem Empfänger genetisch ident ist (= syngene Spende) oder dass der Patient selbst als sein eigener Spender fungieren kann (= autologe Spende), wie dies z. B. bei der autologen Knochenmarktransplantation der Fall ist. Fast ausnahmslos besteht die Konstellation, dass Spender und Empfänger genetisch mehr oder weniger unterschiedlich sind (= allogene Spende), sehr selten tritt sogar der Fall ein, dass ein Organ von einer anderen Spezies (= xenogene Transplantation) zur Transplantation verwendet wird.

Das adaptive Immunsystem des Empfängers und hier insbesondere das so genannte T-Zell-Kompartiment, von dem noch ausführlicher die Rede sein wird, ist jedoch darauf programmiert, „genetisch fremde“ Materie (= das Transplantat) zu erkennen und diese, da sie in den „Augen“ des Immunsystems eine potentielle Gefahr darstellt, zu eliminieren. Die Folge dessen ist ein vom Immunsystem eingeleiteter Prozess, der als Transplantatabstoßung bezeichnet wird. Hierbei greifen die immunkompetenten Zellen des Empfängers das Transplantat an und versuchen, es zu zerstören. Die Transplantatabstoßungsreaktion kann perakut, akut oder chronisch verlaufen, in jedem Falle bereitet sie aber sowohl dem behandelnden Arzt als auch dem Patienten erhebliche Probleme. Auch bei diesem Krankheitsbild besteht die Therapie zurzeit in einer mehr oder weniger unspezifischen Unterdrückung des Immunsystems, also ein ähnliches Konzept wie weiter oben für die Autoimmunerkrankungen beschrieben. Die sich hieraus für den Patienten ergebenden Konsequenzen wurden schon diskutiert.

Bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und transplantierten Patienten steht der behandelnde Arzt also vor dem Problem, die Therapie so einzustellen, dass einerseits der Verlauf der Krankheit positiv beeinflusst wird, andererseits die Infektionsgefahr jedoch möglichst gering gehalten wird. Auf Grund der Tatsache, dass die Funktion des Organismus von vielen externen Faktoren beeinflusst wird (zu erwähnen seien hier z. B. Ernährungsfaktoren oder psychische Komponenten, wie Stress etc.) erscheint es leicht verständlich, dass diese Gratwanderung manchmal nicht gelingt und somit entweder das transplantierte Organ nicht gehalten werden bzw. eine Autoimmunerkrankung nicht ausreichend therapiert werden kann oder aber der Patient von Erregern heimgesucht wird, die sein Immunsystem nicht mehr effektiv bekämpfen kann.

Ein weiteres Feld, welches mit den beiden eben diskutierten Problemkreisen eng verwandt ist

betrifft die allogene Knochenmarktransplantation, die z. B. bei der Behandlung von Leukämien und Lymphomen eine Therapieoption für einen bestimmten Patientenkreis darstellt. Das gesunde Knochenmark stellt die Bildungsstätte für die Zellen des Blutes dar. Hierzu zählen die roten Blutkörperchen, die Blutplättchen (die für die Blutgerinnung benötigt werden) und die Zellen des Immunsystems, die Leukozyten. Zur Vorbereitung der Knochenmarktransplantation müssen die Knochenmarkzellen des Empfängers abgetötet werden, bevor die Knochenmarkzellen des Spenders transplantiert werden können. Dies bedeutet aber, dass das Immunsystem des Empfängers für einen gewissen Zeitraum (zwischen Abtötung der Knochenmarkzellen des Empfängers und Anwachsens der transplantierten Knochenmarkzellen) nahezu komplett ausgeschaltet wird. Neben der enormen Infektionsgefahr, die hieraus resultiert, entsteht noch ein ganz anderes immunologisches Problem: Die transplantierten immunkompetenten Zellen des Knochenmarkspenders (das Graft) erkennen den Organismus des Empfängers (den Host) als immunologisch fremd. Das Prinzip, welches dieser immunologischen Reaktion zu Grunde liegt ist dasselbe wie bei der Transplantatabstoßung, nur liegt diesmal der Fall andersherum, nämlich dass immunkompetente Zellen des Transplantates den Empfängerorganismus attackieren (wobei hier der gesamte Organismus als Zielstruktur dient und nicht nur ein bestimmtes Organ wie bei einer Transplantation). Hierdurch entsteht das Krankheitsbild der „Graft versus Host Disease“, GVHD, dessen Therapie immer noch erhebliche Probleme bereitet und welches mit einer hohen Letalität behaftet ist.

Auch in Bezug auf die Therapie dieses Krankheitsbildes stellt sich die Frage, ob es die immunologische Forschung ermöglichen wird, in der Zukunft neue Therapiekonzepte zu erstellen. Hierbei ist es der Wunschgedanke der Wissenschaftler, zwar die „Graft versus Host Reaktion“ zu unterdrücken, jedoch die mit der GVHD häufig parallel verlaufende „Graft versus Tumor Reaktion“, die für den Patienten von Vorteil ist (da sie gegen den Tumor gerichtet ist), intakt zu lassen.

EINMAL ANDERSHERUM GEDACHT

Nicht nur die gezielte Unterdrückung bestimmter immunologischer Funktionen stellt eine Herausforderung für die moderne Immunologie dar, sondern auch die umgekehrte Problematik, die gezielte Induktion einer spezifischen Immunantwort z. B. zur Therapie von bestimmten Erkrankungen, insbesondere Tumorerkrankungen. Seit Jahrzehnten wird die so genannte Immunisierung mit abgetöteten oder ihrer krankmachenden Potenz beraubten Erregern dazu eingesetzt, Menschen vor potentiell gefährlichen Infektionskrankheiten zu schützen. Diese Thematik wird gerade jetzt, in Anbetracht der Befürchtungen, dass terroristische Vereinigungen

z. B. Pockenviren verbreiten könnten, öffentlich diskutiert. Durch die aktive Immunisierung „lernen“ die Zellen des adaptiven Immunsystems bereits im Vorfeld, mit dem Erreger umzugehen und ihn zu eliminieren, es entsteht eine spezifische Immunität, die sich gegen denjenigen Erreger richtet, mit dem der Patient geimpft wurde.

Die molekulare Grundlage für die Induktion der spezifischen Immunität (z. B. bei einer aktiven Impfung) ist darin zu sehen, dass Zellen der spezifischen Immunabwehr, die T-Lymphozyten und die B-Lymphozyten auf ihrer Zelloberfläche Rezeptoren tragen, die in der Lage sind, krankmachende Erreger oder deren Produkte/Bruchstücke zu erkennen. Diese Rezeptoren werden auch als Antigenrezeptoren bezeichnet. Im Falle der B-Lymphozyten stellt der Antigenrezeptor (der B-Zellrezeptor, BCR) ein membranständiges Antikörpermolekül dar, während der Antigenrezeptor der T-Lymphozyten (der T-Zellrezeptor, TCR) einer anderen Molekülgruppe angehört, welche zu Antikörpern strukturelle Verwandtschaft zeigt.

Während der Entwicklung der T- bzw. der B-Lymphozyten, die entweder in der Thymusdrüse (im Falle der T-Lymphozyten) oder im Knochenmark (im Falle der B-Lymphozyten) stattfindet, werden durch genetische Prozesse, deren Beschreibung hier zu weit gehen würde, eine Unmenge verschiedener Antigenrezeptoren erzeugt. Es wird geschätzt, dass die Zahl der Antigene, die von T- bzw. B-Zellen spezifisch erkannt werden können mehr als 10^{12} beträgt. T- bzw. B-Zellen sind also in der Lage, eine enorme Vielfalt an Antigenen zu erkennen und, was noch wichtiger erscheint, nach der Erkennung eine gegen das entsprechende Antigen gerichtete Immunantwort einzuleiten. Jeder T- bzw. B-Lymphozyt kann dabei nur ein einziges Antigen erkennen, d. h. alle auf der Oberfläche einer T- bzw. B-Zelle exprimierten Antigenrezeptoren (T-Zellen tragen ca. 50 000 TCR-Moleküle auf ihrer Oberfläche) erkennen dasselbe Antigen.

Im Gegensatz zu den B-Lymphozyten sind die T-Zellen jedoch nicht in der Lage, mit ihrem TCR **komplette** Antigene (also ganze Bakterien oder vollständige Proteine) zu erkennen. Vielmehr erkennt der TCR nur Bruchstücke von Eiweißmolekülen, so genannte Peptide. Hieraus folgt jedoch, dass bakterielle oder virale Antigene/Pathogene durch geeignete Zellen des Immunsystems erst „zerkleinert“ werden müssen, bevor T-Zellen überhaupt in der Lage sind, diese zu erkennen (Abb. 1A). Diese Aufgabe übernehmen die so genannten antigenpräsentierenden Zellen (APC) unter denen die dendritischen Zellen (so genannt wegen ihrer langen Zellausläufer), die Monozyten/Makrophagen und die B-Lymphozyten die wichtigsten Vertreter sind. Diese drei Zellpopulationen des Immunsystems werden auch als **professionelle antigenpräsentierende Zellen** bezeichnet. Dieser Begriff wurde deshalb

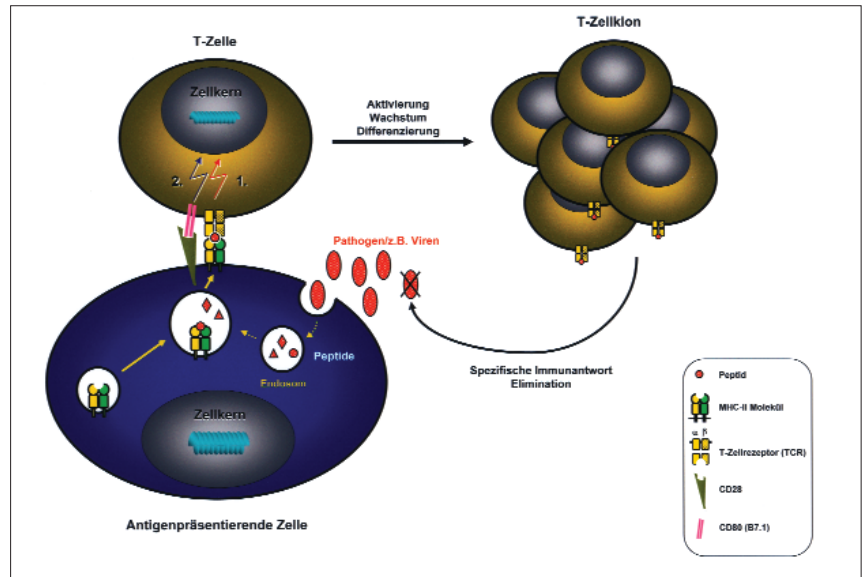


Abbildung 1A

Antigen/Pathogenaufnahme, Antigenprozessierung, Antigenpräsentation und Erkennung des Peptid/MHC-Komplexes durch den TCR. Antigene/Pathogene werden durch APCs aufgenommen und prozessiert. Die hieraus resultierenden Peptide werden in MHC-Moleküle eingelagert und an die Oberfläche der APCs transportiert. Dort wird der Peptid/MHC-Komplex vom T-Zellrezeptor erkannt (Signal 1). Gleichzeitig wird über die Interaktion zwischen dem akzessorischen Rezeptor CD28 (auf der T-Zelle) und seinem auf der APC-Zelle exprimierten Liganden CD80 ein zweites Signal (2.) vermittelt. Beide Signale zusammen aktivieren dann die T-Zelle und regen sie zum Wachstum und zur Differenzierung an. Es entstehen identische Tochterzellen, ein so genannter T-Zellklon. Diese aktivierten T-Zellen sind dann in der Lage, entweder allein (wie in der Abbildung gezeigt) oder in Zusammenarbeit mit den B-Lymphozyten oder anderen Zellen des Immunsystems (nicht gezeigt) das Pathogen zu eliminieren. Nur professionelle Antigenpräsentierende Zellen (Monozyten, dendritische Zellen, B-Zellen) sind in der Lage, das für das T-Zellwachstum essentielle Zweitsignal über CD28/CD80 zu vermitteln.

gewählt, weil nur die professionellen antigenpräsentierenden Zellen in der Lage sind, T-Lymphozyten, und zwar bevorzugt die T-Helferzellen, voll zu aktivieren.

Antigenpräsentierende Zellen sind also in der Lage, Eiweißmoleküle in Peptide zu zerlegen und diese Peptide an die Zelloberfläche zu transportieren, wo dann die Erkennung durch die T-Zellrezeptoren der T-Zellen stattfindet. Den Prozess der Aufbereitung von Eiweißmolekülen innerhalb der APC bezeichnet man als *Antigenprozessierung*. Als Transportvehikel für die von APC prozessierten Peptide zur Zelloberfläche dient eine Familie von Transmembranmolekülen, deren Mitglieder sich von Individuum zu Individuum geringgradig unterscheiden (= Polymorphismus). Diese Moleküle werden als MHC-Moleküle (Major Histocompatibility Complex) oder HLA-Moleküle (Human Leucocyte Antigen) bezeichnet. MHC-Moleküle lassen sich in Moleküle der Klasse I (zu diesen gehören die Subgruppen HLA-A, -B und -C) und Moleküle der Klasse II (zu diesen gehören die Subgruppen HLA-DR, -DQ und DP) unterteilen. Der hohe Polymorphismus der verschiedenen HLA-Moleküle ist für die oben beschriebene genetische Variabilität zwischen Organspender und Organ-

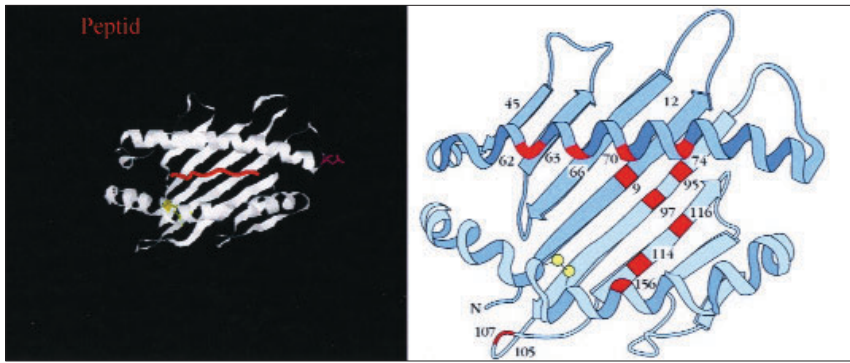


Abbildung 1B
Schematische Darstellung der antigenbindenden Grube im MHC-I-Molekül mit eingelagertem Peptid (links) und Darstellung derjenigen Aminosäuren, die die Individualität der MHC-I-Moleküle (= Polymorphismus) determinieren (rechts).

empfänger verantwortlich und liefert damit die molekulare Grundlage für die Transplantatabstoßungsreaktion.

Die MHC-Moleküle sind so aufgebaut, dass die von den APC prozessierten Peptide in eine „Grube“, die sich an der Spitze der MHC-Moleküle befindet, eingelagert werden können (Abb. 1B). Der aus MHC-Molekül und eingelagertem Peptid bestehende Komplex wird nach Transport an die Oberfläche der APC den T-Zellen „gezeigt“ und vom TCR erkannt. Der TCR erkennt also nicht Antigen/Pathogen (bzw. antigenes/pathogenes Peptid) alleine, sondern immer einen bimolekularen Komplex, der aus Peptid und einem körpereigenen (= autologen) MHC-Molekül besteht. Dieser komplizierte Erkennungsprozess wird als MHC-Restriktion der T-Zellantwort bezeichnet, das „Zeigen“ des antigenen Peptids in der Grube des MHC-Moleküls auf der Oberfläche der APC als „Antigenpräsentation“.

Nach Erkennung des präsentierten Antigens durch den TCR werden im Inneren der T-Lymphozyten molekulare Prozesse induziert, die in ihrer Gesamtheit dazu führen, dass die Zellen anfangen zu wachsen und sich zu vermehren. So entsteht aus einem ruhenden Lymphozyt eine Vielzahl von identischen Nachkommen, ein T-Zellklon. Dieser Prozess wird als klonale Expansion bezeichnet und stellt die zelluläre Grundlage der spezifischen Immunantwort dar.

Was haben diese Prozesse mit Tumoren bzw. deren Therapie zu tun?

Viele Tumoren zeichnen sich dadurch aus, dass sie gegenüber dem Muttergewebe von dem sie abstammen ein verändertes Muster an Molekülen an der Zelloberfläche tragen. Diese „Neoantigene“ werden auch als Tumorantigene bezeichnet. Wie oben bereits dargestellt, ist ein Antigen definitionsgemäß dazu in der Lage, eine spezifische Immunantwort auszulösen. Dies gilt prinzipiell auch für die auf den Tumorzellen exprimierten tumorspezifischen Antigene. Theo-

retisch sollten diese also dazu in der Lage sein, diejenigen T- bzw. B-Zellen des Immunsystems, die auf ihrer Oberfläche Antigenrezeptoren mit Spezifität für das entsprechende Tumorantigen tragen, zu aktivieren, so dass diese dann eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort induzieren.

In der Tat funktioniert dieses Prinzip der Induktion einer tumorspezifischen Immunantwort nicht selten im Reagenzglas, also außerhalb des Körpers. *In vivo* jedoch, also im lebenden Organismus, stellt sich die Situation meist weitaus komplizierter dar und eine spezifische Immunantwort gegen Tumoren kommt eher selten zustande. Dies hängt zum Teil damit zusammen, dass Tumorzellen z. B. Substanzen oder Botenstoffe produzieren, die die Zellen des Immunsystems abschalten (wie z. B. das Zytokin TGF- β) oder auch, dass Tumorzellen diejenigen Rezeptoren von ihrer Zelloberfläche herunterregulieren, die für die Einleitung einer spezifischen Immunabwehr und für die Aktivierung antigenspezifischer T-Zellen absolut notwendig sind (z. B. den Liganden für den für die T-Zellaktivierung unbedingt benötigten akzessorischen Rezeptor CD28, Abb. 1A).

Ein Ziel der immunologischen Forschung besteht darin, die „Escape-Mechanismen“, die von Tumorzellen dazu eingesetzt werden, um sich der Kontrolle des Immunsystems zu entziehen, aufzuklären und, was noch wichtiger erscheint, auf der Basis des gewonnenen Wissens Strategien zu entwickeln, die es ermöglichen, die Tumorzellen wieder für das Immunsystem „sichtbar“ zu machen. Hierzu wird eine Vielzahl verschiedener Konzepte verfolgt, von denen einige hier kurz dargestellt werden.

Ein Konzept besteht z. B. darin, Tumorzellen durch gentechnische Manipulation so zu verändern, dass sie wieder diejenigen Moleküle auf ihrer Zelloberfläche exprimieren, die für Aktivierung antigenspezifischer Lymphozyten benötigt werden (z. B. den Liganden für das oben erwähnte CD28-Molekül). Andere Konzepte versuchen, durch aktive Immunisierung von Patienten mit gereinigten Tumorantigenen eine spezifische, gegen den Tumor gerichtete, Immunantwort auszulösen. Weiterhin wird versucht, patienteneigene dendritische Zellen zu isolieren und diese dann *ex vivo* mit Tumorantigenen zu inkubieren, um eine Prozessierung und Präsentation der Tumorantigene im Reagenzglas zu erzwingen. Die so „gereiften“ dendritischen Zellen werden dann den Patienten zurückgegeben werden, in der Hoffnung, dass antigenspezifische T-Zellen aktiviert werden und diese dann den Tumor attackieren. Weiterhin wird versucht, durch Gabe von Botenstoffen des Immunsystems (z. B. den T-Zellwachstumsfaktor Interleukin-2) die Aktivierbarkeit der T-Zellen zu erhöhen. Schließlich wird auch versucht, Patienten mit DNA-Molekülen zu immunisieren, die für Tumoranti-

gene kodieren. Dieser Zugang wird als DNA-Vaccinierung bezeichnet.

Leider haben jedoch alle bis dato angewandten Versuche zur Induktion einer tumorspezifischen Immunantwort *in vivo* noch nicht den gewünschten Erfolg gebracht, so dass noch enorme Entwicklungsarbeit notwendig sein wird, bevor solche Therapieansätze soweit ausgereift sind, dass sie das experimentelle Stadium verlassen können und im klinischen Alltag Anwendung finden.

Dennoch machen die hier dargestellten Beispiele deutlich, dass sich die zukunftsorientierte immunologische Forschung damit befassen muss, die molekularen Mechanismen, die der Induktion einer Immunantwort zu Grunde liegen, vollständig aufzuklären. Nur so wird es gelingen, neue Konzepte zur gezielten Modulation der Immunantwort zu entwickeln.

DER EIGENE KÖRPER ALS BEISPIEL

Interessanterweise liefert der eigene Körper selbst eindruckliche Beispiele dafür, wie die Immunantwort lokal moduliert werden kann, ohne dass die Fähigkeit des übrigen Organismus, auf Pathogene zu reagieren darunter leidet. In der Tat sind lokale immunologische Regulationsmechanismen von enormer Wichtigkeit für die Homöostase des Gesamtorganismus. Ein Beispiel für einen lokal gesteuerten immunologischen Regulationsprozess stellt z. B. das Immunsystem des Darmes dar. Die immunkompetenten Zellen des Darmes (im Darm hält sich der Großteil aller Lymphozyten auf) werden permanent mit Antigenen konfrontiert, die durch die Nahrung aufgenommen werden. Dennoch verhalten sich Darmlymphozyten beim gesunden Menschen „nichtreaktiv“ bzw. „anerg“, d. h. trotz der permanenten Anwesenheit von Antigenen werden die immunkompetenten Zellen des Darmes nicht aktiviert.

Diese Nichtreaktivität zeigt sich z. B. darin, dass frisch isolierte Darmlymphozyten im Reagenzglas nicht zum Wachstum angeregt werden können. Werden dieselben Zellen jedoch vor der Aktivierung im Reagenzglas für 24 Stunden in normalem Kulturmedium (= einem anderen lokalen Milieu als das im Darm) inkubiert, so erhalten sie ihre Reaktivität wieder. Hieraus folgt, dass das „lokale Milieu“ im Darm die Fähigkeit des Immunsystems, auf externe Reize zu reagieren, moduliert. Wird die Nichtreaktivität der Darmlymphozyten durchbrochen, so entstehen chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa oder M. Crohn. Ähnliche Mechanismen könnten in der Haut, in der Lunge und in anderen Organen, in denen Zellen des Immunsystems ständig mit Antigenen aus der Umwelt konfrontiert werden, von Bedeutung sein.

Ein weiteres Beispiel für einen außerordentlich wichtigen lokalen Regulationsprozess betrifft das Immunsystem einer werdenden Mutter. Aus

immunologischer Sicht stellt der im Uterus heranwachsende Fetus genetisch fremdes Gewebe dar (wie z. B. ein allogenes Organtransplantat, s. o.) und müsste somit eine Abstoßungsreaktion durch die mütterlichen Zellen des Immunsystems hervorrufen. Dies ist jedoch, wie wir wissen, nicht der Fall.

Die Mechanismen, die zur Induktion der „physiologischen Nichtreaktivität“ im gesunden Darm/der Plazenta bzw. zum Verlust der Nichtreaktivität im kranken Darm führen, sind zum großen Teil noch nicht bekannt. Ihre Entschlüsselung würde unser Verständnis für die Aufrechterhaltung der Homöostase im Immunsystem und für die Pathophysiologie immunologisch vermittelter Erkrankungen erheblich bereichern.

Einer der ersten Schritte, die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten immunkompetenter Zellen zu verstehen, besteht darin, aufzuklären, wie die Vielzahl der externen Signale, die auf die Zellen des Immunsystems einwirken, im Zellinneren weiterverarbeitet werden und zu einer adäquaten zellulären Antwort führen. Es ist deshalb nicht überraschend, dass das Studium der Signaltransduktion in immunkompetenten Zellen sich in den letzten Jahren zu einem der attraktivsten und kompetitivsten Felder der modernen Immunologie entwickelt hat.

Auch am Institut für Immunologie der Otto-von-Guricke-Universität Magdeburg wird mit Nachdruck an der Entschlüsselung der Signaltransduktionsprozesse in immunologisch kompetenten Zellen gearbeitet, wobei als Modellzelle der T-Lymphozyt dient, der, wie bereits dargestellt, eine zentrale regulatorische Rolle während der Immunantwort spielt. Im Folgenden werden wir einen Überblick über das derzeitige Wissen in Bezug auf die initialen Mechanismen der T-Zellaktivierung geben. Dort wo es unsere Forschung betrifft werden wir den Leser spezifisch darauf hinweisen.

II. MEMBRANNAHE SIGNALTRANSDUKTION IN T-LYMPHOZYTEN

DIE ANTIGENERKENNUNGSMASCHINERIE DER T-LYMPHOZYTEN, DER TCR/CD3/ζ-KOMPLEX

Wie bereits weiter oben dargestellt wurde, bestimmt der auf der Oberfläche der T-Lymphozyten exprimierte TCR (T-Zellrezeptor) die Spezifität der Immunantwort, indem er die T-Zelle dazu befähigt, Peptidantigene in Zusammenhang mit körpereigenen (= autologen) MHC-Molekülen auf der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen zu erkennen (Abb. 1A). Der TCR wurde erst im Jahre 1983 entdeckt [1]. Er stellt ein disulfid-verbundenes Heterodimer dar, das bei den meisten T-Zellen aus einer α - und β -Kette (α/β -TCR) gebildet wird. Der TCR selbst kann auf der Oberfläche der T-Zelle nicht stabil exprimiert werden, sondern benötigt hierzu eine physische Interaktion mit weiteren Proteinen, die in ihrer Gesamtheit als der CD3/ζ-Komplex

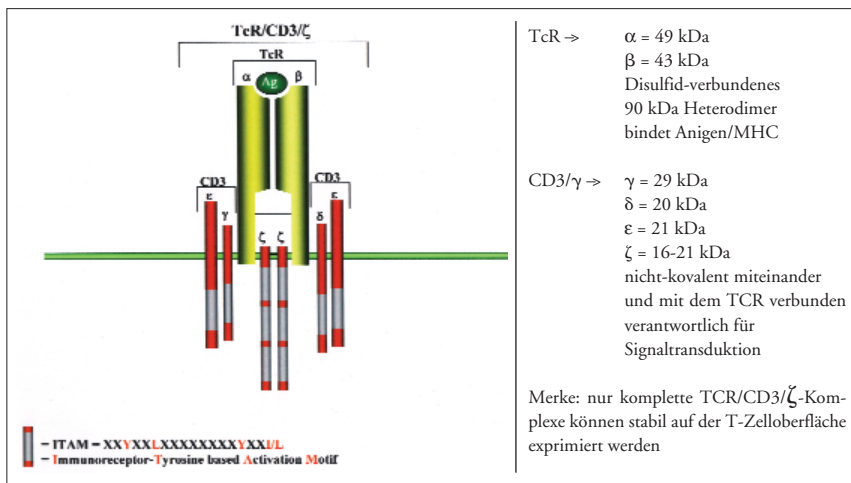


Abbildung 2
Schematischer Aufbau des TCR/CD3/ζ-Komplexes. ITAMs (s. u.) sind durch gestreifte Areale in den zytoplasmatischen Domänen der rezeptorassoziierten Moleküle gekennzeichnet.

bezeichnet werden. Dieser Komplex besteht aus den drei CD3-Proteinen, CD3-γ, CD3-δ und CD3-ε sowie den ζ-Ketten. Diese vier Moleküle bilden auf der T-Zelloberfläche drei verschiedene Dimere, nämlich CD3-γ/ε- und CD3-δ/ε-Heterodimere sowie ζ/ζ-Homodimere (Abbildung 2).

Der Zusammenbau des TCR/CD3/ζ-Komplexes erfolgt nach einem genau abgestimmten Plan im Innern der Zelle, wobei es inzwischen als erwiesen gilt, dass alle Komponenten des TCR/CD3/ζ-Komplexes vorhanden sein müssen, damit dieser Zusammenbau überhaupt korrekt erfolgen kann und der gesamte Komplex an die Zelloberfläche transportiert und dort stabil exprimiert werden kann. /2, 3/ In Abwesenheit einer der Komponenten des TCR/CD3/ζ-Komplexes werden unvollständig zusammengesetzte Rezeptorkomplexe im Zellin-

nen sofort abgebaut und eliminiert. Die intrazelluläre Maschinerie trägt also dafür Sorge, dass nur vollständig zusammengebaute Rezeptorkomplexe die Zelloberfläche erreichen können. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die einzelnen Komponenten des auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimierten T-Zellrezeptorkomplexes.

DIE TCR/CD3/ζ-VERMITTELTE SIGNALÜBERTRAGUNG

Seit der Identifikation des TCR-Heterodimers hat sich die immunologische Forschung mit der Frage befasst, wie nach der Erkennung des Komplexes Antigen/MHC das TCR-vermittelte Signal in das Zellinnere weitergeleitet wird und die Aktivierung sowie das Wachstum ruhender T-Lymphozyten induziert. Da die TCRα- und β-Ketten selbst nur sehr kurze intrazytoplasmatische Anteile von gerade einmal fünf Aminosäuren aufweisen (s. Abbildung 2), wurde postuliert, dass der TCR selbst nur für die Antigenerkennung verantwortlich ist, während der CD3/ζ-Komplex das Signal dann in das Zellinnere leitet. Diese Annahme konnte inzwischen durch eine Vielzahl von Experimenten zweifelsfrei belegt werden.

Die molekulare Grundlage für die signalübertragende Kapazität der Komponenten des CD3/ζ-Komplexes besteht darin, dass diese Moleküle in ihren zytoplasmatischen Teilen mindestens ein Sequenzmotiv exprimieren, welches aus 18 Aminosäuren besteht und die Aminosäuresequenz YxxL/IxxxxxxxxYxxL/I (x steht hierbei für eine beliebige Aminosäure) aufweist. Dieses Motiv wird in drei Kopien in ζ- und in je einer Kopie in den übrigen Komponenten des CD3-Komplexes exprimiert (Abbildung 2). Es wurde vor einigen Jahren mit dem Namen ITAM (Immunoreceptor Tyrosine Based Activation Motif) belegt. Gentechnisch hergestellte, künstliche, Rezeptoren, deren intrazytoplasmatischer Teil nur aus einem ITAM besteht, sind in der Lage, in Lymphozyten

Signale zu transduzieren, die von dem Signal, welches nach Bindung von Antigen/MHC an den T-Zellrezeptor induziert wird, kaum unterschieden werden können. Die Wichtigkeit der beiden Tyrosinreste für die Funktion der ITAMs wird dabei dadurch unterstrichen, dass Mutationen, die diese Aminosäuren betreffen, die Signaltransduktion des ITAMs eliminieren.

Interessanterweise sind ITAMs nicht nur Bestandteile der Komponenten des T-Zellrezeptorkomplexes, sondern werden in einer Reihe von Rezeptoren verwandt, die in anderen Zellen des hämatopoetischen Systems Signale übertragen können. Dies trifft sowohl für die mit dem B-Zellrezeptor assoziierten Igα- und Igβ-Ketten zu, als

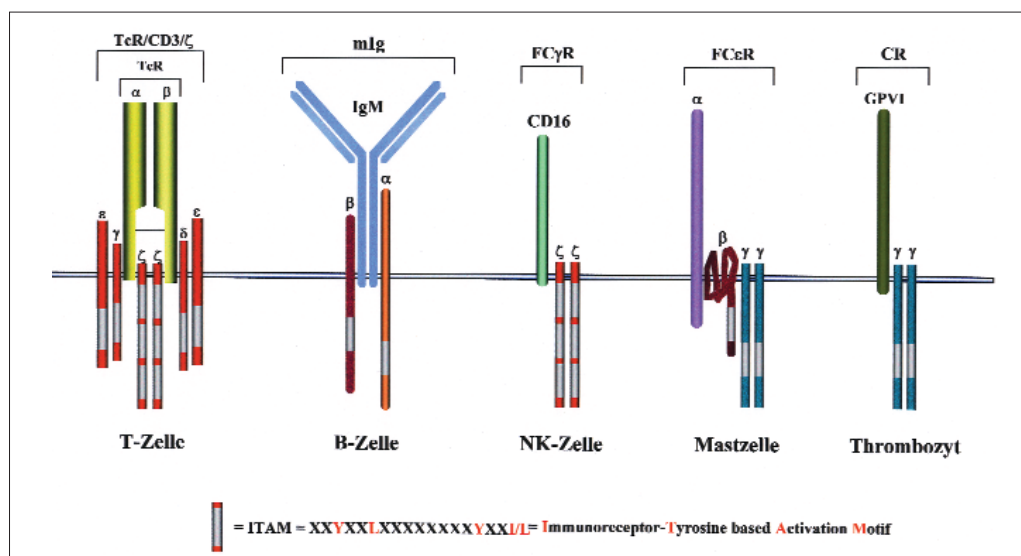


Abbildung 3
Signalübertragende Untereinheiten hämatopoetischer Rezeptoren, die ITAM-Motive enthalten.

lulärer und transmembranöser Proteine an Tyrosinresten induziert. Diese initialen Phosphorylierungsreaktionen sind Voraussetzung für alle späteren Ereignisse der T-Zellaktivierung.

Da jedoch weder die Aminosäuresequenzen der einzelnen Komponenten des CD3-Komplexes noch die der ζ-Ketten Homologien zu Tyrosinkinase aufweisen, musste aus den erhobenen Daten zwangsläufig gefolgert werden, dass die Bindung von Antigen an den TCR/CD3/ζ-Komplex eine unmittelbare Aktivierung von Tyrosinkinase induzieren muss, die nur durch eine sehr enge Nachbarschaft zwischen dem TCR und den postulierten Tyrosinkinase erklärt werden kann. Mit massivem Aufwand wurde in den letzten zehn Jahren die Identifikation derjenigen Tyrosinkinase, die nach Bindung von Antigen an den

Innenseite der Plasmamembran in den so genannten „lipid rafts“ zu verankern. Die „lipid rafts“ sind umschriebene Areale (daher der Name raft = Floß) innerhalb der Plasmamembran, die sich durch eine besondere Lipid- und Proteinkomposition auszeichnen und deren Integrität scheinbar für die Signalübertragung essentiell ist.

Weiterhin besitzen alle Src-Kinase jeweils eine so genannte SH2- und eine SH3-(Src-Homology)Domäne. Diese Domänen dienen der Kinase dazu, stabile Bindungen mit anderen Proteinen einzugehen, also größere Molekülkomplexe zu bilden. Die SH2-Domänen sind etwa 100 Aminosäuren lang und vermitteln sehr stabile Bindungen an Proteine, die an Tyrosinresten phosphoryliert sind, während SH3-Domänen etwa 50-60 Aminosäuren lang sind und Interaktionen mit Molekülen vermitteln, die prolinreiche Sequenzabschnitte aufweisen. SH2- und SH3-Domänen werden nicht nur in den Src-Kinase exprimiert, sondern auch in einer Vielzahl weiterer Proteiner, die in Signaltransduktionsprozesse involviert sind.

An die SH2- und die SH3-Domänen schließt sich in den Src-Kinase die so genannte katalytische Domäne (SH1-Domäne) an, die sowohl eine Bindungsstelle für den zu übertragenden energiereichen Phosphor (ATP-Bindungsstelle) als auch eine Tyrosinphosphorylierungsstelle beinhaltet, die von der Kinase selbst phosphoryliert wird und die Aktivität des Enzyms hochreguliert (Autophosphorylierungsstelle).

Am C-terminalen Ende exprimieren alle Tyrosinkinase der Src-Familie einen negativ regulatorischen Tyrosinrest. In phosphoryliertem Zustand inhibiert dieser Tyrosinrest die enzymatische Aktivität der Kinase, während die Dephosphorylierung dieses Tyrosinrestes zu einer Erhöhung der enzymatischen Aktivität der Kinase führt. Der Phosphorylierungsstatus dieses Tyrosinrestes wird durch zwei Enzyme reguliert, nämlich durch eine zyttoplasmatische Tyrosinkinase, die den Namen Csk trägt und eine membranständige Tyrosinphosphatase, die als CD45 bezeichnet wird.

Dem heute akzeptierten Modell zufolge liegt der C-terminale Tyrosinrest der Src-Kinase in nichtaktivierten T-Zellen in phosphoryliertem Zustand vor und bindet an die eigene SH2-Domäne. Hierdurch wird eine „geschlossene“ Form der Tyrosinkinase (d. h. es kann weder Phosphor übertragen werden, noch können SH2-vermittelte Assoziationen der Kinase mit anderen zellulären Proteinen stattfinden) gebildet, die Tyrosinkinase ist inaktiviert (Abb. 6). Nach Erkennung von Antigen/MHC durch den TCR erfolgt eine Dephosphorylierung des regulatorischen Tyrosinrestes, der dazu führt, dass die Tyrosinkinase nunmehr eine „offene“ Konfiguration erhält und ihre enzymatische Aktivität entfalten kann.

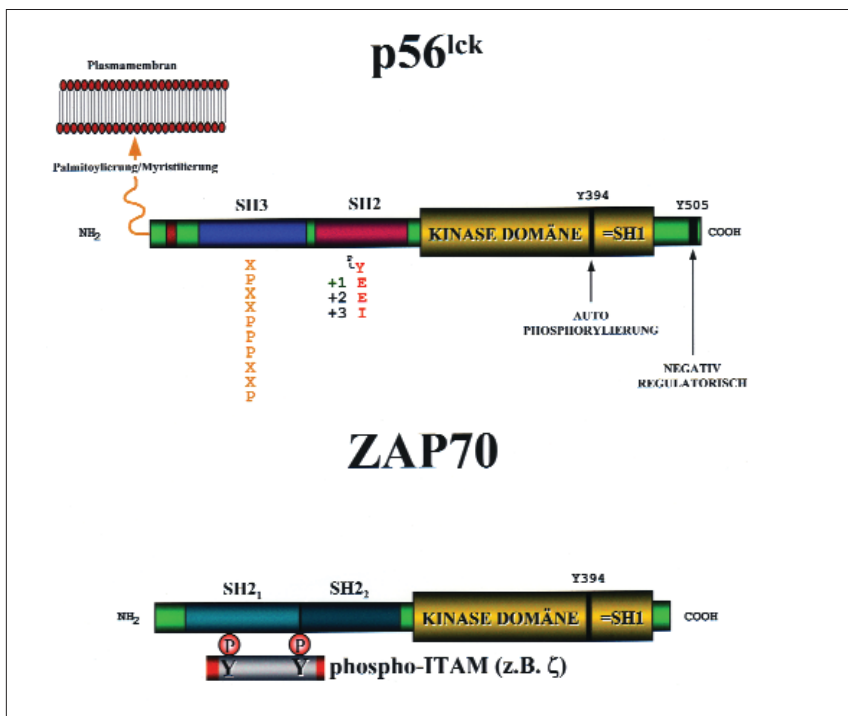


Abbildung 5
Molekulare Organisation und funktionelle Motive in den Tyrosinkinase der Src- und SYK-Familie. Die Sequenz XPXXPPXXP unterhalb der SH3-Domäne soll verdeutlichen, dass SH3-Domänen generell bevorzugt an prolinreiche Sequenzabschnitte in interagierenden Proteinen binden. Das YEEI-Motif unterhalb der SH2-Domäne von Lck wurde als das für die SH2-Domäne der Src-Kinase optimale Bindungspeptid ermittelt.

TCR aktiviert werden vorangetrieben. Als Ergebnis dieser Anstrengungen konnten zwei mit dem TCR-assoziierte Tyrosinkinase identifiziert werden. Diese tragen die Namen p56^{lck} und ZAP70. Während p56^{lck} der Familie der so genannten Src-Tyrosinkinase angehört, ist ZAP70 ein Mitglied der SYK-Tyrosinkinase. /6/ Die Tyrosinkinase dieser beiden Familien unterscheiden sich strukturell voneinander (Abb. 5).

So besitzen alle Mitglieder der Src-Kinase am N-terminalen Ende Aminosäureabschnitte, die dazu benötigt werden, die Moleküle an der

Im Gegensatz zu den Src-Kinasen können die SYK-Kinasen, also auch ZAP70, nicht direkt in der Plasmamembran verankert werden. Diese Tyrosinkinasen stellen also zytoplasmatische Moleküle dar und müssen erst zur Plasmamembran gebracht werden, um ihre Aufgaben zu erfüllen. Darüber hinaus exprimieren die SYK-Kinasen auch keine SH3-Domäne und sie besitzen keinen regulatorischen Tyrosinrest, dafür jedoch zwei SH2-Domänen, die direkt hintereinander angeordnet sind und ein so genanntes Tandem bilden.

DIE FUNKTION DER PROXIMALEN TYROSINKINASEN

Lck war die erste Tyrosinkinase, von der gezeigt werden konnte, dass sie eine Schlüsselrolle bei der Signaltransduktion in T-Lymphozyten spielt. Dieser Beweis wurde durch genetische Experimente erbracht. So konnten Straub et al. in einer Lck-defizienten T-Zelllinie (JCaM 1.6) erstmals demonstrieren, dass der Verlust von Lck zu einer kompletten Blockade der T-Zellaktivierung führt. /7/ Noch eindrücklicher als in JCaM1.6-Zellen konnte die Wichtigkeit von Lck in Mäusen demonstriert werden, bei denen durch molekularbiologische Methoden das für Lck kodierende Gen ausgeschaltet wurde. /8/ Neben dem Defekt in der Signalkaskade, der in JCaM1.6 zu beobachten ist, zeichnen sich die Lck-knock-out-Mäuse zusätzlich durch eine komplette Blockade der Entwicklung von T-Lymphozyten aus. D. h. Lck-defiziente Tiere besitzen so gut wie keine T-Zellen im peripheren Blut, da die T-Zellen sich in Abwesenheit der Kinase gar nicht erst entwickeln können.

Kurz nach der Beschreibung des Phänotyps der Lck-defizienten Maus konnte demonstriert werden, dass auch die Tyrosinkinase ZAP70 entscheidend in die TCR-vermittelte Signaltransduktion eingeschaltet ist. ZAP70 wurde initial als ein 70 kDa-Phosphoprotein identifiziert, welches nach Aktivierung von T-Zellen über den TCR mit tyrosinphosphorylierten ζ -Ketten (s. o.) assoziiert. Von dieser Assoziation leitet sich auch der Name ZAP70 ab (Zeta-Associated-Phosphoprotein of 70 kDa). Interessanterweise kann ZAP70 jedoch erst **nach** Stimulation des Antigenrezeptors an die tyrosinphosphorylierten ζ -Ketten binden. Die molekularen Voraussetzungen für diese phosphorylierungsabhängige Interaktion wurden durch kristallographische Analysen ermittelt. Diese zeigten, dass die beiden SH2-Domänen im ZAP70 Molekül dazu benötigt werden, das Molekül an den aktivierten TCR heranzubringen. Die Bindung an den TCR erfolgt dabei über die beiden phosphorylierten Tyrosinreste in den ITAMs der ζ -Kette, wobei jede der beiden SH2-Domänen an einen der Tyrosinreste bindet. /9/ Hieraus erklärt sich auch die molekulare Struktur der ITAMs, denn nur wenn der Abstand zwischen den beiden phosphorylierten Tyrosinresten genau acht Aminosäuren beträgt, sind die molekularen Voraussetzungen für die Bindung beider SH2-Domänen des ZAP70-Moleküls gegeben (Abbildung 5).

Die zentrale Bedeutung von ZAP70 für die Entwicklung und die Aktivierung von T-Lymphozyten wurde erstmals durch eine fehlende ZAP70 Expression in T-Zellen von Patienten mit einer schweren Störung der Immunfunktion (Severe Combined Immunodeficiency, SCID) gezeigt. /10/ Der Verlust von ZAP70 bewirkt eine Entwicklungsstörung der T-Lymphozyten, die sich darin äußert, dass sich im peripheren Blut ZAP70-defizienter Patienten nur eine der beiden großen T-Zellpopulationen, nämlich die CD4-positiven Helfer-Zellen, nicht jedoch die CD8-positiven zytotoxischen T-Lymphozyten, nachweisen lässt. Hieraus ergibt sich, dass ZAP70 für die Entwicklung CD8-positiver T-Lymphozyten benötigt wird.

Obwohl die Entwicklung der CD4-positiven T-Lymphozyten in den ZAP70-defizienten Indivi-

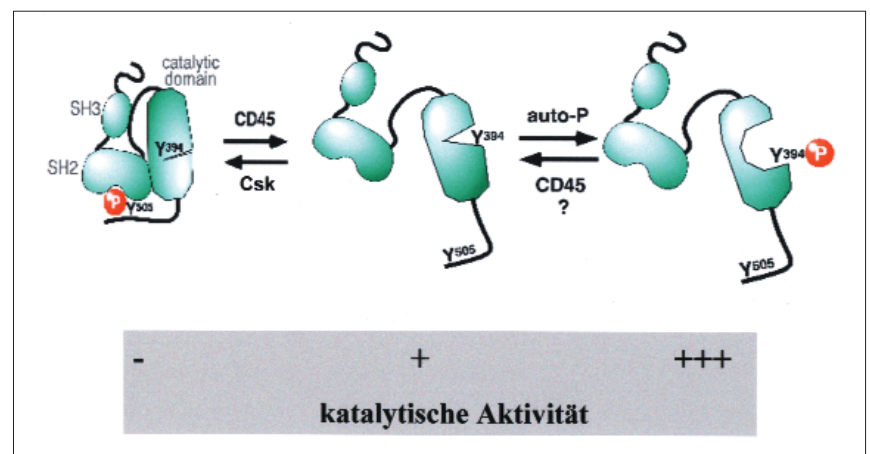


Abbildung 6

Derzeit akzeptiertes Modell zur Regulation der enzymatischen Aktivität der Src-Kinasen durch die Tyrosinkinase Csk und die Tyrosinphosphatase CD45.

duen normal verläuft, lassen sich die im peripheren Blut der Patienten zirkulierenden CD4-positiven T-Zellen nicht zum Wachstum anregen. Hieraus ergibt sich, dass ZAP70 nicht nur an der Entwicklung von CD8-positiven T-Lymphozyten beteiligt ist, sondern auch an der über den Antigenrezeptor vermittelten Aktivierung der CD4-positiven T-Zellen im peripheren Blut. Der aus dem Verlust von ZAP70 resultierende Defekt wurde inzwischen auf molekularer Ebene aufgeklärt (s. u.).

SCHADE WARS, DASS ES ANDERS KAM ALS MAN DACHTE

Die Entdeckung, dass ZAP70 mit seinen beiden SH2-Domänen an die phosphorylierten ITAMs in den ζ -Ketten bindet und so den TCR an intrazelluläre Signalwege anschließt, ließ bei vielen Wissenschaftlern und bei der Pharmaindustrie die berechtigte Hoffnung aufkommen, dass sich hier die Möglichkeit ergibt, neue Strategien zur immunsuppressiven Therapie zu entwickeln. Die Vorstellungen gingen dahin, niedermolekulare Substanzen zu entwickeln, die die Bindung der SH2-Domänen von ZAP70 an die Phospho-

tyrosine der ζ -Ketten unterbindet und somit die Signalübertragung über den T-Zellrezeptor unterbricht.

Ein Reihe großer Pharmafirmen versuchte daher mit allem Einsatz, diese Aufgabe anzugehen, ohne dass diese Anstrengungen von durchschlagendem Erfolg gekrönt gewesen wären. Das größte Problem bei diesem Zugang besteht darin, dass die Affinität zwischen der SH2-Domäne von ZAP70 und den ζ -Ketten zu hoch ist, um einfach blockiert zu werden. Des Weiteren ist es sehr schwer, eine ausreichende Spezifität der Inhibitoren zu gewährleisten. Wie weiter unten berichtet wird, bedient sich nämlich nicht nur die Tyrosinkinase ZAP70 der SH2-Domänen, um an die Plasmamembran heranzukommen, sondern auch eine ganze Reihe anderer signalübertragender Proteine. Dieser Mechanismus des „membrane targeting“ ist zudem nicht auf T-Zellen beschränkt, sondern stellt ein allgemeinverbindliches Prinzip der Signalübertragung in den meisten Zellen des Körpers dar, so dass die Gefahr besteht, dass die Nebenwirkungen einer solchen Therapie erheblich sind, da auch multiple Signaltransduktionsmechanismen außerhalb des Immunsystems unterbrochen werden.

Daher konzentriert sich die Pharmaindustrie zurzeit darauf, spezifische Inhibitoren für die Tyrosinkinasen Lck und ZAP70 zu entwickeln. Leider stellt sich jedoch auch diese Aufgabe als nicht ganz einfach dar, da beide Tyrosinkinasen Mitglieder größerer Familien sind und sich deshalb hier ebenfalls Spezifitätsprobleme ergeben.

DIE UNMITTELBAREN BIOCHEMISCHEN EREIGNISSE NACH T-ZELLAKTIVIERUNG

Nach heutiger Auffassung erfolgt die proximale Signalkaskade in T-Lymphozyten also in mehreren Schritten. /11/ Im ersten Schritt führt die Bindung von Antigen/MHC an den TCR/CD3/ ζ -Komplex zur Aktivierung der Tyrosinkinase p56^{lck}. Der Mechanismus, der diesem ersten und entscheidenden Schritt der T-Zellaktivierung zu Grunde liegt ist noch nicht befriedigend geklärt. Das derzeit favorisierte Modell besagt, dass die Bindung von Antigen an der TCR zu einer „Verschmelzung“ des TCR/CD3/ ζ -Komplexes mit den „lipid rafts“ führt (siehe Schritt a in Abbildung 4), der den TCR/CD3/ ζ -Komplex in die Nähe von Lck bringt. Lck kann dann die ITAMs z. B. in den Ketten des CD3/ ζ -Komplexes phosphorylieren (b) was die Rekrutierung von ZAP70 an den aktivierten T-Zellrezeptor ermöglicht (c). Im nächsten Schritt wird ZAP70 selbst durch Lck an Tyrosinresten phosphoryliert und damit aktiviert (b'). In der Folge kann ZAP70 (d) dann weitere Substrate phosphorylieren (s. u.) und so das initiale Signal in das Zellinnere weiterleiten. Lck spielt also in diesem Modell eine zweifache Rolle, indem es

1. initial die ITAM Motive phosphoryliert (b);
2. im nächsten Schritt das ZAP70-Molekül phosphoryliert und damit aktiviert (b').

DER FALSCHER WEG UND DIE RICHTIGE LÖSUNG: TRANSMEMBRANÖSE ADAPTERPROTEINE

Wie eben beschrieben, stellt die Aktivierung von Lck und die Bindung von ZAP70 an den aktivierten TCR-Rezeptorkomplex einen ersten und entscheidenden Schritt für die Aktivierung von T-Zellen dar. Wie aber kommt es im Anschluss an diese initialen Ereignisse zur Aktivierung des Enzyms PLC, welches ja weiter oben bereits als ein weiteres Schlüsselenzym der T-Zellaktivierung beschrieben wurde und wie wird das GTP-bindende Protein p21^{ras}, welches ebenfalls eine essentielle Rolle bei der Induktion des IL-2 Genes spielt nach Stimulation des T-Zellrezeptors aktiviert?

Diese Fragen haben die Immunologen für viele Jahre beschäftigt, ohne dass hier befriedigende Antworten gefunden wurden. Man wusste zwar, dass die PLC γ 1 nach Antigenbindung aus dem Zytosol an die Plasmamembran gebracht wurde und man wusste auch, dass Ras erst dadurch aktiviert wird, dass sein Aktivator, der „Nucleotide Exchange Faktor“ SOS (Son of Sevenless) an ein Protein namens Grb2 binden muss, welches ebenfalls an der Plasmamembran verankert wird. Aber welcher molekulare Mechanismus hinter all diesen Phänomenen steckte, war lange unklar.

Erste Schritte in die richtige Richtung wurden dadurch erbracht, dass Wissenschaftler herausfanden, dass PLC und Grb2, genauso wie die Tyrosinkinasen der Src- und Syk-Familie, SH2-Domänen besitzen, die sie dazu befähigen, an tyrosinphosphorylierte Proteine zu binden. Solche phosphorylierten Tyrosinreste gibt es genug im aktivierten T-Zellrezeptorkomplex, denn, wie oben beschrieben, besitzt der gesamte TCR/CD3/ ζ -Komplex mit seinen zehn ITAMs zwanzig phosphorylierbare Tyrosinreste, die theoretisch in der Lage sind, genauso viele SH2-Domänen zu binden (siehe z. B. Abbildung 2).

Auf der Basis dieses Wissens unternahm insbesondere die biochemisch versierten Immunologen vor einigen Jahren den Versuch zu beweisen, dass sowohl PLC als auch Grb2 mit ihren SH2-Domänen an den phosphorylierten TCR/CD3/ ζ -Komplex binden können. Aber all diese Experimente konnten nicht voll überzeugen und heute, nach mehr als zehn Jahren intensiver Forschungsarbeit, wissen wir, dass der Großteil der Modelle, die aus diesen Experimenten entstanden, falsch ist. Dies liegt daran, dass PLC γ 1 und Grb2 nicht direkt an den TCR/CD3/ ζ -Komplex binden, sondern offensichtlich an hochspezialisierte Transmembranmoleküle, deren einzige Aufgabe es zu sein scheint, die Bindungsstellen für die SH2-Domänen der verschiedensten zytoplasmatischen signalübertragenden Proteine in T-Zellen zur Verfügung zu stellen. Diese Moleküle werden als transmembranöse Adapterproteine, TRAPs, bezeichnet.

Was sind Adapterproteine und was sind die TRAPs?

Per Definitionem stellen Adapterproteine Eiweißmoleküle dar, die weder enzymatische noch transkriptionelle Aktivität aufweisen, sondern nur dazu eingesetzt werden, mit anderen Proteinen in Wechselwirkung zu treten und so signaltransduzierende Komplexe, so genannte Signalosomen, zu organisieren. /12/ Dazu sind die Adapterproteine mit speziellen Protein-Protein-Interaktionsdomänen ausgestattet. /13/ Solche Domänen sind z. B. die bereits mehrfach erwähnten SH2-Domänen, welche an phosphorylierte Tyrosinreste binden. Weitere Protein-Protein-Interaktionsdomänen sind die SH3-Domänen (binden an prolinreiche Sequenzabschnitte), Pleckstrin-Homology-Domänen (binden an Phospholipide), PhosphoTyrosine-Binding-domains (binden ebenfalls an Phosphotyrosine), PH-Domänen (Pleckstrin-Homology-Domänen, binden an Phospholipide) sowie eine ganze Reihe anderer Interaktionsdomänen, die an dieser Stelle nicht erwähnt werden sollen (Abb. 7). Daneben besitzen die meisten Adapterproteine mindestens einen Tyrosinrest der phosphoryliert werden kann und z. B. an die SH2-Domäne eines anderen Adapterproteins binden kann. Diese speziellen Tyrosinreste in den Adapterproteinen werden auch als TBSMs (Tyrosine Based Signaling Motifs) bezeichnet (Abb. 7).

Auf Grund ihrer unterschiedlichen subzellulären Lokalisation können die Adapterproteine in zwei große Untergruppen aufgeteilt werden, die zytosolischen Adapterproteine (CAPs) und die transmembranösen Adapterproteine (TRAPs). Mitglieder der ersten Gruppe sind z. B. die Adapterproteine SLP-76 (SH2 domain containing Leukocyte Phosphoprotein of 76 kD), SLP-65/BLNK (B-cell Linker protein), Grb2 (Growth factor Receptor bound protein), SKAP-55 (Src Kinase-Associated Phosphoprotein of 55 kD) und SKAP-HOM (SKAP-55 Homologue).

Zur Gruppe der transmembranösen Adaptermoleküle zählen LAT (Linker for Activation of T-cells), TRIM (T-cell Receptor Interacting Molecule), SIT (SHP-2 Interacting Transmembrane adapter protein) PAG-85 (Phosphoprotein Associated with GEMs of 85 kD), NTAL (Non T-cell Activation Linker) und pp30 (Abb. 8). Mit der Ausnahme von LAT wurden alle derzeit bekannten transmembranösen Adapterproteine durch Wissenschaftler des Instituts für Immunologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg identifiziert und kloniert.

Die Geschichte der transmembranösen Adapterproteine ist kurz. So wurden die kompletten Aminosäuresequenzen der ersten zwei transmembranösen Adapterproteine, LAT und TRIM, erstmals 1998 publiziert /14, 15/, die von SIT 1999 /16/, die von PAG 2000 /17/, die von NTAL

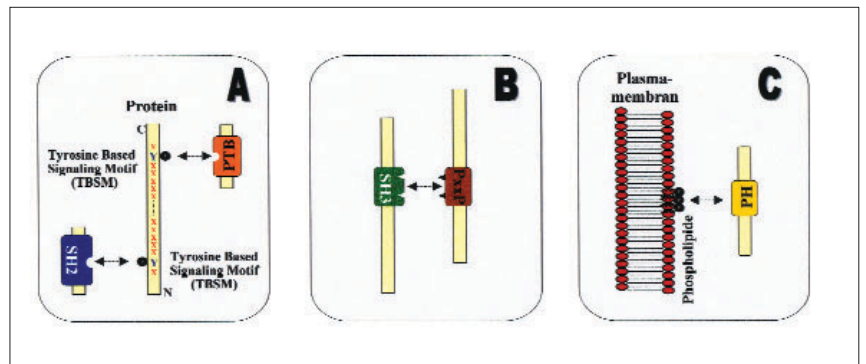


Abbildung 7
Ausgewählte Protein-Protein-Interaktionsmotife, die in zytosolischen und transmembranösen Adapterproteinen vorkommen. (A) Src homology 2 (SH2)-Domänen und Phosphotyrosine binding (PTB)-Domänen binden an Peptide, die phosphorylierte Tyrosinreste enthalten. Dabei passt der phosphorylierte Tyrosinrest nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip in eine „Tasche“ in der SH2-Domäne. Die Spezifität der Bindungen wird über die den Tyrosinrest umgebenden Aminosäuren (mit x bezeichnet) bestimmt. Die Tyrosinreste, die an SH2-Domänen binden, werden als TBSMs (Tyrosine Based Signaling Motifs) bezeichnet. (B) Src Homology 3 (SH3)-Domänen binden an prolinreiche Peptide. (C) Pleckstrin Homology (PH)-Domänen binden an Phospholipide.

2002 /18/ und pp30 stellt ein nach wie vor unpubliziertes Protein dar, welches mit Nachdruck von Magdeburger Immunologen erforscht wird.

Trotz dieser kurzen Geschichte ist die Erforschung der Funktion der transmembranösen Adapterproteine in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Dies begründet sich damit, dass diese Moleküle, die auf Grund ihrer extrem kurzen extrazellulären Domänen keine extrazellulären Liganden besitzen, lange zytoplasmatische Domänen tragen, die bis zu zehn TBSMs enthalten. Die sechs bekann-

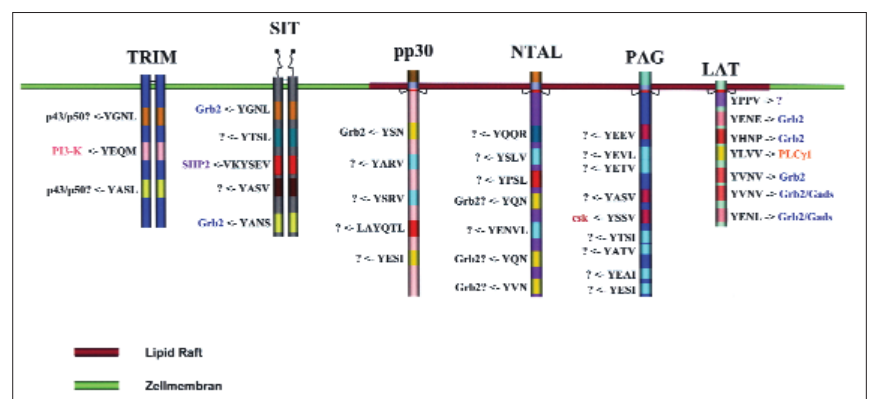


Abbildung 8
Derzeit identifizierte transmembranöse Adapterproteine und ihre Interaktionspartner (soweit bekannt). TRIM = T-cell Receptor Interacting Molecule, SIT = SHP-2 Interacting Transmembrane adapter protein. NTAL = Non T-cell Activation Linker, PAG = Protein Associated with GEMs, LAT = Linker for Activation of T-cells. Die farbigen Bereiche in den zytoplasmatischen Domänen der transmembranösen Adapterproteine stellen phosphorylierbare Tyrosinreste (TBSMs) dar, die nach Phosphorylierung als Verankerungsstellen für die SH2-Domänen zytosolischer Adapter und Effektormoleküle fungieren. Die transmembranösen Adapterproteine PAG, NTAL, pp30 und LAT werden durch Palmitoylierung eines Di-Cysteinmotifs in der Nähe der transmembranösen Domäne in die Lipid rafts transportiert.

ten transmembranösen Adapterproteine weisen insgesamt 44 TBSMs in ihren zytosomatischen Domänen auf, sechs in TRIM, zehn in SIT, fünf in pp30, sieben in NTAL, neun in PAG und sieben in LAT (siehe Abb. 8).

Die Hauptaufgabe der transmembranösen Adapterproteine besteht darin, nach Phosphorylierung ihrer TBSMs (die in T-Zellen vorwiegend durch Lck und/oder ZAP70 erfolgt) intrazelluläre signalübertragende Moleküle, die SH2-Domänen besitzen (z. B. zytosolische Adapterproteine wie SLP-76, SLAP-130, PI3-Kinase, c-Cbl, PLC γ , Gads oder Grb2), an die Innenseite der Plasmamembran zu rekrutieren und so den aktivierten TCR/CD3/ ζ -Komplex an intrazelluläre Signalwege anzuschließen. /12/ In der Tat scheint jedes transmembranöse Adap-

gen bekannt war. Aber erst durch die Klonierung des Moleküls, die sich anschließende Herstellung von Knock-out-Mäusen (also Tieren, bei denen durch molekularbiologische Methoden die Expression des LAT-Proteins eliminiert wurde) und die Analyse von LAT-defizienten Zelllinien, konnte die Bedeutung dieses Proteins für die T-Zellaktivierung herausgearbeitet werden.

Nach heutigem Wissen spielt LAT eine essentielle Rolle bei der T-Zellaktivierung. /19/ Dies liegt daran, dass dieses Molekül dazu in der Lage ist, ein membranahes Signalosom zu organisieren, welches dazu benötigt wird, die bereits erwähnte Phospholipase C zu aktivieren, die ihrerseits dazu benötigt wird, die „second messenger“ IP₃ und DAG zu generieren, die die entscheidenden Schritte der T-Zellaktivierung, wie Erhöhung des intrazellulären Calciumspiegels und Aktivierung der Proteinkinase C steuern. /20, siehe auch Abb. 4)

Wie erfüllt LAT seine Funktion?

In seiner zytosomatischen Domäne trägt LAT insgesamt sieben Tyrosinreste, die nach Bindung von Antigen/MHC an den TCR durch die Tyrosinkinase ZAP70 phosphoryliert werden. Einer dieser Tyrosinreste stellt eine Bindungsstelle für die SH2-Domäne der Phospholipase C (PLC) dar (Abb. 9). Die Bindung von PLC an LAT allein reicht jedoch für die Aktivierung des Enzyms nicht aus. Vielmehr muss ein zweites Adapterprotein, welches den Namen SLP-76 trägt, ebenfalls an LAT gebunden werden, damit die Phospholipase C aktiviert werden kann. SLP-76 geht keine direkte Bindung mit phosphoryliertem LAT ein, sondern bedient sich hierzu des zytosolischen Adapterproteins Gads. Dieses Adapterprotein besteht aus einer zentralen SH2-Domäne, welche auf beiden Seiten durch eine SH3-Domäne flankiert ist. Mit einer seiner SH3-Domänen bindet Gads an einen prolinreichen Sequenzabschnitt im SLP-76-Molekül und geht so eine stabile Bindung mit SLP-76 ein, während es mit seiner SH2-Domäne an phospho-LAT rekrutiert wird und so das SLP-76-Molekül zur Zellmembran bringt. Nun kann auch SLP-76 von ZAP70 phosphoryliert werden. Diese Phosphorylierung erlaubt es einer weiteren Tyrosinkinase (Itk), an das LAT/Gads/SLP-76/PLC-Signalosom zu binden. Zusammen mit ZAP70 phosphoryliert Itk nun die Phospholipase C und aktiviert damit das Enzym. Hiernach erfolgen dann die weiter oben beschriebenen Ereignisse wie hydrolytische Spaltung von PIP₂ (f) und Generation von IP₃ (g) und DAG (k).

Zusammenfassend wird LAT also dazu benötigt, ein Signalosom zu organisieren, welches aus mindestens fünf Molekülen besteht (LAT, Gads/SLP-76, PLC und Itk) und absolut dazu benötigt wird, die Phospholipase C zu aktivieren. Da diese Ereignisse zur Erhöhung des Kalziumspiegels innerhalb der Zelle führen, wurde das von LAT organisierte Signalosom auch als Ca⁺⁺-Initiationskomplex (siehe Abb. 4) bezeichnet.

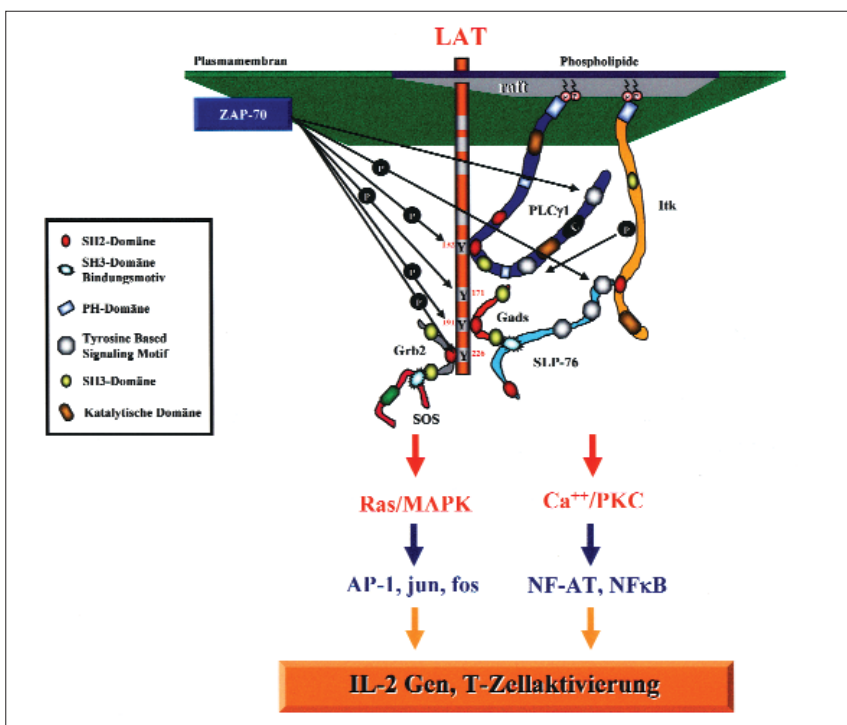


Abbildung 9
Das Signalosom, welches durch das transmembranöse Adapterprotein LAT organisiert wird.

terprotein ein ganz spezifisches „Set“ an zytosolischen Adapter- und Effektormolekülen binden zu können und so ein ganz spezifisches Signalosom zu organisieren. Darüber hinaus sind die transmembranösen Adapterproteine an der Kompartimentalisierung der Zelloberfläche beteiligt. So reichern sich die transmembranösen Adapterproteine PAG, LAT, NTAL und pp30 in den bereits oben erwähnten „lipid rafts“ an (Abb. 8).

Am besten ist die Funktion des transmembranösen Adapterproteins LAT dokumentiert (Abb. 9). Dies hängt damit zusammen, dass die Existenz dieses Proteins den Immunologen schon vor dessen molekularer Charakterisierung in Grundzü-

Mit der Organisation des Ca^{++} -Initiationskomplexes ist jedoch die Funktion von LAT noch nicht abgeschlossen. Ein weiterer Tyrosinrest in der zytoplasmatischen Domäne des Moleküls stellt eine Bindungsstelle für die SH2-Domäne des zytosolischen Adapterproteines Grb2 dar (o). Grb2 weist eine zu Gads nahezu homologe Struktur auf, wobei jedoch die Spezifität der SH2-Domäne für die Tyrosinreste in LAT etwas anders geartet ist, so dass sich diese zwei Moleküle bei der Bindung an LAT nicht gegenseitig behindern. Die SH3-Domäne von Grb2 bindet konstitutiv an den Nukleotidaustauschfaktor SOS (Son of Sevenless), welcher einen Aktivator des G-Proteins $p21^{ras}$ darstellt (p). Ras selbst wird dazu benötigt, den T-Zellrezeptor über die Serinkinase Raf (q) an den so genannten MAP-Kinase-Pathway (r) anzuschließen, der über Aktivierung des Transkriptionsfaktors AP-1 (s) maßgeblich an der Induktion der Interleukin-2-Synthese beteiligt ist.

Aus all diesen Daten wird ersichtlich, dass LAT eine zentrale Funktion im Rahmen der T-Zellaktivierung spielt. Dies zeigt sich eindeutig darin, dass LAT-defiziente T-Lymphozyten nach Bindung von Antigenen/MHC-Komplexe zwar mit einer adäquaten initialen Aktivierung der Tyrosinkinasen Lck und ZAP70 reagieren, jedoch sämtliche Aktivierungsschritte, die diesen initialen Ereignissen folgen, vollkommen blockiert sind.

III. WAS PASSIERT IN MAGDEBURG?

Im Gegensatz zu LAT ist die Funktion der anderen transmembranösen Adapterproteine, die zurzeit bekannt sind, bei weitem weniger aufgeklärt. Das Hauptziel der Forschung des Instituts für Immunologie an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg besteht deshalb darin, auch die Funktion dieser transmembranösen Adapterproteine zu entschlüsseln. Hierbei fokussiert sich die Forschung vornehmlich auf diejenigen transmembranösen Adapterproteine, die von Mitarbeitern des Instituts für Immunologie identifiziert, gereinigt und kloniert wurden (SIT, TRIM, PAG, NTAL, pp30). Hierzu werden alle modernen Methoden der Zellbiologie, der Biochemie und der Molekularbiologie eingesetzt, insbesondere die Herstellung und Charakterisierung von Mäusen, denen diese Proteine fehlen.

Im Rahmen DFG-geförderter Einzelverfahren konnten in den vergangenen Jahren die SIT-defizienten und die TRIM-defizienten Mäuse generiert werden. Diese werden zurzeit von WissenschaftlerInnen des Instituts für Immunologie auf Störungen der Immunfunktion untersucht. Erste Daten weisen darauf hin, dass z. B. das transmembranöse Adapterprotein SIT dazu dient, die Reifung der T-Lymphozyten im Thymus zu steuern. Insbesondere scheint hier ein Entwicklungsprozess betroffen zu sein, der dazu benötigt wird, solche T-Zellen zu eliminieren, die dazu in der Lage sind, Autoimmunerkrankungen auszulösen.

Diese Zellen werden als autoreaktive T-Zellen bezeichnet. Der Prozess der Elimination der autoreaktiven Zellen im Thymus wird als negative Selektion bezeichnet und funktioniert nach heutigem Wissen nur dann, wenn ein maximal starkes Signal über den TCR in das Zellinnere geleitet wird, der über noch nicht vollständige Mechanismen den Suizid der Zellen auslöst. In der Abwesenheit von SIT scheint der TCR nicht in der Lage zu sein, dieses Todessignal zu vermitteln, so dass die autoreaktiven T-Zellen nicht eliminiert werden können.

Auf der Basis dieser ersten Daten untersuchen die Wissenschaftler am Institut für Immunologie nun, ob der Verlust von SIT mit einer erhöhten Empfänglichkeit der SIT-defizienten Mäuse gegenüber Autoimmunerkrankungen einhergeht. Als Modellsysteme dienen ein der Multiplen Sklerose ähnliches Krankheitsbild, die EAE (Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis), sowie Modelle chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen.

Die Regulation der T-Zellentwicklung scheint jedoch nicht die einzige Aufgabe von SIT zu sein. Vielmehr sieht es so aus, als ob das Protein auch eine Rolle bei so genannten „Homingprozessen“ spielt. Unter Homing versteht man die durch Botenstoffe (Zytokine/Chemokine/Interleukine) und Adhäsionsmoleküle gesteuerte Wanderung immunkompetenter Zellen zu ihren Zielorganen. Erste Daten in SIT-defizienten Mäusen lassen die Vermutung aufkommen, dass das Protein dazu benötigt wird bestimmte T-Zellpopulationen, die γ/δ T-Zellen, in die Epithelien des Darmes einwandern zu lassen. So reichern sich in den SIT-defizienten Mäusen die γ/δ T-Zellen aus derzeit noch nicht bekannten Gründen in der Milz und den Lymphknoten an. Die Entschlüsselung der Konsequenzen dieses Defektes des T-Zellhoming ist noch nicht bekannt und gehört zu den Zielen, die sich die Wissenschaftler des Instituts für Immunologie für die Zukunft gesteckt haben.

Erschwert wird die Arbeit an den transmembranösen Adapterproteinen dadurch, dass in Bezug auf die verschiedenen Phosphorylierungsstellen in den zytoplasmatischen Domänen, den TRAPs, eine sehr hohe Redundanz zwischen den Molekülen herrscht. Insgesamt besitzen die bis jetzt bekannten TRAPs in ihren zytoplasmatischen Domänen 44 potentielle Bindungsmotive für SH2-Domänen. Eine Reihe dieser Motive wird in mehreren TRAPs in nahezu identischer Aminosäuresequenz exprimiert (siehe Abb. 8). Dies bedeutet aber, dass der Verlust eines transmembranösen Adapterproteins durch die Präsenz eines anderen TRAPs, welches ähnliche SH2-Bindungsmotive in der zytoplasmatischen Domäne aufweist, voll kompensiert werden kann. Diese Problematik soll in den nächsten Jahren durch die Generierung von Mäusen, bei denen simultan mehrere TRAPs eliminiert wurden, entschlüsselt werden.

Der immunologische Forschungsschwerpunkt in Magdeburg erhielt in den letzten Jahren erhebliche Unterstützung durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Neben dem NBL-3-Förderprogramm für die neuen Bundesländer hat das BMBF in den Jahren 2001-2003 erhebliche Mittel bereitgestellt, um in Sachsen-Anhalt ein interuniversitäres Forschungszentrum „Immunologie“ (FZI) an den Medizinischen Fakultäten der Universitäten Magdeburg und Halle aufzubauen. Dieses Forschungszentrum wird vom Institut für Immunologie der Universität Magdeburg geleitet und koordiniert.

Im Rahmen der Gründung des FZI wurden an der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg insbesondere strukturelle Maßnahmen zur Verbesserung der Forschungsmöglichkeiten durchgeführt. So wurden zentrale Serviceeinheiten eingerichtet. Hier ist sowohl die Serviceeinheit „Mehrdimensionale Mikroskopie und zelluläre Diagnostik“ zu erwähnen, in der neue mikroskopische Verfahren etabliert werden sollen, als auch die Serviceeinheit „Proteomics und Genomics“, in der kleinste Proteinnengen mit massenspektrometrischen Verfahren analysiert werden können. Schließlich wurden erhebliche Investitionen im Tierhaltungsbereich vorgenommen, so dass die Medizinische Fakultät auch in diesem Bereich dem internationalen Standard ein Stück näher gekommen ist.

Unter anderem haben die strukturellen Veränderungen, die im Rahmen der Gründung des FZI an der Medizinischen Fakultät der Universität Magdeburg durchgeführt wurden, es ermöglicht, dass Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät unter Leitung des Instituts für Immunologie im November 2002 die Einrichtung einer Forschergruppe bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft beantragt haben. Diese soll sich mit der Thematik „*Beeinflussung immunologischer Prozesse durch membran-nahe Signalmoleküle*“ beschäftigen.

An der Forschungsinitiative sind nicht nur Wissenschaftler der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, sondern auch Forscher außeruniversitärer Institute beteiligt. So arbeiten Kollegen des Leibniz-Instituts für Neurobiologie (IFN) Magdeburg mit Mitarbeitern des Instituts für Immunologie gemeinsam an der Entwicklung neuer mikroskopischer Methoden, mit denen zelluläre Aktivierungsprozesse besser visualisiert werden können. Das Forschungsfeld der bildgebenden Verfahren ist traditionell in Magdeburg gut etabliert. Im Rahmen des Forschungsvorhabens sollen neue Methoden entwickelt werden, mit denen die Kommunikation zwischen signalübertragenden Proteinen *in vivo*, also in lebenden Zellen, auf der Ebene einzelner Moleküle untersucht werden können. Hier geht es z. B. darum, die zeitliche und örtliche Dynamik der durch die

transmembranösen Adapterproteine organisierten Signalmodule durch geeignete mikroskopische Techniken in „real-time“ darzustellen. Die Technik, die zur Bearbeitung dieser Thematik eingesetzt werden soll, wird als „minimal-invasive Mikroskopie“ bezeichnet. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass sie es erlaubt, fluoreszierende Moleküle in lebenden Zellen über einen längeren Zeitraum zu studieren ohne dass z. B. phototoxische Effekte auftreten, die die Lebensfähigkeit der Zellen beeinflussen.

Weiterhin sind an der Forschungsinitiative Wissenschaftler des Max-Planck-Institutes für Dynamik (MPI) Magdeburg komplexer technischer Systeme beteiligt. Bei dem gemeinsam vom MPI und vom Institut für Immunologie zu bearbeitenden Forschungsprojekt geht es darum, erstmals die durch den T-Zellrezeptor eingeleiteten Signalkaskaden mathematisch zu formulieren und *in silico* (also im Computer) ein Modell zu erstellen, wie diese Signalketten aufgebaut sind. Von diesen Forschungsansätzen erwarten sich die Wissenschaftler des Institutes für Immunologie und des Max-Planck-Institutes neue Einblicke in den zeitlichen Verlauf rezeptorvermittelter Signaltransduktionsprozesse im Immunsystem. Insbesondere sollen positive oder negative Rückkopplungsmechanismen, die zur Signalverstärkung oder zur Signallimitierung führen, aufgedeckt und beschrieben werden. Diese systembiologisch ausgerichteten Ansätze könnten für die Entwicklung neuer Pharmaka zur Beeinflussung der Immunantwort von Bedeutung sein.

Enge Kooperationen der Magdeburger Forschungsinitiative bestehen zur Universität Bielefeld, wo am Institut für Biochemie und Molekulare Immunologie der Chemischen Fakultät nicht die transmembranösen Adapterproteine selbst, sondern die an die transmembranösen Adapterproteine bindenden zytosolischen Adapterproteine analysiert werden. Insgesamt beteiligt sich die Universität Bielefeld mit zwei Projekten an der Forschergruppe.

Weitere Verbindungen bestehen zur Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik/Prag und hier insbesondere zur Arbeitsgruppe von Dr. Václav Hořejší, die seit mehreren Jahren sehr eng mit den Forschern des Instituts für Immunologie in Magdeburg zusammenarbeitet. In einem gemeinsam bearbeiteten Forschungsprojekt ist es den Magdeburger und Prager Wissenschaftlern Ende 2002 gelungen, das zu LAT homologe transmembranöse Adapterprotein in B-Lymphozyten zu identifizieren und die ersten funktionellen Daten zu diesem Protein zu erheben. Wie bereits beschrieben, trägt dieses Protein den Namen NTAL (Non T-cell Activation Linker). Mit der Entdeckung von NTAL konnten die Wissenschaftler die seit 1998 bestehende Frage klären, ob die Aktivierungsmechanismen in B-Lymphozyten denen in T-Lymphozyten ähneln oder nicht. /18/ (Die Antwort ist jein.)

Die Begutachtung der Forschergruppe durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft fand am 1. April 2003 auf dem Campus der Medizinischen Fakultät statt und am 30. Juni 2003 wurde die Forschergruppe, die nunmehr die offizielle Bezeichnung FOR521 trägt, von der DFG zur Förderung freigegeben. Sollte es gelingen, die Forschergruppe innerhalb der ersten Förderperiode (2003-2006) auf „solide Beine“ zu stellen, so wäre der Grundstein für die Einrichtung eines zweiten Sonderforschungsbereiches (SFB) an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg gelegt. Ein solcher SFB könnte sich perspektivisch mit Fragen beschäftigen, wie signalübertragende Netzwerke in gesunden und in kranken Zellen aufgebaut sind, bzw. wie Störungen in signalübertragenden Netzwerken, wie sie bei Krebs oder Autoimmunerkrankungen auftreten, therapeutisch beeinflusst werden können.

Da signalübertragende Netzwerke in allen Kompartimenten des Körpers (also nicht nur im Immunsystem) von Bedeutung sind, würde eine solche Thematik es auch erlauben, die beiden an

der Medizinischen Fakultät angesiedelten Forschungsschwerpunkte (Immunologie/Molekulare Medizin der Entzündung und Neurowissenschaften) besser miteinander zu vernetzen. Auch könnten Arbeitsgruppen außerhalb der Medizinischen Fakultät in eine solche Initiative mit einbezogen werden. Hier wäre insbesondere auch an Wissenschaftler zu denken, die sich mit systembiologischen Fragestellungen beschäftigen.

Es gibt also berechtigten Anlass zu hoffen, dass die gemeinsamen Anstrengungen verschiedener Einrichtungen/Disziplinen in Magdeburg dazu beitragen, den biomedizinischen Forschungsbereich in den nächsten Jahren weiter auszubauen. Solche gemeinsamen Anstrengungen sind notwendig, um die Attraktivität des Standortes Magdeburg, insbesondere für den wissenschaftlichen Nachwuchs zu erhöhen. Darüber hinaus werden sie der Universität helfen, im nationalen und internationalen Wettbewerb zu bestehen. Am ehesten wird dies möglich sein, wenn die Wissenschaftler den „Blick über den eigenen Tellerrand“ wagen und gemeinsam an interdisziplinären und innovativen Forschungskonzepten arbeiten.

Literaturhinweise

- /1/ Meuer, S.C., O. Acuto, R.E. Hussey, J.C. Hodgdon, K.A. Fitzgerald, S.F. Schlossman, and E.L. Reinherz. 1983. Evidence for the T3-associated 90K heterodimer as the T-cell antigen receptor. *Nature* 303:808-810.
- /2/ Call, M.E., J. Pyrdol, M. Wiedmann, and K.W. Wucherpfennig. 2002. The Organizing Principle in the Formation of the T Cell Receptor-CD3 Complex. *Cell* 111:967-979.
- /3/ Klausner, R.D., J. Lippincott-Schwartz, and J.S. Bonifacio. 1990. The T cell antigen receptor. Insights into organellar biology. *Annu. Rev. Cell Biol.* 6:403-431.
- /4/ Reth, M. 1989. Antigen receptor tail clue. *Nature* 338:383.
- /5/ Mustelin, T., K.M. Coggeshall, N. Isakov, and A. Altman. 1990. T cell antigen receptor-mediated activation of phospholipase C requires tyrosine phosphorylation. *Science* 247:1584-1587.
- /6/ Mustelin, T. 1994. Src family tyrosine kinases in leucocytes. *Molecular Biology Intelligence Unit, e.d. RG Landes Company, Austin, Texas.*
- /7/ Straub, D.B., and A. Weiss. 1992. Genetic evidence for the involvement of the lck tyrosine kinase in signal transduction through the T cell antigen receptor. *Cell* 70:585-593.
- /8/ Molina, T.J., K. Kishihara, D.P. Siderovski, W. van Ewijk, E. Timms, A. Waheham, C.J. Paige, K.-U. Hartmann, A. Veillette, D. Davidson, and T.W. Mak. 1992. Profound block in thymocyte development in mice lacking p56^{lck}. *Nature* 357:161-164.
- /9/ Wange, R.L., S.N. Malek, S. Desiderio, and L.E. Samelson. 1993. Tandem SH2 domains of ZAP-70 bind to T cell antigen receptor ζ and CD3 ϵ from activated Jurkat cells. *J. Biol. Chem.* 268:19797-19801.
- /10/ Arpaia, E., M. Shahar, H. Dadi, A. Cohen, and C.M. Roifman. 1994. Defective T cell receptor signaling and CD8⁺ thymic selection in humans lacking Zap-70 kinase. *Cell* 76:947-958.
- /11/ Iwashima, M., B.A. Irving, N.S.C. Van Oers, A.C. Chan, and A. Weiss. 1994. Sequential interactions of the TCR with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases. *Science* 263:11361139.
- /12/ Leo, A., J. Wienands, G. Baier, V. Horejsi, and B. Schraven. 2002. Adapters in lymphocyte signaling. *J Clin Invest* 109:301-309.
- /13/ Pawson, T., and J.D. Scott. 1997. Signaling through scaffold, anchoring, and adaptor proteins. *Science* 278:2075-2080.

Postscriptum:

Die DFG-Forschergruppe 521 „Beeinflussung immunologischer Prozesse durch membran-nahe Signalmodule“, deren Sprecher Prof. Dr. Burkhardt Schraven ist, hat unter der URL <http://www.med.uni-magdeburg.de/fmc/institute/iim/for521/index.htm> eine Homepage mit den Beschreibungen der einzelnen Projekte und den entsprechenden Ansprechpartnern eingerichtet.

- /14/ Zhang, W., J. Sloan-Lancaster, J. Kitchen, R.P. Tribble, and L.E. Samelson. 1998. LAT: The ZAP70 tyrosine kinase substrate that links T-cell receptor to cellular activation. *Cell* 92:83-92.
- /15/ Bruyns, E., A. Marie-Cardine, H. Kirchgessner, K. Sagolla, A. Shevchenko, M. Mann, F. Autschbach, A. Bensussan, S. Meuer, and B. Schraven. 1998. T-cell receptor (TCR) interacting molecule (TRIM), a novel disulfide-linked dimer associated with the TCR-CD3-zeta complex, recruits intracellular signaling proteins to the plasma membrane. *J Exp Med* 188:561-575.
- /16/ Marie-Cardine, A., H. Kirchgessner, E. Bruyns, A. Shevchenko, M. Mann, F. Autschbach, S. Ratnofsky, S. Meuer, and B. Schraven. 1999. SHP2-interacting transmembrane adaptor protein (SIT), a novel disulfide-linked dimer regulating human T-cell activation. *J Exp Med* 189:1181-1194.
- /17/ Brdicka, T., D. Pavlistova, A. Leo, E. Bruyns, V. Korinek, P. Angelisova, J. Scherer, A. Shevchenko, I. Hilgert, J. Cerny, K. Drbal, Y. Kuramitsu, B. Kornacker, V. Horejsi, and B. Schraven. 2000. Phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains (PAG), a novel ubiquitously expressed transmembrane adaptor protein, binds the protein tyrosine kinase csk and is involved in regulation of T-cell activation. *J Exp Med* 191:1591-1604.
- /18/ Brdicka, T., M. Imrich, P. Angelisova, N. Brdickova, O. Horvath, J. Spicka, I. Hilgert, P. Luskova, P. Draber, P. Novak, N. Engels, J. Wienands, L. Simeoni, J. Osterreicher, E. Aguado, M. Malissen, B. Schraven, and V. Horejsi. 2002. Non-T-cell activation linker (NTAL): a transmembrane adaptor protein involved in immunoreceptor signaling. *J Exp Med* 196:1617-1626.
- /19/ Zhang, W., C.L. Sommers, D.N. Burshtyn, C.C. Stebbins, J.B. DeJarnette, R.P. Tribble, A. Grinberg, H.C. Tsay, H.M. Jacobs, C.M. Kessler, E.O. Long, P.E. Love, and L.E. Samelson. 1999. Essential role of LAT in T-cell development. *Immunity* 10:323-332.
- /20/ Finco, T.S., T. Kadlecsek, W. Zhang, L.E. Samelson, and A. Weiss. 1998. LAT is required for TCR-mediated activation of PLC γ 1 and the Ras pathway. *Immunity* 9:617-626.



Prof. Dr. med. Burkhard Schraven,

geboren 1958 in Hildesheim, 1978-1982 Externenstudium im Fach Humanmedizin an den Universitäten Mainz, Bonn und Bochum, danach Studium des Faches Agrarwissenschaften an der Universität Göttingen, 1982-1986 Studium der Humanmedizin an der Universität Mainz, 1988 Promotion „Etablierung von *in vitro*-Systemen zur Analyse der T- und B-Zell-Interaktion“, Facharztausbildung Transfusionsmedizin, 1997 Habilitation „Molekulare Analyse des CD2 Rezeptorkomplexes in humanen T-Lymphozyten“, Venia Legendi für das Fach Immunologie, seit 1997 Projektleiter im Sonderforschungsbereich 405 *Immuntoleranz und ihre Störungen*, seit 2001 Direktor des Instituts für Immunologie und Lehrstuhlinhaber für das Fach Immunologie an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2001 Ernennung zum Sprecher und Koordinator des vom Bundesministeriums für Bildung und Forschung eingerichteten Forschungszentrums „Immunologie“ Magdeburg/Halle (Sachsen-Anhalt), 2002 Ernennung zum Fachimmunologen der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, Mitglied des Editorial Boards der Fachzeitschriften *European Journal of Immunology*, *Arthritis Research*, *Signal Transduction*, *Immunological Reviews*.