

# Von Killerzellen durchlöchert

Autor(en): **[s.n.]**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin**

Band (Jahr): **- (1992)**

Heft 13

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-967821>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Von Killerzellen durchlöchert

Bei Viruskrankheiten wie der Grippe treten körpereigene Abwehrzellen in Aktion, die nicht nur die Viren, sondern auch die bereits vom Virus infizierten Körperzellen abtöten. Wie das geschieht, wird erst jetzt allmählich aufgeklärt. Die neuen Erkenntnisse sind auch für Organverpflanzungen von Belang.

Die Nase läuft, es kratzt im Hals, und alle Glieder schmerzen: kein Zweifel, eine Grippe ist im Anzug. Eine Woche, mag man sich zur Beruhigung sagen, dann sind die Viren besiegt. In Wirklichkeit kämpft unser Organismus aber nicht nur gegen die Viren, sondern auch gegen die eigenen Zellen, wenn sie vom Virus infiziert sind. Und das ist vollkommen logisch.

Ein Virus lässt sich mit einer Flasche im Meer vergleichen. Beim Auftreffen auf eine Zellmembran schwappt sein genetischer Code – in Form von DNS bzw. RNS – ins Innere der Zelle und polt ihre ganze produktive Maschinerie zu seinen Gunsten um. Für sich allein genommen, ist der Virus in der Tat unfähig zur Fortpflanzung. Die Zelle aber produziert, sobald sie die genetische Information des Virus aufgenommen hat, alle Bestandteile, die nötig sind, um Tausende von neuen Viren zu erzeugen – bis dass sie platzt. Infizierte Zellen zu zerstören, ist also eine äusserst sinnvolle Massnahme.

Der Körper verfügt zu diesem Zweck über *zytotoxische T-Lymphozyten*: das sind weisse Blutkörperchen, die sozusagen als Killerkommandos fungieren. In «Friedenszeiten» sind sie als solche gar nicht erkennbar, da sie die Form von unspezifischen Blutkörperchen haben.

Doch in dem Augenblick, da sie mit einer von Grippe oder einer anderen Viruskrankheit infizierten Zelle in Kontakt kommen, vergrössert sich ihr Volumen innert drei Tagen auf das Dreifache und sie sind kampfbereit. Wenn sie jetzt in die Nähe einer infizierten Zelle geraten, bringen sie sie um.

Wie das genau vor sich geht, ist eine Frage, deren Beantwortung eine ganze Reihe medizinischer Anwendungen nach sich zöge, und zwar nicht bloss in bezug auf Viruskrankheiten, sondern auch bei einigen Formen von Krebs,

da die zytotoxischen T-Lymphozyten auch Tumorzellen angreifen.

1980 entdeckten zwei amerikanische Forscher einen ersten Anhaltspunkt zur Lösung des Problems: im Elektronenmikroskop sahen sie, dass die Membran einer zerstörten Zelle winzige Löcher aufwies. Die Vermutung war, dass die betreffenden Lymphozyten spezielle Proteine produzieren, die dann in die Membran der infizierten Zelle eindringen und dort diese Öffnungen verursachen, wodurch der Zellinhalt ausströmt.

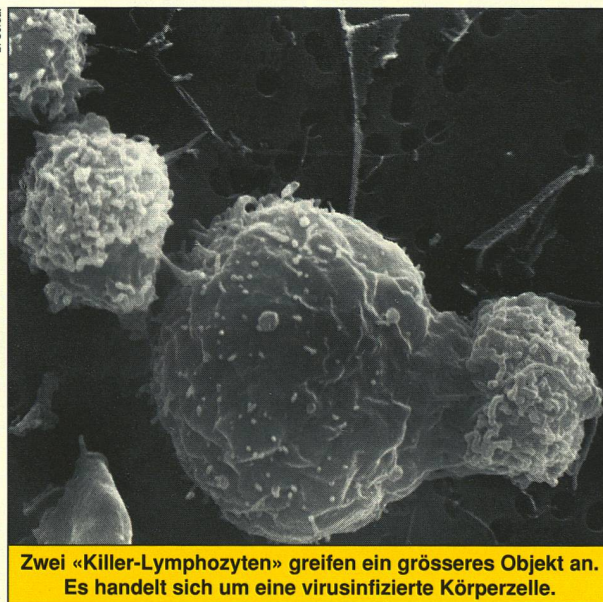
Die Vermutung erwies sich als richtig. Parallel zu den in Miami (USA) laufenden Untersuchungen, gewann 1985

die Gruppe von Jürg Tschopp an der Universität Lausanne diese geheimnisvollen Proteine in reiner Form. Ihre aggressive Wirkung zeigte sich sofort, als man sie in einem Reagenzglas mit menschlichen Zellen zusammenbrachte: aufgrund ihrer besonderen Fähigkeiten wurden sie «Perforine» getauft.

Seither führte eine ganze Reihe von Entdeckungen, in Lausanne und anderswo, dazu, dass man den vollständigen Ablauf des Kampfes bis zum letzten Todesstoss für die verseuchte Zelle kennt. Erster Akt: der Lymphozyt identifiziert die Zelle. Genau genommen trägt sie selber

dazu bei, erkannt zu werden, denn auf ihrer Oberfläche befinden sich gewisse Bestandteile des Virus, den sie reproduziert. Diese Stellen wirken wie ein chemisches Schloss, zu dem der Lymphozyt in den drei Tagen seiner Reifung einen Schlüssel hergestellt hat. Passt der Schlüssel, dann hängt sich der Lymphozyt mit seiner Membran an diejenige der kranken Zelle (bis jetzt kennt man ein Dutzend Membranmoleküle, die solches Andocken ermöglichen).

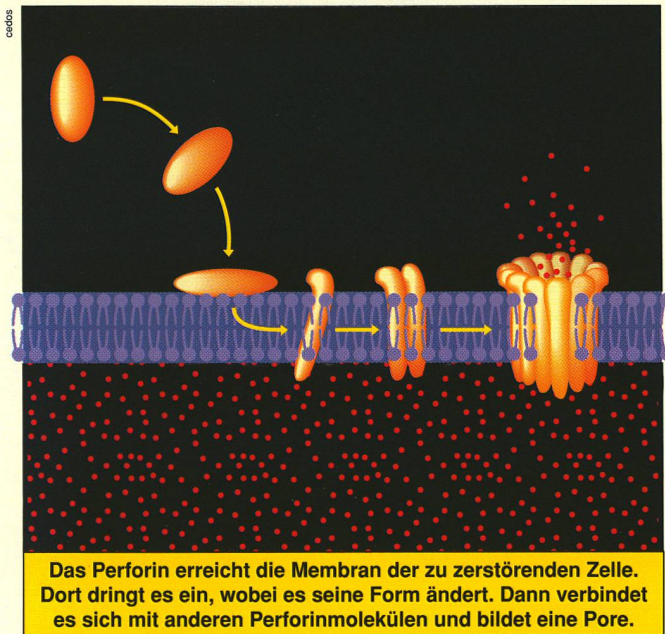
Zweiter Akt: der Lymphozyt bringt seine protein-



Zwei «Killer-Lymphozyten» greifen ein grösseres Objekt an. Es handelt sich um eine virusinfizierte Körperzelle.



sekretierenden Organellen – den *Golgiapparat*, der unter anderem auch das Perforin erzeugt – in die Nähe der Kontaktzone. Die Perforinproteine werden, verpackt in einer Art von kleinen Beuteln, den *Vakuolen*, heran- und gegen die Membran der feindlichen Zelle geführt. Wie



Korken auf einer Wasseroberfläche, so schwimmen die Perforine durch die Zellmembran, die stets dünner ist, als die Perforine lang sind. Indem sie sich zu Gruppen von 12 bis 18 Molekülen zusammenschliessen, bilden die Perforine dann jene zylinderförmigen Poren, durch die das osmotische Gleichgewicht der Zelle derart gestört wird, dass sie schliesslich platzt. Der «Killer» ist derweil schon auf der Suche nach dem nächsten «Opfer».

Die Begriffe «Killer» und «Opfer» sind freilich trügerisch. Immerhin haben die Wissenschaftler unlängst beobachtet, dass sich die DNS der perforierten Zelle in kleine Stücke zersetzt – was auf einen Akt der Selbstzerstörung schliessen lässt. Handelt es sich gar um eine Form von Euthanasie, an der beide Protagonisten beteiligt sind? Für das Wohlergehen des gesamten Organismus ist die Eliminierung infizierter Zellen schliesslich eine Notwendigkeit.

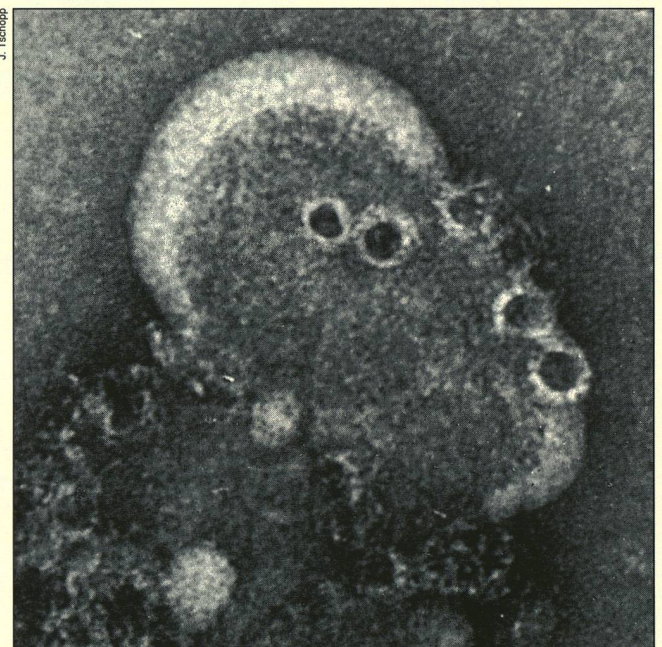
Dieser neuen Hypothese neigen immer mehr Forscher zu. Allerdings haben sie noch keine Erklärung für die Zersetzung der DNS gefunden, und auch der Zusammenhang dieses Phänomens mit den Perforinen ist nach wie vor unklar. Möglicherweise liegt die Antwort anderswo, denn die zytotoxischen T-Lymphozyten produzieren nicht nur diese chemische Waffe. Die Biochemiker der Gruppe von Jürg Tschopp konnten in den Vakuolen noch mehrere andere Proteine identifizieren und haben sie «Granzyme» genannt. Drei verschiedene Typen davon treten beim Men-

schen auf, sieben bei der Maus. Wozu genau sie dienen, liess sich mit in vitro-Versuchen bis jetzt nicht feststellen. Dass die Granzyme eine wichtige Rolle spielen, kann man indessen daraus schliessen, dass sie 85% des auf die gegnerische Zellwand ausgegossenen Cocktails ausmachen.

Es gibt freilich eine Möglichkeit, der Sache auf den Grund zu gehen. Biochemiker der Universität Lausanne sind – in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Michel Aguet an der Uni Zürich – dabei, mit Hilfe der Gentechnik zwei Mausstämme hervorzubringen. Bei dem einen können die Lymphozyten kein Perforin ausschütten, beim anderen keine Granzyme. Wenn diese Mäuse lebensfähig sind, dürften sie in vielen Labors recht begehrt sein, zumal die Perforine wahrscheinlich nicht nur bei Viruskrankheiten und Krebsgeschwüren von Belang sind. Neueren wissenschaftlichen Veröffentlichungen zufolge, spielen sie auch bei der Abstossung von transplantierten Organen eine Rolle.

Eine Methode, um die Wirksamkeit von abstossungshemmenden Medikamenten (wie dem berühmten *Cyclosporin*) zu erfassen, bestand bisher darin, dass die Ärzte die im Transplantat vorhandenen Lymphozyten zählten. Nun erweist sich aber ein anderes Verfahren als zuverlässiger: die Analyse des Vakuoleninhalts in den weissen Blutkörperchen. Man hat nämlich beobachtet, dass ein verpflanztes Organ umso eher abgestossen wird, je mehr Perforin und Granzyme vorhanden sind.

Diese Entdeckung ist auch wieder ein Paradebeispiel dafür, dass aus dem grundlegenden Interesse der Wissenschaftler für die funktionellen Zusammenhänge der Natur bedeutende klinische Anwendungen hervorgehen. 



Wie Einschüsse sehen die Löcher aus, die das Perforin in der Membran einer feindlichen Zelle verursacht. (600X)