

Chemokine - Wegweiser des Immunsystems

Autor(en): **Livingston, Mark**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin**

Band (Jahr): - **(2000)**

Heft 45

PDF erstellt am: **21.07.2024**

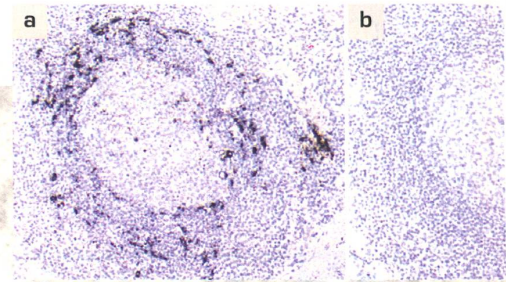
Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-967664>

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.



Chemokine – Wegweiser des Immunsystems

Vor 15 Jahren kannte sie noch kein Mensch, heute sind sie eine grosse Hoffnung für neue medizinische Therapien: die Chemokine.

VON MARK LIVINGSTON
FOTOS UNIVERSITÄT BERN

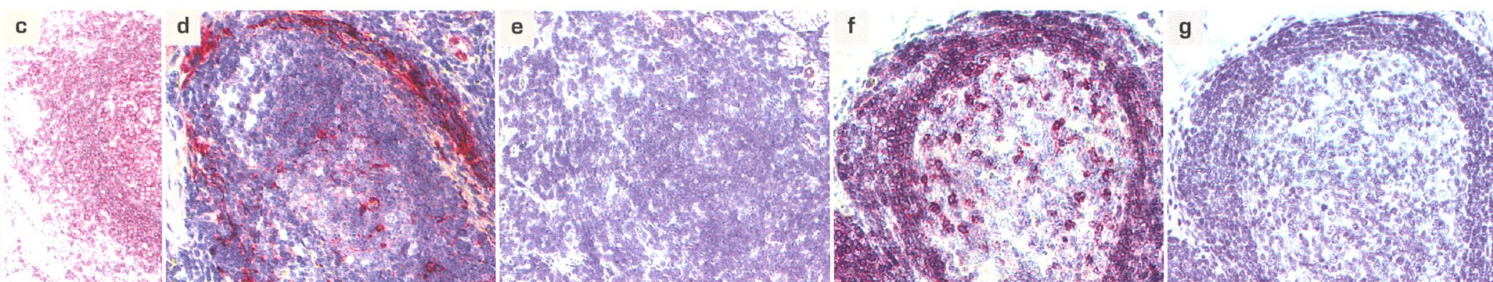
Jenen Abend im Herbst 1986 wird Marco Baggiolini nie vergessen. Als wäre es gestern gewesen, erzählt der Direktor des Theodor-Kocher-Instituts der Universität Bern davon, wie ihm damals einer seiner Doktoranden im Treppenhaus von einer frischen Entdeckung berichtete. Der Jungforscher hatte ein kleines Eiweiss gefunden, das bestimmte Immunabwehrzellen (Leukozyten) aktiviert. «Schnell war uns klar, dass dies etwas ganz Neues sein musste», erinnert sich Baggiolini. Dieses Mini-Eiweiss, das später den Namen Interleukin 8 (IL-8) erhalten sollte, war das erste der so genannten Chemokine, die entdeckt wurden. Das Aufspüren und Charakterisieren solcher Chemokine sollte fortan die Arbeit am Theodor-Kocher-Institut prägen.

Heute sind über vierzig verschiedene Chemokine bekannt, viele davon dank dem Berner Forschungsinstitut. Inzwischen weiss man: Chemokine sind Botenstoffe des Körpers, die bei Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle spielen; ohne diese Signalmoleküle wären wir nicht geschützt gegen Infektionen verschiedenster Art. Bei vielen Entzündungskrankheiten, sei es in rheumatischen Gelenken, bei Hautekzemen oder Darmentzündungen, haben die kleinen Eiweisse ihre Finger im Spiel. Denn als molekulare Lockrufer lotsen sie die im Blut zir-

kulierenden Leukozyten durch die Wand der Blutgefässe zum Entzündungsherd. Erst wenn diese Immunzellen in das betroffene Gewebe eingewandert sind, entwickelt sich eine Entzündung, und erst dann können die Abwehrprozesse gegen Mikroorganismen wie Bakterien oder Viren einsetzen.

Vielfältiges Arsenal

Chemokine rufen jedoch nur diejenigen Immunabwehrzellen zu Hilfe, die mit spezifischen Andockstellen auf der Zelloberfläche ausgerüstet sind, den so genannten Chemokinrezeptoren. 17 solcher Rezeptorentypen sind bekannt – mehrere davon wurden in Bern entdeckt –, und jede dieser Andockstellen lässt nur bestimmte Chemokine heran: Nur wenn der Schlüssel ins Schloss passt, lässt sich die Immunabwehrzelle vom Blut ins Gewebe dirigieren. Die Vielfalt der Chemokine, die vom jeweiligen Gewebe am Entzündungsherd gebildet wird, sorgt damit für die Rekrutierung von Immunabwehrzellen mit verschiedenen Aufgaben. Denn es existieren eine ganze Anzahl von Leukozytentypen, die sich in ihren Immunabwehrfunktionen unterscheiden. So gibt es zum Beispiel Leukozyten, die sich speziell mit Bakterien anlegen, oder solche, die bei Allergien aktiv werden, andere wiederum töten virusinfizierte



Immungewebe am falschen Ort: Bei chronischer Magenschleimhautentzündung ordnen sich Abwehrzellen (blau) in der Magenschleimhaut wie in einem Lymphknoten an – vermutlich ausgelöst durch falsch geleitete Chemokine (rot).

Zellen ab. Nach rund zehn Jahren Chemokin-forschung versteht man jetzt endlich, warum welche Immunabwehrzellen wo auftreten.

Der mögliche Nutzen solchen Wissens zeichnete sich schon früh ab. Chronische Entzündungen, Allergien und Autoimmunkrankheiten könnten sich dereinst therapieren lassen. Die Idee: Wenn man es schaffen könnte, die auf der Oberfläche der Immunabwehrzellen sitzenden Chemokinrezeptoren zu blockieren, dann liesse sich verhindern, dass diese Zellen zum Entzündungsherd gelangen – die Abwehrzellen hören dann gewissermassen das Rufen der Chemokine nicht mehr, und krankhafte chronische Entzündungsprozesse wären damit unterbrochen.

Gegenspieler gesucht

Das Interesse am Theodor-Kocher-Institut galt deshalb bald der Suche nach Antagonisten, Molekülen also, die wohl an die gleichen Rezeptoren andocken wie die Chemokine, jedoch bei den Immunabwehrzellen keinen Effekt auslösen. «Ich bin überzeugt, dass sich mit hochwirksamen Antagonisten chronische Entzündungskrankheiten ohne Probleme behandeln lassen werden», bekräftigt Zellbiologe Baggiolini. «Die Resultate von Tierversuchen mit Antagonistenprototypen stimmen jedenfalls optimistisch.» Die phar-

mazeutische Industrie betreibt inzwischen grossen Aufwand bei der Suche nach einfachen, künstlich hergestellten Molekülen mit einer derartigen Wirkung.

Spezielle Hoffnungen hegen die Forscher beispielsweise bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Beides sind hartnäckige, schwer zu behandelnde Krankheiten unbekannter Ursache, die insbesondere bei jungen Menschen auftreten und deren Lebensqualität mit vielfältigen Beschwerden beeinträchtigen – die Symptome reichen von Bauchschmerzen und Durchfall bis hin zu Durchbrüchen der Darmwand. Im befallenen Gewebe, das mittels Biopsie entnommen wird, findet man Chemokine in grossen Mengen. Es liegt also nahe anzunehmen, dass diese die Leukozyten anlocken, welche ihrerseits die Entzündung unterhalten und die Zerstörung des Darmgewebes bewirken. Dieser Prozess könnte in Zukunft verhindert werden, indem man die Chemokinrezeptoren auf den Immunabwehrzellen durch ein Medikament spezifisch blockiert.

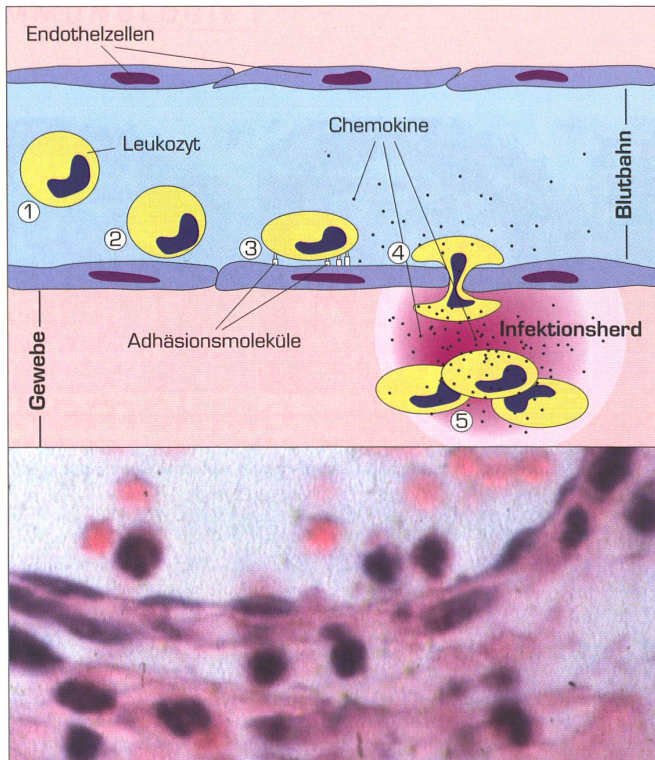
Eine weitere mögliche Anwendung solcher Rezeptorblocker können sich die Forscher bei Organtransplantationen vorstellen. Hier zeigt sich ein ähnliches Bild: Die Organabstossung erfolgt durch Abwehrzel-



Räumliche Struktur eines Chemokins.

len des Immunsystems, die das transplantierte Gewebe als fremd erkennen, nachdem sie von Chemokinen angelockt wurden. Diese Abwehrreaktion führt zur Entzündung und schädigt unter anderem die Gefässe. Die Blutversorgung versiegt, und der Körper stösst das transplantierte Organ ab.

Baggiolini spielt gar mit dem Gedanken, Chemokinantagonisten bei Herzinfarkt zu testen. Kurz nach dem Infarkt sammeln sich nämlich um das abgestorbene Herzmuskelgewebe Leukozyten an, die einen regelrechten Kranz bilden. In dieser Zone ist die Sauerstoffzufuhr unmittelbar nach dem Vorfall gestört. Wenn wieder mehr Sauerstoff hinzukommt,



Chemokine weisen den weissen Blutkörperchen (Leukozyten) den Weg ins Gewebe:

1. Im Blut frei schwimmende Leukozyte.
2. Leukozyte tritt in Kontakt mit Endothelzellen der Blutgefässwand.
3. Sie bleibt haften.
4. Sie tritt zwischen zwei Endothelzellen durch die Gefässwand hindurch.
5. Sie wandert im Gewebe zum Infektionsherd, wo die Chemokine stärker konzentriert sind.

Gleicher Vorgang durch das Mikroskop gesehen.

werden die Leukozyten aktiv und geben Enzyme und Sauerstoffradikale ab, welche weitere Herzmuskelzellen zerstören. Diesen Prozess zu verhindern, ist ein anerkanntes, aber noch nicht erreichtes Ziel der Infarktbehandlung. Baggiolini ist überzeugt, dass man diesen Prozess durch Chemokinantagonisten verhindern könnte. Auch hier gilt: Die Leukozyten, die ins Infarktgebiet einwandern, werden von Chemokinen angezogen. «Man könnte direkt nach dem Infarkt die Wirkung dieser Chemokine unterbinden», skizziert der Berner Forscher die Idee. «So liesse sich der Schaden am Herzen vermindern.»

Auch in Tumoren finden sich übermässig viele Chemokine. Allerdings weiss man noch nicht, was das bedeutet. Bisher konnte noch nicht bewiesen werden, dass Chemokine das Wachstum der Tumorzellen beeinflussen. Die Bildung von Chemokinen könnte einen Versuch des Organismus darstellen, die Immunabwehr gegen den Tumor zu aktivieren. Genauer kennt man hingegen die Zusammenhänge zwischen Chemokinrezeptoren und der HIV-Infektion. Die Entdeckung, dass Chemokine und das Virus etwas miteinander zu tun haben, hatte notabene für die Erforschung der Chemokine einen enormen Aufschwung zur Folge.

Erst vor wenigen Jahren haben Forscher entdeckt, dass Chemokine nicht ausschliesslich bei entzündlichen Reaktionen eine Rolle spielen, sondern dass es auch Chemokintypen gibt, die im Knochenmark und in anderen Geweben des Immunsystems laufend produziert werden. Im Knochenmark und im Thymus, einer Drüse hinter dem Brustbein, sind sie involviert in die Ausreifung von Lymphozyten (B- und T-Zellen). Sie steuern auch den Verkehr dieser Lymphozyten zwischen Blut, Lymphe und den verschiedenen Geweben des Immunsystems, wie zum Beispiel den Lymphknoten. Man kennt drei Chemokine, welche auf diese Weise den Unterhalt des Immunsystems sichern.

Rolle bei Magentumoren

Interessanterweise scheint eines dieser Chemokine auch in die Entwicklung von Magentumoren involviert zu sein, die als Folge eines Magengeschwürs entstehen können. Dies konnten Forscher am Theodor-Kocher-Institut und am Berner Institut für Pathologie zeigen. Die Krankheit wird durch ein Bakterium (*Helicobacter pylori*) hervorgerufen und bewirkt neben der Entzündung und den Geschwüren, dass sich B-Lymphozyten in der Magenschleimhaut ansammeln

und sich wie in einem Lymphknoten anordnen. Es entsteht also Immungewebe am falschen Ort. Die Ursache scheint die falsch geleitete Produktion eines Chemokins zu sein. Die Resultate der Berner Forscher zeigen ausserdem, dass dieses Chemokin auch in den Zellen der Magenlymphomen (Tumoren aus bösartig veränderten Lymphozyten) stark angereichert ist. Das deutet auf die Möglichkeit hin, dass dieses Chemokin bei der Entstehung der Tumoren von Bedeutung sein könnte.

Obwohl bereits zahlreiche Rätsel rund um die Chemokine gelöst scheinen, bleiben noch viele Fragen offen. Es lässt sich zum Beispiel nachvollziehen, warum es derart viele verschiedene Chemokine für die Entzündungsprozesse gibt – ein Abwehrsystem braucht schliesslich eine breite Abstützung. Dass aber nur relativ wenige Chemokine spezifisch für den ganzen Verkehr von B- und T-Zellen verantwortlich sein sollen, glaubt Baggiolini nicht: «Deshalb würde ich mich nicht wundern, wenn die Zahl der entdeckten Chemokine in den nächsten Jahren auf sechzig oder siebzig steigen würde.» ■

In der nächsten HORIZONTE-Ausgabe berichten wir über den Zusammenhang zwischen Chemokinen und der HIV-Infektion.