



Professor Dr. Dr. h.c. Hermann Wagner, PhD

Alfried Krupp Senior Fellow
Oktober 2009 – August 2010

Kurzvita Hermann Wagner (* 1941 in Freudenstadt) ist deutscher Mediziner, ehemaliger Ordinarius für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie und Alt-Dekan der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (TUM). Er studierte Medizin in Tübingen (Dr. med.), Humanbiologie (PhD) in Melbourne/Australien. Von 1983 – 1989 war er Direktor des Instituts für Mikrobiologie und Immunologie an der Universität Ulm. Er folgte

1989 einem Ruf der TUM, wo er als Leiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene forschte und lehrte. Er emeritierte Ende 2008. Sowohl in Ulm als auch in München war er Initiator und Sprecher eines Sonderforschungsbereichs (SFB). Er ist Mitglied der Bayerischen Akademie der Wissenschaften und der Deutschen Akademie Leopoldina.

Die Immunologie des angeborenen Immunsystems

Bis Ende des 20. Jahrhunderts hielt sich das Dogma der „Unspezifität“ des Angeborenen Immunsystems gegenüber der „Spezifität“ des Adaptiven Immunsystems. Ein Paradigmenwechsel erfolgte erst als sich herausstellte, dass das in der Keimbahn verankerte Angeborene Immunsystem über eine begrenzte Zahl von Rezeptoren verfügt, die Ligandenspezifisch sowohl bestimmte Bestandteile von Pathogenen als exogene Liganden erkennen, als auch wirtseigene endogene Liganden. Damit kann das Angeborene Im-

munsystem sowohl „Schutz“ als auch „Schaden“ vermittelt. Diese Problemstellung war Inhalt meiner Studien am Wissenschaftskolleg in Greifswald.

Kurzbericht

Hermann Walke

Projektbericht

Angeborene Immunität: Schutz vor Infektionen und Schaden durch chronisch-entzündliche Erkrankungen

Der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin erging 1908 an Paul Ehrlich und Iljitsch Metschnikow für die Begründung der „Immunologie“. Während P. Ehrlich die Spezifität des (adaptiven) Immunsystems erkannte (er hatte mit E. A. von Behring maßgeblich bei der Entwicklung des Diphtherie-Serums zusammengearbeitet, was ihn 1897 zu seiner berühmten „Seitenkettentheorie“ inspirierte), entdeckte I. Metschnikow angeborene und unspezifische Immunabwehr-Mechanismen, wie z. B. die Phagozytose von Bakterien. Bis Ende des 20. Jahrhunderts hielt sich dann das Dogma der „Unspezifität“ des Angeborenen Immunsystems gegenüber der „Spezifität“ des Adaptiven Immunsystems. Ein Paradigmenwechsel deutete sich erst an, als Maus-Mutanten beschrieben wurden, die aus genetischen Gründen resistent waren gegen anderweitig tödliche Dosen von Endotoxin (Lipopolysaccharide (LPS) von gram-Bakterien). Dieser Paradigmenwechsel wurde noch offensichtlicher, als J. A. Hoffmann 1996 erkannte, dass Fliegen – sie haben kein adaptives Immunsystem – ihr angeborenes Immunsystem über das Gen „Toll“ spezifisch

kontrollieren, und als die moderne Molekularbiologie im humanen Genom Toll-ähnliche Sequenzen (Toll-like –receptor (TLRs)) identifizierte. Janeway und Medzhitov berichteten dann 1997, dass bei Mäusezellen die Vernetzung eines TLR-Fusionsproteins zur Aktivierung von immunrelevanten Genen führt, und B. Beutler entdeckte 1998, dass TLR4 spezifisch Endotoxin (LPS) erkennt. Damit vollzog sich der Paradigmenwechsel: Offensichtlich verfügt das in der Keimbahn verankerte Angeborene Immunsystem über eine begrenzte Zahl von Rezeptoren (TLRs), die Liganden-spezifisch bestimmte Bestandteile von Pathogenen erkennen, wie z. B. LPS (TLR4), bakterielle Lipopeptide (TLR2), bakterielle/virale RNA (TLR3,7) und bakterielle/virale DNA (TLR9). Eine vereinfachte Übersicht gibt Fig. 1. Liganden-vermittelte Vernetzung dieser TLRs aktiviert dann intrazellulär Signalkaskaden, die über die Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen (Interleukine, Chemokine) oder antiviralen Typ 1 Interferonen Schutz vor Infektionen bewirken. Zell-Membran assoziierte TLR2 (1/6), TLR4, TLR5 und TLR11 erkennen selektiv Bestandteile von Pathogenen, wie z. B. Lipoproteine (gram+ Bakterien), LPS (gram- Bakterien), Flagellin (bewegliche Bakterien und Profi-

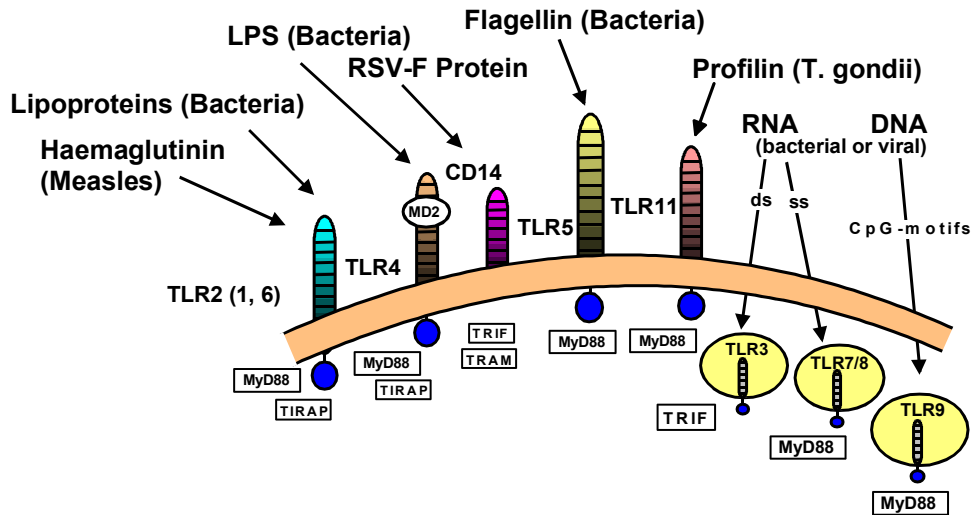


Abb. 1 konzipiert 2004 auf der Basis von publizierten und eigenen Daten

lin. Die in der endosomalen Membran sich findenden TLR3, TLR7/8 und TLR9 erkennen Nukleinsäuren (RNA, DNA). TLRs bestehen extrazellulär aus Wiederholungen (repeats) von Leuzin-reichen Segmenten (symbolisch dargestellt durch Querbalken), einem transmembranen Abschnitt und einer intrazellulären Toll-Interleukin-1-Rezeptor (TIR) Domäne (symbolisiert durch eine blaue Kugel). Nach Liganden-vermittelter Dimerisierung eines TLR werden unterschiedliche zytosolische Adaptormoleküle selektiv an die jeweili-

ge TIR Domäne rekrutiert (MyD88, TRIF, etc.), wodurch Effektor-Signalwege eingeleitet werden, die in „angeborenen“ Immunzellen wie z.B. Makrophagen die Produktion von Zytokinen, Chemokinen und antiviralen Interferonen einleiten.

Familien von Keimbahn-verankerten Rezeptoren des Angeborenen Immunsystems wurden auch im Zytoplasma entdeckt. Während TLRs und c-Typ Lektin-Rezeptoren Membranorientiert sind, findet sich im Zell-Zytoplasma die Familie der „retinoic acid-inducible gene-

helicases (RLRs) und die der „nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing receptors (NLRs), die u. a. auch Nukleinsäuren von intrazellulären Pathogenen erkennen. Als unmittelbare Folge ihrer Aktivierung bauen manche NLRs multimolekulare Proteinkomplexe im Zytoplasma auf („Inflammasome“ genannt), die dann Proteasen aktivieren (z. B. Caspase 1). Aktivierte Caspase 1 kontrolliert wiederum die Reifung von Zytokinen der Interleukin 1 Familie. Es ist bekannt, dass Interleukin 1 β (IL-1 β) sowohl Fieber als auch Gewebeentzündungen verursacht.

Ein neuer Paradigmenwechsel zeichnete sich ab, als erkannt wurde, dass Rezeptoren der Angeborenen Immunität nicht nur exogene Liganden (von Pathogenen) erkennen, sondern auch endogene Liganden (des Wirtes). Beispiele dafür sind ATP (wird von „sterbenden“ Zellen freigegeben), Urea-Kristalle (die Gicht verursachen), Asbestose und Silika Partikel (die über chronische Entzündung zu Lungenfibrose und Lungenkrebs führen). Nicht nur Kristalle und Partikel, auch atypische endogene Peptid-Aggregate aktivieren TLRs und NLRs. Beispiele dafür sind extrazelluläre β -Amyloid Aggregate im Gehirn von Alzheimer-Patienten, oder die β -Zell assoziierten Peptid-Aggregate im Pankreas von Typ

2 Diabetikern. Beiden dieser chronisch-entzündlichen (Alters)Erkrankungen scheint ein selektiver Zelltod von Neuronen im Gehirn oder aber Insulin-produzierenden β -Zellen im Pankreas zugrunde zu liegen, der u.a. durch IL-1 β verursacht wird. Bei diesen Erkrankungen liegen jetzt auch erste Hinweise vor, dass die Inaktivierung von IL-1 β therapeutisch wirksam ist.

Zusammenfassend unterstreichen diese neuen Erkenntnisse, dass das Angeborene Immunsystem sowohl „Schutz“ als auch „Schaden“ vermittelt. Schutz vor exogenen Pathogenen und Schaden insofern, als die Erkennung von endogenen (wirtseigenen) Liganden, wie z. B. oxydiertem LDL, oxydiertes Phospho-Lipid „apoptierender“ (sterbender) Zellen über das „angeborene“ Rezeptoren-System erkannt wird, und dann eine pro-inflammatorische Immunantwort induziert. Diese Problemstellung ist zurzeit Schwerpunkt intensiver Forschung – auch wegen seines interdisziplinären Charakters – und war Inhalt meiner Studien am Wissenschaftskolleg in Greifswald.

Schlussbemerkung

Das Wissenschaftskolleg Greifswald ermöglichte mir mehrmonatige Pausen vom Be-

gutachtungs-marathon und Lehrunterricht einer deutschen Exzellenz-(Massen)-Universität; in ansprechender Umgebung, mit geselligem Beisammensein, über Fachgrenzen hinweg. Diese ungewöhnliche „Normalität“ (inklusive eines Klavierflügels) bot mir ideale Rahmenbedingungen, um die historischen Wurzeln, das heutige Gerüst und die noch ausreifenden Früchte (Schutz oder Schaden)

des Angeborenen Immunsystems konzeptionell zusammenzufassen. Das Mäzenatentum am Greifswalder Dom könnte noch weitere Schritte wagen; z. B. einen Teil seiner Fellows nach Themenschwerpunkten auswählen und dazu „kleine“ Schulen bilden zur Förderung des regionalen Hochbegabten-Nachwuchses.

Wagner, H., The Immunogenicity of CpG-antigen conjugates, *Adv Drug Deliv. Rev.* (2009) 28:243-7

Wagner, H., The sweetness of the DNA backbone drives Toll-like-receptor 9 *Curr Opin Immunol* (2008) 20:396-40

Wagner, H., Endogenous TLR ligands and auto-immunity, *Adv Immunol* (2006) 91:159-73

Wagner, H. and Bauer, S., All is not Toll: new pathways in DNA recognition *J. Exp. Med.* (2006) 203:265-8

Wagner, H., The Immunobiology of the TLR9 subfamily *Trends Immunol* (2004) 25:381-6

ausgewählte
Veröffentlichungen