

# Das schmutzige Geheimnis

## Immunologische Erkenntnisse beflügeln die Krebsforschung



Foto: ifl

dieser Ermittler ist auf einen einzigen Verdächtigen spezialisiert. Er verbringt sein Leben damit, auf diesen potenziellen Übeltäter zu warten – oft genug vergebens. Dann sind da noch die Herren von der Spurensicherung. Wenn sie einem möglichen Verbrecher begegnen, fertigen sie eine Phantomskizze an. Mit dieser Skizze gehen sie dann unter den Sonderermittlern hausieren. Bis einer von denen sagt: Halt, den Typen kenne ich doch!

Was dann passiert, könnte aus einem Science-Fiction-Film stammen: Der alarmierte Sonderermittler beginnt, sich selbst zu klonen. So entsteht eine Armada von Zwillingen, die zum Ort des Verbrechens ausschwärmen. Krankheitserreger treten nie einzeln, sondern immer in Rudeln auf. Nur dank der Klon-Kämpfer hat der Körper eine Chance, diesen Massenangriff zurückzuschlagen. Forscher sprechen auch von einer „klonalen Expansion“ im Rahmen der adaptiven Immunabwehr: Das Immunsystem erkennt einen Virus oder ein Bakterium und produziert dann ganz gezielt Zellen, die genau diesen Erreger bekämpfen.

Dieser Mechanismus ist schon lange bekannt. Schade ist nur, dass er nicht stimmt. Oder zumindest nicht ganz. Denn er vernachlässigt die Rolle, die ein ganz anderer Teil unserer körpereigenen Abwehr dabei spielt: das angeborene Immunsystem. Angeboren deshalb, weil es gewissermaßen „weiß“, welche Merkmale für Pilze, Viren oder Bakterien spezifisch sind. Dieses Wissen wird seit Hunderttausenden von Jahren mit unseren Genen von Generation zu Generation überliefert. Das adaptive Immunsystem ist dagegen zunächst einmal dumm: Es weiß nicht, wie Krankheitserreger aussehen. Deshalb produziert es die Sonderermittler, die zwar viele verschiedene Antigen-Strukturen erkennen, aber nicht beurteilen können, ob es sich um Freund oder Feind handelt.

### Doppelt genährt hält besser

Was macht nun das angeborene Immunsystem? Ganz einfach – es liefert die entscheidenden Indizien dafür, dass

▲ In Mausexperimenten konnten Bonner Forscher Hautkrebs bereits durch eine Art Impfung erfolgreich bekämpfen.

Judith Kohlmeyer will nun untersuchen, ob sich die Ergebnisse auch auf menschliche Tumoren übertragen lassen.

Impfungen funktionieren nicht immer. Warum, ahnen die Immunologen erst seit kurzem. In Bonn nutzen Ärzte dieses Wissen unter anderem, um neue Therapien gegen Krebs zu entwickeln. Als Dreh- und Angelpunkt dient ihnen ein uralter angeborener Abwehrmechanismus gegen Viren.

Am 14. Mai 1796 führte der englische Landarzt Edward Jenner ein Experiment durch, das ihn berühmt machen sollte. Seine Versuchsperson war eine Stallmagd namens Sarah Nelmes. Diese hatte sich beim Melken mit Kuhpocken angesteckt – seinerzeit war das nicht ungewöhnlich. Jenner durchstach eine der Pusteln auf ihrer Hand und infizierte mit dem Inhalt einen achtjährigen Jungen namens James Phipps. Dadurch wurde Phipps gegen die gefährliche menschliche Pockenerkrankung immun.

Edward Jenners Versuch hat den Kampf gegen Infektionskrankheiten revolutioniert. Doch bis vor 20 Jahren blieben Impfungen zu einem Gutteil Alchemie. Man wusste zwar, dass es bestimmte Bestandteile des Erregers sind, die eine Immunabwehr hervorrufen. Diese Moleküle nennt man Antigene. Ein Impfstoff, der diese Antigene enthält, sollte im Prinzip zu einer guten Immunisierung führen. „So einfach ist es aber leider nicht“, betont Professor Dr. Veit Hornung vom Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie. „Ein effektiver Impfstoff muss immer auch ein wenig Schmutz enthalten, um zu wirken. Das nennen wir das *dirty little secret of immunology*.“

### Das fehlende Puzzlestück

Daher werden den Antigenen Hilfsmittel zugesetzt. „Früher waren das beispielsweise undefinierte Bestandteile von Tuberkulose-Bakterien“, erklärt Hornung. Immunologen sprechen auch von Adjuvantien – ein großes Wort für ein wenig Bakterien-Schmudder. Der Fachbegriff konnte aber nicht verschleiern, dass bis vor zwei Jahrzehnten niemand wusste, was diese Adjuvantien überhaupt tun. Alles was man wusste war: Reine Antigene ohne irgendwelche Hilfsstoffe wirken nicht besonders gut. Inzwischen ist dieses schmutzige Geheimnis weitgehend gelüftet. Veit Hornung und sein Kollege Gunther Hartmann, Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Pharmakologie, konnten wichtige Puzzleteilchen dazu beitragen. Die Ergebnisse in diesem mittlerweile sehr großen Forschungszweig haben inzwischen einen Paradigmenwechsel in der Immunologie eingeleitet. Sie zeigen, dass bislang ein wichtiger Mosaikstein fehlte, um unser Bild vom Immunsystem komplett zu machen.

Im Prinzip ähnelt die körpereigene Abwehr einem Staat mit vielen Milliarden Sonderermittlern. Jeder

Schwerpunktthema:

Gute Viren – Schlechte Viren

der Körper tatsächlich einem Erregerangriff ausgesetzt ist. Es reicht nämlich nicht, dass die körpereigene Spurensicherung die Phantomzeichnung eines Verdächtigen präsentiert. Erst wenn sie zusätzlich noch den dazu passenden Fingerabdruck findet, alarmiert sie den entsprechenden Ermittler und bläst zum Großangriff. Diese Fingerabdrücke sind meist strukturelle Merkmale von Viren oder Bakterien, die in unserem Körper so nicht vorkommen. Sie werden durch das angeborene Immunsystem erkannt und signalisieren, dass tatsächlich Gefahr im Verzug ist. Anders ausgedrückt: Das Immunsystem vergewissert sich stets doppelt, bevor es einen Krieg anzettelt.

Fast 200 Jahre nach der ersten Impfung war es 1989 der Wissenschaftler Charlie Janeway, der diese „Rückversicherung-Strategie“ erstmals postulierte. Seitdem suchen Arbeitsgruppen weltweit nach Rezeptoren des angeborenen Immunsystems, die Krankheitserreger identifizieren können. Mit großem Erfolg: Der riesige 30-Zoll-Bildschirm in Veit Hornungs Büro reicht kaum aus, um die bislang gefundenen Rezeptoren und ihre Signalwege darzustellen. „Wir in Bonn konzentrieren uns auf Sensoren für virales Erbgut“, sagt er und umkreist mit dem Mauscursor die entsprechende Stelle auf dem Monitor.

Dabei hat er zusammen mit Professor Dr. Gunther Hartmann schon reichlich Aufklärungsarbeit leisten können. So haben sie entdeckt, dass ein Sensor namens RIG-I Fremd-RNA erkennen kann – das Erbgut vieler Viren besteht nicht aus DNA, sondern aus RNA. Erst vor einigen Wochen konnten die Bonner zudem zeigen, dass RIG-I augenscheinlich auch auf DNA anspricht. Dazu geht die Zelle einen interessanten Umweg: Sie erstellt aus viraler DNA eine RNA-Kopie, die RIG-I dann identifiziert.

#### [Impfungen gegen AIDS und Krebs](#)

Jede gesunde Körperzelle enthält ebenfalls RNA und DNA, auf die die Immunabwehr natürlich nicht ansprechen soll. Die Bonner Forscher wissen inzwischen jedoch, woran der Körper genetisches Material eines Krankheitserregers erkennt. Beispielsweise verrät sich Viren-Erbgut durch eine fehlende

#### EXKLUSIVER MILLIONENSEGEN

Der Informatiker Professor Dr. Daniel Cremers und der Mediziner Professor Dr. Veit Hornung erhalten den begehrten Nachwuchsförderpreis „ERC Starting Grant“ des europäischen Forschungsrats. Mehr als 2.500 Forscher aus ganz Europa hatten sich beworben; gerade mal 30 ERC Starting Grants gehen nun nach Deutschland. Der ERC fördert mit seinen Grants herausragende Nachwuchswissenschaftler. Einziges Förderkriterium ist die wissenschaftliche Exzellenz des Antragstellers und seines Projekts.

Professor Dr. Daniel Cremers will unter anderem Computern beibringen, dreidimensional zu sehen (siehe auch [forsch 1/09](#)). An seine Arbeitsgruppe fließen in den nächsten fünf Jahren fast zwei Millionen Euro. In seinem Projekt baut Cremers auf Optimierungsverfahren auf, die er mit seinem Team für eine Reihe von Herausforderungen in der Bildverarbeitung entwickelt hat. Die Arbeiten des 38-jährigen Forschers finden weltweit große Beachtung. Seine Algorithmen zur Schätzung von Bewegung aus Videosequenzen oder zur Rekonstruktion dreidimensionaler Objekte aus Fotos gehören zu den leistungstärksten Methoden weltweit.

Über Fördermittel in Höhe von 1,7 Millionen Euro darf sich Professor Dr. Veit Hornung freuen. Das wissenschaftliche Interesse des 33-Jährigen gilt derzeit vor allem dem genannten „angeborenen“ Immunsystem (siehe nebenstehender Beitrag). Dieses erlaubt es Zellen beispielsweise, Erbgut von Viren oder Bakterien zu erkennen und darauf mit einer Immunantwort zu reagieren. Hornung beschäftigt sich in diesem Zusammenhang unter anderem mit einem Protein namens AIM2. Entdeckt wurde es vor gut 10 Jahren – und zwar, weil es in manchen Zellen fehlt: So verfügen bestimmte Hautkrebszellen über kein AIM2. Daher stammt auch der Name: „AIM“ steht für „Absent In Melanoma“, also „abwesend in Hautkrebszellen“.

#### SCHNELLTESTS BEI „NEUER GRIPPE“ WENIG GEEIGNET

Antigen-Schnelltests auf Infektionen mit dem Influenza-Virus sind zum Nachweis der „Neuen Grippe“ anscheinend wenig geeignet. Zu diesem Schluss kommen die Bonner Virologen in einer neuen Studie. Darin untersuchten sie Proben von 144 Patienten, die nachweislich mit dem neuen Erreger infiziert waren. Lediglich in 16 Fällen lieferte der verwendete Schnelltest ein positives Ergebnis – das ist eine Quote von 11 Prozent. Weitaus sicherer seien so genannte PCR-Tests, betonen die Bonner Experten. Diese sind zwar etwa 5-mal so teuer, haben aber eine Sensitivität von nahezu 100 Prozent.

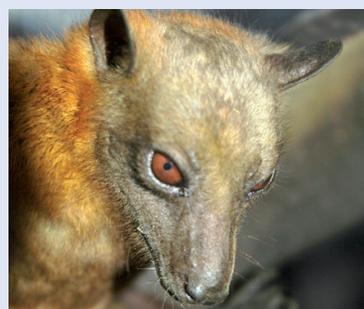


Foto: AG Drexler

◀ Fliegende Virenschleuder: der afrikanische Palmenflughund

#### FLIEGENDE VIRENSCHLEUDERN

Hendra- und Nipahviren (zusammengefasst: Henipaviren) gehören zu den gefährlichsten Krankheitserregern beim Menschen. Bisher waren sie nur in Australien und Asien bekannt, begrenzt auf das Verbreitungsgebiet einer bestimmten Fledermausgattung. Bonner Forscher haben nun aber auch im Kot afrikanischer Palmenflughunde Viren entdeckt, die den asiatischen Henipaviren verwandtschaftlich sehr nahe stehen. „Das ist ein frappierender Befund, wenn man bedenkt, wie weit verbreitet diese Fledermausart in Afrika ist“, meint der Virologe Dr. Jan Felix Drexler. Dazu komme, dass in afrikanischen Großstädten riesige Schwärme lebten und die Einwohner praktisch überall dem Kot ausgesetzt seien. „In der zweitgrößten ghanaischen Stadt Kumasi gibt es nach unserer Studie mindestens 300.000 Flughunde“, sagt Drexler. Noch ist nicht klar, ob das afrikanische Virus auch auf den Menschen übertragen werden kann. „Angesichts der Gefährlichkeit der asiatischen Henipaviren müssen wir nun dringen eine Antwort auf diese Frage finden“, betont der Leiter der Bonner Virologie Professor Dr. Christian Drosten.

Schwerpunktthema:

Gute Viren – Schlechte Viren

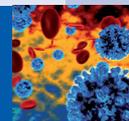


Foto: Johann Saba, Universitätsklinikum Bonn



▲ Auf der Suche nach Sensoren für bakterielles und virales Erbgut: Professor Dr. Veit Hornung

„molekulare Unterschrift“. „Wir können inzwischen künstliche Erbgutschnipsel herstellen, die dem Immunsystem eine Infektion vorgaukeln“, erläutert Professor Hartmann. Diese Schnipsel könnten die althergebrachten Adjuvantien ergänzen und so die Schutzwirkung von Impfungen deutlich verbessern. Vielleicht ermöglichen sie mittelfristig sogar bessere Impfstoffe gegen einen der bedrohlichsten Erreger, mit dem die Welt zu kämpfen hat: das AIDS-Virus.

Professor Dr. Thomas Tüting hat mit Hornungs und Hartmanns Genschnipseln schon gearbeitet. Der 47-jährige Dermatologe arbeitet in einem Fachgebiet, das der Laie nicht unbedingt mit Impfungen assoziiert: Er ist Hautkrebs-Forscher. Kürzlich haben seine Mitarbeiter und er mit einer interessanten Studie Aufsehen erregt: Es war ihnen gelungen, Hauttumoren von Mäusen zu behandeln. Und das so erfolgreich, dass selbst die Metastasen der Tiere komplett verschwanden.

Dazu nutzten die Forscher der Klinik für Dermatologie eine intelligente Mehrfach-Strategie. Die künstlichen Erbgut-Schnipsel made in Bonn spielten darin eine Schlüsselrolle. „Wir haben die Immunabwehr unserer Mäuse mit dem angeblichen Viren-Erbgut gegen Antigene scharf gemacht, die sie normalerweise ignorieren“, erklärt Tüting. Seit Jahren träumen Krebsforscher davon, das Immunsystem gegen Tumoren in Stellung zu bringen. Da unsere Abwehrtruppen aber nicht so ohne weiteres gegen körpereigenes Gewebe Krieg führen (nichts anderes sind Tumoren ja), verliefen entsprechende Versuche jedoch weitgehend erfolglos. Das könnte sich jetzt ändern.

Der gefährliche schwarze Hautkrebs entsteht, wenn sich bestimmte Pigmentzellen – die Melanozyten – unkontrolliert vermehren. Melanozyten

tragen auf ihrer Oberfläche charakteristische Eiweiß-Verbindungen. Die Bonner Forscher haben die Gene für diese Eiweißverbindungen nun in ein Virus gepackt. Dieses Virus haben sie dann zusammen mit den künstlichen Erbgut-Schnipseln Mäusen mit Hautkrebs injiziert. Das Ganze wirkte wie eine Impfung, durch die sie das Immunsystem gegen die entarteten Pigmentzellen in Stellung brachten. „Sowohl die Primärtumoren als auch die Metastasen verschwanden“, freut sich Tüting.

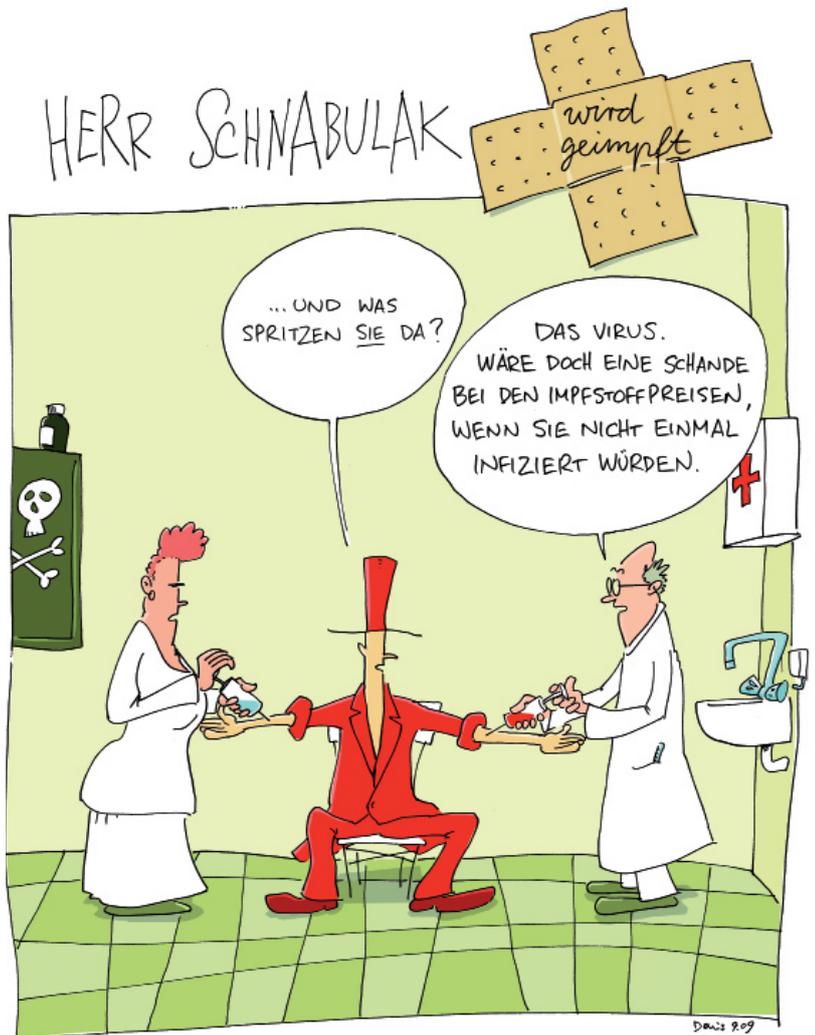
**Neue Bündnisse**

Für den Erfolg waren aber auch noch zwei weitere Zutaten ausschlaggebend: „Zum einen haben wir die Mäuse zuvor mit einem Chemotherapeutikum behandelt“, erklärt Tütings Mitarbeiterin Judith Kohlmeyer. „Außerdem stellen Mäuse normalerweise keine Abwehrzellen her, die körpereigene Strukturen bekämpfen können.

Daher haben wir den Versuchstieren zusätzlich künstlich gezüchtete spezifische Killerzellen injiziert.“

Dass sich Krebsforscher mit Immunologen verbünden, ist ein vergleichsweise neuer Trend. Die Bonner Ergebnisse zeigen, wie erfolgreich eine solche Partnerschaft sein kann. Zwar gelten die Resultate bislang nur für den Tierversuch. „Unsere Versuchsmäuse entwickeln allerdings Melanome, die denen im Menschen sehr stark ähneln“, betont Tüting. „Das lässt uns hoffen, dass sich unsere Mehrfach-Strategie auch für den Menschen eignen könnte.“

Judith Kohlmeyer steckt gerade mitten in den Examensvorbereitungen. Dennoch plant sie schon den nächsten Schritt: Sie möchte testen, ob sich die Kombinations-Therapie auch gegen menschliche Melanomzellen eignet – wenn auch zunächst nur im Reagenzglas. FL/FORSCH



Schwerpunktthema:  
Gute Viren – Schlechte Viren

# (Neue) Grippegefahr

## Einfache Maßnahmen schützen – Krisenplan steht

Die Zeit der kühlen, feuchten Tage hat begonnen – und die Anfälligkeit für Erkrankungen der Atemwege steigt. Zur saisonalen Erkältungs- und Grippewelle kommt in diesem Jahr die „Neue Grippe“ A/H1N1. Bisher sind Erkrankungen bei ansonsten gesunden Menschen in Deutschland eher mild verlaufen. Aber wenn beide Formen zusammentreffen, können die Folgen weitreichend sein. Die Universität als großer Arbeitgeber und mit fast 28.000 Studierenden beobachtet die Entwicklung dieser Viruserkrankung aufmerksam und trifft Vorsorge. *forsch* befragte Dr. Leo Packbier, als Leitender Betriebsarzt für den medizinischen Arbeitsschutz zuständig, und die Leitende Fachkraft für Arbeitssicherheit, Diplomingenieurin Anja Jubelius.

### **Nehmen die Menschen an der Uni die Gefährdung ernst?**

Jubelius: Ja – die Besorgnis ist spürbar. Ich hatte schon im Sommer vor allem aus Bereichen mit viel Publikumskontakt Anfragen.

Dr. Packbier: Generell besteht derzeit kein Grund zur Panik. A/H1N1 ist jedoch ein in seiner Ausbreitung sehr aggressiver Virus. Deshalb muss noch deutlicher bewusst werden, wie verwundbar unsere heutige Zivilisation mit vielfachen Abhängigkeiten ist. Das sehen wir schon bei Streiks einzelner Branchen – stellen Sie sich das Ganze einmal flächendeckend vor, wenn überall Mitarbeiter durch Krankheit ausfallen würden.

### **Was tut die Universität, um ihre Angehörigen zu sensibilisieren?**

Jubelius: Wir haben den großen Vorteil, den Betriebsärztlichen Dienst und renommierte Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät unter einem Dach zu haben, die die Entwicklung sehr aufmerksam verfolgen. Ein Krisenplan steht, auf der Uni-Homepage sind Sonderseiten mit aktuellen Informationen und Links eingerichtet. Wir haben an Gebäude- und Hörsaaleingängen sowie in den sanitären Einrichtungen plakatiert, ein Rundschreiben und Informationsflyer an alle Mitarbeiter verschickt.

### **Was sind konkrete Maßnahmen?**

Jubelius: Auf Anforderung geben wir Desinfektionsmittel zur Reinigung der Hände aus – denn längst nicht alle Kollegen mit vielen Publikumskontakten haben Waschbecken am Arbeitsplatz. In unserem Pandemieplan sind weitere Rundschreiben vorbereitet und können bei Bedarf kurzfristig versendet werden; sie informieren

über die Ausgabe und Anwendung von Atemschutzmasken und welche Vorsichtsmaßnahmen zu treffen sind, bevor ein experimenteller Bereich vorübergehend ganz geschlossen werden muss.

Außerdem haben wir alle Einrichtungen aufgerufen, die Folgen einer Einschränkung ihres Betriebes und im „worst case“ einer Stilllegung zu bedenken: Wie viele und welche Personen würden zur Aufrechterhaltung gebraucht, welche Maßnahmen und Materialien wie Atemschutzmasken wären nötig? Nicht völlig ausfallen dürfen solche Bereiche, die besondere Sachwerte betreffen, Versuche, die man nicht einfach abschalten kann, die Auswirkungen auf die Umwelt haben oder auch die Versorgung von Tieren auf Versuchsgütern. Andere Teams würden auf Kernbetrieb reduzieren oder das Wichtigste über die modernen Kommunikationswege von zu Hause aus erledigen.

**Der Betriebsärztliche Dienst bietet schon seit vielen Jahren kostenlose Gripeschutzimpfungen für Mitarbeiter an. Wer bisher zögerlich war, hat es sich in diesem Jahr vielleicht noch mal überlegt?**

Dr. Packbier: Ja, tatsächlich. Wir haben in diesem Jahr wegen des erhöhten Risikos durch die Neue Grippe unsere Schutzimpfung gegen die saisonale Grippe mit einer besonderen Plakataktion beworben und uns auf erhöhten Andrang eingestellt.

### **Wo liegen konkret Ansteckungsgefahren?**

Jubelius: Überall, wo Menschen eng zusammen sind. Viele Kollegen kommen mit öffentlichen Verkehrsmitteln oder Fahrgemeinschaften

in die Uni, teilen Büros, Labors und Werkstätten. In den Bibliotheken, Verwaltungs- und Beratungsdienststellen herrscht reger Publikumsverkehr. Studierende sitzen in Hörsälen und Seminarräumen dicht nebeneinander. Da ist die Tröpfcheninfektion aus den Atemwegen durchaus ein Thema. Aber auch Oberflächen – zum Beispiel Haltegriffe in Bus und Bahn, Türgriffe oder Arbeitsgeräte – sind mögliche Übertragungsherde.

### **Was sind die Symptome der „Neuen Grippe“?**

Dr. Packbier: Dass sie sehr plötzlich auftreten. Man kann am Vormittag noch ganz normal gearbeitet haben und fühlt sich nachmittags sehr krank: Gliederschmerzen, Husten, Atemnot, vor allem Fieber über 38 Grad sind Alarmzeichen. Dann aber nicht ins Uniklinikum gehen – das ist definitiv schweren Fällen vorbehalten –, sondern sofort zum Hausarzt.

### **Wie kann man vorbeugen?**

Dr. Packbier: Wenn man elementare Hygieneregeln beachtet, mindert man das eigene Risiko und schützt gleichzeitig andere. Es klingt banal, aber ganz wichtig ist häufiges, gründliches Händewaschen. Niesen oder Husten nicht in die Hände, sondern in die Armbeuge, Papiertaschentücher verwenden und sofort entsorgen. Abstand halten – und niemanden anhusten oder -niesen. Beschäftigte in besonders gefährdeten Bereichen, zum Beispiel im Gesundheitswesen, sollten sich gegen die „Neue Grippe“ impfen lassen. Eine entsprechende Impfaktion wurde für die Beschäftigten des Universitätsklinikums bereits angeboten.

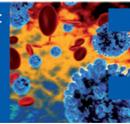
Das Heimtückische ist, dass Betroffene die „Neue Grippe“ schon dann übertragen können, wenn sie selbst noch gar keine Symptome spüren. Eine Vermeidung unnötiger körperlicher Nähe, also „Abstand halten“, ist deshalb unbedingt zu empfehlen. Sollte es zu einer heißen Phase der Pandemie kommen, würde man sich wohl auch an Atemschutzmasken gewöhnen müssen.

UK/FORSCH Photo: uk

► [www.grippe.uni-bonn.de](http://www.grippe.uni-bonn.de)

Schwerpunktthema:

Gute Viren – Schlechte Viren



► Schon einfache Maßnahmen wie häufiges, gründliches Händewaschen verringern das Risiko.

