

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

# Immunologie

## Im Kern der Medizin

	<b>Impressum</b>
<b>Herausgeber</b>	Else Kröner-Fresenius-Stiftung
<b>Verantwortlich für den Inhalt</b>	PD Dr. Susanne Schultz-Hector, Mitglied des Vorstands (V.i.S.d.P.)
<b>Redaktionsleitung</b>	Christiane Löll
<b>Übersetzung</b>	Mary Louise Grossman
<b>Art Direktion</b>	Angelika Schwarz
<b>Bildredaktion</b>	Maja Metz
<b>Verlag</b>	TEMPUS CORPORATE GmbH – Ein Unternehmen des ZEIT Verlags
Büro Berlin	Askanischer Platz 3, 10963 Berlin
Büro Hamburg	Buceriusstraße, Eingang Speersort 1, 20095 Hamburg
<b>Projektleitung</b>	Dr. Regine Brandtner
<b>Herstellung</b>	Torsten Bastian (verantw.), Dirk Schmoll
<b>Druck</b>	G. Peschke Druckerei GmbH, Schatzbogen 35, 81829 München
<b>Kontakt</b>	Else Kröner-Fresenius-Stiftung Postfach 1852, 61288 Bad Homburg v.d.H. Telefon: +49 6172 8975-0, Telefax: +49 6172 8975-15 kontakt@ekfs.de, www.ekfs.de
<b>Foto/Illustration</b>	S. 4: David Payr, S. 7: contrasto/laif, S. 9: Klaus Eppeler/Fotolia.com, S. 11: Heinrich Voelkel/Ostkreuz, S. 12: Manfred P. Kage/OKAPIA, S. 15: Wolfgang Volz/laif, Nele Martensen/laif, S. 17: NAS/David M. Phillips/OKAPIA, S. 19: Athénais/ISM/OKAPIA, S. 20: Sovereign/ISM/OKAPIA, S. 6, 24-25: skizzomat/Marie Luise Emmermann für die EKFS
<b>Literatur</b>	www.nobelprize.org, »So gewinnt man den Nobelpreis – Das Geheimnis guter Wissenschaft«, Peter Doherty, Spektrum Akademischer Verlag, 2007; »Janeway Immunologie«, Spektrum Akademischer Verlag, 7. Auflage, 2009

## Liebe Leser, liebe Freunde und Partner der Else Kröner-Fresenius-Stiftung,

jahrhundertlang stellten Infektionskrankheiten die größte natürliche Gefährdung für die Gesundheit des Menschen dar. Heute gelten einige dieser Krankheiten dank weltweiter Impfprogramme als besiegt – Immunologen haben dabei einen entscheidenden Beitrag geleistet.

Doch immunologische Forschung bedeutet noch viel mehr als die Bekämpfung von Infektionskrankheiten.

Sie stellt Fragen wie:

Wie erkennt das Immunsystem eigentlich, was schädlich für uns Menschen ist? Wie unterscheidet der Körper zwischen »selbst«, also körpereigen, und »fremd«?

Wie kann es passieren, dass »selbst« als »fremd« attackiert wird – sich die Abwehr also gegen körpereigene Stoffe richtet? Was bremst und beendet die Entzündungsreaktionen, die durch Zellen und Botenstoffe des Immunsystems ausgelöst werden?

Und was führt schließlich zu chronischen Entzündungen?

Die Immunologie spielt für fast alle Fächer der Medizin eine Rolle, und ihre Erforschung erfordert einen besonders engen Brückenschlag zwischen Experiment und Klinik. Die Fachdisziplin ist derzeit eine der spannendsten und aussichtsreichsten Forschungsgebiete in der Medizin.

Mit diesem Heft wollen wir versuchen, etwas von unserer Faszination für die Immunologie weiterzugeben.

Den Klinikern und Wissenschaftlern, die uns mit Ihrem Expertenwissen unterstützt haben, danken wir ganz herzlich.



PD Dr. Susanne Schultz-Hector  
Mitglied des Vorstands  
Else Kröner-Fresenius-Stiftung

## Inhalt

2	Impressum
3	Editorial
4	Den Genen auf der Spur
6	Von Mäusen, Killerzellen und der Liebe zur Musik
11	Else Kröner Fresenius Award
12	Allgegenwärtige Immunologie
20	Wenn das Immunsystem auf die falsche Bahn gerät
23	Glossar
24	Grafik: Unser Immunsystem

## Autoimmunerkrankungen

# Den Genen auf der Spur

**Die frühe Kindheit von Milan<sup>1</sup> war eine einzige, lange Leidensgeschichte. Immungenetiker entdeckten nun deren Ursache – einen bislang unbekanntem Gendefekt. Nun gibt es Hoffnung, dem Jungen nachhaltig helfen zu können.**

Harnwegsinfekte, Lungen- und Mittelohrentzündungen: Milan wurde im Jahr 2000 geboren und hat früh erfahren, was es heißt, krank zu sein. Seit seinem sechsten Lebensmonat schlägt er sich mit den unterschiedlichsten Leiden herum – und seine Familie mit ihm. Im Alter von 15 Monaten stellten Ärzte bei ihm Probleme mit den Nieren fest, dann kamen eine vergrößerte Milz und Leber sowie Lymphknotenschwellungen dazu. Keiner konnte genau sagen, warum. Um seinen Körper vor Infekten zu schützen, begannen die Ärzte mit einer regelmäßigen Antikörper-Ersatztherapie. Als der Junge etwa sechs Jahre alt war, einigten sich die Mediziner darauf, dass wohl ein Fehler bestimmter Immunzellen der Grund für die Krankheit sei. Diese werden im Knochenmark gebildet. »Es kamen Überlegungen auf, ob eine Knochenmarkstransplantation zwecks Ersatz des Immunsystems denkbar wäre«, sagt die Kinderimmunologin Professor Elisabeth Förster-Waldl, die Milan seit Jahren in Wien betreut. Dabei wird das Knochenmark des Patienten zunächst mit Medikamenten oder Strahlen zerstört, anschließend erhalten die Patienten gesunde Immunzellen von Spendern. Aber die Ärzte entschieden sich doch dagegen, weil sie sich zu diesem Zeitpunkt noch nicht sicher sein konnten, ob eine Knochenmarkstransplantation dem Jungen wirklich helfen würde.

## Die Beschwerden rissen nicht ab

Doch Milans Lage verschlechterte sich: Unerwartet schlossen sich Gefäße in den Lungen durch Blutgerinnsel und die Herzklappen entzündeten sich. Im Blut des Patienten fanden



Regelmäßig kommt Milan mit seinen Eltern zur Untersuchung nach Wien

die Ärzte Antikörper, die sich gegen körpereigene Stoffe richten. Im Alter von acht Jahren erhielt der Junge daher zusätzlich Medikamente, um die »überschießende« Immunreaktion zu unterdrücken. »Das ist eigentlich ein therapeutisches Dilemma: Denn durch diese Mittel wird die Abwehr des Patienten gegen Infekte wieder geschwächt«, sagt der Mediziner Kaan Boztug. Im Jahr 2011 war er nach Wien gekommen, um eine Immungenetik-Forscherguppe aufzubauen. Daraus ergaben sich neue Wege zur Diagnose. Milan war einer der ersten Patienten, dessen Erbgut die Forscher mit modernsten Technologien genauer unter die Lupe nahmen. Mit Erfolg.

## Die Lösung lag in den Genen

Ein Gen schien ein möglicher Kandidat für die Krankheit zu sein. Auf dessen Spur fanden die Forscher endlich die Ursache der Erkrankung: Dem Kind fehlt das Eiweiß PRKCD. Aus der Literatur war bereits bekannt, dass Mäuse ohne das *Prkcd*-Gen ähnliche Symptome wie der Junge zeigten. »Damit hatten wir die zugehörige Krankheit beim Menschen gefunden – einen bis dahin unbekanntem Immundefekt«, sagt Boztug. »Nun bietet sich wirklich eine Knochenmarkstransplantation an, weil bewiesen ist, dass eine Störung im blutbildenden System vorliegt.« Die Ärzte könnten auch eine Gentherapie versuchen. Dabei werden dem Patienten Zellen entnommen, das defekte Gen durch ein gesundes ersetzt und die Zellen zurück an den Patienten gegeben. »Doch dieses Verfahren ist mit Risiken verbunden«, sagt Boztug. Eine andere Strategie wäre, spezifische Antikörper einzusetzen, die aus der Rheumatologie bekannt sind.

Doch vorerst machen die Ärzte mit der bewährten Strategie weiter. Milan geht es mit seinem Medikamenten-Cocktail gut. Er spielt Tischtennis im Verein und hat trotz seiner Erkrankung kein Jahr in der Schule verpasst. Aber für alle Beteiligten ist nun klarer, was zu tun ist, sollte sich die Krankheit wieder verschlechtern. Die Forschung geht unterdessen weiter: Gibt es andere Patienten mit vergleichbaren Autoimmunerkrankungen, die ebenfalls Veränderungen in diesem Gen tragen? Und lassen sich mit Genanalysen noch mehr Hintergründe von solchen Leiden finden? Boztug ist optimistisch.



Der Mediziner **PD DR. KAAN BOZTUG** (Jahrgang 1977) ist ehemaliger Stipendiat der Else Kröner-Fresenius-Stiftung. Boztug wurde in Eregli (Türkei) geboren und wuchs in Deutschland auf. Im Jahr 2011 kam er von Hannover nach Wien. Zum einen leitet er eine Forschungsgruppe zur Immungenetik am CeMM Research Center for Molecular Medicine der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Zum anderen arbeitet er als Arzt an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. Ein Team um Boztug deckte zuletzt die molekularen Grundlagen eines bis dahin unbekanntem Immundefekts beim Menschen auf.

Die Ergebnisse wurden 2013 im Fachjournal »Blood« veröffentlicht (»B cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C delta«).

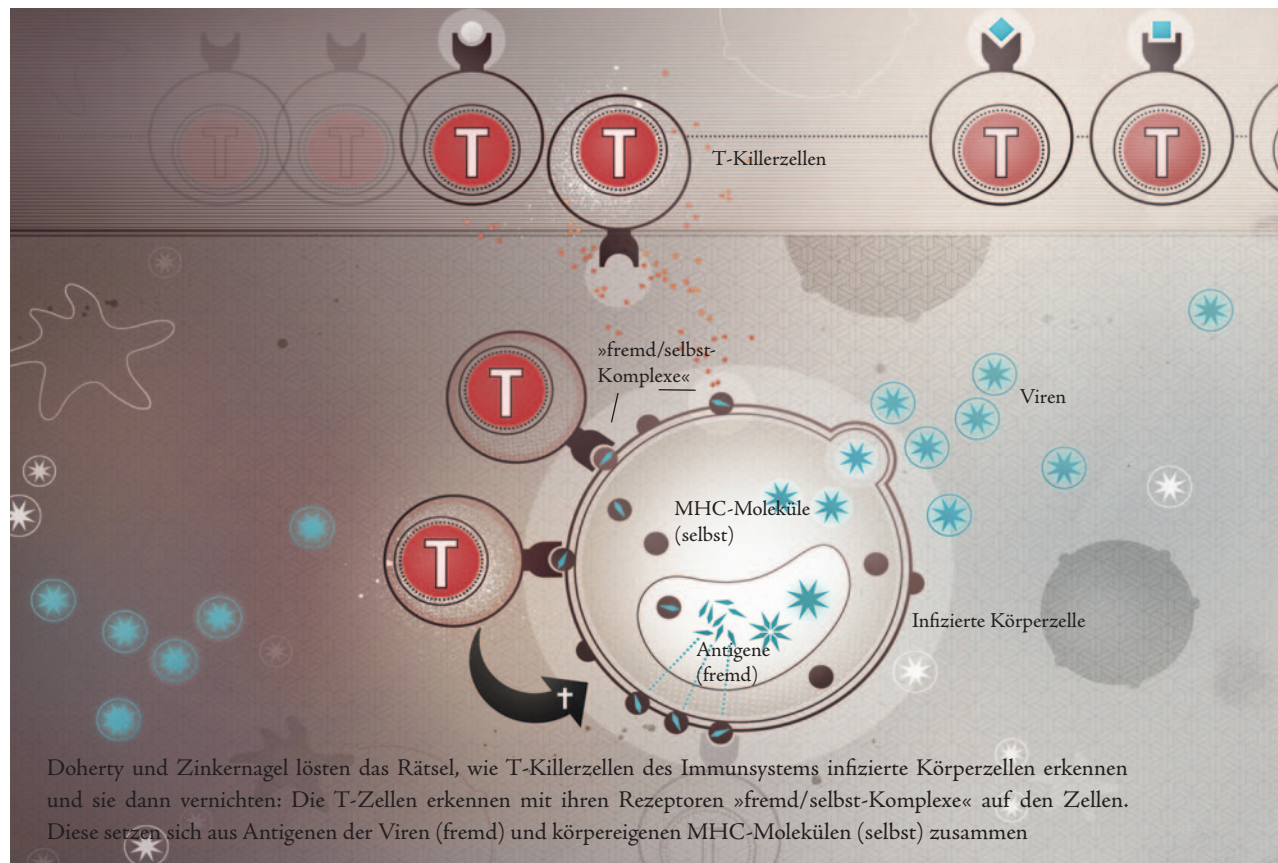
<sup>1</sup>Name geändert

Immunologieforschung, die zum Nobelpreis führte

# Von Mäusen, Killerzellen und der Liebe zur Musik

Für bahnbrechende Erkenntnisse in der Immunologie wurden schon zahlreiche Nobelpreise vergeben. Im Jahr 1996 teilten sich die Professoren Peter Doherty und Rolf Zinkernagel die Auszeichnung für die Entdeckung der »Spezifität der zellulären Immunabwehr«. In kurzer Zeit hatten ihre Experimente zu überraschenden Ergebnissen geführt. Eine zufällige Begegnung und ein gemeinsamer Musikgeschmack trugen zum Erfolg bei.

## DIE ZELLULÄRE IMMUNABWEHR



»Unsere Aufregung kannte keine Grenzen«, erinnert sich Peter Doherty an die Stimmung im Labor in den Jahren 1973 bis 1975. Zusammen mit Rolf Zinkernagel forschte er an der John Curtin School of Medical Research in Canberra (Australien). Dabei hatten die beiden Postdocs Zusammenhänge in der Immunologie entdeckt, mit denen sie nicht gerechnet hätten. »Wir untersuchten dieses wie vom Himmel gefallene Phänomen an allen Mausstämmen, derer wir habhaft werden konnten«, schreibt Doherty in seinem Buch »So gewinnt man den Nobelpreis – Das Geheimnis guter Wissenschaft«.

Anfang der 1970er Jahre galt als sicher, dass das menschliche Abwehrsystem mit weißen Blutkörperchen und Antikörpern gegen Krankheitserreger kämpft: B-Lymphozyten stellen diese Antikörper her. Und über T-Lymphozyten (auch T-Zellen) war bekannt, dass sie körperfremde Zellen oder Gewebe angreifen. Sie erkennen bestimmte Merkmale auf der Oberfläche von Zellen, von denen jeder Mensch ein individuelles Muster besitzt, und unterscheiden so zwischen »Freund« und »Feind«. Dadurch können Spenderorgane nach einer Transplantation vom Körper des Empfängers »abgestoßen« werden – Mediziner unterdrücken das Immunsystem in der Regel mit entsprechenden Medikamenten. Wissenschaftler taufte diese Merkmale MHC (major histocompatibility complex) oder Transplantationsantigene.

### Der Zufall half nach

Bekannt war zudem, dass T-Lymphozyten Körperzellen abtöten können, die mit Viren infiziert sind. Unklar blieb aber: Wie konnten diese T-Killerzellen zwischen →



**PETER C. DOHERTY** (Bild oben) wurde 1940 in Brisbane (Australien) geboren. Viele Jahre schon teilt er seine Zeit zwischen der University Of Melbourne Medical School (Australien) und dem St. Jude Children's Research Hospital in Memphis (Tennessee, USA).

**ROLF M. ZINKERNAGEL** (Bild unten) kam 1944 in Basel zur Welt. Stationen seiner Forscherkarriere waren unter anderem das Scripps Research Institute (La Jolla, Kalifornien, USA) und das Institut für experimentelle Immunologie am Universitäts-Spital Zürich (Schweiz).

kranken und gesunden Zellen unterscheiden? Und welche Rolle spielten die Transplantationsantigene wirklich? Bei der Lösung dieser Rätsel half der Zufall nach. Der Australier Doherty hatte an der Universität von Queensland Tiermedizin studiert und sich im schottischen Edinburgh mit Nervenerkrankungen beschäftigt. 1971 kehrte er zurück nach Australien und forschte in Canberra an Mäusen, die an einer viralen Hirnhautentzündung (LCMV) erkrankt waren. Der Schweizer Zinkernagel traf 1973 in Canberra ein, um mit dem Kollegen Bob Blanden Forschungen zu bakterieller Immunität zu betreiben. »Aber da es für ihn in Bobs Labor keinen Platz gab, teilte er sich schließlich eines mit mir«, schreibt Doherty. »Hinzu kam, dass Rolf meistens ziemlich viel Lärm macht und Opern liebt, die so gar nicht Bobs Musikgeschmack entsprechen. [...] Da ich ebenfalls Oper und klassische Musik liebe, kamen (und kommen) wir gut miteinander zurecht, auch wenn wir wissenschaftlich nicht immer einer Meinung sind.« Die beiden späteren Freunde hatten auch eine ähnliche Art von Humor, wie Zinkernagel einmal in einem Interview sagte.

#### Das Erkennen von »fremd« und »selbst«

Der Arzt Zinkernagel hatte eigentlich in Basel mit einer Weiterbildung zum Chirurgen begonnen, sich dann aber anders entschlossen. Er bewarb sich für einen Kurs in experimenteller Medizin an der Universität in Zürich und befasste sich in Lausanne schließlich mit Immunologie. Nach Australien brachte er Erfahrungen mit einem Labortest mit. Dieser CTL-Test maß im Reagenzglas die Fähigkeit von T-Lymphozyten, »abnorme« Zellen zu töten. Doherty und

Zinkernagel beschlossen, gemeinsame Sache zu machen: Sie entnahmen Dohertys Mäusen, die an der Hirnhautentzündung LCMV erkrankt waren, Nervenwasser und untersuchten die darin enthaltenen Entzündungszellen. Es stellte sich heraus, dass es sich um »T-Killerzellen« handelte. Sie waren offenbar ins Gehirn der Tiere gewandert, um dort mit LCMV infizierte Zellen auszusortieren. Mittels des CTL-Tests konnten die Forscher zeigen, dass diese T-Zellen auch krankes Gewebe im Reagenzglas vernichten konnten. Forscher in den USA hatten unterdessen folgende Ergebnisse veröffentlicht: Immun-Gene aus dem sogenannten

»Unsere  
Aufregung  
kannte  
keine  
Grenzen.«

Peter Doherty

H-2-Genkomplex (MHC bei Mäusen) könnten auch an einer Anfälligkeit für Infektionen beteiligt sein. »Wir beschlossen, dieser Idee mit unserem CTL-Test nachzugehen, und trieben ein paar Mausstämme mit unterschiedlichen H2 auf, die für Untersuchungen zur Transplantatabstoßung verwendet wurden«, schreibt Doherty. Das Team entnahm erneut Immunzellen von Mäusen mit Hirnhautentzündung. Die Forscher erwarteten, dass die T-Killerzellen sich in ihrer Fähigkeit unterscheiden würden, mit LCMV infizierte Zellen der verschiedenen Mäusestämme zu töten.

#### Überraschende Erkenntnis

An dieser Stelle wurden Zinkernagel und Doherty gründlich überrascht: Die betreffenden T-Lymphozyten konnten keine infizierten Zellen vernichten, die nicht die gleichen H-2-Gene teilten. Daraufhin folgten Studien mit verschiedenen Mäusestämmen. Diese waren von dem Forscher George Snell und anderen gezüchtet worden, um die Abstoßung von Transplantaten und Organen zu untersuchen. Es zeigte sich: Jene T-Killerzellen, die speziell mit LCMV infizierte Zellen bekämpften, richteten sich auch gegen die MHC-Moleküle. Zuvor hatte niemand verstanden, warum diese Transplantationsantigene überhaupt existierten. Die beiden Forscher stellten ihre Theorie vom »veränderten Selbst« auf: Wenn Viren Körperzellen befallen, binden sich Teile der Erreger an die körpereigenen MHC-Antigene und bilden mit ihnen Komplexe aus »fremd« und »selbst«. Zu dieser Zeit gab es noch kein Wissen über Struktur und Gensequenz der MHC-Moleküle. Zudem blieb die →



#### MÄUSEZUCHT

Das Wissen über die Transplantationsantigene bei Mäusen stammt bereits aus den 1930er Jahren. Im Jahr 1980 ging ein Teil des Medizin-Nobelpreises an George Snell, der sich damals beispielsweise mit Immunität gegen Krebs befasste und Tumoren in Mäuse verpflanzte.

Snell arbeitete dabei mit Tieren, die auf die US-Hobbyzüchterin Abbie Lathrop zurückgingen. Sie hatte im Jahr 1900 mit der Mäusezucht begonnen. »Was hätte sie wohl gedacht, wenn sie gewusst hätte, dass sie gewissermaßen die Begründerin eines riesigen Projekts der medizinischen Forschung und zur Bekämpfung von Krankheiten war?«, fragt sich Doherty in seinem Buch.

Doch immer wieder müssen Immunologen sich nach Experimenten mit Mäusen fragen: Trifft dies auch für den Menschen zu? Im Fall seiner Forschung mit Doherty, sagt Zinkernagel, konnten die Ergebnisse voll auf den Menschen übertragen werden.

Natur der Rezeptoren auf den T-Zellen rätselhaft, die sich mit den »fremd/selbst-Komplexen« verbinden. Doherty und Zinkernagel waren der Überzeugung: T-Zellen besitzen jeweils einen einzelnen »klonotypischen« Typ an T-Zell-Rezeptoren. So erklärten sie die Rolle der Transplantationsantigene bei Abstoßungsreaktionen, Geneffekten der Immunantwort und der Selbstüberwachung des Körpers.

#### Weitere Beweise folgten

Dies waren komplett neue Erkenntnisse, die den Bereich der Immunologie auf den Kopf stellten. Die Interaktion zwischen den T-Zell-Rezeptoren und den MHC-Molekü-

len dient in erster Linie der Selbstüberwachung des Körpers – und nicht der Abwehr von fremden Geweben. Die Ergebnisse sind heute auch von Bedeutung für Impfstrategien oder Autoimmunkrankheiten. Dennoch vergingen mehr als zwanzig Jahre bis zur Vergabe des Nobelpreises. In einem Interview mit [Nobelprize.org](http://Nobelprize.org) erzählte Zinkernagel, dass die Arbeiten innerhalb weniger Jahre wiederholt und bestätigt wurden. Stockholm habe aber vielleicht auf eine »molekulare Erklärung« gewartet. Diese folgte in den Achtzigern und Neunzigern. Mithilfe moderner Bildgebung wurde gezeigt, wie die T-Zell-Rezeptoren mit den Virusbruchstücken und den MHC-Molekülen Kristalle bilden. Erste Vorzeichen für den Nobelpreis gab es 1995: Zinkernagel und Doherty teilten sich den »Albert Lasker Basic Medical Research Award« mit drei weiteren Wissenschaftlern.

#### Wiedersehen in Stockholm

Am 7. Oktober 1996 schließlich erhielten sie den Anruf des Nobelpreis-Komitees. Doherty lebte damals in Memphis in den USA, Zinkernagel in Zürich. Bereits seit 1975 arbeiteten sie nicht mehr gemeinsam in einem Labor. Im Dezember trafen sich die beiden in Stockholm zur Verleihung wieder, und Zinkernagel hielt eine inspirierende Ansprache beim Festbankett: »Warum sind wir beide in Stockholm? Ich denke, weil Peter und ich als 30-jährige Postdocs keine festgezurrtten Ideen über Immunologiemechanismen hatten und keinen Respekt vor Dogmen.« Aber einige Momente später fügte er hinzu: »Peter, seien wir ehrlich: Wir hatten sehr viel Glück!«

»Peter, seien wir ehrlich: Wir hatten sehr viel Glück!«

Rolf Zinkernagel

## Else Kröner Fresenius Award 2013



Die Jury mit Vertretern der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS): Takashi Saito, Narinder Mehra, Hans-Peter Schuster/EKFS, Linda Miller, Susanne Schultz-Hector/EKFS (oben, von links); Bengt Samuelsson, Stefan Kaufmann, Sebastian Amigorena, Anne Kelso, Peter Beverley (unten, von links).

Was die Immunologie für die Jurymitglieder bedeutet und welche Hoffnung sie in den Award setzen, können Sie sich im Internet unter [www.ekfs.de](http://www.ekfs.de) anschauen.

Zum Gedenken an den 25. Todestag von Else Kröner wird die Else Kröner-Fresenius-Stiftung weltweit wegweisende Erkenntnisse auf dem Gebiet der medizinischen Immunologie auszeichnen und dem Preisträger/den Preisträgern zukünftige Forschungsarbeiten ermöglichen.

**Das Preisgeld** – Der/die Preisträger selbst erhält/erhalten 500.000 Euro. Für die Förderung zukünftiger Forschungsarbeiten werden 3.500.000 Euro zur Verfügung gestellt.

**Die Kandidaten** – Aktiv tätige Forscher, die in der medizinischen Immunologie wegweisende Erkenntnisse erzielt haben. Sie müssen in der Lage sein, die geplante Forschungsarbeit innerhalb der nächsten drei bis fünf Jahre abzuschließen.

**Nominierung der Kandidaten** – Die Kandidaten wurden von Mitgliedsgesellschaften der International Union of Immunological Societies (IUIS) vorgeschlagen. Eigennominierungen wurden mit mindestens zwei Empfehlungsschreiben von international führenden Immunologie-Forschern eingereicht (aus mindestens zwei Ländern).

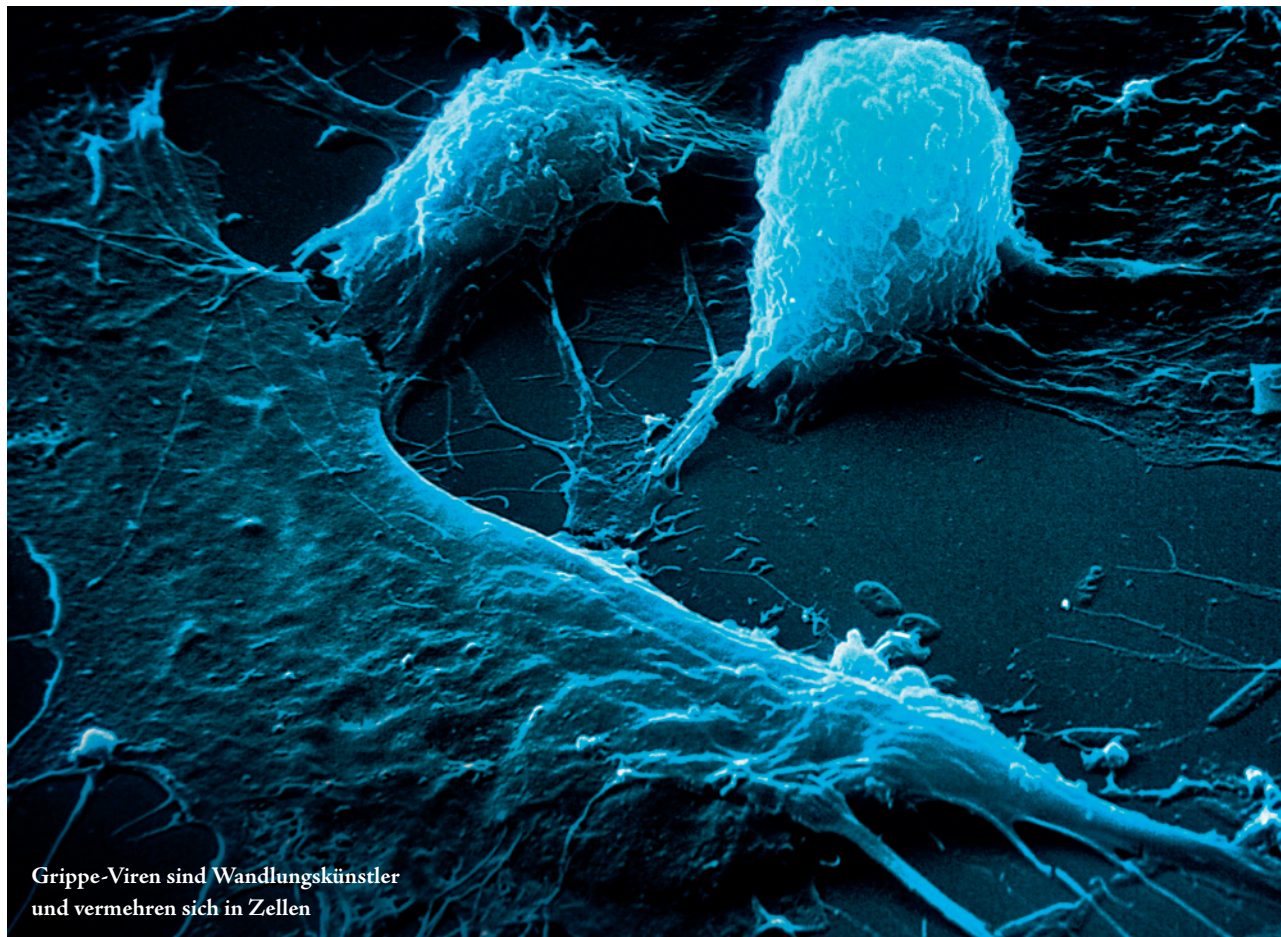
Die Preisverleihung findet am 5. Juni 2013 statt.

Weitere Einzelheiten finden Sie unter [www.ekfs.de](http://www.ekfs.de) [www.iuis-online.org](http://www.iuis-online.org)

Infektabwehr, Impfstrategien, Tumormimmunologie, Transplantationen

# Allgegenwärtige Immunologie

Solange unser Immunsystem tut, was es soll, denken wir nicht darüber nach. Erst wenn wir mit einer Grippe im Bett liegen oder an einer anderen Infektion erkranken, beginnen wir zu ahnen, wie lebenswichtig es ist. Seine Komplexität ist längst noch nicht ganz erfasst – doch täglich entdecken Immunologen neue Details jener Zellen und Botenstoffe, die über unsere Gesundheit entscheiden. Porträt eines geheimnisvollen Systems in vier Akten.



Grippe-Viren sind Wandlungskünstler und vermehren sich in Zellen

## 1 | Infektabwehr

Jeden Tag kommen Menschen mit einer riesigen Zahl kleinster Organismen in Berührung. Krankheitserreger passieren unseren Verdauungstrakt, Erkältungsviren umschwirren uns, gelangen über die Atemwege in den Körper. Die Aufgabe unseres Immunsystems ist es, den Kampf gegen solche schädlichen Erreger aufzunehmen und sie unschädlich zu machen; es besteht aus Milliarden von Zellen, Antikörpern und anderen Molekülen.

Wie vielen infektiösen Organismen wir am Tag begegnen, kann niemand sagen. Auch gibt es keine Grenzwerte, wie viele Keime unser Immunsystem insgesamt verkraften kann. So müssen wir uns mit Annäherungen behelfen. Am ehesten bekannt ist (vor allem bei meldepflichtigen Krankheiten) die Zahl der Erkrankten und der Patienten, die eine Infektion bereits durchgemacht und daher Antikörper im Blut haben.

### Linien der Verteidigung

Immunologen unterscheiden zwei Teile der Körperabwehr, die ineinandergreifen: das angeborene (unspezifische) Immunsystem und das erworbene (adaptive) Immunsystem. Tauchen fremde Bakterien im Körper auf, die unser Immunsystem nicht kennt, reagiert es schnell und auf eine unspezifische Weise. Es wendet sich gegen allgemeine Merkmale von Krankheitserregern; erkannt werden diese Merkmale von Andockstellen, die auf den Zellen in den Schleimhäuten sitzen. Darauf wird folgende Reaktion ausgelöst: Immunzellen heften sich Stoffe der Fremdlinge an ihre Oberfläche und zeigen diese Antigene im Körper herum. In den Lymphknoten warten weiße Blutkörperchen wie die T- und B-Lymphozyten darauf, einen ge-

zielten Angriff gegen die unerwünschten Eindringlinge zu starten – unter anderem mit Antikörpern, die eigens hergestellt werden.

In der Regel vergehen einige Tage, bis unser Immunsystem sich angepasst hat, um einen bis dahin unbekanntem Erreger richtig in Schach zu halten. In den Wochen danach bildet sich das immunologische Gedächtnis: Unser Immunsystem speichert die Informationen ab, um beim nächsten Eindringen des Erregers schneller zuschlagen zu können. So produziert unser Körper einen Schutz vor Krankheiten; ein Mechanismus, der auch bei Impfungen genutzt wird.

### Die Tricks der Erreger

Warum halten wir den Erkältungsviren im Winter zunächst tapfer stand, um dann schließlich doch eine Schnupfennase zu bekommen? Das lässt sich auf mehrfache Weise erklären: Zum einen gibt es zu Beginn des Winters wenig Erkrankte. Dann steckt der eine den anderen an, und schließlich sind viele krank. So nimmt die Wahrscheinlichkeit, einem unserem Immunsystem unbekanntem Virus zu begegnen, rapide zu.

Doch auch individuelle Vorgänge machen den Einzelnen an einem bestimmten Tag angreifbar. Kälte allein reicht nicht aus, wie der Begriff Erkältung nahelegt; dieser vage Zusammenhang ist eher früheren Versuchen der Menschen geschuldet, sich die Ursachen für Krankheiten zu erklären. Bis heute ist zum Beispiel bei Lungenentzündungen unklar, warum verschiedene Patienten mit ein und demselben Erreger unterschiedlich schwere Entzündungszeichen entwickeln. Dazu kommt, dass es Keimen immer wieder gelingt, das Immunsystem auszutricksen. So umgehen manche Erkältungsviren ganz einfach die Abwehr in den Atemwegen. HI-Viren wiederum schalten bestimmte T-Lymphozyten aus und verursachen so die Immunschwäche Aids. Solche Erreger geben den Immunologen bis heute Rätsel auf. →

## 2 | Impfstrategien

Impfungen provozieren unser Immunsystem, Antikörper gegen bestimmte Krankheiten zu bilden und ihn so davor zu schützen. Eine der wohl erfolgreichsten Impfkampagnen war jene gegen Polio: »Schluckimpfung ist süß – Kinderlähmung ist grausam« lautete einst der Slogan einer Kampagne gegen die infektiöse Nervenerkrankung. Tropfen mit lebenden, aber abgeschwächten Polio-Viren wurden auf ein Stück Zucker geträufelt, das Kinder und Erwachsene schlucken mussten. Solche Kampagnen trugen dazu bei, die Poliomyelitis aus Europa zu verbannen. Zuletzt infizierte sich in Deutschland ein Patient im Jahr 1990<sup>2</sup> mit dem Polio-Virus. Danach gab es nur noch solche Fälle, die aus nichteuropäischen Ländern eingeschleppt wurden. Doch einige Geimpfte erkrankten durch die Impfung, vor allem Menschen mit Immunschwäche. Dies ist einer von mehreren Gründen, warum die Polio-Schluckimpfung seit mehr als zehn Jahren in Europa nicht mehr empfohlen wird; bei Impfkampagnen in ärmeren Ländern hingegen spielt sie immer noch eine Rolle. Die Alternative ist eine Injektion mit abgetöteten Viren.

Die Weltgesundheitsorganisation hofft, die Kinderlähmung durch konsequente Impfungen eines Tages ganz verschwinden lassen zu können. So, wie es mit den tödlichen Pocken in bisher einmaliger Weise durch Impfprogramme gelungen ist.

### Die Beseitigung der Pocken

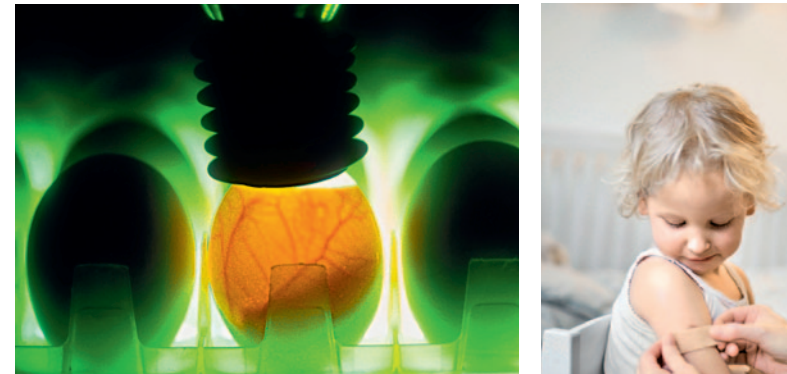
Ein nach heutigen Standards undenkbares, aber weitreichendes Experiment des englischen Arztes Edward Jenner (1749–1823) hatte im Jahr 1796 den Grundstein für die Bekämpfung der Pocken gelegt. Jenner ging von dem Phä-

nomen aus, dass Menschen, die einmal die durch Kuhpocken-Viren hervorgerufene Krankheit überwunden hatten, nicht mehr an der menschlichen Variante erkrankten. Der Mediziner entnahm einer Melkerin aus ihren Pockenpusteln Viren und verabreichte dieses »Kuhpockenserum« einem Jungen. Nach einigen Wochen infizierte Jenner den Jungen mit menschlichen Pockenviren – und dieser überlebte. Jenners »Impfstoff« wurde im Verlauf der Jahre technisch weiterentwickelt, da er ihn ja ohne immunologisches Wissen »hergestellt« hatte.

Im Jahr 1980 erklärte die WHO die menschlichen Pocken schließlich für verschwunden. Nach Meinung von Experten war dies gerade noch rechtzeitig gelungen: Denn bald darauf wurde das HI-Virus entdeckt. »Hätte man HIV/Aids zehn Jahre früher entdeckt, dann hätte man den Lebendimpfstoff gegen Pocken nicht in dieser Konsequenz in Impfkampagnen einsetzen können«, sagt Professor Stefan Kaufmann, Präsident der International Union of Immunological Societies. Denn HIV-Infizierte hätten nicht gegen die Infektion geimpft werden können, da sie aller Wahrscheinlichkeit nach am Impfvirus erkrankt wären. »Damit hätte man die Pocken nicht ausrotten können und neben dem neuen Problem HIV/Aids mit dem alten Problem Pocken zu kämpfen.«

### Grippe-Viren als Wandlungskünstler

Die vollständige Beseitigung der Virusgrippe (Influenza) hingegen wird wohl ein Traum bleiben. Zum einen befallen Influenza-Viren nicht nur Menschen, sondern auch Tiere wie Vögel oder Schweine. Zum anderen sind die Viren extrem wandlungsfähig: So kommt es immer wieder vor, dass unser Immunsystem sie nicht wiedererkennt, obwohl uns vielleicht schon einmal eine Grippe mit hohem Fieber ans Bett gefesselt hat. Die Veränderungen entstehen entweder durch Mutationen im Virenerbgut oder



Das Gros der Grippe-Impfstoffe wird mithilfe von bebrüteten Hühnereiern hergestellt (links). Auch Kinder können gegen die Influenza-Viren geimpft werden (rechts).

aber durch den Austausch von Genmaterial zwischen den Influenza-Viren von Tieren und Menschen.

Gesundheitsexperten befürchten, dass es irgendwann zu einer gefährlichen Grippewelle ähnlich der Spanischen Grippe (1918/19) mit Millionen Toten kommen könnte. Und zwar dann, wenn sich Teile eines besonders aggressiven Virus mit Teilen eines besonders leicht übertragbaren Virus mischen. Im Labor forschen Wissenschaftler bereits an solchen gefährlichen Varianten, um gegebenenfalls Schutzimpfungen oder Behandlungsstrategien entwickeln zu können. Dies ist einerseits wohl unverzichtbar, um für den »Ernstfall« vorbereitet zu sein, hat aber andererseits zu heftigen Sicherheitsdebatten geführt.

Durch die Wandlungsfähigkeit der Viren muss vor der jährlich anstehenden »normalen« Grippesaison der Impfstoff angepasst werden. »Das Gros der Grippe-Impfstoffe entsteht, indem wir neu aufgetretene Viren in Hühnereiern züchten und in Untereinheiten zerlegen, um sie dann zu einem Impfstoff zu verarbeiten«, erklärt der Tiermediziner Professor Gerd Sutter von der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Tier- und Humanmediziner arbeiten unter anderem mit gentechnischen Verfahren daran, Impfstoffe anders und vor allem schneller herzustellen. →

### GRIPPE GOOGELN

Wo ist das Risiko für eine Ansteckung gerade besonders groß, beispielsweise mit Grippe-Viren? Internet-Suchmaschinen wie Google gelten als hilfreich, dieses Risiko abzuschätzen. Oft eingegebene Begriffe wie »Influenza« können einen Hinweis auf die regionale Häufigkeit von Krankheitsfällen geben. Wissenschaftler und Behörden befassen sich mit der Aussagekraft dieser »Google Flu Trends«. Und auch die Auswertung des Online-Dienstes Twitter als Marker für eine Epidemie ist Gegenstand der Forschung.

### DIE KUH ALS URSPRUNG

Der englische Begriff für Impfung, »vaccination«, geht auf das lateinische Wort »vacca« für »Kuh« zurück. Er wurde nach den erfolgreichen Versuchen Edward Jenners eingeführt, Menschen mit Kuhpocken-Serum gegen die Pocken zu impfen. In Deutschland werden Impfstoffe auch als Vakzinen bezeichnet.

<sup>2</sup>Robert Koch-Institut, Stand: Juni 2012



### Universeller Impfstoff gesucht!

Werden Wissenschaftler je einen universellen Grippe-Impfstoff finden? »Impfstoffentwickler müssen eigentlich schneller und besser sein als die Natur«, sagt Sutter, der lange Jahre am Paul-Ehrlich-Institut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel tätig war. Man wird sehen, ob die Wissenschaftler wirklich schneller als die Viren sein werden. Ihr Ehrgeiz ist es auf jeden Fall. Eine andere Hoffnung: das Prinzip der Impfung auf chronische Erkrankungen übertragen zu können, die nicht ansteckend sind. So gibt es erste Ansätze, um Impfstoffe gegen Bluthochdruck, Nikotinabhängigkeit und Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Vielleicht wird es noch lange dauern, bis wirklich fertige Produkte in den Apotheken zu haben sind. Schon heute zeigen die Beispiele, welche großen Chancen der Immunologie innewohnen. Und nicht zuletzt nennen Immunologen als eines ihrer Ziele, einmal Impfungen gegen bösartige Tumoren in der Hand zu haben.

## 3 | Gegen den Krebs

Über Jahrzehnte ruhte die Behandlung von Patienten mit Krebs auf drei großen Säulen – der Chirurgie, der Strahlen- und der Medikamententherapie, meist mit Chemotherapeutika. Bei vielen Tumorarten konnte jedoch – bei fortgeschrittener Erkrankung – mit diesen Therapien keine Heilung, sondern nur eine Lebensverlängerung erreicht werden. »Fernziel der Tumorimmunologie ist es, das körpereigene Immunsystem so zu stärken und zu steuern, dass eine Heilung auch bei fortgeschrittener Tumorerkrankung möglich wird«, sagt Professor Stefan Endres, Immunpharmako-

loge an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. »Dies wird sicher nur in Kombination mit den traditionellen Säulen der Tumorthherapie erreicht werden.« Ein zweites Ziel sei es, den Rückfall nach einer erfolgreichen Tumorthherapie zu verhindern. »Dazu muss es gelingen, das Immunsystem gegen einzelne Tumorzellen zu richten, die im Körper, zum Beispiel im Knochenmark, auch nach Entfernung des Haupttumors zurückbleiben.«

Durch ein immer tieferes Verständnis der Vorgänge zwischen Zellen, Antikörpern und Botenstoffen finden Immunologen nun Puzzlesteine auf diesem Weg. Und sie arbeiten daran, die Eigenschaften von Immunzellen so zu manipulieren, dass sie Krebszellen gezielt ausschalten. Zwei Beispiele sollen das illustrieren:

### Manipulierte Zellen gegen den Krebs

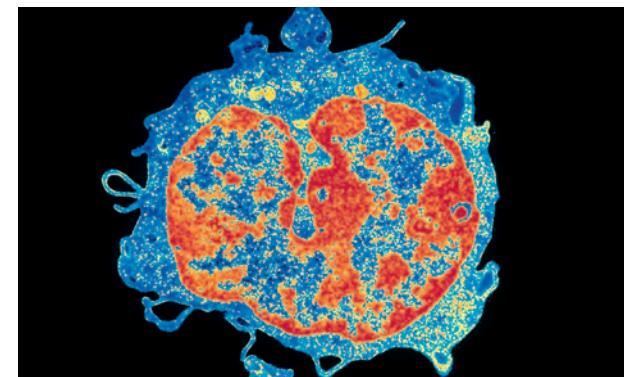
Im Mittelpunkt des Interesses stehen die dendritischen Zellen – sie sitzen zum Beispiel im Darm, in den Atemwegen und in der Haut und nehmen über ihre Verästelungen Kontakt zu ihrer Umgebung auf. Sie unterscheiden zwischen gefährlichen und harmlosen Organismen, schnappen sich Antigene von Krankheitserregern, zeigen sie den T-Lymphozyten und setzen dadurch eine gezielte Immunantwort in Gang. Entdeckt wurden diese »Wächter« 1973 von dem kanadischen Forscher Ralph Steinman. In den ersten Jahren wurde die Bedeutung der dendritischen Zellen noch nicht in vollem Ausmaß erkannt, doch im Jahr 2011 war es dann so weit: Steinman wurde mit dem Nobelpreis gewürdigt; leider erst kurz nach seinem Tod.

In der Studienbank der amerikanischen National Institutes of Health ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) finden sich derzeit mehr als 300 Einträge zu klinischen Studien zu dendritischen Zellen und Krebs. Sie betreffen Patienten mit Haut-

oder Brustkrebs, mit Prostata- oder Bauchspeicheldrüsensumoren. Dabei geht es oft um individuelle Therapien – die Zellpräparationen müssen speziell für die einzelnen Patienten hergestellt werden. Ärzte entnehmen ihren Patienten dafür beispielsweise Vorstufen der »Ästel«-Zellen aus dem Blut, versehen diese im Labor mit Krebsantigenen und transfundieren die Zellen zurück – in der Hoffnung, dass das Immunsystem sich angesprochen fühlt und zum Angriff übergeht. Bislang wurde nur einer dieser therapeutischen »Impfstoffe« in den USA zugelassen (gegen Prostatakrebs).

Doch auch die T-Lymphozyten wollen Forscher im Kampf gegen Tumoren nutzen. Diese Immunzellen tragen spezielle Andockstellen, mit denen sie fremde Antigene erkennen und bekämpfen können. Ärzte entnehmen den Krebspatienten solche Lymphozyten aus dem Blut und vermehren sie im Labor. Eine Möglichkeit besteht darin, genau jene T-Zellen zu vermehren, die sich bereits gegen Antigene des Krebses richten, und sie anschließend dem Patienten in großer Menge zu verabreichen. Eine andere Variante ist es, die T-Lymphozyten »umzuprogrammieren«. Dazu schleusen die Forscher genetisches Material in die Zellen. →

T-Lymphozyten haben viele Aufgaben. Unter anderem vernichten sie infizierte und körperfremde Zellen.



### KREBS DURCH INFEKTIONEN

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) starben im Jahr 2008 rund 7,6 Millionen Menschen an Krebs. Den Angaben zufolge gehen 22 Prozent solcher Todesfälle in Entwicklungsländern und 6 Prozent in Industrieländern auf das Konto von Infektionserregern, die zu Krebs führen können. Dazu gehören das Hepatitis-B-Virus (Leberkrebs) und Humane Papillomaviren (Gebärmutterhalskrebs). Verfügbare Impfstoffe zur Vorbeugung gegen eine Infektion mit diesen Viren können einen Beitrag leisten, die Zahl der Krebserkrankungen zu mindern.

Quelle: Weltgesundheitsorganisation, [www.who.int](http://www.who.int)

Ihre Andockstellen (Rezeptoren) sollen sich schließlich gegen Moleküle von Krebszellen richten. In frühen klinischen Studien erproben US-Mediziner T-Lymphozyten mit diesen »chimeric antigen receptors« bei Patienten mit Leukämien oder Lymphomen.<sup>3</sup>

## 4 | Transplantationen

Gerade bei der Behandlung von Leukämien haben Immunologen große Beiträge geleistet. Noch in den 1960er Jahren gab es zum Beispiel für Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) nur wenige Überlebenschancen. Die Patienten leiden an lebensgefährlichen Infekten und neigen zu Blutungen, weil bösartige Zellen die gesunden im Knochenmark verdrängen. Doch mittlerweile liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Kindern, die zwischen 2000 und 2005 die Diagnose ALL erhalten hatten, bei rund 90 Prozent. Dies ergab eine US-Studie<sup>4</sup>. In erster Linie erhalten die Kinder Chemo- und Strahlentherapien, doch bei einem Teil der Patienten schlagen diese nicht an oder es kommt zu Rückfällen. In einer aktuellen Therapiestudie<sup>5</sup> erhalten etwa 13 Prozent der Kinder mit ALL eine Stammzelltransplantation. Sie kann die einzige Chance sein, den Blutkrebs zu heilen.

### Das Immunsystem überlisten

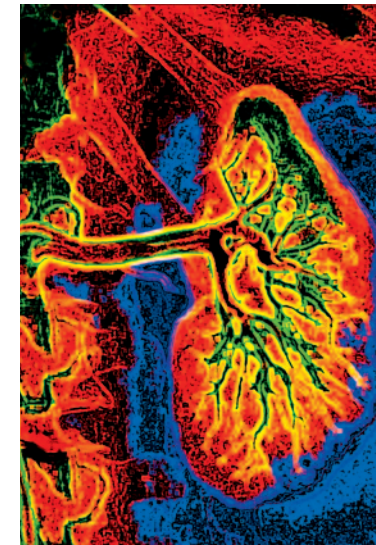
In bestimmten Fällen stammen die Blutstammzellen von dem kranken Menschen selbst. Sie werden dem Patienten zum Beispiel vor einer Krebsbehandlung entnommen und danach wieder verabreicht. Viele Patienten sind jedoch auf Blutstammzellen von gesunden Knochenmarkspendern

angewiesen. In solch einem Fall gilt es, das Immunsystem von Spender und Empfänger so zu überlisten, dass die transplantierten, gesunden Stammzellen und die Immunzellen des Patienten einander nicht als »fremd« betrachten – und bekämpfen. Auf vielen menschlichen Zellen befinden sich Merkmale, die der Immunabwehr als Erkennungszeichen von »selbst« oder »fremd« dienen (siehe Seiten 6–10). Jeder Mensch hat ein individuelles Muster, das teils vom Vater, teils von der Mutter stammt; beim Menschen ist von HLA-Typen die Rede. Je verschiedener diese Typen sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass es nach einer Transplantation zu einer gefährlichen »Fremderkennung« kommt.

### Empfänger gegen Spender gegen Empfänger

Solch eine Reaktion kann zu einer Abstoßung der transplantierten Stammzellen führen – oder die Spenderzellen nehmen den Kampf gegen Gewebe des Empfängers auf (graft-versus-host disease). »Diese kann sich in lebensbedrohlichen Hautausschlägen, Durchfällen und Leberschäden äußern«, sagt Professor Uta Behrends von der Technischen Universität München, Spezialistin für Tumormimmunologie bei Kindern. »Bei Patienten mit einer Krebserkrankung kann allerdings eine milde Fremderkennung auch hilfreich sein, da sich die übertragenen Immunzellen eventuell gegen restliche Leukämiezellen richten und diese vernichten können.« Bei einigen Krebspatienten werden demnach nach der eigentlichen Transplantation sogar noch zusätzliche kleine Dosen von Spenderimmunzellen nachgegeben.

Damit möglichst keine (oder nur milde) Immunreaktionen nach der Transplantation stattfinden, müssen die Immunmerkmale des Patienten genau untersucht und ein möglichst gut passender Spender gefunden werden. Die Über-



Nach der Transplantation eines Organs (im Bild eine Niere) muss das Immunsystem der Patienten unterdrückt werden.

einstimmung ist bei Geschwistern öfter der Fall als bei nicht verwandten Menschen, weshalb passende Geschwister besonders gute Spender sind. Um aber auch Patienten helfen zu können, für die es keine Stammzellspende eines Verwandten gibt, existieren Blutbanken und nationale Register, die die Daten von Millionen möglicher Spender verwalten. Nur bei einem großen Spenderpool besteht eine gute Chance, ein »passendes« Stammzellpräparat zu finden. »In spezialisierten Zentren werden auch Stammzellen von einem ›halb passenden‹ gesunden Elternteil auf ein krankes Kind oder von einem ›halb passenden‹ gesunden Kind auf ein krankes Elternteil übertragen«, sagt Behrends.

### Nobelpreiswürdig

In den 1950er Jahren ist es dem Team um den US-Mediziner Edward Donnall Thomas erstmals gelungen, Blutstammzellen aus dem Knochenmark zu transplantieren. Im Jahr 1990 erhielt er dafür den Nobelpreis (zusammen mit Joseph Murray). Seither wurde der klinische Erfolg dieses Ansatzes immer weiter verbessert. Die Methode ist weiterhin aufwendig und mit Risiken verbunden, denn zunächst muss das Knochenmark des Patienten mit Medikamenten oder Strahlen zerstört werden, bevor die Spende verabreicht werden kann. Dennoch stellt das Verfahren eine wichtige Therapieform im Falle einiger lebensbedrohlicher Erkrankungen dar.

### MEILENSTEIN

Es ist eine enorme Zahl: Mehr als eine Million Mal haben bislang Patienten weltweit eine Transplantation von Blutstammzellen erhalten. Diesen »Meilenstein« verkündete kürzlich das »Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation« mit Sitz in der Schweiz. Das Netzwerk zählt jährlich mehr als 50.000 Blutstammzelltransplantationen. Ihm zufolge versuchen Ärzte bei rund 70 verschiedenen Krankheiten, ihren Patienten mit dieser Methode zu helfen. Zu den Erkrankungen gehören nicht nur verschiedene Blutkrebsarten, sondern auch angeborene Immunschwäche-Syndrome.

Quelle: Pressemitteilung vom 30. 1. 2013, [www.wbmt.org](http://www.wbmt.org)

<sup>3</sup>OncoImmunology, 2012, »How do CARs work? Early insights from recent clinical studies targeting CD19«

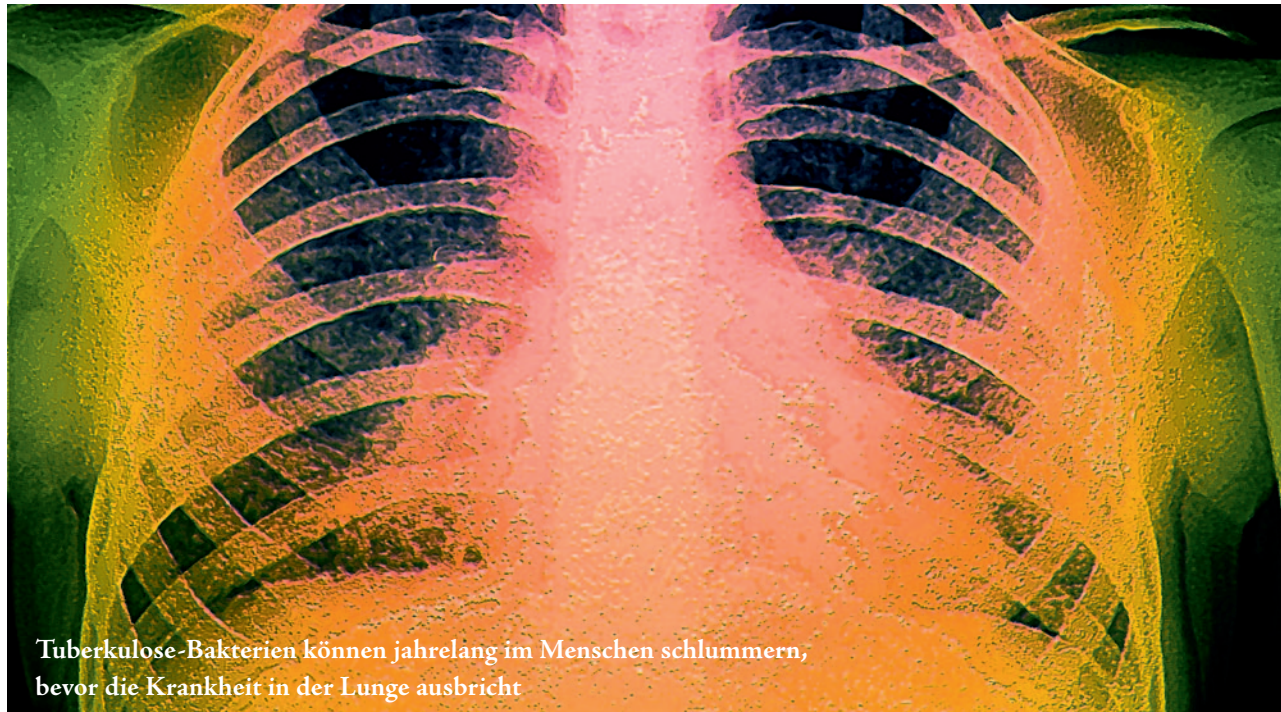
<sup>4</sup>Journal of Clinical Oncology, 2012, »Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the Children's Oncology Group«

<sup>5</sup>»AEIOP-BFM ALL 2009«

Allergien und Autoimmunerkrankungen

# Wenn das Immunsystem auf die falsche Bahn gerät

»Das Schöne – aber auch Schwierige – an der Immunologie ist ja: Es hängt alles zusammen«, sagt Professor Stefan H.E. Kaufmann. Im Interview spricht er über die Herausforderungen, die sich daraus ergeben.



Tuberkulose-Bakterien können jahrelang im Menschen schlummern, bevor die Krankheit in der Lunge ausbricht

**Herr Professor Kaufmann, Sie haben sich in den vergangenen Jahren sehr intensiv mit der Tuberkulose (TB) befasst. Warum ist es so schwer, die »Schwindsucht« auszurotten?** Die Tuberkulose ist eine Krankheit, die seit Beginn der Seuchen vor rund 30.000 Jahren zum Menschen gehört. Sie ist keine Infektionskrankheit, die plötzlich kommt und uns daniederrafft wie eine schwer verlaufende Grippe. Mit dem

Tuberkulose-Erreger kann ich mich heute infizieren und jahrzehntlang gesund sein, aber der Erreger sitzt in mir. Er überlebt in Zellen der Immunabwehr, die ihn eigentlich abtöten sollten. Wenn das Immunsystem wie bei Menschen mit HIV/Aids den Erreger nicht in Schach halten kann, ist dies besonders schwerwiegend. Als in den 1950–60er Jahren die ersten Medikamente gegen Tuberkulose entwickelt wurden

und wir dachten, dass der Impfstoff BCG zufriedenstellend wirkt, haben wir vergessen, dass sich die Erreger immer wieder ändern. Heute haben wir das Problem, dass wir in den letzten 30 Jahren des vergangenen Jahrhunderts nichts gegen TB unternommen haben. Viele Medikamente sind nicht mehr wirksam, und der Impfstoff, der Kleinkinder gegen heftig verlaufende Formen schützt, ist bei Erwachsenen wirkungslos. Wir müssen einsehen, dass Infektionserreger nicht schlafen. Neue Erreger erscheinen und die alten verändern sich.

**Welche Rolle spielen Immunologen beim Kampf gegen TB?**

Das Terrain der Immunologen ist die Impfung. Alle jetzt erfolgreichen Vakzinen beruhen darauf, dass sie Antikörper stimulieren, die beispielsweise Giftstoffe neutralisieren oder Viren und Bakterien eliminieren. Weil sich der Tuberkulose-Erreger jedoch in Körperzellen versteckt, kann er nicht von Antikörpern angegriffen werden. Daher muss ein zweiter Arm des Immunsystems aktiv werden: die T-Zellen, auch T-Lymphozyten genannt. Wir wissen aber noch nicht genau, welches System der T-Zellen wir genau stimulieren müssen, um Schutz vor Tuberkulose zu erreichen. Derzeit sind etwa ein Dutzend neue Impfstoffe in unterschiedlichen Phasen der klinischen Überprüfung. Ein Weg, der noch ganz in den Kinderschuhen steckt, ist, die Funktion jener Immunzellen zu stärken, die durch den Tuberkulose-Erreger geschwächt sind.

**Infektionskrankheiten betreffen in hohem Maß Menschen in Entwicklungsländern, während in den Industrieländern Autoimmunerkrankungen und Allergien auf dem Vormarsch sind. Wie hängt das zusammen?**

Unser Immunsystem hat sich in der Evolution über Jahrtausende entwickelt, um Krankheitserreger zu bekämpfen. In den vergangenen Jahrzehnten jedoch hat sich das Leben vielerorts drastisch verändert. Wir haben Hygienemaßnahmen wie Händewaschen, wir haben Antibiotika, Impfstoffe, wir leben in Beton statt in Schlamm, Tümpel wurden trockengelegt. Das Immunsystem kommt weniger in Kontakt mit Krankheitserregern, es läuft manchmal ins Leere. So erklären wir das derzeit. Erreger werden →



**STEFAN H.E. KAUFMANN** ist seit 2010 Präsident der International Union of Immunological Societies (IUIS). Der studierte Biologe ist Gründungsdirektor am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin, wo er die Abteilung Immunologie leitet. Seit rund 30 Jahren widmet er sein Forscherleben der Immunologie und dort speziell der Bekämpfung von Infektionskrankheiten wie Tuberkulose. »Das Immunsystem gehört zu unserem Wohlbefinden dazu, und wir bemerken es eigentlich immer erst dann, wenn es nicht funktioniert«, sagt Kaufmann. Der Wissenschaftler leitete die Jury zur Auswahl des Preisträgers des Else Kröner Fresenius Award 2013.

über die sogenannten Toll-like-Rezeptoren erkannt, die vor allem auf den Zellen des angeborenen Immunsystems sitzen. Diese Zellen instruieren dann beispielsweise das Immunsystem, bestimmte T-Zellen zu aktivieren.

Nun haben sich im Verlauf der Evolution zwei Unterarten von T-Zellen entwickelt, die sich gegenseitig regulieren. Die eine Art, Th1-Zellen, bekämpft eigentlich Erreger wie Tuberkulose-Bakterien. Die Th2-Zellen hingegen bekämpfen Würmer, die in Industrienationen kaum noch vorkommen. Wenn diese Zellen nicht mit den richtigen Erregern in Kontakt kommen, entsteht ein Ungleichgewicht. Th2-Zellen bekämpfen dann beispielsweise Pollen als vermeintliche Krankheitserreger und machen, vereinfacht gesagt, Unsinn. Sie stimulieren die Bildung von IgE-Antikörpern, die beim Menschen allergische Reaktionen auslösen. Fehlgeleitete Th1-Zellen legen die Grundlage für die Entstehung von Autoimmunerkrankheiten.

**Wenn Allergien also fehlgeleitete Immunreaktionen sind, wie können wir sie behandeln?**

Einerseits können wir die Zellen unterdrücken, die IgE-Antikörper ausschütten. Oder aber man setzt einen Schritt

»Wir müssen einsehen, dass Infektionserreger nicht schlafen. Neue Erreger erscheinen und die alten verändern sich.«

Stefan H.E. Kaufmann

früher an und moduliert die Toll-like-Rezeptoren mit bestimmten Molekülen. Dadurch wird die Immunantwort von ihrer fehlgeleiteten Richtung wieder weggelenkt. Das sind hoffnungsvolle Ansätze, die aber noch mehr erforscht werden müssen.

In Bezug auf die Toll-like-Rezeptoren gibt es weitere positive Entwicklungen in der Forschung: die Entwicklung von unterstützenden Stoffen für Vakzinen, die Adjuvanzien. Je mehr wir verstehen, wie wir diese Rezeptoren durch definierte Moleküle stimulieren können, desto besser können wir solche Adjuvanzien gezielt entwickeln, zum Beispiel für Tuberkulose-, Aids- oder Grippeimpfstoffe.

**Auf welche neuen Techniken oder Forschungsbereiche setzen Immunologen im Kampf gegen Krankheiten?**

Zum einen ist es wichtig, die genaue Struktur von Krankheitserregern zu kennen, wie beispielsweise bei HI-Viren. Da gibt es Teile, die im Inneren der Eiweißstoffe versteckt sind und die mit Röntgenstruktur-Analysen dargestellt werden können. Gerade diese Bestandteile sind sehr gut für Impfstoffe geeignet. Wenn wir diese Teile kennen, können wir die Impfstoff-Forschung vorantreiben. Zum anderen gibt es das sogenannte Imaging, bei dem man Immunzellen blau, grün oder rot färben kann. Die Zellen können so sichtbar gemacht und leicht verfolgt werden, wenn sie im Körper von Tieren miteinander agieren. Dann halte ich natürlich auch die Genomforschung für wichtig, um zu sehen, welche Gene bei welchen Prozessen aktiv sind.

**Was ist eine der größten Fragen, die sich Immunologen derzeit stellen?**

Wie kann man das angeborene Immunsystem in die Richtung bringen, dass Dysfunktionen wie Allergien oder Autoimmunerkrankungen weniger auftreten? Das Schöne – aber auch Schwierige – an der Immunologie ist ja: Es hängt alles zusammen. Über die Beantwortung dieser Frage können wir wahrscheinlich auch bessere Impfstoffe finden und Infektionskrankheiten effektiver bekämpfen – so unsere Hoffnung. ←

# Die Spieler im Immunsystem

**Alle Tiere und Insekten haben ein angeborenes Immunsystem, das sie vor Krankheitserregern schützen soll. Wirbeltiere besitzen hingegen zusätzlich ein erworbenes Immunsystem, das sich im Lauf des Lebens immer weiter entwickelt und anpasst. So findet die Körperabwehr viele Mittel, sich gegen Eindringlinge zu wehren. Entdecken Sie die wichtigsten Spieler und ihre Funktion in diesem Glossar und der großen Infografik auf Seite 24–25.**

## MAKROPHAGEN

sind »Fresszellen«, vernichten Krankheitserreger

## DENDRITISCHE ZELLEN

schnappen sich Teile von fremden Erregern (Antigene) und »präsentieren« sie den T-Lymphozyten

## T-LYMPHOZYTEN (zelluläre Immunantwort)

T-Killerzellen vernichten infizierte und körperfremde Zellen, T-Helferzellen unterstützen andere Zellen des Immunsystems, regulatorische T-Zellen helfen bei der Kontrolle der Immunantwort

## B-LYMPHOZYTEN (humorale Immunantwort)

lassen sich im Gewebe als Plasmazellen nieder; sind für die Produktion von Antikörpern zuständig

## ANTIKÖRPER

richten sich gezielt gegen Antigene, können künstlich hergestellt werden (monoklonale Antikörper) und werden in der Krebstherapie oder bei Autoimmunerkrankheiten eingesetzt

## NATÜRLICHE KILLERZELLEN

können Zellen abtöten

## GRANULOZYTEN

sind wichtig für die Abwehr von Bakterien und Pilzen

## KOMPLEMENTSYSTEM

besteht aus Eiweißen im Blut zur Abwehr von Bakterien, Pilzen und Parasiten

## MASTZELLEN

lösen Entzündungsreaktionen aus, sind bei Allergien beteiligt

## TOLL-LIKE-REZEPTOREN

sind Andockstellen auf den Immunzellen, erkennen Krankheitserreger

## PROSTAGLANDINE

sind Gewebshormone und an Entzündungen und allergischen Reaktionen beteiligt

Zwei Verteidigungslinien – Two Lines of Defense

# Unser Immunsystem – Our Immune System

Zellen und Moleküle unseres Immunsystems strömen durch das

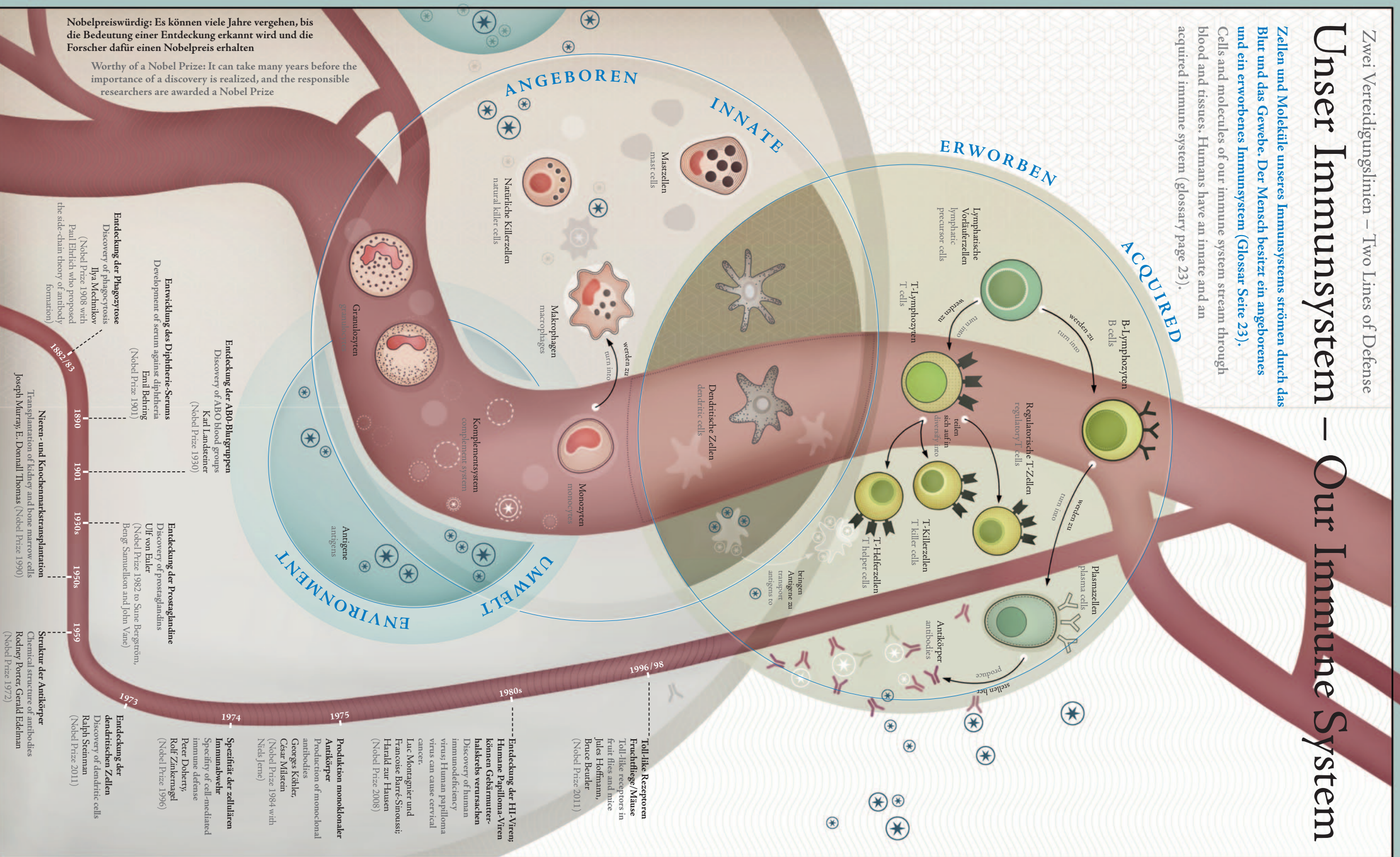
Blut und das Gewebe. Der Mensch besitzt ein angeborenes

und ein erworbenes Immunsystem (Glossar Seite 23).

Cells and molecules of our immune system stream through

blood and tissues. Humans have an innate and an

acquired immune system (glossary page 23).



**Nobelpreiswürdig:** Es können viele Jahre vergehen, bis die Bedeutung einer Entdeckung erkannt wird und die Forscher dafür einen Nobelpreis erhalten

Worthy of a Nobel Prize: It can take many years before the importance of a discovery is realized, and the responsible researchers are awarded a Nobel Prize

ELSE KRÖNER-FRESENIUS-STIFTUNG

**Immunology**  
At the Core of Medicine

<b>Imprint</b>	
<b>Editor</b>	Else Kröner-Fresenius-Stiftung
<b>Content Editor</b>	PD Dr. Susanne Schultz-Hector, Member of the Board (V.i.S.d.P.)
<b>Managing Editor</b>	Christiane Löll
<b>Translation</b>	Mary Louise Grossman
<b>Art Director</b>	Angelika Schwarz
<b>Image Editor</b>	Maja Metz
<b>Publisher</b>	TEMPUS CORPORATE GmbH – ein Unternehmen des ZEIT Verlags
Office Berlin	Askanischer Platz 3, 10963 Berlin
Office Hamburg	Buceriusstraße, Eingang Speersort 1, 20095 Hamburg
<b>Project Manager</b>	Dr. Regine Brandtner
<b>Production</b>	Torsten Bastian (resp.), Dirk Schmoll
<b>Printing</b>	G. Peschke Druckerei GmbH, Schatzbogen 35, 81829 München
<b>Contact</b>	Else Kröner-Fresenius-Stiftung Postbox 1852, 61288 Bad Homburg v.d.H. Telephone: +49 6172 8975-0, Telefax: +49 6172 8975-15 kontakt@ekfs.de, www.ekfs.de
<b>Photos/Illustrations</b>	p. 4: David Payr, p. 7: contrasto/laif, p. 9: Klaus Eppeler/Fotolia.com, p.11: Heinrich Voelkel/Ostkreuz, p. 12: Manfred P. Kage/OKAPIA, p.15: Wolfgang Volz/laif, Nele Martensen/laif, p. 17: NAS/David M. Phillips/OKAPIA, p. 19: Athénais/ISM/OKAPIA, p. 20: Sovereign/ISM/OKAPIA, p. 6, 24-25: skizzomat/Marie Luise Emmermann for the EKFS
<b>Literature</b>	www.nobelprize.org: »The Beginners Guide to Winning the Nobel Prize«, Peter Doherty, Columbia University Press, 2006; »Janeway Immunologie«, Spektrum Akademischer Verlag, 7. Auflage, 2009

## Dear Ladies and Gentlemen, Dear Friends and Partners of the Else Kröner Fresenius Foundation

For centuries, infectious diseases have posed the greatest natural threat to human health. Today, some of these have been conquered thanks to worldwide immunization programs – in this respect immunologists have made considerable contributions.

Immunological research nevertheless, means much more than the fight against infectious diseases. It asks questions such as:

How does the immune system actually recognize what is harmful for humans? How does our body differentiate between »self«, or body's own, and »foreign«?

How can »self« be attacked as if it were »foreign« – why does the body's defense turn against endogenous substances? What limits and terminates inflammatory reactions that are caused by cells and mediators of the immune system? And, what finally leads to a state of chronic inflammation?

Immunology plays a role in almost all disciplines of medicine, and research in this field requires close bridging between experimental and clinical realms. It currently represents one of the most exciting and promising areas of medical research.

This booklet is an attempt to share our fascination for immunology with you. We cordially thank the clinicians and scientists who have supported us with their expertise.



PD Dr. Susanne Schultz-Hector  
Member of the Board  
Else Kröner Fresenius Foundation

## Content

2	Imprint
3	Editorial
4	On the Gene Trail
6	Of Mice, Killer Cells and the Love for Music
11	Else Kröner Fresenius Award
12	Omnipresent Immunology
20	When the Immune System Goes off Track
23	Glossary
24	Graphics: Our Immune System

## Autoimmune Diseases

# On the Gene Trail

**Milan's<sup>1</sup> early childhood was marked by a long history of suffering. Immunogeneticists have now discovered the origin of his problem – a previously unknown gene defect. Now there is hope that he can be cured effectively.**

Urinary tract, lung and middle-ear infections: born in 2000, Milan experienced what it means to be ill early in his life. From the age of 6 months, he struggled with a wide range of illnesses – and with him his family. At 15 months, doctors discovered problems with his kidneys. Enlargement of his spleen and liver, and swelling of his lymph nodes followed. No one could explain why. To protect him from infection, doctors began treatment with regular antibody replacement therapy. When he was 6 years old, physicians came to the conclusion that his illness was caused by some defect in specific immune cells that are produced in bone marrow.

»We began to consider if immune compensation was possible using bone marrow transplantation,« says the pediatric immunologist Professor Elisabeth Förster-Waldl, Milan's long-term doctor in Vienna. First, the patient's bone marrow is destroyed using drugs or radiation, and then the patient receives immune cells from a healthy donor. However, Milan's doctors decided against this rather aggressive course of action as they were not certain that such a bone marrow transplant would really help.

### The symptoms did not subside

Milan's condition worsened: unexpectedly, vessels in his lungs closed due to blood clots, and his cardiac valves became infected. In his blood, doctors found antibodies that had turned against endogenous substances. Therefore, at the age of 8, the boy was prescribed additional medicine to suppress an »excessive« immune reaction. »This is actually a therapeutic dilemma: because such measures further suppress the patient's de-



Milan comes to Vienna for regular check-ups with his parents

fense against infection,« says doctor Kaan Boztug. In 2011, he arrived in Vienna to launch an immunogenetic research group. New diagnostic methods were developed by this group. Milan was one of the first patients whose genetic material was subject to close examination with the most modern technology – with success.

### The answer lay in the genes

A particular gene was considered a likely candidate for the boy's illness. Following this lead, the researchers finally found the source of his illness: Milan lacked the protein PRKCD. It was already known that mice lacking the *Prkcd* gene displayed symptoms similar to the boy's. »This way, we found the corresponding illness in humans – which until then was an unknown immune defect,« says Boztug. »Now, a bone marrow transplant really makes sense, as we have concrete proof of hematopoietic dysfunction.« The doctors could also try gene therapy, where cells are taken from the patient, defective genes are replaced with healthy ones, and then returned to the patient. »However, this procedure involves some risks,« says Boztug. Another possibility is specific antibody treatment, similar to that used in rheumatology.

For the time being, doctors will continue to use the same strategy. Milan is coping well with his cocktail of drugs. He plays ping-pong in a sports club and has, despite his lengthy illness, not missed a single year of schooling. However, for all parties involved it is clear what needs to be done, should his illness worsen once again. In the meantime, research continues. Are there other patients with comparable autoimmune diseases, who also carry a mutation in the same gene? Will gene analysis permit a deeper understanding of such suffering? Boztug is optimistic.



The physician **PD DR. KAAAN BOZTUG** is former recipient of an Else Kröner Fresenius Foundation scholarship. Boztug was born in Eregli (Turkey) in 1977 and grew up in Germany. In 2011 he came to Vienna from Hanover. He is director of a research group on Immune Genetics at the CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences. He also works as physician at the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine at the Medical University of Vienna. Boztug's team discovered the molecular basis of a previously unknown human immune defect.

Results of this research were published in 2013, in the scientific journal *Blood* (»B cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C delta«).

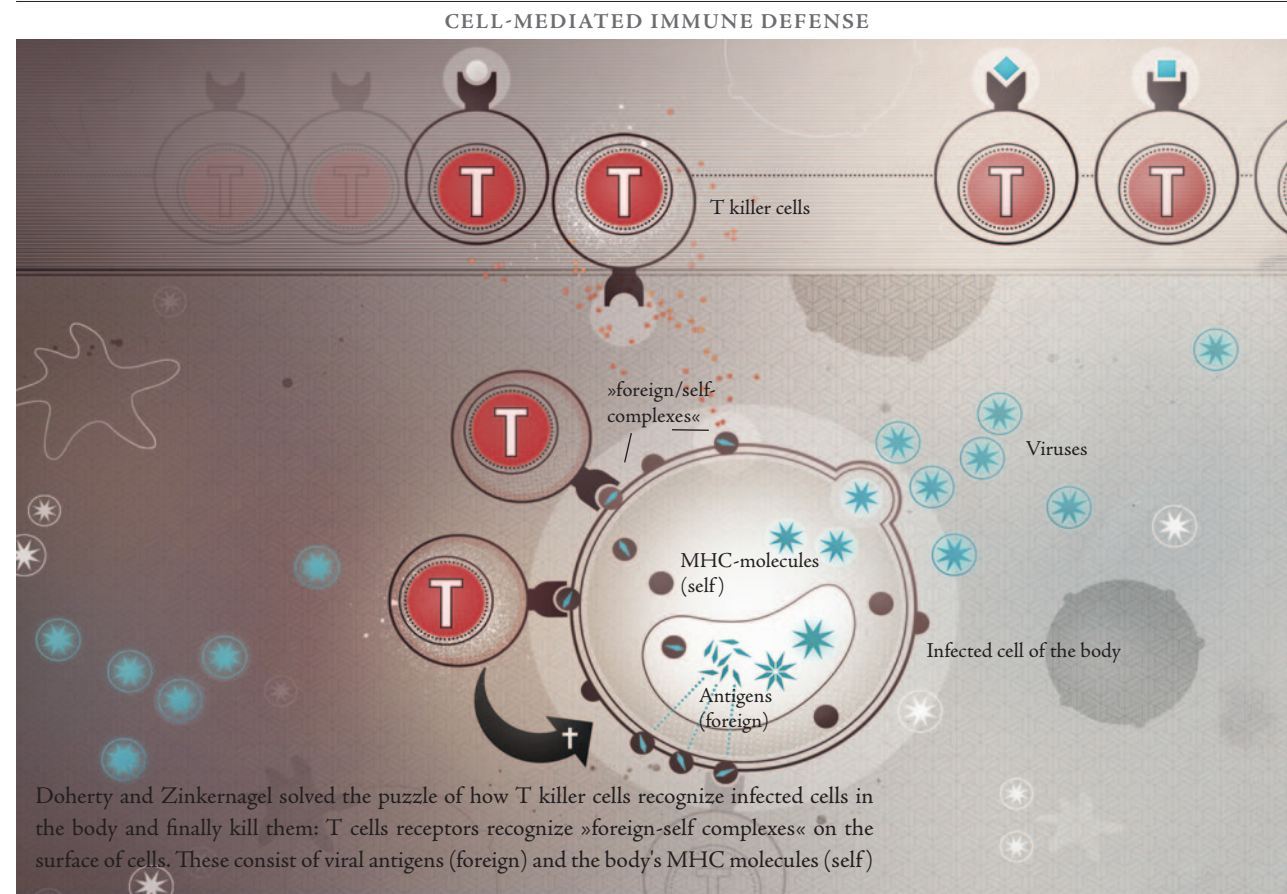
<sup>1</sup>Name changed



Nobel Prize-Winning Immunology Research

# Of Mice, Killer Cells and the Love for Music

Quite a few Nobel Prizes have already been awarded for groundbreaking discoveries in the field of immunology. In 1996, Professors Peter Doherty and Rolf Zinkernagel shared the award »for their discoveries concerning the specificity of the cell-mediated immune defense«. Their experiments led to surprising results in a short time. A chance encounter and a shared taste for music contributed to their success.



»The excitement was enormous,« recalls Peter Doherty, looking back on the atmosphere in the laboratory between the years 1973 and 1975. Together with Rolf Zinkernagel, Doherty conducted research at the John Curtin School of Medical Research in Canberra, Australia. During this time, the two post-doctoral researchers discovered unexpected correlations in immunology. »We rapidly followed up this serendipitous finding with all the mouse strains that we could lay our hands on,« wrote Doherty in his book »The Beginner's Guide to Winning the Nobel Prize. Advice for young scientists«.

In the early 1970s, the prevailing dogma held that the human immune system fought pathogens with different types of white blood cells and antibodies: B lymphocytes were known to produce these antibodies. It was also known that T lymphocytes attack foreign cells or tissues. Recognition of cell surface properties forming unique patterns in individuals enables these lymphocytes to differentiate between »friend« and »foe«. This process explains the body's rejection of organ transplants – which can be prevented if a patient's immune system is suppressed with the help of medication. Scientists used to call these properties major histocompatibility complex (MHC) antigens or transplant antigens.

## Serendipity

It was also known that T lymphocytes could kill virus-infected cells in the body. The question at the time was: how could these T killer cells differentiate between sick and healthy cells? And what role do transplant antigens really play? →



**PETER C. DOHERTY** (pictured above) was born in 1940 in Brisbane (Australia). He has long divided his time between the University of Melbourne Medical School (Australia) and St. Jude Children's Research Hospital in Memphis (Tennessee, USA).

**ROLF M. ZINKERNAGEL** (pictured below) was born in Basel, in 1944. His research career took him, among other places, to Scripps Research Institute (La Jolla, California, USA) and the Institute for Experimental Immunology at Universitäts-Spital Zurich (Switzerland).

Serendipity also played a role in solving this puzzle. Early in his career, Doherty studied veterinary medicine at the University of Queensland, Australia, and later worked on neurological disorders in Edinburgh, Scotland. In 1971, he returned home to Australia to carry out research in Canberra on mice infected with viral meningitis. Zinkernagel, born in Switzerland, arrived in Canberra in 1973 with the aim of performing research on bacterial immunity with his colleague Bob Blanden. »...but, as there wasn't room for him in Bob's laboratory, he ended up sharing with me,« wrote Doherty. »Rolf also tends to be rather noisy and loves opera, which is a long way from Bob's musical taste. [...] As I'm also an opera and classical music fan, we got along fine and still do, though we don't always agree scientifically.« The two colleagues, who later became friends, also had a similar sense of humor, Zinkernagel once said in an interview.

#### Distinguishing »foreign« and »self«

In Basel Dr. Zinkernagel had originally started his training to become a surgeon, but changed his mind and applied for a course in experimental medicine at the University of Zurich, and then started working in Lausanne in the field of immunology. He continued work on a laboratory test from his research, when he reached Australia. More specifically, the cytotoxic T lymphocyte (CTL) test measured the ability of T lymphocytes to kill »abnormal« cells in a test tube. Doherty and Zinkernagel decided to work

together: They took spinal fluid from Doherty's lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)-infected mice and tested the inflammatory cells. It turned out that they were »T killer cells«, en route to the animal's brain in search of LCMV-infected targets. The CTL allowed them to show that these T cells could also destroy LCMV-infected cells in vitro.

In the meantime, American researchers published some evidence that immune response genes mapping to the

»Our excitement was enormous.«

Peter Doherty

mouse H-2 region (MHC in mice) could play a part in susceptibility to infection. »We decided to follow up this idea with our CTL assay, and got hold of a couple of H2 different mouse strains that were being used for graft rejection studies,« wrote Doherty. Again, the team took immune cells from mice infected with meningitis, expecting that the CTLs might vary in their capacity to kill LCMV-infected cells from the different mouse strains.

#### Surprising results

At this point Zinkernagel and Doherty were thoroughly surprised. The relevant T lymphocytes failed to kill LCMV-infected targets from mice that did not share H-2 genes. Mapping studies with different mouse strains that had been developed by George Snell and others to study transplant and organ rejection then showed that their virus-specific CTLs were focused on the same MHC molecules, the transplantation antigens, which are recognized during graft rejection. Prior to this, nobody understood why these transplant antigens even existed.

The two researchers postulated that when viruses infect cells in the body, components of the pathogen in some way link to the body's MHC antigens and form complexes comprised of »foreign« (virus) + »self« (MHC) components, which they called »altered self«. In those early days there was no sequence or structural information for the MHC molecules, and the nature of the T cell receptor (TCR) was »enigmatic«. They further proposed that →



#### MOUSE BREEDING

Knowledge of transplant antigens in mice already existed in the 1930s. The 1980 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded in part to George Snell, who worked on immunity to cancer and transplanted tumors in mice.

Snell was working with animals supplied by the US hobby breeder Abbie Lathrop, who began breeding mice in 1900. Doherty reflected in his book, »I wonder what she might have thought, if she could have known that she started what became an enormous enterprise in medical discovery and defeating disease.«

However, again and again, immunologists experimenting with mice must ask themselves: to what extent is this true for humans?

In the case of his research with Doherty, Zinkernagel says their findings could be fully applied to humans.

the T cell uses a single »clonotypic« TCR to see »altered self«. This way, Doherty and Zinkernagel explained the role of transplant antigens in immune rejection, immune response gene effects and, more specifically, in self-monitoring of the body.

#### Further evidence to follow

Their discovery was completely novel and, in effect, turned the field on its head. The TCR/MHC interaction

»Peter, let us face it: We have been very lucky!«

Rolf Zinkernagel

is basically about »surveillance of self« rather than reaction to the tissues of others. Today these findings play an important role for vaccination strategies for autoimmune diseases. However, more than 20 years passed until the Nobel Prize was awarded. Zinkernagel said in an interview with Nobelprize.org that their work was repeated and confirmed in just a few years, but perhaps Stockholm was waiting for a »molecular explanation«. This followed during the 1980s and 1990s. With the help of modern imaging it was possible to show how T cell receptors formed crystals in combination with virus fragments and MHC molecules. The first sign of a Nobel Prize came in 1995 when Zinkernagel and Doherty shared the Albert Lasker Basic Medical Research Award with three other scientists.

#### A reunion in Stockholm

The call from the Nobel Prize Committee finally came on October 7th, 1996. Doherty was living in Memphis, USA, at the time, and Zinkernagel in Zurich, Switzerland. Both men had not worked in the same laboratory since 1975. In December, they met again in Stockholm for the award ceremony and Zinkernagel gave an inspirational speech at the Nobel Banquet: »Why are we both in Stockholm? I suppose because Peter and I, as young 30-year old post-docs had no fixed ideas about the immunological mechanisms at work and little respect for dogmas.« A few moments later, he added, »Peter, let us face it: We have been very lucky.«

## Else Kröner Fresenius Award 2013



The jury with members of the Foundation (EKFS): Takashi Saito, Narinder Mehra, Hans-Peter Schuster/EKFS, Linda Miller, Susanne Schultz-Hector/EKFS (top, from left); Bengt Samuelsson, Stefan Kaufmann, Sebastian Amigorena, Anne Kelso, Peter Beverley (bottom, from left).

To see what immunology means to our jury members and what hopes they have for the award, please go to [www.ekfs.de](http://www.ekfs.de).

In commemoration of the 25th anniversary of the untimely death of Else Kröner, the Else Kröner Fresenius Foundation intends to award worldwide pioneering discoveries in the field of medical immunology and to facilitate future research to the winning individual or team.

**The Award** – At least 500,000 € will be awarded to the winner (s) in person. The remaining 3,500,000 € will be awarded for future research.

**The Candidates** – Fully active researchers who have made groundbreaking discoveries in medical immunology. Candidates need to be in a position to accomplish their intended research in the next 3-5 years.

**Candidate Nomination** – Candidates were proposed by the International Union of Immunological Society's (IUIS) member associations. Alternatively, self-nominations were accompanied by at least two letters of recommendation from internationally leading researchers in immunology, from two different countries.

The award ceremony will take place on June 5, 2013.

For further details please go to

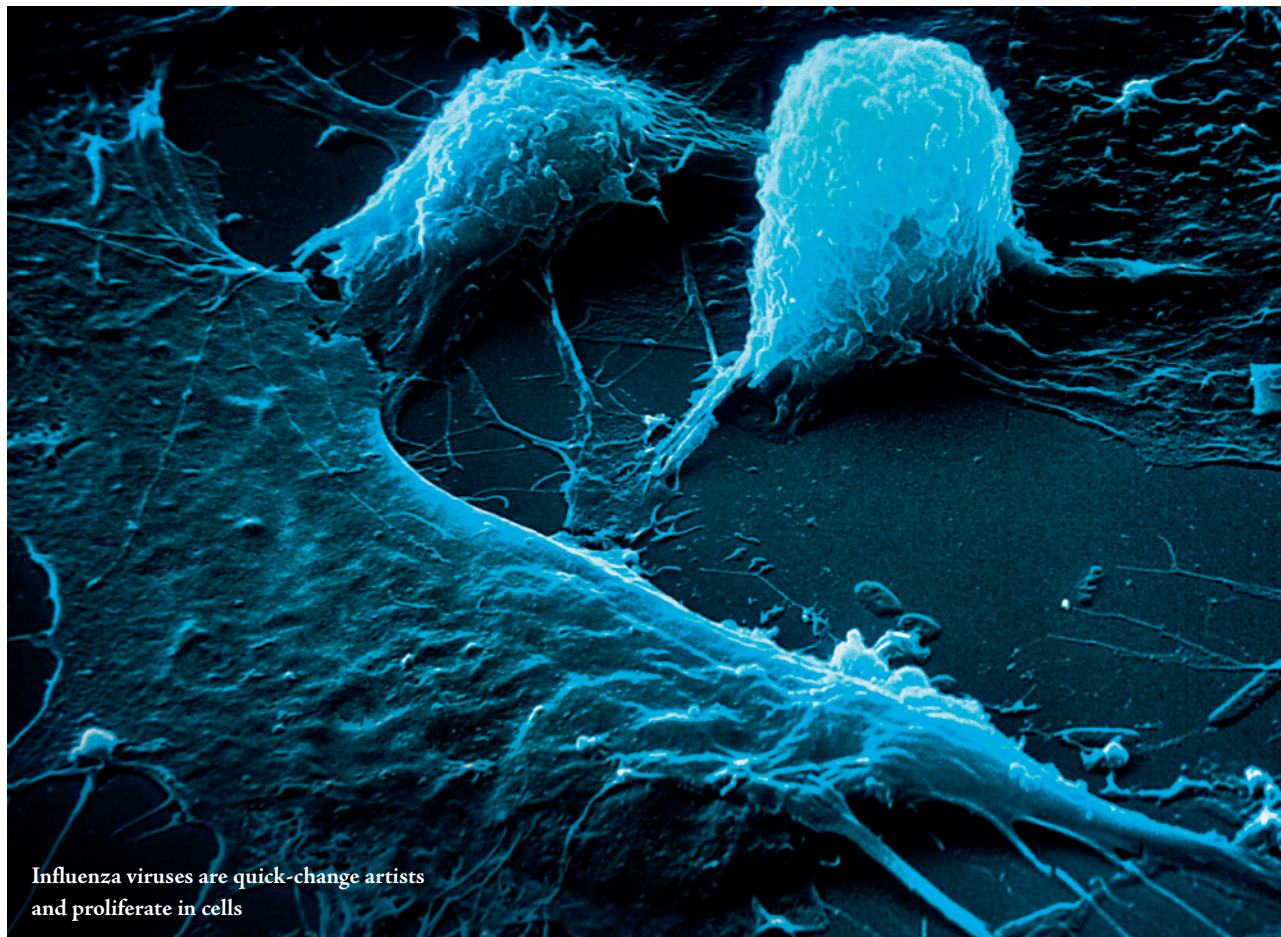
[www.ekfs.de](http://www.ekfs.de)

[www.iuis-online.org](http://www.iuis-online.org)

Defense against Infection, Vaccination Strategies, Tumor Immunology, Transplantation

# Omnipresent Immunology

As long as our immune system functions normally, we do not really think about it. Only when we are bedridden with flu or some other infection we start to realize how essential it is. The complexity of our immune system is not yet fully understood. However, new discoveries are made daily about specific cells and their messengers, which are decisive in our health and well-being. Portrait of a mysterious system in four acts.



Influenza viruses are quick-change artists and proliferate in cells

## 1 | Defense against Infection

Every day, people are confronted with a huge amount of minute organisms. Pathogens traverse our digestive tracts, cold-causing viruses buzz around us and gain entry through our respiratory tracts. The function of our immune system is to attack such pathogenic agents, and render them harmless; it is comprised of billions of cells, antibodies and other molecules.

No one can say how many infectious organisms we encounter each day. The total amount of germs that our immune system can cope with is also unknown. Thus, we have to make due with approximations. What we know, is the number (particularly illnesses for which reporting is mandatory) of cases and the number of patients who have experienced infection, with antibodies in their blood.

### Lines of defense

Immunologists distinguish between two interlocking modes of defense: the innate (non-specific) immune system and the acquired (adaptive) immune system. Confronted with foreign bacteria that are unknown to our immune system, a rapid non-specific response takes place. It is oriented against general characteristics of pathogens. These characteristics are recognized by receptors, which are located on the cell surface of mucous membranes. Then, the following response is triggered: immune cells bind the foreign material to their surfaces and then present these anti-

gens throughout the body. Within the lymph nodes, white blood cells, such as T and B lymphocytes (i.e., T cells and B cells) prepare to begin a targeted attack against the undesirable invaders – supported by, among others, specific antibodies that are produced.

As a rule, a number of days pass until our immune system has adjusted, until a yet unknown pathogen is kept in check. In the weeks that follow, immunological memory is established: our immune system stores information so that the next invasion of the pathogen can be struck down faster. In this way, our body produces a protection from illness; a mechanism also used in vaccination.

### The pathogen's tricks

Why do we bravely withstand common cold viruses in winter, at first, but ultimately end up with a runny nose? This can be explained in a number of ways: at the beginning of winter, few people are ill. Then, infection spreads from person to person, and finally, many individuals become ill. In this way, the probability of our immune system encountering a foreign virus increases rapidly.

However, individual processes make a person more vulnerable on certain days. Cold alone as cause, is insufficient. Even though the term cold suggests the cause, it is an old fashioned attempt and incorrect way to explain the cause of illness. It remains unclear until today, for example, why different patients with lung infections – who are exposed to the same virus – develop distinctly different symptoms. Moreover, germs repeatedly succeed in tricking the immune system. As a result, some cold viruses circumvent the immune defense in the respiratory tract. Human immunodeficiency virus (HIV) →

deactivates specific T cells and thus causes the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Such pathogens remain a mystery to immunologists until today.

## 2 | Vaccination Strategies

Vaccination provokes our immune system into developing antibodies against specific illnesses, thereby protecting us. One of the most successful vaccination campaigns was that against polio: »Oral vaccination is sweet – polio is cruel« went the campaign slogan against the infectious neurological disease. Droplets of live, but attenuated polio virus were drizzled onto a piece of sugar, which children and adults had to swallow. These campaigns finally succeeded to eradicate poliomyelitis from Europe. The last infection with polio in Germany was observed in the year 1990<sup>2</sup>. Thereafter, the only reported cases were those introduced to Germany from non-European countries. However, a few individuals became ill due to vaccination, above all, those with weakened immune systems. This is one reason, among others, that oral vaccination against polio has not been recommended for more than a decade in Europe; in economically developing countries, however, oral polio vaccination still plays a role. The alternative is injection with killed virus. The World Health Organization (WHO) hopes that one day, polio can be completely eradicated through consistent immunization. An example is the fight against deadly smallpox: a singular vaccination success story, which, until today, has not been repeated.

### The elimination of smallpox

A groundbreaking experiment that formed the foundation in the fight against smallpox, was performed by the English doctor Edward Jenner (1749-1823), in the year 1796. Jenner's work was based on the phenomenon that people who survived exposure to cowpox virus would no longer become ill when exposed to the human variant of the virus. The physician drew smallpox from the pustules of an infected milkmaid and administered this »cowpox serum« to a young boy – a procedure unthinkable by today's standards. After a few weeks, Jenner infected the boy with human smallpox virus – and he survived. Over the course of many years, Jenner's »vaccine«, which he »produced« without any immunological knowledge, has been technologically refined.

The WHO declared human smallpox finally eliminated in 1980. According to experts, this success came just in time. Shortly thereafter, the HIV virus was discovered. »If HIV/AIDS had been discovered 10 years earlier, then live vaccines against smallpox could not have been administered in this manner in vaccination campaigns«, said Professor Stefan H.E. Kaufmann, President of the International Union of Immunological Societies. That is, HIV-infected individuals could not have been vaccinated, as they would have most likely become infected through administration of the vaccine. »We would not have been able to eradicate smallpox, and added to the new problem of HIV/AIDS, we would have still had the old problem of smallpox to fight.«

### Influenza viruses as quick-change artists

On the contrary, the complete eradication of influenza viruses may remain a dream. On the one hand, influenza



The bulk of influenza vaccines are manufactured with the help of incubated chicken eggs (left). Children can also be immunized against influenza viruses (right).

viruses do not only infect humans, but also animals like birds or pigs. On the other hand, viruses are extremely adaptable: that is why our immune system frequently does not recognize these viruses, although we have already been infected by influenza and chained to our beds with high fever. These changes occur either through a mutation in a virus's genetic material or through the exchange of genetic material between influenza viruses in animals and humans.

Health experts fear that we will face a deadly influenza epidemic at some point, similar to the Spanish Flu (1918-19), which resulted in millions of deaths. This could happen when parts of a particularly aggressive virus are combined with parts of a highly transmissible virus. In the lab, researchers are already searching for such variants in order to develop an immunization or treatment strategy. On the one hand, this research is essential for preparedness in case of emergency, on the other it has been accompanied by heated debate regarding safety.

Due to the mutability of viruses, vaccine formulations must be adjusted accordingly, before the oncoming »normal« flu season hits. »The bulk of flu vaccines is produced according to newly occurring viruses cultivated in chicken eggs, which are analyzed in subunits and developed into a vaccine,« explains Veterinary Professor Gerd Sutter, —>

### GOOGLING THE FLU

Where is the risk of infection currently high, for example, for influenza viruses? Internet search engines such as Google are very helpful for estimating this risk. Frequently searched terms such as »influenza«, can provide an indication of the regional frequency of cases of illness. Researchers and agencies study the informative value of these »Google flu trends«. The online platform Twitter is also an object of research, particularly for analyzing it as marker of epidemics.

### THE COW AS ORIGIN

The English term for immunization, »vaccination«, comes from the latin word »vacca« for »cow«. It was coined in recognition of Edward Jenner's successful attempts to vaccinate humans with cowpox serum.

<sup>2</sup>Robert Koch-Institut, Status: June 2012

from Ludwig-Maximilians University in Munich. Scientists in veterinary and human medicine are using, among others, genetic techniques to produce novel vaccines in rapid succession.

#### In search of a universal vaccine

Will researchers ever find a universal influenza vaccine? »Actually, vaccine developers must be faster and better than nature,« says Sutter, who worked at the Paul Ehrlich Institute for Vaccines and Biomedical Drugs, for many years. We will see, whether the scientists will really be faster than the viruses. Another hope: translation of immunization principles toward the treatment of chronic noninfectious diseases. There are already initiatives to develop vaccines against high blood pressure, nicotine addiction, and type 2 diabetes. Perhaps it will still take some time until finished products are available at the pharmacy. However, we can already see examples of the great opportunities inherent in immunology. And last, but not least, immunologists cite among their goals eventually having at hand an immunization against malignant tumors.

## 3 | Fighting Cancer

For decades, cancer treatment has rested on three major pillars – surgery, radiation and chemotherapy. For many types of tumors, however – in cases of advanced disease – these types of therapy do not guarantee cure, but can at best achieve an increase in life expectancy. »A long-term

objective of tumor immunology is to strengthen and direct the body's own immune system, so that cure will be possible, also for advanced tumors,« says Stefan Endres, Professor of Immunopharmacology at Ludwig-Maximilians University in Munich. »This will certainly only be achieved in combination with the traditional pillars of tumor therapy.« A second aim is to prevent the occurrence of relapse after successful tumor therapy. »To succeed, the immune system must act against individual tumor cells, which persist in the body, for example, in bone marrow, after removal of the main tumor.«

Through a deeper understanding of the processes between cells, antibodies and messenger cells, immunologists will find various pieces of the puzzle along the way, thus reaching this objective. Further, they are working on manipulating the characteristics of immune cells, in that they are targeted at turning off cancer-causing cells. Two examples are illustrative of this.

#### Manipulation of cells against cancer

Dendritic cells are in the center of attention. They are located in the intestines, the respiratory tract and the skin, and through branching out, make contact with their environment. They can distinguish between harmful and harmless organisms, snatch pathogenic antigens, present these to T cells and set into motion a targeted immune response. These »guardians« were discovered in 1973 by the Canadian researcher Ralph Steinman. In the early years, the full extent of the significance of these dendritic cells was not yet understood. However, in 2011, the time was ripe: Steinman was honored with the Nobel Prize; unfortunately not until shortly after his death.

In the database of the National Institutes of Health in the US ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), you can currently find more than 300 registered human clinical trials involving dendritic cells and cancer. These studies involve patients with skin or breast cancer, or with prostate or pancreatic tumors. Among these are often individual therapies for which cell preparations must be specially manufactured for individual patients. Doctors take, for example, precursors of dendritic cells from the blood of patients, furnish these cells with cancer antigens in the lab and then transfuse these cells back into the patient – in the hope that the immune system is activated and initiates attack. Thus far, only one of these therapeutic »vaccines« has been approved in the USA (i.e. against prostate cancer).

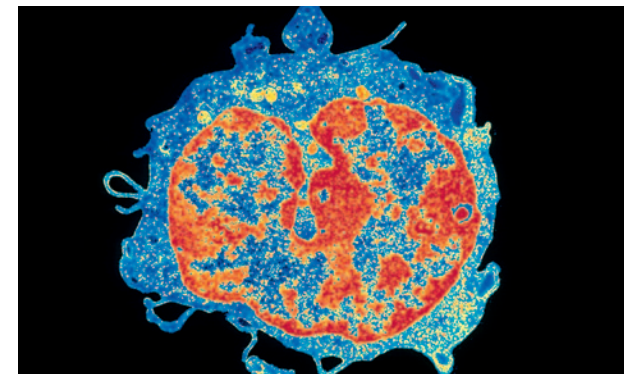
Moreover, researchers also aim to employ T cells in the battle against tumors. These immune cells carry special docking areas, with which foreign antigens can be recognized and attacked. Doctors take such lymphocytes from the blood of cancer patients and propagate these in →

#### CANCER THROUGH INFECTION

According to the World Health Organization (WHO), approximately 7.6 million people died of cancer in the year 2008. According to these data, 22 percent of these deaths in developing countries and 6 percent in industrialized countries were the result of infectious agents, which may cause cancer. These agents include hepatitis B virus (liver cancer) and human papilloma virus (cervical cancer). Vaccines that are available to prevent infection with these viruses can make a contribution to reducing the number of cases of cancer.

Source: World Health Organization, [www.who.int](http://www.who.int)

T lymphocytes have many tasks. Among these, they destroy infected as well as foreign cells.



the lab. One possibility involves propagating T cells that have already been directed against cancer antigens, and administering these in large amounts to the patient. Another variation is to »reprogram« T cells. To this end, researchers place genetic material into the cells. Their docking areas (receptors) should, in turn, target cancer cell molecules. In early phase clinical studies, US medical researchers are testing T cells with »chimeric antigen receptors« in patients with leukemia or lymphoma<sup>3</sup>.

## 4 | Transplantation

Especially in the treatment of leukemia, great contributions have been made by immunologists. As recently as the 1960s, for example, children with acute lymphatic leukemia (ALL) had little chance of survival. These patients suffer from life-threatening infections and a disposition to develop internal bleeding, as malignant cells displace healthy ones in bone marrow. However, now, the five-year survival rate of cases diagnosed with ALL (i.e. 2000-2005), is 90%. These are results of a US study<sup>4</sup>. In the treatment of ALL, children usually receive chemotherapy and radiation. However, part of the patient population may not respond to this therapy, or may experience relapse. In a current treatment trial,<sup>5</sup> approximately 13% of children with ALL receive a stem cell transplant. This may be the only chance to cure their leukemia.

### Outwitting the immune system

In specific cases, blood stem cells are derived from the

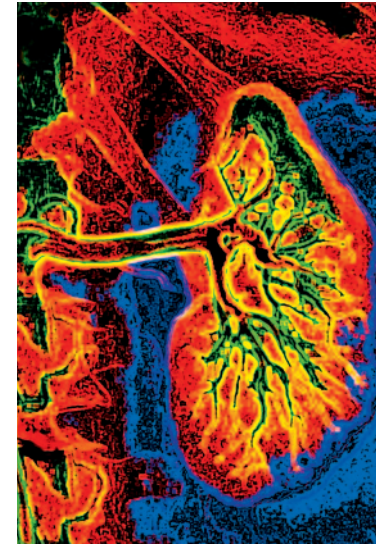
diseased individuals themselves. These are taken, for example, from patients before cancer treatment and then administered again. However, many patients are dependent upon blood stem cells from healthy bone marrow donors. In such cases, it is necessary to outmaneuver the immune systems of the donor and the recipient, such that transplanted healthy stem cells and the immune cells of the patient do not recognize each other as foreign – and thus engage in combat.

On many human cells, defining attributes can be found that serve as characteristics of »self« and »foreign« in defense against infection (see pages 6-10). Every person has a unique pattern, stemming in part, from father and mother; in humans, this is referred to as HLA-type. The greater the variation in this type, the greater the probability is that after transplant, dangerous »foreign recognition« may occur.

### Recipient versus donor versus recipient

Such a reaction can result in rejection of transplanted stem cells – or, donor cells engage in attack against tissues of the recipient (graft-versus-host disease). »This can result in life-threatening skin rashes, diarrhea and liver damage,« says Professor Uta Behrends, a pediatric tumor immunology specialist at the Technical University of Munich. »In patients with cancer, however, mild »foreign recognition« can be helpful so that immune cells may target and destroy the remaining leukemia cells.« Therefore, in some cancer patients, additional smaller dosages of donor immune cells are given after performing the actual transplant.

To ensure that no (or only a mild) immune reaction occurs after transplant, a patient's immune characteristics must be



After transplant of a donor organ (here, a kidney), the patient's immune system has to be suppressed with drugs to prevent rejection.

carefully analyzed so that the most compatible donor can be found. More often than not, concurrence is greater in siblings than in non-related individuals, which is why siblings are particularly good donors. To help patients who do not have related stem cell donors, there are blood banks and national registers in which data for millions of possible donors are archived. Only large donor pools provide a chance of finding a »matching« stem cell preparation. »In specialized centers, stem cells from a »partially matching« healthy parent are transfused into a diseased child, or from a »partially matching« healthy child to a diseased parent, as well,« says Behrends.

### Worthy of a Nobel Prize

In the 1950s, the team led by the US medical researcher Edward Donnall Thomas was successful, for the first time, in transplanting bone marrow-derived blood stem cells. For this, he received a Nobel Prize (together with Joseph Murray) in 1990. Since then, the clinical success of this approach has been continually improved. The method is still time-consuming and risk-bound, as the patient's bone marrow must first be destroyed with medication or radiation before donor cells can be administered. Nevertheless, this is an important form of therapy in the case of some life-threatening diseases.

### MILESTONE

It is an enormous number: Worldwide more than one million patients have received a blood stem cell transplant. This »milestone« was recently announced by the »Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation« located in Switzerland. This network annually conducts more than 50,000 blood stem cell transplants. As such doctors are investigating further ways of helping patients by using this method for roughly 70 different diseases. Among these are different kinds of blood cancer and congenital immune deficiency syndromes.

Source: Press release, 30. 1. 2013, [www.wbmt.org](http://www.wbmt.org)

<sup>3</sup>OncoImmunology, 2012, »How do CARs work? Early insights from recent clinical studies targeting CD19«

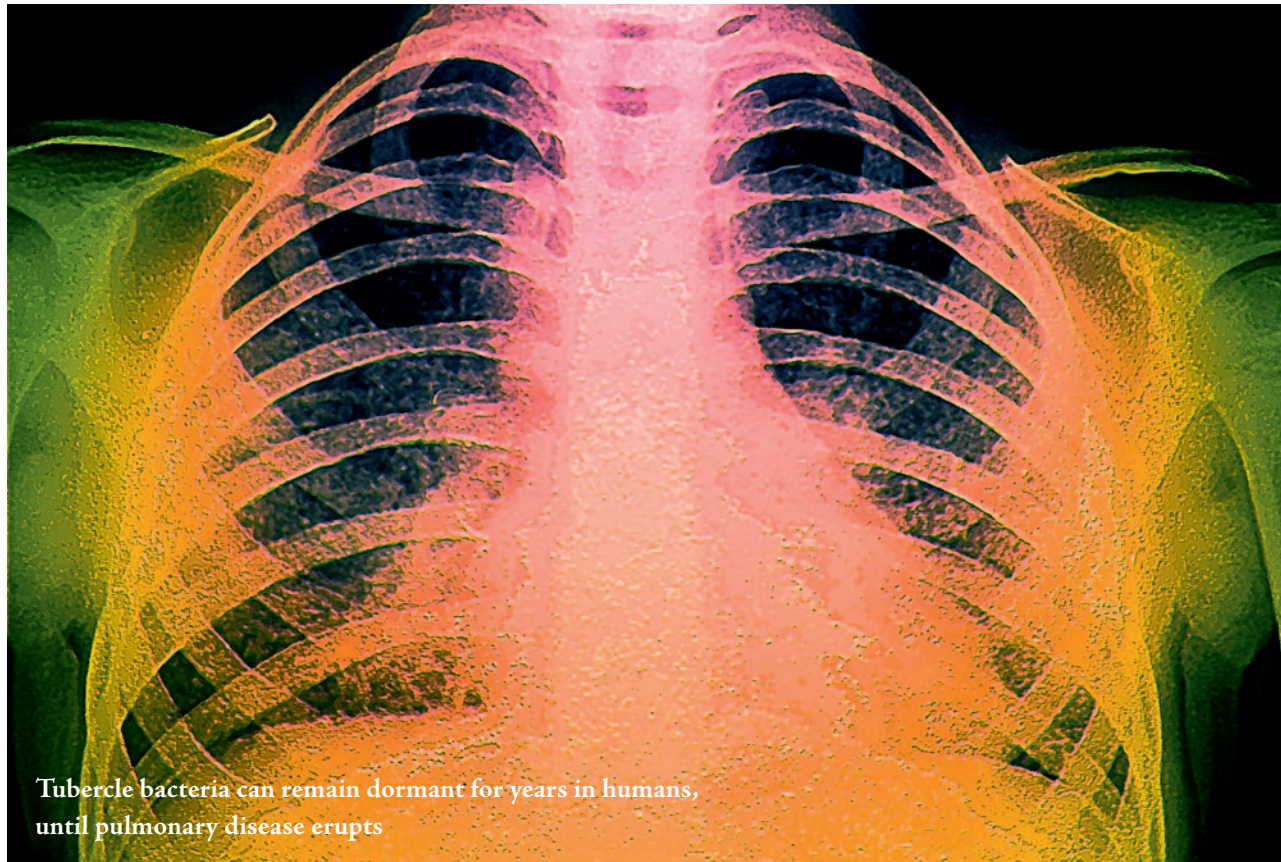
<sup>4</sup>Journal of Clinical Oncology, 2012, »Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: A report from the Children's Oncology Group«

<sup>5</sup>»AIEOP-BFM ALL 2009«

Allergy and Autoimmune Diseases

# When the Immune System Goes off Track

»The beauty – but also the difficulty – of immunology, is that everything is linked,« says Professor Stefan H.E. Kaufmann. In the following interview, he speaks about the resulting challenges.



Tubercle bacteria can remain dormant for years in humans, until pulmonary disease erupts

**Professor Kaufmann, over the years you have investigated tuberculosis (TB) intensively. Why is it so difficult to eradicate »consumption«?**

Tuberculosis is a disease that has been a part of human life since the dawn of epidemics, about 30,000 years ago. It isn't an infectious disease that suddenly hits us, where

we are flat out, like with a heavy case of the flu. I can infect myself today with tubercle bacteria and remain healthy for decades, but the pathogen will reside within me. It survives within immune defense cells, which actually should have killed it. When the immune system fails to contain the pathogen this is particularly severe, especially in individuals with HIV/AIDS.

As the first medicine against TB was developed in the 1950s and 60s, and we thought that the BCG vaccine worked satisfactorily, we forgot that pathogens constantly alter. Today, we are confronted with the problem that we did not accomplish anything to combat TB during the last 30 years of the last century. Many medicines are no longer effective and the vaccine that protects small children against severe forms of disease, is ineffective in adults. We have to realize that infectious agents are not sleeping. New pathogens emerge and older ones change.

## What role do immunologists play in the fight against TB?

The territory of immunologists is immunization. All currently successful vaccines are based on the stimulation of antibodies, which, for example, neutralize toxins or eliminate viruses and bacteria. As the TB pathogen, however, is harbored in cells, it cannot be attacked by antibodies. Hence, a second arm of the immune system must be activated: the T cells, also termed T lymphocytes. However, we do not know exactly which T cell system has to be stimulated to achieve protection against TB. At present, there are about a dozen new vaccine candidates in various phases of clinical testing. One very new approach is to strengthen the function of the very immune cells that are weakened by the TB pathogen.

## Infectious diseases affect people in developing countries to a great extent, while autoimmune disease and allergy are on the rise in industrialized countries. How is this connected?

Our immune system has developed during the course of evolution over thousands of years, to fight pathogens. In the last few decades, however, our existence has →



**STEFAN H.E. KAUFMANN** has been President of the International Union of Immunological Societies (IUIS), since 2010. The biologist is Founding Director of the Max Planck Institute for Infection Biology in Berlin, where he serves as Director of the Department of Immunology. For 30 years he has dedicated his research career to immunology, and in particular, to the fight against infectious diseases such as TB. »The immune system is part of our well-being, and we only recognize this when it does not function properly,« says Kaufmann. The researcher is director of the Selection Committee for the Else Kröner Fresenius Award 2013.



changed dramatically in many places. We have stringent measures for personal hygiene, like hand-washing, antibiotics and vaccines, concrete houses instead of mud homes and stagnant pools have long since dried out. Thus, the immune system is less frequently in contact with infectious agents, and sometimes operates in a void. This is how we currently explain the situation: Pathogens are recognized by the so-called Toll-like receptors, which are on the cells of the innate immune system. These cells instruct the immune system, for example, to activate specific T cells.

With evolution, two types of T cells have developed, which are mutually regulatory. One type, the helper T cells (Th1), actually fight pathogens such as tubercle bacteria. The Th2 cells, on the other hand, fight helminths, which rarely occur in industrialized nations anymore. When these cells do not come into contact with an adequate pathogen, an imbalance occurs. Th2 cells fight, for example, pollen, as a putative pathogen and, simply put, make trouble. They stimulate the production of IgE antibodies, which provoke an allergic reaction in humans. Errant Th1 cells lay the basis for the emergence of autoimmune disease.

»We have to realize that infectious agents are not sleeping. New pathogens emerge and older ones change.«

Stefan H.E. Kaufmann

#### **When allergy is thus considered a misguided immune reaction, how can it be treated?**

On the one hand we can suppress cells that release IgE antibodies. On the other hand, we can begin one step earlier and modulate Toll-like receptors with specific molecules. In this way, the errant immune reaction can be redirected. These are promising approaches, which, however, require further research.

In relation to the Toll-like receptors, there are further positive developments in research: the development of supportive substances for vaccines, the adjuvants. The more we understand about how we can stimulate these receptors through defined molecules, the more we can develop targeted adjuvants, for example, for TB, AIDS or influenza vaccines.

#### **What new techniques or areas of research are immunologists using to fight disease?**

On the one hand, it is important to understand the exact structure of pathogens, such as HIV. Hidden parts of proteins can be revealed using X-ray structural analysis. Precisely these components are highly suitable for vaccines. When we discover these elements, we can advance vaccine research. On the other hand, there is imaging, in which immune cells can be dyed blue, green or red. The interactions of these cells in animals are then visualized and easily followed. I also consider genome research important, for determining which genes are active during which processes.

#### **What are the most important questions that immunologist are faced with today?**

How can the innate immune system be influenced so that certain dysfunctions like allergy or autoimmune disease, will occur less frequently? The beauty – but also the difficulty – of immunology, is that everything is interconnected. If answers are found to these questions it may be possible to find better vaccines and fight infectious diseases more effectively. This is our hope. ←

# Players in the Immune System

All animals and insects have an innate immune system that protects them from pathogens. Vertebrates additionally possess an acquired immune system that develops and adapts over the course of a lifetime. This way, the body finds many sources of defense to protect itself from intruders. Discover the most important players and their functions in the following glossary and on the infographic on pages 24-25.

#### **MACROPHAGES**

are »scavengers«, destroy pathogens

#### **DENDRITIC CELLS**

snatch material from foreign germs (antigens) and »present« these to T cells

#### **T LYMPHOCYTES (cellular immune response)**

T killer cells kill infected and foreign cells, T helper cells support other cells of the immune system, regulatory T cells help to control the immune response

#### **B LYMPHOCYTES (humoral immune response)**

reside in tissue as plasma cells; responsible for the production of antibodies

#### **ANTIBODIES**

specifically target antigens, can be artificially manufactured (monoclonal antibodies) and are employed in cancer therapy or autoimmune disease

#### **NATURAL KILLER CELLS**

can kill off cells

#### **GRANULOCYTES**

are important in defense against bacteria and fungi

#### **COMPLEMENT SYSTEM**

consists of protein in blood, which supports defense against bacteria, fungi and parasites

#### **MAST CELLS**

release an inflammatory response, are involved in allergies

#### **TOLL-LIKE RECEPTORS**

are receptors on immune cells, recognize pathogens

#### **PROSTAGLANDINS**

are tissue hormones, involved in inflammatory and allergic reactions