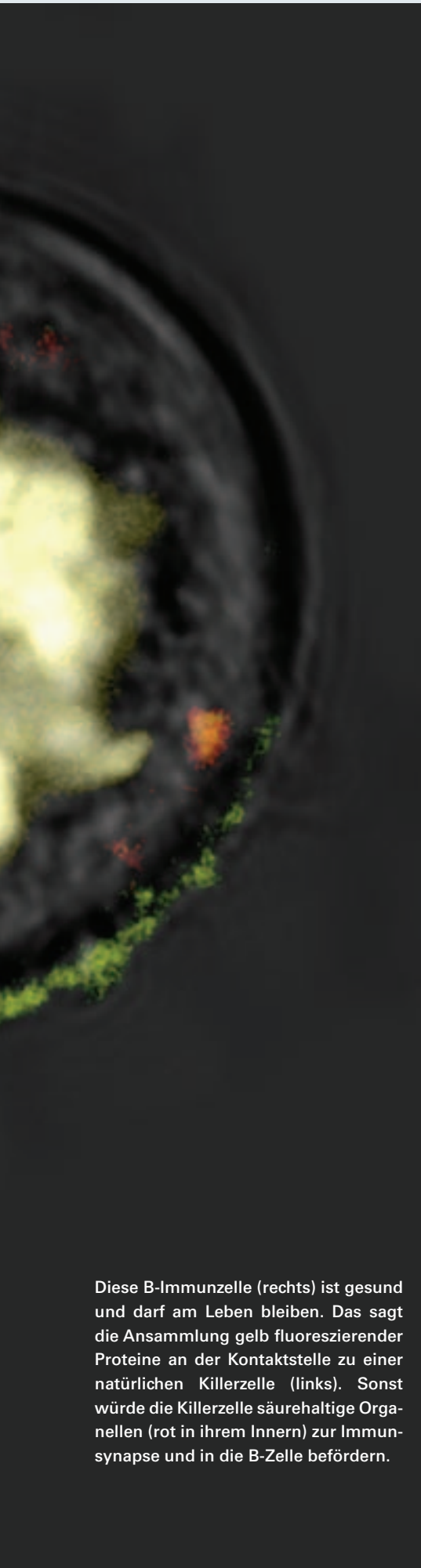


Immunzellen – stark durch Synapsen





Diese B-Immunzelle (rechts) ist gesund und darf am Leben bleiben. Das sagt die Ansammlung gelb fluoreszierender Proteine an der Kontaktstelle zu einer natürlichen Killerzelle (links). Sonst würde die Killerzelle säurehaltige Organellen (rot in ihrem Innern) zur Immunsynapse und in die B-Zelle befördern.

Großes Aufsehen erregten die ersten Bilder von Synapsen bei Immunzellen. Diese Entdeckung begründete einen revolutionären neuen Forschungszweig. Auch der Aids-Erreger nutzt solche synapsenähnlichen Strukturen.

Von Daniel M. Davis

Höchste Wertschätzung unter Comicfans pflegt später dasjenige Heft zu erlangen, das den Helden einführt. Für 122 000 Dollar ersteigerte ein Sammler kürzlich eine 1962er Erstausgabe von Spiderman. Erstverlautbarungen von bahnbrechenden wissenschaftlichen Erkenntnissen werden zwar nicht auf Auktionen gehandelt. Doch oft bleibt der Erstauftritt der Forschungsgemeinde brillant in Erinnerung.

Ein gutes Beispiel dafür ist der Vortrag, den der Immunbiologe Abraham (Avi) Kupfer 1995 auf einem der hochrangigen Keystone-Symposien hielt, die nach einem amerikanischen Ski-Ort heißen. Kupfer arbeitete damals am US-amerikanischen Nationalen Jüdischen und Medizinischen Zentrum in der Nähe von Denver. Heute wirkt er an der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore. Er zeigte einem nichts ahnenden Auditorium von mehreren hundert Fachkollegen Folge um Folge nie gesehener Detailaufnahmen davon, wie Immunzellen miteinander »reden«.

Das staunende Publikum wurde ganz still, als es verfolgen durfte, wie sich dort, wo zwei Immunzellen einander berührten, Proteine zu ringförmigen Strukturen anordneten. Die Zuhörer begriffen sofort, was sie da sahen: räumlich offenbar sinnvoll sortierte Moleküle, ganz ähnlich wie in neuronalen Netzen an den so genannten Synapsen, den Kontaktstellen zur Signalübertragung zwischen Nervenzellen. Auch bei den Immunzellen verbanden außen in einem Ring gelagerte Moleküle beide Zellen miteinander, während die in der Mitte versammelten Proteine augenscheinlich die Kommunikation übernahmen. Hier war der Beweis, dass sich manche der eingesetzten Mechanismen gleichen, wenn Immun- oder Nervenzellen sich austauschen.

Zwar hatten einzelne Forscher Ähnliches schon früher vermutet. Schließlich muss auch das Immunsystem Signale weitergeben und Wissen speichern, wenn es Krankheitserreger aufspürt und bekämpft. Aber wie solche Strukturen an Immunzellen tatsächlich aussehen, führte Kupfer dem Auditorium nun erstmals vor Augen. Als er seinen Vortrag beendete, wollte der Applaus nicht aufhören. Dann überschütteten seine Kollegen ihn mit Fragen.

Paradigmenwechsel dank hochauflösender Mikroskopie

Ein Jahrzehnt nach diesem denkwürdigen Ereignis geben die synapsenähnlichen Kontaktstellen von Immunzellen noch immer viele Rätsel auf. Wir wüssten gern genauer, was diese Strukturen zu Wege bringt: inwieweit dabei Vorgänge in den Zellen selbst oder andere Faktoren eingeschaltet sind. Wie mag umgekehrt der Aufbau von Immunsynapsen das Zellgespräch beeinflussen? Die Forscher würden auch gern aufdecken, inwiefern Fehlfunktionen dieser Strukturen Krankheiten hervorrufen. Nicht zuletzt haben sie einige Krankheitserreger im Verdacht, diese Mechanismen für eigene Zwecke zu missbrauchen.

Erst neue hochauflösende Mikroskopietechniken und eine computergestützte Bearbeitung von Aufnahmen älterer Machart haben es möglich gemacht, diese Immunzellkontakte überhaupt zu entdecken. Die modernen Verfahren erlauben nun auch, das Verhalten solcher Synapsen eingehend zu erforschen. Sich vorzustellen, dass Moleküle sich im Prinzip auf ähnliche Weise arrangieren – ob wir über etwas nachdenken, einen Luftzug auf der Haut fühlen oder ein Virus im Blut aufspüren –, ist revolutionär und kommt zumindest in der Immunologie einem Paradigmenwechsel gleich.

Schon Jahre vor Kupfers sensationellen Aufnahmen überlegten die Forscher, dass die Immunzellen Signale ►

▷ möglicherweise zielgerichtet übertragen können. Denn so viel war bekannt: Zur Kommunikation untereinander und mit anderen Zelltypen setzen Immunzellen so genannte Zytokine frei. Nur funktionieren mindestens einige dieser Moleküle durchaus nicht wie Hormone. Im Blut sind sie kaum nachweisbar. Sie verbreiten sich offenbar nicht im ganzen Körper, wirken also nicht weiträumig. Das müsste bedeuten, so folgerten die Forscher, dass diese Signalgeber nur wirken, wenn sich zwei Zellen berühren.

Solch eine exklusive Übermittlung von Botschaften ist für die Arbeit von Immunzellen im Grunde unverzichtbar. Neuronen können an andere Zellen über räumlich ziemlich dauerhafte Verbindungen Signale abgeben. Immunzellen dagegen müssen auf der Suche nach lauernden Krankheiten immerzu umherwandern. Sie müssen sich darum auf recht flüchtige Kontakte beschränken,

IN KÜRZE

- ▶ Mit **hochauflösenden Mikroskopieverfahren** beobachteten Immunologen: Bei ihrem Signalaustausch bauen Immunzellen vorübergehend Kontaktstellen auf, die erstaunlich den Synapsen gleichen, über die Nervenzellen Botschaften weiterleiten.
- ▶ Die Forschung konzentriert sich nun einerseits darauf, wie **Immunsynapsen** entstehen und welche Kontrollmechanismen an ihrer Ausbildung beteiligt sind. Andererseits untersucht sie, wie diese Strukturen auf die Kommunikation zwischen den Zellen einwirken.
- ▶ **Aufnahmen der Immunzellen in Echtzeit** – ein neuartiger Ansatz – sollen enthüllen, was an diesen Strukturen sowie in und zwischen den Zellen im Einzelnen abläuft.

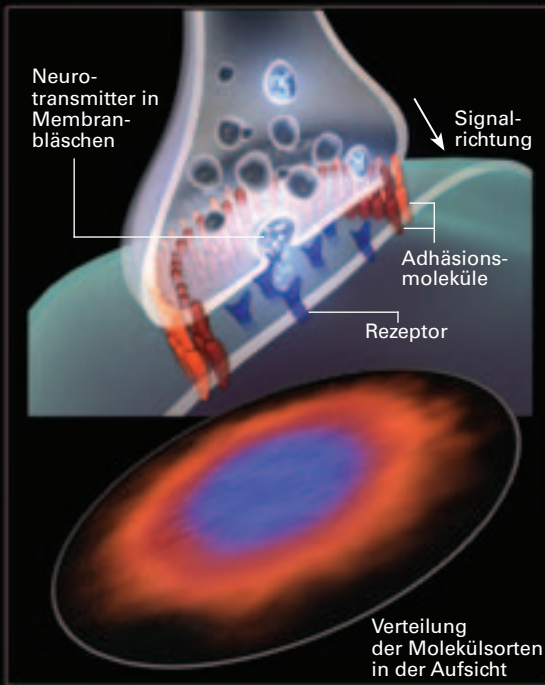
wenn sie selbst ein Übel beheben oder sich mit ihren Mitstreiterinnen über Gefahren verständigen. Nehmen wir eine Zelle, deren Aufgabe das Aufspüren von Krankheitszeichen ist: Sie stößt auf irgendeine andere Zelle im Körper – und muss unter Umständen in wenigen Minuten entscheiden, ob die Zelle krank-

heitsverdächtig ist oder nicht. Je nach ihrem Typ wird die Immunzelle im Gefahrenfall die kranke Zelle selbst töten oder Alarm geben. So ruft sie Schwestern herbei, die das Töten übernehmen.

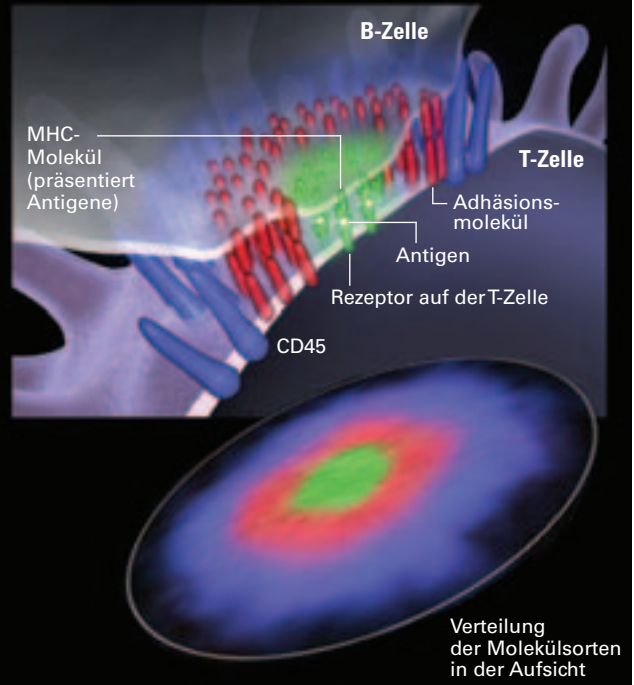
Dieses Signalverhalten muss einwandfrei funktionieren. Denn bei Missverständnissen bestünde zum einen die

Ähnliches Verhalten von Nerven- und Immunzellen

NEURONALE SYNAPSE



IMMUNSYNAPSE



Klassische Synapsen von Nervenzellen bestehen mehr oder weniger dauerhaft. An der Kontaktstelle halten Adhäsionsproteine die Membranen beider Zellen eng beisammen. Ist die vorgeschaltete Zelle erregt, schüttet sie aus Membranbläschen Signalmoleküle (Neurotransmitter) in den synaptischen Spalt. Diese Moleküle binden sich an Rezeptoren auf der Membran der Empfängerzelle.

Synapsen von Immunzellen sind kurzlebig. Auch da halten Adhäsionsmoleküle die Membranen beider Zellen zusammen. Andere Proteine besorgen die Kommunikation. Im gezeigten Beispiel präsentiert eine B-Zelle einer T-Zelle Antigene (Proteinfragmente). Da die T-Zelle die Antigene erkennt, werden CD45-Proteine an den Rand gedrängt. Ansonsten würden diese die Signalübertragung unterbinden.

Gefahr, dass das Immunsystem irrtümlich gesunde Zellen vernichtet. Solche Fehler können Autoimmunerkrankungen wie die multiple Sklerose bedingen. Zum anderen dürfen kranke, auch entartete Zellen nicht übersehen werden. Andernfalls droht unter Umständen schwere Krankheit. Darum interessiert die Immunologen nicht nur, mit welchen Molekülen Immunzellen miteinander reden, sondern auch, wie sie für ihre Dialoge in Kontakt zueinander beziehungsweise zu anderen Zellen treten.

Erster Verdacht in den 1980er Jahren

Die Idee, dass Immunzellen eigens für solche Zwecke spezielle, eng lokalisierte Kontaktstrukturen benutzen könnten, begannen Immunologen der amerikanischen Nationalen Gesundheitsinstitute in Bethesda (Maryland) schon in den 1980er Jahren zu verfolgen. Die Außenmembran von Zellen jeder Art ist quasi flüssig, denn in ihrer Grundstruktur besteht sie aus Lipiden (Fettmolekülen). Deswegen können sich die Proteine, die sich darin befinden, gut bewegen und sogar zu Strukturen formieren. Genau das geschieht, wenn Nervenzellen Synapsen ausbilden.

Das Forscherteam aus Bethesda stützte sich bei seiner Hypothese auf Pilotexperimente mit so genannten T-Zellen, einer Immunzellsorte. Demnach ließen sich diese Zellen schon dann aktivieren, wenn man nur bestimmte Proteine an ihrer Oberfläche zu Clustern zusammenführte. Michael A. Norcross war dann der Erste, der sich – in einem Artikel von 1984 – mit der These hervorwagte, vielleicht würden auch Immunzellen mittels Synapsen kommunizieren. Leider erschien seine Arbeit in einer wenig verbreiteten Zeitschrift. Auch irrte Norcross in ein paar der molekularen Details. Sein frühes Modell geriet darum in Vergessenheit.

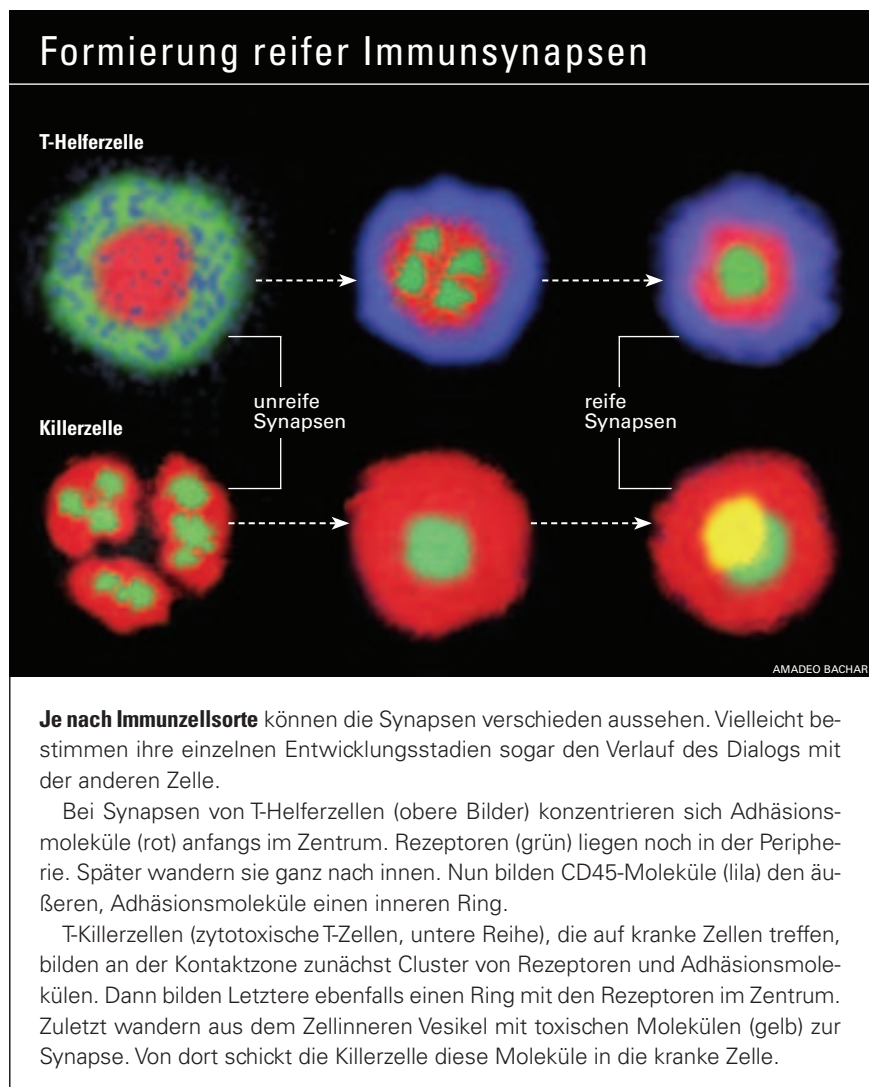
Im Jahr 1988 gelang Charles A. Janeway Jr. und seinen Kollegen von der Yale-Universität in New Haven (Connecticut) ebenfalls mit T-Zellen ein elegantes Schlüsselexperiment. Sie unterteilten ein mit Flüssigkeit gefülltes Gefäß durch eine synthetische Membran in zwei Kammern. In die Poren der Membran hatten sie T-Zellen eingebettet. Nun gaben sie in eine Kammer ein Immunstimulans, was die T-Zellen wie gewünscht aktivierte. Diese sezernierten daraufhin Proteine – aber nur in die

Kammer mit dem Stimulans. Offensichtlich schütteten die Immunzellen ihre Proteine tatsächlich, wie gehofft, räumlich gerichtet aus.

Dieses wichtige Ergebnis veranlasste 1994 zwei andere Forscher der Nationalen Gesundheitsinstitute, William E. Paul und Robert A. Seder, die These einer Immunsynapse wieder aufzugreifen. In ihrem Modell, das die signalübermittelnde Struktur zwischen Immun- und anderen Zellen beschrieb, bestand diese Synapse aus den Oberflächen beider Zellen an der Kontaktstelle. In unmittelbarer Nähe hiervon sollten Rezeptoren (Empfangsstrukturen) der einen Zelle liegen. Dem genau gegenüber sollten sich auf der anderen Zelle, die den Kontakt herbeigeführt hatte, die betreffenden Bindungspartner befinden. Paul beschrieb die Immunsynapse als temporäre Struktur, die kurzfristig entsteht und sich bald wieder auflöst.

Trotzdem war die Idee von Synapsen an Immunzellen bis zu Kupfers sensationellem Vortrag einfach eine provokante These gewesen. In Forscherkreisen hatte sich das fantastische Konzept damals zwar herumgesprochen, aber experimentell nachgewiesen geschweige denn gesehen hatte diese Struktur noch niemand.

Nun zeigte Kupfer Dias von so genannten antigenpräsentierenden Immunzellen im Kontakt mit T-Zellen. Erstere verstehen sich darauf, Proteine von Krankheitserregern, etwa Viren, zu zerlegen. Diese Fragmente (auch Antigene genannt) präsentieren sie T-Zellen. Die T-Zellen wiederum werden aktiviert, wenn sie eines der Antigene erkennen. Die Kontaktstruktur aus Proteinen, die Kupfer gewissermaßen in räumlicher Darstellung vorführte, erinnerte in der Aufsicht mit etwas Fantasie an ein Bullauge oder ein Spiegelei. Kupfer selbst fand dafür einen komplizierteren Na- ➤



men: »supramolekulare Aktivierungscluster«, abgekürzt Smacs.

Etwa zur gleichen Zeit, aber in einer unabhängigen Arbeit und mit einem völlig anderen experimentellen Ansatz hatten Michael L. Dustin, Paul M. Allen und Andrey S. Shaw von der Washington-Universität in St. Louis (Missouri) gemeinsam mit Mark M. Davis von der Stanford-Universität (Kalifornien) ebenfalls Bilder davon aufgenommen, wie es aussieht, wenn T-Zellen aktiviert werden. Diese Forscher hatten nicht zwei Zellen sich miteinander austauschen lassen. Vielmehr hatten sie nur T-Zellen benutzt und an Stelle der antigenpräsentierenden Zellen auf Glas eine Membran aufgezogen, die zunächst nur aus Lipiden von Zellmembranen bestand. Anschließend hatten sie die wichtigsten Proteine hinzugefügt, die antigenpräsentierende Zellen auf der Oberfläche ausprägen. Jede Proteinsorte trug eine andere Fluoreszenzfarbmarkierung. Was geschah, als die Forscher T-Zellen auf dieser Membran verteilten, zeigt die Bildserie unten.

Von der unreifen zur reifen Immunsynapse

Auch bei diesem Experiment sortierten sich die unterschiedlichen Proteine zu spiegeleiförmigen Strukturen. Die Studie erwies: Damit eine Immunsynapse entsteht, sind offenbar gar nicht unbedingt zwei vollständige Zellen nötig. Eine Immunzelle allein vermag die Synapsenstruktur zu erzwingen, wenn die passenden Kontaktmoleküle an einer Membran zur Verfügung stehen.

In dieser Studie entpuppte sich die Immunsynapse als dynamisches Gebilde. Denn während die beiden Zellen kom-

munizieren, verändern die beteiligten Proteine ihre Anordnung. Beispielsweise bilden T-Zell-Rezeptoren, die Antigene auf anderen Zellen erkennen, zunächst einen Ring um eine zentrale Ansammlung von Adhäsionsproteinen, die beide Zellen zusammenhalten – so sieht eine unreife Immunsynapse aus. Später kehrt sich die Anordnung um: Bei der reifen Synapse bilden die Adhäsionsproteine den äußeren Ring. In der Mitte konzentrieren sich nun die interagierenden T-Zell-Rezeptoren und Antigene.

Seit den ersten Aufnahmen von Kupfer und Dustin entdeckten Wissenschaftler diverse Synapsenmuster, die andere Immunzellsorten ausbilden. Mir selbst gelang es 1999 in Zusammenarbeit mit Jack Strominger von der Harvard-Universität in Cambridge (Massachusetts), an so genannten natürlichen Killerzellen eine solche geordnete Struktur zu beobachten. Unser Befund stützt die These, dass Immunzellen allgemein Synapsen verwenden.

Inzwischen kennt die Immunologie einen neuen Forschungszweig: Dessen Mitarbeiter möchten ergründen, wie der geregelte Ortswechsel der Synapsenmoleküle abläuft und was das für die Kommunikation zwischen den Zellen bedeutet. Wieso begeben sich bestimmte Moleküle überhaupt zur Kontaktzone? Was veranlasst sie dazu, eine organisierte Struktur auszubilden?

Ein wichtiges Transportmittel von Proteinen in Zellen ist das innere Zell- oder Zytoskelett. Es besteht aus einem Netzwerk von langen Proteinketten (Filamenten), die nach Bedarf wachsen oder schrumpfen können. Die Filamente haften mittels Adapterproteinen

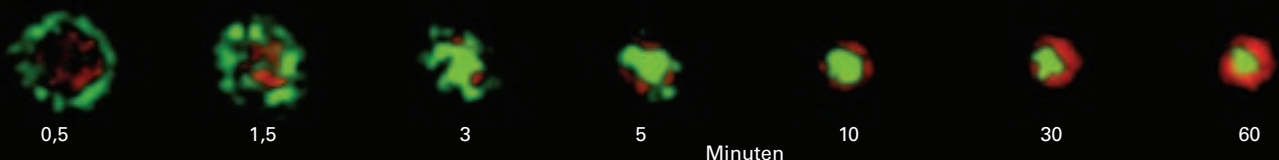
innen an der Zellmembran. Dadurch kann das Zytoskelett die Zelle verformen und verschiedene Bewegungen hervorrufen. Offensichtlich ist das Zellskelett auch für Immunsynapsen wichtig. Als Forscher es mit Toxinen lahmlegten, gelangten einige zugehörige Proteine nicht mehr an den Bestimmungsort. Die Immunzellen scheinen über diese Filamente zu kontrollieren, wann und an welcher Stelle sich Moleküle zu einer Synapse versammeln sollen.

Choreografie für Membranproteine

Zusätzlich könnten mindestens zwei weitere Mechanismen die Koordination der Synapsenmoleküle beeinflussen. Deren Stellenwert ist jedoch noch umstritten. So überlegen Forscher, ob Proteine in Gemeinschaften aus wenigen Molekülen wie kleine Flöße auf der Zelloberfläche umherschweben – und zwar am wahrscheinlichsten sozusagen an der Angel des Zellskeletts. Vielleicht geschieht der entscheidende Schritt, der die Immunzelle aktiviert, wenn solche Flöße an Synapsen mit Rezeptormolekülen in Kontakt kommen, die Krankheitsanzeichen erkennen. Noch ist strittig, ob es solche Flöße gibt. Sie wären zu klein, um sie unter einem Lichtmikroskop zu sehen. Bisher gibt es für sie nur indirekte Hinweise.

Der zweite zusätzliche Mechanismus betrifft die Größe der verschiedenen Synapsenproteine. Sie könnte nämlich darüber mitentscheiden, wo die einzelnen Molekülsorten an der Kontaktstelle ihren Platz finden. Wie eng zwei Zellen zusammenliegen, also wie schmal der Spalt zwischen ihnen ist, dürfte davon abhängen, wie groß die Proteine beider

Zellen beim Kontaktnüpfen überlistet

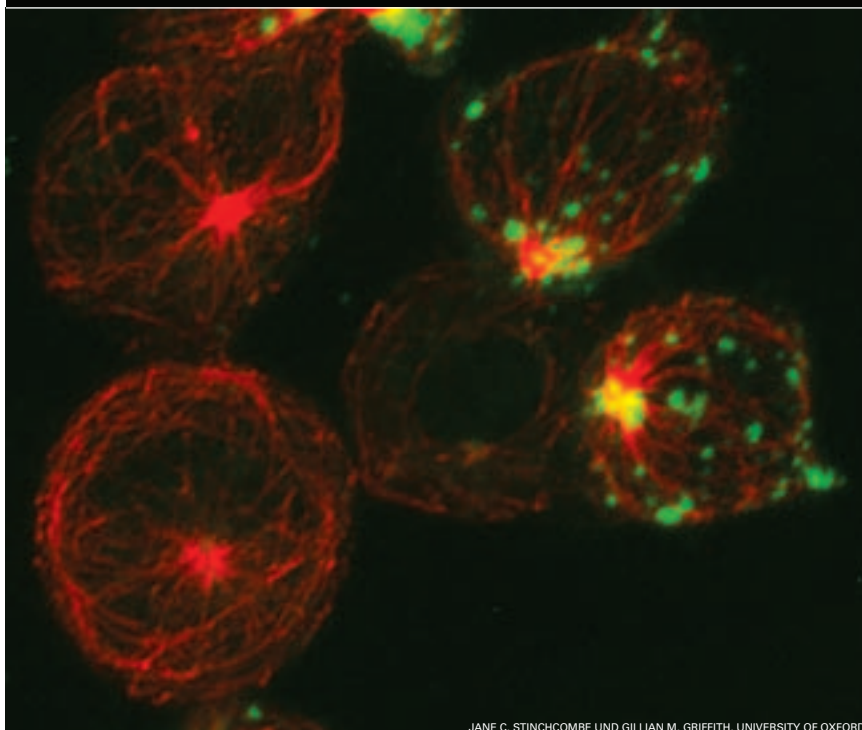


MIT FRDL. GEN. VON MICHAEL L. DUSTIN, ©1999 AAAS; AUS: ARASH GRAKOWI ET AL., THE IMMUNOLOGICAL SYNAPSE: A MOLECULAR MACHINE CONTROLLING T-CELL ACTIVATION, SCIENCE BD. 285, 1999

Diese Aufnahmen gelangen Michael L. Dustin und seinen Kollegen bei einem der ersten Versuche, aufzuklären, wie Immunsynapsen tatsächlich aussehen. Die fluoreszierenden Moleküle von antigenpräsentierenden Zellen befinden sich in einer künstlichen Zellmembran. Die Konfiguration, die hier im Ver-

lauf einer Stunde entsteht, wird durch eine nicht sichtbare T-Zelle hinter der Membran angeregt. Die Adhäsionsmoleküle (rot) sammeln sich in der Struktur zunächst innen und gehen dann nach außen. Das Umgekehrte geschieht mit Proteinen, die ein antigenartiges Molekül tragen (grün).

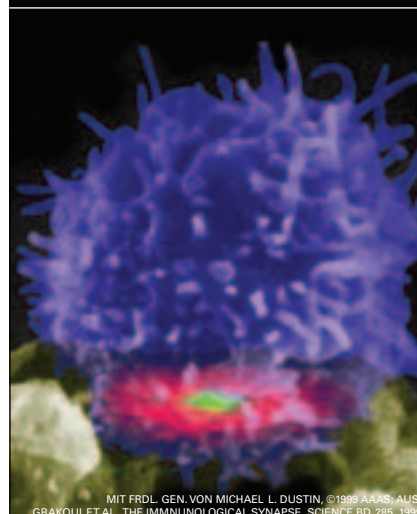
Wie Killerzellen schießen



JANE C. STINCHCOMBE UND GILLIAN M. GRIFFITH, UNIVERSITY OF OXFORD

Zwei T-Killerzellen (rechts) haben vor, eine kranke Zelle (Mitte, schwach sichtbar) abzutöten. Sie konzentrieren gifthaltige Bläschen (grün) an Synapsen zu dieser Zelle. Der Transport dorthin erfolgt durch das Zellskelett (rot). Indem Killerzellen ihr Gift durch das Zentrum von Synapsen entlassen, schützen sie sich mutmaßlich selbst vor Zerstörung.

Starkes Duo



MIT FRDL. GEN. VON MICHAEL L. DUSTIN, ©1999 AAAS-AUS: GRAKOWI ET AL., THE IMMUNOLOGICAL SYNAPSE, SCIENCE BD. 285, 1999

Eine T-Zelle (blauviolett) im Dialog mit einer – viel größeren – antigenpräsentierenden Zelle (golden). Die T-Zelle wird aktiviert, wenn sie das ihr präsentierte Antigen erkennt. Die Adhäsionsmoleküle sind rosa, das Synapsenzentrum ist grün markiert. Für diese Darstellung wurde eine elektronenmikroskopische Aufnahme mit einem fluoreszenzmikroskopischen Bild von lebenden Zellen überlagert.

Zellen sind, die einander erkennen. Denkbar wäre durchaus, dass in der Mitte der Struktur eher kleine Proteine die beiden Membranen relativ eng zusammenführen. Für größere Moleküle wäre der Raum zu knapp. Sie würden zur Seite, an den Rand, gedrängt. Dadurch würden die Proteintypen räumlich auseinander sortiert.

Diese Überlegungen hat der Mathematiker Arup K. Chakraborty von der Universität von Kalifornien in Berkeley mit seinen Kollegen modelliert. Als ein Kollege ihm einige von Dustins Synapsenaufnahmen zeigte, fesselte ihn die Vorstellung, dass bei jedem Infekt auf Immunzellen solche räumlichen Muster entstehen. Die mathematische Betrachtung ergab, dass eine unterschiedliche Proteingröße tatsächlich ausreichen könnte, um die Proteinsorten ringförmig zu verteilen.

Natürlich wüssten die Immunologen gern, ob auch die Proteinbewegungen selbst etwas zur Immunzellkommunikation

beitragen. Zunächst hielten die Forscher Immunsynapsen für so etwas wie Dichtungsringe. Die Struktur gewährleistete, dass Signale gezielt an den gewünschten Ort gelangten. Vielleicht bedeutet sie aber doch mehr. Hinweise darauf häufen sich. Abhängig vom Zelltyp könnten solche Synapsen zum Beispiel den Beginn oder das Ende des Zellgesprächs vorgeben. Möglicherweise bestimmen sie sogar das Ausmaß, die Intensität der Signale.

Jonglieren mit Rezeptoren

Im Jahr 2002 machte Kupfer in dem Zusammenhang eine interessante Beobachtung. Demnach wirken, bevor noch eine Synapsenstruktur existiert, Signale zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen zwar förderlich auf den Zusammenschluss der Zellen. Aber, so Kupfers Befund, die T-Zelle reagiert auf die Signale der anderen Zelle erst ihrer Immunaufgabe gemäß, wenn sie die entsprechende Information über eine Syn-

apse erhält. Eine Arbeitsgruppe um Shaw, Allen und Dustin, der heute an der New-York-Universität arbeitet, wies allerdings auf, dass diese Signalgebung schon wirkt, bevor die T-Zell-Rezeptoren im Zentrum der Struktur zusammengefunden haben. Signalisiert eine reife Synapse das Ende des Dialogs?

Diese und andere Forscher untersuchten auch, ob der Aufbau der Kontaktzone die Stärke des Signalaustauschs zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen beeinflusst. Auf eine T-Zelle kann eine Überstimulation mit Antigenen tödlich wirken. Davor vermag sie sich zu schützen, indem sie während der Kontaktzeit von der Membranoberfläche Rezeptoren abzieht. Nachweislich verringert sie deren Menge in Synapsen, um ein Signalfeuer zu dämpfen. Umgekehrt zieht sie bei schwacher Signalgebung – also bei wenigen vorhandenen Antigenen – die Rezeptoren in der Synapse enger zusammen, sodass das Signal verstärkt wird.

▷ Ähnliche Vorgänge untersuchte meine Arbeitsgruppe an so genannten natürlichen Killerzellen. Diese Immunzellen finden und vernichten infizierte oder entartete Zellen. Sie registrieren es als Alarmzeichen, wenn Zellen krankheits- halber bestimmte Oberflächenproteine fehlen. Wie die spezifische Synapse aussieht, die eine Killerzelle herstellt, hängt tatsächlich davon ab, wie viel von jenen Proteinen sie auf der Zielzelle vorfindet. Ob die Killerzelle die andere Zelle dann tötet oder nicht, korreliert wiederum mit der Synapsenstruktur. Vielleicht erkennt die Killerzelle hieran, wie krank die andere Zelle ist. Zumindest dürfte diese Struktur spiegeln, was ihr darüber an Information vorliegt.

Die Forschungen über Immunsynapsen offenbaren inzwischen auch unerwünschte Begleitphänomene. Vor Kurzem stellte sich heraus, dass manche Viren den Synapsenmechanismus für ihre Zwecke ausnutzen – auch das HI-Virus, das Aids verursacht. Als Erste beobachteten Charles R.M. Bangham vom Imperial College London und seine Kollegen, wie sich dort, wo Viruspartikel von einer Zelle zur nächsten wandern, Proteinstrukturen formieren, die ähnlich wie

Immunsynapsen aussehen (Bilder unten). Auch andere Forscher entdeckten solche »viralen Synapsen«. Offenbar nutzen Viren nicht nur die Synthesemaschinerie von Zellen zu ihrer eigenen Vermehrung, sondern sie missbrauchen außerdem deren Kommunikationsstrukturen, um sich zu verbreiten.

Ideenaustausch mit Neurowissenschaftlern

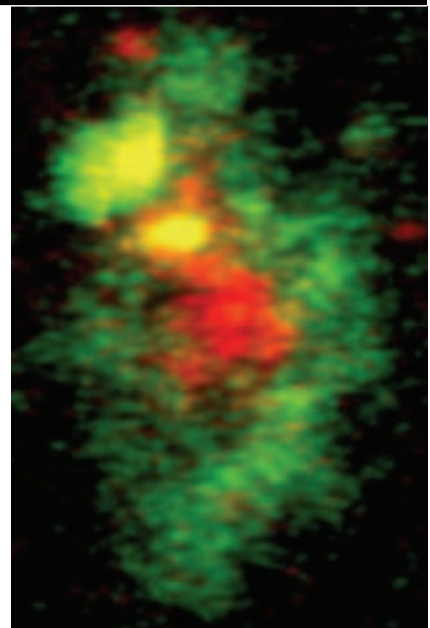
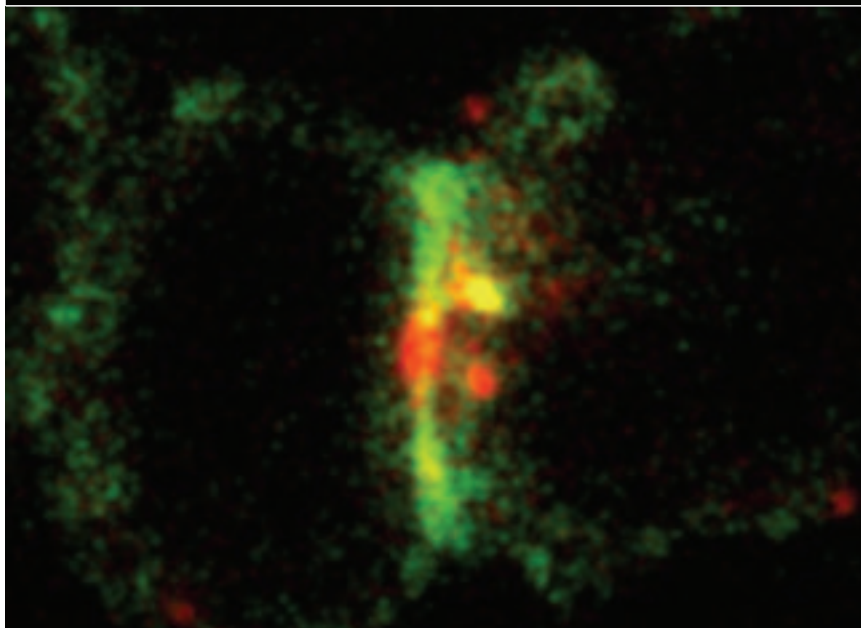
Der Forschungszweig, Immunzellen im Gespräch abzulichten, blüht. Vieles, was Wissenschaftler dabei beobachten, verstehen sie noch nicht genau. Aber sie entwickeln dazu stetig neue Hypothesen und erdenken dann neue Experimente, um diese Ideen zu überprüfen. Die Erkenntnis, dass das Immunsystem dem Nervensystem ähnlicher ist als erwartet, weil es ebenfalls mit synapsenartigen Kontakten arbeitet, bedeutet auch, dass wir dieses komplexe informationsverarbeitende Netzwerk neu begreifen müssen. Die wissenschaftlichen Konzepte, mit denen man seine Funktionsweise zu fassen sucht, werden bereits umgeschrieben.

Dass die Immunologen ihr Forschungsobjekt auch Synapse nennen, somit einen Terminus der Neurowissen-

schaften verwenden, machte beide Fachrichtungen neugierig genug, ihre Erkenntnisse zu vergleichen. Dabei stellten sie fest, dass verschiedene Proteine in beiden Synapsentypen vorkommen. Zwei Beispiele: Agrin hilft an den Kontakten zwischen Nerv und Muskel, andere Proteine dort zu konzentrieren. Agrin sammelt sich auch in Immunsynapsen an. Es kann zumindest einige Arten von Immunantworten verstärken. Neuropilin-1 wirkt bei der Signalübertragung von Neuronen mit, wenn sie lange Ausläufer ausbilden. Das Molekül kommt in Immunsynapsen ebenfalls vor. Womöglich unterstützt es, indem es die Bildung von solchen Kontaktzonen begünstigt, Immunzellen bei der Suche nach kranken Zellen.

Meine Arbeitsgruppe fand eine weitere Parallele zwischen Nerven- und Immunzellen. Erst kürzlich entdeckte eine Gruppe von Neurowissenschaftlern unter anderem von den Universitäten Heidelberg und Ulm, dass kultivierte Nervenzellen lange, winzig feine Röhren – Nanotunnel – zu anderen Zellen hin ausbilden können, über die offenbar ein Austausch stattfindet. Diese Arbeit half uns, ähnliche zarte Membranschläuche

Heimtückisch: Virale Synapsen

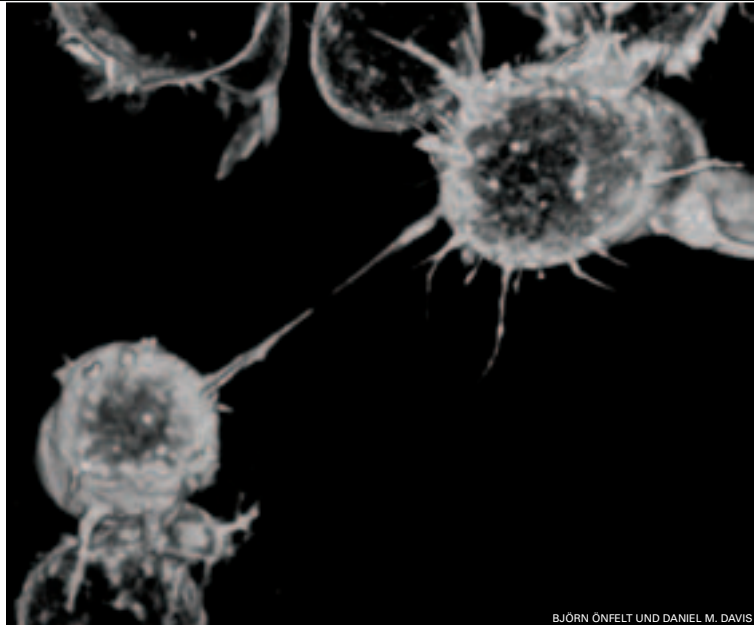
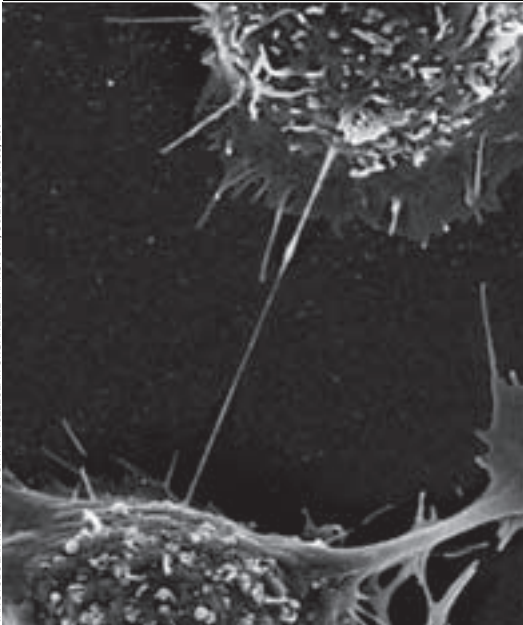


Manche Viren scheinen den Synapsenmechanismus von Immunzellen zu missbrauchen. Im linken Bild sieht man schwach zwei T-Zellen. Die rechte ist von einem humanen Leukämievirus (rot) befallen. Gerade beginnt das Virus die linke Zelle zu

infizieren (grün: das Adhäsionsmolekül Talin). Im rechten Bild sieht man – vom Innern der infizierten Zelle her – an der Kontaktstelle beider Zellen die verblüffend synapsenähnliche Struktur, über die das Virus die neue Zelle heimsucht.

MIT FRIEDL. GERN VON CHARLES R. M. BANGHAM UND TADAHITO IKAGURA. ©2003 JAAAS; ALIS IKAGURA ET AL. SPREAD OF HTLV BETWEEN LYMPHOCYTES BY VIRUS-INDUCED POLARIZATION OF THE CYTOSKELETON. SCIENCE 300, 2003

Die zweite Parallele: Nanoröhren



Feine Membrantunnel verbinden zwei Nervenzellen (links) und zwei Immunzellen (rechts). Über solche Nanoröhren verschicken Zellen Proteine oder Kalziumionen. Auch Viren scheinen

die Schläuche zu benutzen. Viel wissen Forscher über diese kürzlich entdeckte mutmaßliche Art der Fernkommunikation noch nicht.

bei Immunzellen nachzuweisen. Sie scheinen sowohl zwischen zwei Immunzellen als auch zwischen diesen und anderen Zellen vorzukommen (siehe Bild oben rechts). Wir alle sind äußerst gespannt, was diese unvermuteten Schnellstraßen zu bedeuten haben.

Signale über große Distanzen

Denkbar wäre zum Beispiel, dass Immunzellen über solche feinen Schläuche Zytokine versenden. Das wäre eine ganz neuartige, zielgerichtete Kommunikationsform. Simon C. Watkins und Russell D. Salter von der Universität Pittsburgh (Pennsylvania) beobachteten, dass Immunzellen auf diesem Weg Kalziumsignale binnen Sekunden offenbar einige hundert Mikrometer weit übertragen, also über eine für Zellen große Entfernung.

Nun gilt es, mehr als bisher auch Studien an größeren Immunzellpopulationen durchzuführen und die Vorgänge im Bild festzuhalten. Was die Kommunikationsmöglichkeiten im Immunnetzwerk betrifft, könnte auf die Forscher noch manche Überraschung warten. Immunzellgespräche im Körper selbst aufzuzeigen, gehört zu unseren Wunschträumen.

John E. Sulston, einer der Laureaten des Nobelpreises für Physiologie oder Medizin von 2002, hatte in den 1970er Jahren mit der Interferenz-Kontrastmikroskopie sämtliche Zellteilungen eines winzigen Fadenwurms verfolgt. Seine bahnbrechende Arbeit beschreibt er heute mit diesen Worten: »Zu meinem Erstaunen konnte ich zuschauen, wie sich die Zellen teilten. Die Nomarski-Technik lieferte Wurmbilder von unglaublicher Schönheit. ... Während eines einzigen Wochenendes gelang es mir, fast die ganze postembryonale Entwicklung des bauchseitigen Nervenstrangs aufzuklären – ich musste einfach nur zusehen.«

Die Verständigung von Immunzellen durch hochauflösende Mikroskopie aufzudecken, ist ein ganz junges Forschungsfeld. Immunologen kennen mittlerweile zwar so ziemlich alle Proteine auf Zelloberflächen, die an der Krankheitserkennung teilnehmen. Aber erst jetzt verfügen sie über technische Möglichkeiten, das Verhalten dieser Moleküle räumlich wie zeitlich zu verfolgen. So entdeckten sie die Immunsynapse und deren Funktionsweise. Einmal mehr bestätigt das den Wert schlichten Beobachtens in der Wissenschaft. ◀



Daniel M. Davis ist Professor für molekulare Immunologie am Imperial College London. Von Haus aus ist er Physiker, wandte sich aber nach der Promotion der Immunologie zu. 1999 gelang ihm die ersten Aufnahmen davon, wie zwei lebende Zellen Immunsynapsen bilden.

What is the importance of the immunological synapse? Von Daniel M. Davis und Michael L. Dustin in: Trends in Immunology, Bd. 25, Heft 6, S. 323, Juni 2004

Nanotubular highways for intercellular organelle transport. Von Amin Rustom, Rainer Saffrich, Ivanka Markovic, Paul Walther und Hans-Hermann Gerdes in: Science, Bd. 303, S. 1007, 13. Februar 2004

Dangerous liaisons at the virological synapse. Von Vincent Piguet und Quentin Sattentau in: The Journal of Clinical Investigation, Bd. 114, Heft 5, S. 605, September 2004

Neural and immunological synaptic relations. Von Michael L. Dustin und David R. Colman in: Science, Bd. 298, S. 785, 25. Oktober 2002

Three-dimensional segregation of supramolecular activation clusters in T cells. Von Colin R.F. Monks, Benjamin A. Freiberg, Hannah Kupfer, Noah Sciaky und Abraham Kupfer in: Nature, Bd. 395, S. 82, 3. September 1998

Weblinks zu diesem Thema finden Sie unter www.spektrum.de/artikel/855961.