

Frankfurt, den 14. März 2014

Sperrfrist: 14. März 2014, 14:00 Uhr

Hintergrundinformation zur Verleihung des Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preises 2014 an Professor Dr. Michael Reth

Molekulare Immunologie

Der B-Zell-Antigenrezeptor – eine wichtige Nanomaschine des Immunsystems

Das Immunsystem erkennt alles Fremde und produziert passende Antikörper dagegen. Diese Antikörper fangen die Fremdstoffe ab und beseitigen sie. Alles, was eine Immunantwort hervorruft, heißt Antigen. Bevor Antikörper produziert werden, müssen allerdings erst einmal die Zellen des Immunsystems aktiviert werden. Antikörper werden von den B-Lymphozyten hergestellt, die auch B-Zellen genannt werden. Diese tragen den Antikörper zunächst als Teil eines Antigenrezeptors in großen Mengen auf der Oberfläche. Ein Antigen wird als Fremdstoff erkannt, wenn es an den passenden Antigenrezeptor bindet. Die Bindung bewirkt, dass sich die B-Zellen, die dieses Antigen erkennen, vermehren und sich zu Antikörper produzierenden Plasmazellen entwickeln. Gleichzeitig werden aus einigen dieser B-Zellen langlebige Gedächtnis-B-Zellen. Diese können einen langjährigen Immunschutz hervorrufen. Nach diesem Prinzip funktionieren alle Impfungen.

Der mit 100.000 Euro dotierte Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis geht in diesem Jahr an einen Wissenschaftler, der wichtige Abläufe und Strukturen bei der Aktivierung der B-Zellen entschlüsselt hat - an Michael Reth, Professor für Molekulare Immunologie am Institut für Biologie III der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Arbeitsgruppenleiter am

Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik sowie Sprecher des Exzellenzclusters BIOSS Centre for Biological Signalling Studies, Zentrum für Biologische Signalstudien in Freiburg.

Reths Arbeiten zur Zusammensetzung des B-Zell-Antigenrezeptors folgen den Fußstapfen von Paul Ehrlich. Dieser hat mit seiner berühmten Seitenkettentheorie zum ersten Mal das Konzept von Rezeptor und Bindungspartner in die Forschung eingeführt und damit die Entstehung von Antitoxinen (so wurden Antikörper ursprünglich genannt) erklärt. Reth und seine Arbeitsgruppe haben fast neunzig Jahre später gezeigt, wie der Antigenrezeptor auf den B-Zellen aufgebaut ist und Reth ist jetzt dabei, die genaue Funktionsweise des Antigenrezeptors zu entschlüsseln.

Der B-Zell-Antigenrezeptor: Wie er aussieht und wie er funktioniert

Paul Ehrlich stellte in seiner berühmten Croonian Lecture vor der Royal Society am 22. März 1900 ein Modell für die Herstellung von Antikörpern vor. Ehrlich war der Ansicht, dass die Immunabwehr über die Wechselwirkung zwischen einem Rezeptor auf der Zelle und einem Fremdstoff, der zu diesem Rezeptor passt, gesteuert wird. Dieses Grundprinzip ist auch nach heutiger Sicht völlig richtig ist. Er benutzte nur ein anderes Vokabular. Ehrlich sprach von Seitenketten und Antitoxinen. Nach Ehrlichs Terminologie besitzen alle Fremdstoffe kettenförmige Strukturen, die zu ähnlichen Seitenketten auf den Zellen wie ein Schlüssel zum Schloss passen. Später nannte er die Seitenketten Rezeptoren. Ehrlichs Seitenkettentheorie wurde lange Zeit abgelehnt oder ignoriert. Erst nachdem Frank MacFarlane Burnet 1956 die Bedeutung des Antigenrezeptors für die Aktivierung der Immunzellen erkannt hatte, interessierten sich die Immunologen wieder für dieses Konzept. 1960 wurde gezeigt, dass alle ausgereiften B-Zellen Antikörper als Teil des Antigenrezeptors auf ihrer Oberfläche tragen. Allerdings war lange Zeit nicht klar, wie diese Antikörper die B-Zellen aktivieren.

Michael Reth hat 1988 mit den beiden Eiweißen Ig α und Ig β die Signalmoleküle des B-Zell-Antigenrezeptors entdeckt und später gezeigt, wie sie zur Aktivierung der B-Zellen beitragen. Beide Proteine sind fester Bestandteil des B-Zell-Antigenrezeptors und funktionieren wie Herolde. Sie melden der Zelle, wenn draußen ein passendes Antigen an den Antikörperteil des B-Zell-Antigenrezeptors angedockt hat. Die Nachricht wird über einen speziellen Bereich der beiden Signalmoleküle ins Zellinnere weitergeleitet. Reth hat diesen Proteinbereich als Erster entdeckt. Er wird als „immunoreceptor tyrosine-based activation motif“ oder kurz als ITAM bezeichnet.

Wenn ein Antigen an den passenden Antigenrezeptor einer B-Zelle angedockt hat, werden zwei Aminosäuren im ITAM-Bereich mit Phosphatgruppen beladen, was dann zur Signalweiterleitung führt. Heute weiß man, dass der B-Zell-Antigenrezeptor mindestens fünf verschiedene Signalwege aktiviert und dass bis zu 200 verschiedene Moleküle an diesen Signalprozessen beteiligt sind. Reths Labor hat eine ganze Reihe dieser Signalmoleküle untersucht und gezeigt, dass deren Fehlverhalten zu Leukämien führen kann.

Wie kommt es zur Aktivierung des Antigenrezeptors?

Jede B-Zelle besitzt etwa 120.000 B-Zell-Antigenrezeptoren mit dem immer gleichen Antikörper auf ihrer Oberfläche. Täglich werden Unmengen neuer B-Zellen mit immer neuen Antikörpern in ihren B-Zell-Antigenrezeptoren gebildet. So entsteht ein riesiges Repertoire an zur Schau gestellten Antikörpern. Was weiß man nun heute über die Einzelheiten bei der Aktivierung des B-Zell-Antigenrezeptors?

Es gibt zwei Modelle, mit denen die Aktivierung erklärt wird. Das „Cross-Linking-Modell“ nimmt an, dass die 120.000 Antigenrezeptoren wahllos und als Monomere - also einzeln - auf der Oberfläche der B-Zellen verteilt sind. Mit der Bindung der Antigene sollen zwei Rezeptoren zusammengeführt werden und ein Signal auslösen. Nach dem Cross-Linking-Modell müsste jedes Antigen von zwei Rezeptoren gebunden werden, was in den meisten Fällen aber nicht der Fall ist. Außerdem erscheint es unwahrscheinlich, dass die strukturell verschiedenen Antigene den Antigenrezeptor immer in der richtigen, signalauslösenden Weise vernetzen.

Michael Reth hat eine andere Erklärung, wie der B-Zell-Antigenrezeptor aktiviert wird. Seine Arbeitsgruppe hat vor dreizehn Jahren gezeigt, dass der Antigenrezeptor auf ruhenden B-Zellen nicht einzeln, sondern in Gruppen vorliegt. Er tritt also nicht als Monomer, sondern als Oligomer auf. Diese Entdeckung wurde lange Zeit als Artefakt - als fehlerhaftes Ergebnis der Proteinreinigung - betrachtet, nicht als Abbild der Realität. 2010 hat Reths Arbeitsgruppe jedoch nachgewiesen, dass der B-Zell-Antigenrezeptor auf der Oberfläche einer lebenden Zelle ebenfalls als Oligomer vorliegt.

Reth hat daraufhin das „Dissoziations-Aktivierungs-Modell“ entwickelt. Nach diesem Modell wird die B-Zelle aktiviert, indem eine Gruppe von Antigenrezeptoren durch die Bindung des Antigens in einzelne Antigenrezeptoren zerfällt. In diesen Monomeren sind die ITAM-Motive offen zugänglich und können aktiviert werden. „Das Attraktive an diesem Modell ist, dass für die Dissoziation des Rezeptor-Oligomers nur die Stärke der Bindung relevant ist, nicht die genaue Struktur des Antigens“, sagt Reth. „Damit erklärt dieses Modell auch, wie der B-Zell-Antigenrezeptor von vielen verschiedenen Antigenstrukturen erkannt und aktiviert wird“. Inzwischen haben Reth und seine Mitarbeiter den Zerfall des Antigenrezeptors auch direkt nachgewiesen. Das Cross-Linking-Modell ist demnach für den Antigenrezeptor falsch. Für andere Rezeptoren, wie den EGF-Rezeptor, ist es allerdings durchaus richtig.

Ausflug in die synthetische Biologie

Von dem Atomphysiker Richard Feynman stammt der Satz „What I do not create, I do not understand“. Feynman ist der Ansicht, dass man nur das wirklich versteht, was man selber zusammengebaut hat. Reth und seine Mitarbeiter haben deshalb schon in den 90ziger Jahren den gesamten B-Zell-Antigenrezeptor aus der Maus in der Taufliege *Drosophila* Stück für

Stück nachgebaut. Ein solcher Versuchsansatz gehört zur synthetischen Biologie. Reth ist damit auch in dieser neuen Disziplin aktiv. Die synthetische Biologie baut biologische Systeme aus Einzelteilen nach und entwickelt neue Systeme und Moleküle, die in der Natur noch gar nicht vorhanden sind. Die Disziplin setzt damit auf Kreativität. Sie geht davon aus, dass sich die biologischen Moleküle wie Teile einer Nanomaschine verhalten, die zu funktionellen Einheiten zusammengesetzt werden können. Viele halten die synthetische Biologie für eine Ingenieurwissenschaft und bezeichnen den synthetischen Biologen als Systemingenieur oder als Moleküldesigner. „Ganz im Sinne von Richard Feynman führt ein Zusammenbau von Rezeptoren mit ihren Signal weiterleitenden Proteinen zu einem besseren Verständnis der Prozesse“, erklärt Reth. „In diesem Sinne ist die synthetische Biologie eine Erkenntniswissenschaft“.

Beim Zusammenbauen des Antigenrezeptors entdeckten Reth und seine Mitarbeiter, dass der Zerfall des oligomeren B-Zell-Antigenrezeptors sowohl von außen über die Bindung des Antigens als auch von innen angestoßen wird. Die zusätzliche Aktivierung über die Innenseite der Zelle verstärkt das Signal und führt selbst bei wenig Antigen zur vollen Aktivierung der B-Zellen.

Die Größenverhältnisse auf den B-Zellen

Paul Ehrlich dachte vor allem in chemischen Strukturen, nicht in Begriffen. Reth denkt ähnlich. „Wenn ich über offene Fragen der B-Zell-Aktivierung nachdenke, versuche ich mir die beteiligten Moleküle vorzustellen“, sagt er. „Direkt sehen kann man sie ja leider nicht. Das ist eines der großen Probleme in der Molekularbiologie“. Reth interessiert sich heute auch für die Größenverhältnisse auf der B-Zelle. Die meisten Moleküle sind ein bis zehn Nanometern groß. Die Auflösungsgrenze der besten Licht-Mikroskope liegt bei 250 Nanometern. In den Lehrbüchern sind die Größenverhältnisse zumeist nicht richtig wiedergegeben. Der B-Zell-Antigenrezeptor wird immer viel zu groß dargestellt. Reth hat dieses Problem kürzlich in der renommierten Zeitschrift Nature Immunology ausführlich kommentiert.

Ein Gedankenexperiment hilft, die zellulären Dimensionen besser zu verstehen. Wenn ein Antikörper so groß wie eine Person von 1,80m Körpergröße wäre, müsste die Zelloberfläche etwa zehn Quadratkilometer groß sein und die Ausdehnung einer mittelgroßen Stadt wie Freiburg haben. Wenn man mit Google Earth auf eine solche Stadt herunterschaut, kann man keine einzelne Menschen sehen. Genauso wenig wie man mit einem Lichtmikroskop die einzelnen Antigenrezeptoren sieht. Aber man versteht dadurch, dass auf der Zelloberfläche genügend Platz für Hunderttausende von Molekülen ist.

In einer Stadt halten sich die meisten Menschen hauptsächlich in bestimmten Bereichen auf. Dies scheint auch für die Proteine auf der Zelloberfläche der Fall zu sein. „Wir haben herausgefunden, dass die Proteine viel geordneter vorliegen als bisher angenommen“ sagt Reth. „Sie verteilen sich nicht wahllos auf der Oberfläche, sondern sind in 80- bis 150-

Nanometer großen Proteininseln konzentriert“. In solchen Proteininseln könnte auch der oligomere B-Zell-Antigenrezeptors gezielt stabilisiert und damit die Aktivierung der B-Zellen kontrolliert werden. Wie sich diese Proteininseln bilden und was sie zusammenhält, will Reth jetzt besser verstehen und dieses Wissen auch für therapeutische Zwecke nutzen. Dafür hat er einen prestigeträchtigen Advanced Grant of the European Council ERC in Höhe von 2,24 Millionen Euro eingeworben. Diese Untersuchungen werden ebenfalls durch das „BIOSS nanoscale explorer program (BiNEP)“ des Exzellenzclusters BIOSS Centre for Biological Signalling Studies in Freiburg unterstützt.

Weitere Informationen

Sämtliche Unterlagen der Pressemappe, Fotos des Preisträgers und Infographiken zur Forschung von Professor Reth sind unter www.paul-ehrlich-stiftung.de zur Verwendung hinterlegt. Den ausführlichen Lebenslauf, ausgewählte Veröffentlichungen und die Publikationsliste erhalten Sie in der Pressestelle der Paul Ehrlich-Stiftung (c/o Dr. Hildegard Kaulen, Telefon:+49 06122/52718, Email: Paul-Ehrlich-Stiftung@uni-frankfurt.de