



Natürliche Killer (NK) Zellen wandern zu entzündeten Lymphknoten und produzieren IFN- γ für Th₁ "Priming"

Zellen des angeborenen Immunsystems reagieren auf Pathogene innerhalb von Stunden, hingegen dauert es Tage bis sich eine adaptive Immunantwort manifestiert, die durch die Beteiligung von dendritischen Zellen, T und B Lymphozyten getragen wird. Bislang wurde angenommen, dass Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems unabhängig voneinander agieren. NK Zellen erkennen und zerstören gestresste, transformierte und infizierte Zellen und wurden daher dem angeborenen Immunsystem zugeordnet. Neuere *in vitro* Beobachtungen lassen jedoch den Schluss

zu, dass NK Zellen auch an adaptiven Immunantworten beteiligt sind, indem sie die Funktion der dendritischen Zellen beeinflussen und das Zytokin IFN- γ produzieren. Unter Normalbedingungen reifen NK Zellen im Knochenmark, zirkulieren im Blut und der Milz und sind im Übrigen weitgehend vom lymphatischen Gewebe ausgeschlossen. In Dezember 2004 hat Alfonso Martín-Fontecha aus der Arbeitsgruppe von Federica Sallusto am IRB in der Zeitschrift *Nature Immunology* (*Nat. Immunol.*, 2004; 5 (12): 1260) gezeigt, dass NK Zellen in Lymphknoten, die in eine Immunantwort involviert sind, rekrutiert werden. Die Einwanderung der NK Zellen wurde durch dendritische Zellen und einige Adjuvanten ausgelöst. Die molekularen Determinanten, welche die Einwanderung der NK Zellen aus dem Blut bewirken, wurden in Mäusen bestimmt, deren endogene NK Zellen selektiv depletiert waren. In Zusammenarbeit mit dem Max Delbrück Center in Berlin und der Harvard Medical School in Boston konnte durch Transfer von NK Zellen aus Mäusen, in welchen die Expression bestimmter Chemokinrezeptoren unterbunden war, nachgewiesen werden, dass NK Zellen mittels des Chemokinrezeptors CXCR3 und nicht etwa via CCR7, wie bei naiven T Zellen, in die Lymphknoten einwandern. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eingewanderte NK Zellen IFN- γ freisetzen und damit zur Differenzierung von CD4⁺ T Helferzellen (Th1) beitragen. Die Untersuchungen belegen, dass das Endresultat einer adaptiven Immunantwort durch das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen geregelt ist, wobei Zellen, die bisher ausschließlich der angeborenen Immunität zugeordnet wurden, eine wichtige Rolle einnehmen.

Neue Strategien bei der Bekämpfung der Alzheimerschen Krankheit

Die Alzheimersche Krankheit (AK) ist eine neurodegenerative Pathologie die zur Zeit ca. 18 Millionen Menschen weltweit betrifft – diese Zahl wird sich voraussichtlich aufgrund der alternden Weltbevölkerung bis 2025 verdoppeln. Symptomatisch für Patienten mit AK ist eine progressive Abnahme der Hirnfunktionen, wie Erinnerungsvermögen, Sprache und Verständnis. Die Mehrheit der Wissenschaftler ist sich darin einig, dass die primäre Ursache der AK die mangelnde Fähigkeit des Körpers ist, A β Spaltprodukte des APP (amyloid precursor protein) abzubauen und zu verhindern, dass sich toxische Plaques bilden. Es liegt daher auf der Hand die Enzyme die APP spalten, die β - und γ -Sekretasen, zu hemmen. Dagegen spricht aber, dass einerseits die Spaltungsaktivität der γ -Sekretase essentiell für verschiedene Körperfunktionen ist und andererseits wegen der Struktur des aktiven Zentrums der β -Sekretase ein äußerst voluminöser Hemmstoff notwendig wäre, der vermutlich die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren würde.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Maurizio Molinari hat nun über einen völlig neuen Weg nachgedacht. Durch Abschirmung der Spaltstelle der β -Sekretase im APP mittels eines Antikörpers würde die Bildung der A β verhindert werden, ansonsten aber die essentielle Aktivität des Enzyms nicht beeinträchtigt werden. Das Problem einer derartigen Strategie ist aber, dass Antikörper nur außerhalb von Zellen aktiv sind. Durch einen molekularbiologischen Schritt wurden die Gene der beiden Ketten eines aktiven Antikörpers zu einem einzigen Gen vereinigt. Das artifizielle Gen des Antikörpers wurde in Zellen eingeführt, in Folge exprimierten diese einen "Intrabody". Der "Intrabody" assoziiert sofort mit neu synthetisiertem APP und verhindert dadurch seine Spaltung durch die β -Sekretase und die Bildung von A β Produkten.

Obwohl die Ergebnisse beeindruckend sind, stellen sich für die klinische Anwendung erhebliche Hürden. Die Resultate wurden in Zellkulturen im Labor erreicht. Unter solchen Bedingungen ist es einfach das Gen eines "Intrabody" in eine Zelle einzuführen. In der Praxis würden erhebliche, bislang nicht erprobte gentherapeutische Maßnahmen notwendig sein, ein entsprechendes Gen in Hirnzellen einzubringen. Der innovative Aspekt der Strategie wird jedoch wegweisend sein für die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden. Die Ergebnisse wurden im *Journal of Cell Biology* **168**, 863-868; 2005 (Paganetti *et al.*) publiziert.