



Alfred Nobel

Dendritische Zellen sind seit 30 Jahren beliebtes Forschungsthema. Kürzlich bekam Ralph Steinman den Nobelpreis für die Entdeckung dieser Immunzellen und ihre Rolle in der adaptiven Immunität. Ebenso lang forscht auch der Göttinger Immunologe Hinrich Peters schon daran. Doch bei ihm klopfte das Nobelpreis-Komitee nicht an.



Bilder (2): DIDEEM HIZAR/Fotolia.com, privat

Wer hat's entdeckt?

Der verzweigte Weg der dendritischen Zellforschung

■ Meist widmen sich gleich mehrere Forscher jahrelang einem Thema. Und meist bekommt nur einer – wenn überhaupt – den Nobelpreis dafür.

Ralph Steinman war seit drei Tagen tot, als ihm das Nobelkomitee am 3. Oktober den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin zuerkannte. Er hatte den Kampf gegen ein Pankreaskarzinom verloren. Vermutlich ermöglichte ihm sein eigenes Forschungsthema dennoch ein paar zusätzliche Lebensjahre. Der Kanadier hatte eine neuartige Immuntherapie auf Basis von dendritischen Zellen bei sich angewendet, und genau diese Zellen hatte er 1973 entdeckt. Heute erproben verschiedene klinische Forscher die dendritischen Zellen (DC) als Immuntherapie gegen Krebs.

Das theoretische Prinzip ist einfach. Erst entnimmt man dem Patienten Blut und isoliert die Vorläuferzellen der DC. Welche Vorläufer das sind, dazu später mehr. Dann vermischt man sie mit operativ entfernten Tumorteilen desselben Patienten. Die DC nehmen dabei die tumorspezifischen Antigene auf und präsentieren sie anschließend sowohl über MHC I als auch über MHC II. Nach einer Woche sind die DC ausdifferenziert und harren derart aktiviert auf ihren Einsatz in der Tumorbekämpfung. Jetzt spritzen Ärzte die Zellen in die Haut und treffen im Idealfall direkt in die Lymphbahnen, von wo sie in die Lymphknoten gelangen und dort massiv T-Zellen gegen die Tumorzellen aktivieren. Die T-Zellen schwärmen daraufhin in alle Winkel des Körpers aus und bekämpfen auch verstreute Tumorzellen. So weit, so gut die Theorie.

Vor 25 Jahren hätte das niemand für möglich gehalten. Damals kämpfte Ralph Steinman noch darum, dass andere Forscher die sternförmigen Zellen, die er 1973 in der Milz von Mäusen entdeckt hatte, überhaupt als Teil des Immunsystems an-

erkannten. Niemand wollte ihm glauben, dass es sich bei den verzweigten Gebilden mit ihren vielen Ausläufern um etwas anderes als bedeutungslose Stützzellen handelte, die der Pathologe Paul Langerhans bereits im 19. Jahrhundert beschrieb.

Was wächst denn da?

Zur gleichen Zeit, in den 1970er und 80er Jahren, forschte Hinrich Peters an Lymphozyten, erst in Tübingen und Köln, später in Göttingen, wo er 1982 eine Professur für Immunologie erhielt. Bei seinen Experimenten stimulierte er T-Zellen mit Phytohämagglutinin und Concanavalin A. Die Zellen reinigte er nach der damals gängigen Methode über eine Glasfaser säule auf, wobei sich die Zellen nach ihrer Haftfähigkeit am Glas separieren. Doch je sauberer seine Lymphozyten-Präparation war, desto schlechter ließen sie sich anschließend aktivieren! Waren kontaminierende Zellen aus der Präparation für die Stimulierung notwendig? Bald hatte er die sternförmigen DC im Verdacht. Und es erging ihm wie dem tausende Kilometer entfernten Ralph Steinman: Seine Forscherkollegen wollten nicht glauben, dass dieser Zelltyp zum Immunsystem gehört.

Das Desinteresse vieler Wissenschaftler lag auch daran, dass damals ein anderer Zelltyp die Immunologen in ihren Bann zog: die Makrophagen. Über deren Bedeutung war man sich schnell einig, so offensichtlich vertilgten sie Bakterien und Überreste toter Zellen und aktivierten das Immunsystem. Diese Fresszellforscherszene schloss sich schnell international zusammen – und die dendritischen Zellforscher arbeiteten weiter in ihren Nischen.

Um 1990 war noch unklar, aus welcher hämatopoetischen Linie die DC hervorgingen. Steinman konnte die Zellen zwar aufreinigen, aber nicht aus Vorläufern differenzieren. Noch glaubte er, dass die nichtphagozytierenden DC aus einer gänzlich anderen Linie stammen müssten als die Makrophagen, deren im Blut zirkulierende Vorläuferzellen Monocyten heißen.

Die Forschung ging langsam voran, damals fehlte das Arsenal an monoklonalen Antikörpern, mit deren Hilfe man heute Zelltypen aufreinigen und identifizieren kann. Man konnte damals die dendritischen Zellen nur anhand ihres Adhäsionsvermögens reinigen. Dazu gab man Blutzellen in Kulturschalen und inkubierte sie über Nacht. Am nächsten Morgen saugte man die noch schwimmenden Lymphozyten vorsichtig ab. In einem nächsten, sanften Waschschritt löste man die leicht adhären den dendritischen Zellen – während die Monocyten und Makrophagen fest am Boden der Schale haften blieben. Diese Methode funktionierte recht gut.

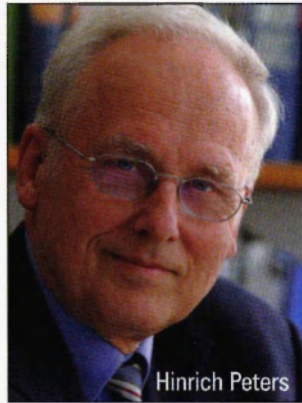
An Paradigmen rütteln

Doch Peters wurde stutzig, als er von seiner britischen Kollegin Stella Knight erfuhr, dass sie ein deutlich besseres Reinigungsprotokoll für DC entwickelt hatte: Hatte sie vielleicht unwissentlich Vorstufen isoliert, die dann ausdifferenzierten? Er fing an, gezielt nach Bedingungen zu suchen, unter denen DC aus anderen Zellen ausdifferenzieren. Und Peters wurde fündig: „Eines Tages kam mein langjähriger TA Detlef Friedrichs mit einer ganzen Flasche von DCs an und berichtete, er habe dort einige Tage zuvor Monocyten ausgesät.“ Damit hatte niemand gerechnet.

Die Zellen sahen wie dendritische Zellen aus und waren in der Lage T-Zellen zu aktivieren. Allerdings fehlten ihnen einige Markerproteine, die typisch für dendritische Zellen im Blut und in Geweben sind (*Immunobiology* 1987, 176(1-2):154-66).

Peters und seine Mitarbeiter saßen zwischen allen Stühlen: „Wir hatten gleich zwei Paradigmen verletzt: Erstens schienen Makrophagen und DC von den gleichen Vorläufern abzustammen, und zweitens hatten wir erstmals dendritische Zellen überhaupt differenzieren können“. Bisher hatten sie die Zellen mit Serum inkubiert. Fieberhaft begannen sie nun mit der Suche nach den Signalmolekülen, die für die Differenzierung verantwortlich waren.

Steinmans Auffassung von der zentralen Rolle der DC hatte sich Ende der 1980er Jahre bereits bei einigen Immunologen durchgesetzt, aber noch immer arbeitete jeder vor sich hin. Dann trat Ralph Steinman die Flucht nach vorn an: Er organisierte mit japanischen Kollegen eine erste Konferenz zum Thema. Hinrich Peters erinnert sich: „Durch dieses Treffen wurde die Immunologie vom Kopf auf die Füße gestellt. Das Feld war auf einen Schlag salonfähig geworden, und plötzlich akzeptierte die Mehrheit, dass dendritische Zellen in der vordersten Linie der Immunabwehr stehen, dass sie die Starterzellen der Immunreaktion darstellen.“ Damals waren viele Wissenschaftler noch überzeugt, dass die Makrophagen die T-Zellen aktivieren. Und jetzt sollten es die dendritischen Zellen sein?



Hinrich Peters

Gerold Schuler, der in den 1980er und 90er Jahren Postdoc bei Ralph Steinman gewesen war, erklärt: „Das Postulat, dass Monocyten zu DC werden konnten, war auch ein Alptraum für viele DC-Leute.“

Die internationale Zusammenarbeit unter den DC-Forschern besserte sich schnell. Und endlich, kurz vor der zweiten DC-Konferenz 1992 in Amsterdam, hatte Peters nach jahrelanger Suche auch herausgefunden, welche Zytokine für die Differenzierung von DC aus Monocyten notwendig waren: Interleukin-4 (IL-4) und der *granulocyte/macrophage-colony-stimulating-factor* (GM-CSF). Er hätte seine Ergebnisse gerne in Amsterdam in einem Vortrag präsentiert, doch er bekam nur ein paar Poster zugebilligt. Daher meldete er sich nach dem Eröffnungsvortrag von Ralph Steinman, stand auf und erklärte, dass es ihm gelungen sei, dendritische Zellen mit IL-4 und GM-CSF aus Monocyten zu differenzieren.

Er erntete jedoch nur nachsichtiges Schulterzucken. Keiner schien das als entscheidenden Fortschritt wahrzunehmen. Nur eine Handvoll Kollegen interessierte sich für sein Poster. Aber vielleicht hat er dennoch Eindruck hinterlassen. Peters erinnert sich: „15 Jahre später, 2007, erwähnte Gerold Schuler bei einem von ihm organisierten DC-Symposium in Bamberg die Szene. Schuler sagte in seiner Begrüßungsansprache: ‚Wir erinnern uns doch alle daran, wie Peters 1992 in Amsterdam aufstand und erklärte, er habe Monocyten zu dendritischen Zellen differenzieren können.‘“ Dagegen erklärte Schuler *Labor-*

journal, er sei der Überzeugung, dass die Zellen, die Peters damals gewann, keine DC waren. „Im Rückblick ist das für Peters tragisch. *He had the right idea for the wrong reason*“, so Schuler.

Viele Jahre später fand Peters eine Publikation aus dem Jahr 1990 (Gerrard *et al.*, *J Immunol* 1990, 144:4670). Ihr Titel: „IL-4 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor selectively increase HLA-DR and HLA-DP antigens but not HLA-DQ antigens on human monocytes“. Schon zwei Jahre zuvor hatten amerikanische Wissenschaftler offensichtlich die richtigen beiden Zytokine auf Monozyten gegeben – und geguckt, wie sich nach kurzer Zeit die MHC-Expression auf der Oberfläche ändert. Wenn sie ihre Kulturschalen nur ein paar Tage

im Inkubator vergessen und dann erneut angeschaut hätten, dann hätten vielleicht schon sie den Zusammenhang erkannt.

Sind es dendritische Zellen?

Aber waren die verästelten Zellen, die Peters Anfang der 1990er sah, tatsächlich dendritische Zellen? Sie hatten die gleiche Form mit ihren flachen Ausläufern, den Segeln oder *veils*. Laut Peters hatten sie alle Eigenschaften, die bis dahin von dendritischen Zellen bekannt waren, nur dass ihnen ein paar Oberflächenmarker fehlten. Sie waren in der Lage, T-Zellen zu aktivieren – was mal besser, mal weniger gut klappte. Reicht das schon aus, um von dendritischen Zellen zu sprechen? Gerold Schuler, heute Professor in Erlangen, ist anderer Meinung. Denn die aus Monocyten differenzierten Zellen waren zwar in der Lage, T-Zellen zu aktivieren, doch der Effekt war wesentlich geringer als bei den damals bekannten dendritischen Zellen. Eine DC aus Blut kann mehrere hundert, gar bis zu tausend T-Zellen vollständig aktivieren. Hinter diesem Zahlenverhältnis blieben die Zellen von Hinrich Peters zurück. Daher vermutete er ein Zellkulturartefakt: „Ein paar *veils* machen noch keine dendritische Zelle!“

Das ist beinahe 20 Jahre her. Wie ist der Stand heute? Unstrittig ist, dass ein wesentlicher Teil der dendritischen Zellen nicht aus Monozyten, sondern aus anderen Vorläuferzellen der myeloiden Blutbildungslinie entstehen. Ebenso unstrittig ist heute, dass sich dendritische Zellen über

die Signalmoleküle IL-4 und GM-CSF aus Monocyten differenzieren können. Aber wo passiert das unter physiologischen Bedingungen? Schuler meint, dass das ein Ausnahmefall ist, der nur im entzündeten Gewebe eintritt. Und dass die im Blut zirkulierenden dendritischen Zellen aus einer anderen Linie stammen. Peters hingegen ist der Ansicht, dass auch im gesunden Organismus ein Teil der dendritischen Zellen von Monocyten abstammt.

Kann man diese Frage überhaupt klären? Muss man sie überhaupt klären?

Vielleicht nicht. Vielleicht ist das Wichtigste an den Zellen nicht, wer sie wann als was erkannt hat, sondern dass wir diese Erkenntnisse überhaupt für etwas nutzen können. Und das tun wir. Das tun Peters, Schuler und noch viele andere Ärzte auf der Welt – sie sind die Pioniere der eingangs beschriebenen dendritischen Zelltherapie. Erste Patienten profitieren von ihr.

Das Wundermittel gegen Krebs scheint mit ihr zwar wieder nicht gefunden zu sein, dennoch erzielt sie aus dem Stand vergleichbare Überlebensraten wie die Chemotherapie – und das bei deutlich besserer Verträglichkeit. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat bereits das erste auf DC-Impfung basierende Medikament gegen Prostatakrebs zugelassen.

Therapie in weiter Ferne

Noch ist schwer zu sagen, welche Patienten genau sich Hoffnung machen können. Schuler erklärt, was er vermutet: „Manchen Tumoren gelingt es, sich völlig vor dem Immunsystem abzukapseln. Histologisch sieht man überhaupt keine T-Zellen in den entfernten Tumorteilen. Da können dann wahrscheinlich auch die durch DC-Impfung stimulierten T-Zellen nicht angreifen. Aber wenn T-Zellen im Tumor zu erkennen sind – dann könnte die Immuntherapie mit dendritischen Zellen diesen Patienten nützen.“

Ralph Steinman scheint seine Selbstbehandlung das Leben verlängert zu haben. Leider nicht lange genug, um die Ehre des Nobelpreises noch mitzuerleben.

An diesem 3. Oktober, nachdem das Nobelkomitee die Preisträger bekannt gegeben hatte, klingelte bei Hinrich Peters mehrfach das Telefon – Freunde und Kollegen überlegten, ob nicht auch ihm der Preis anteilig zugestanden hätte. Ihn selbst beschäftigt das nicht weiter: „Manche Wissenschaftler bekommen den Nobelpreis, und manche bekommen ihn nicht. In der Regel bekommt man ihn nicht.“

JULIA OFFE