

Hartmut Wekerle



Im Oktober 2002 wurde **PROF. HARTMUT WEKERLE**, Direktor am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR NEUROBIOLOGIE** in Martinsried, mit dem Wissenschaftspreis der „Fondation Louis D.“ des Institut de France ausgezeichnet. Der Preis, dotiert mit 750 000 Euro, galt Wekerles grundlegenden Forschungen über Autoimmun-Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere die Multiple Sklerose. Solche Leiden galten noch vor drei Jahrzehnten, einem Dogma gemäß, als eigentlich „unmöglich“. Wekerle trug entscheidend zum Fall dieses Dogmas bei und half damit die Neuroimmunologie zu begründen – ein Forschungsfeld, auf dem Grundlagenforscher mit Medizinern daran arbeiten, gezielt in „selbst“-zerstörerische Attacken des Immunsystems eingreifen zu können.

Hartmut Wekerle wurde 1944 in Waldshut geboren, studierte Medizin an der Universität Freiburg und begann seine wissenschaftliche Laufbahn 1967 am Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie.

„Das geschah rein zufällig“, berichtet Wekerle. „Ich habe damals in der ZEIT einen Artikel über die Max-Planck-Gesellschaft gelesen und dann im Vorlesungsverzeichnis das MPI für Immunbiologie gefunden. Und weil ich in Immunologie meinen Doktor machen wollte, habe ich meine Ehrfurcht vor dem elitären Präfix ‚Max-Planck‘ überwunden und dort angeklopft ...“

Das Klopfen wurde erhört – und so kam Wekerle als Doktorand unter die Fittiche von Herbert Fischer, der ihn für die Immunologie begeisterte. Im Jahr 1971 legte Wekerle seine Dissertation vor. Danach arbeitete er bis 1973 als Postdoc am Weizman-Institut in Rehovot – wo er über Michael Feldman an die Themen geriet, die ihn seit nunmehr 30 Jahren beschäftigen: das Problem der Selbsttoleranz des Immunsystems und das Phänomen der Autoimmunität, der Immun-Aggression gegen körpereigene Strukturen.

Als Wekerle 1973 von Rehovot wieder ans Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie zurückkehrte, hatte er bereits einiges im Gepäck, das in den folgenden Jahren wissenschaftliche Sprengkraft entfalten sollte: Befunde, die ernste Zweifel am damals gültigen Konzept der Selbsttoleranz des Immunsystems nahe legten – an einem Kernstück der so genannten Klon-Selektions-Theorie des australischen Immunologen und Nobelpreisträgers Sir Macfarlane Burnet.

Diese Theorie betrifft die grundlegende Organisation der T-Lymphozyten, jener weißen Blutzellen, die eine zentrale Rolle innerhalb der Im-

munabwehr spielen: Ihnen obliegt die Erkennung von „Antigenen“, von körperfremden molekularen Strukturen. Diese Immun-Erkennung erfolgt hoch spezifisch. Denn jeder T-Lymphozyt ist jeweils nur auf ein einziges, ganz bestimmtes „Feindbild“ geprägt: Er trägt an seiner Oberfläche Rezeptoren, eine Art Fühler, die auf sein „persönliches“ Antigen zugeschnitten sind wie ein Schlüssel auf ein Schloss. Deshalb sprechen auf den Kontakt mit körperfremden Molekülen von allen Lymphozyten immer nur diejenigen an, die den passenden Rezeptor tragen: Solche Lymphozyten gleicher Spezifität nennt man Klon.

GEWAPPNET GEGEN ALLES FREMDE

Burnet zufolge sollte das Immunsystem Millionen von Lymphozyten-Klonen unterschiedlicher Spezifität bereithalten und so gewährleisten, dass jedes denkbare Antigen auch tatsächlich erkannt wird. Im Fall eines Antigen-Kontakts sollten sich die Lymphozyten des „zuständigen“ Klons vermehren und die Immunreaktion einleiten.

Das Spezifitäten-Arsenal der Immunabwehr erfasst gewissermaßen die gesamte antigene Außenwelt, ist also auf jeden denkbaren Verteidigungsfall vorbereitet. Zugleich aber muss es körpereigene Strukturen tolerieren – und das erklärte Burnet mit einem vorgeburtlichen Auslese-Prozess: Während der Embryonalphase sollten alle Lymphozyten mit „selbst“-erkennenden Rezeptoren ausgemerzt, sollte die Immunabwehr gezielt entwaflnet werden. Und dieses Dogma galt bis Ende der siebziger Jahre – bis Wekerle und seine Kollegen zu einem anderen Bild kamen: Danach umfasst das gesunde Immunsystem sehr wohl auch T-Lymphozyten, die körpereigene Struk-

turen erkennen, die also auf „Auto“-Antigene geprägt sind.

Das bedeutete den Abschied vom schönen und überzeugenden Bild einer präformierten, rein auf körperfremde Strukturen geeichten Immunabwehr. „Dieser Abschied“, so Wekerle, „fiel manchen Immunologen recht schwer. Und weil ein dominantes Dogma auch entschlossene Verfechter hat, mussten wir um 1980 herum allerhand Konflikte durchstehen. Dabei war es nicht von vornherein unser Ziel, ein Dogma zu stürzen. Eher wollten wir es mit unseren Befunden in Einklang bringen – was sich am Ende als unmöglich erwies.“

Diesem ersten folgte bald ein zweiter, nicht weniger folgenschwerer „Streich“. Auch er betraf eine dogmatisch verhärtete Ansicht – den Lehrsatz, wonach das zentrale Nervensystem von jeglicher Immunreaktion ausgenommen sei: Gehirn und Rückenmark sollten durch die so genannte Blut-Hirn-Schranke gegen die ansonsten überall im Organismus gegenwärtigen T-Lymphozyten abgeschottet sein.

Dass dies nicht zutrifft, zumindest nicht in dieser allgemeinen Form, wies Wekerle im Rahmen einer multinationalen Zusammenarbeit nach. Dabei wurde offenbar, dass das zentrale Nervensystem zwar von der „routinemäßigen“ Immunüberwachung ausgenommen ist, dass aber aktivierte T-Lymphozyten, die an einer laufenden Abwehrreaktion außerhalb des Nervensystems beteiligt sind, selektiv Zugang zu Gehirn und Rückenmark erhalten. Und man fand weiter, dass Gehirnzellen fallweise eng mit den eingewanderten Lymphozyten kooperieren und sich an Immunreaktionen im Nervensystem beteiligen.

Gehirn und Rückenmark sind also keineswegs „immunologisches Nie-

mandsland“. Dass dieses Fazit damals in Fachkreisen viel Aufsehen erregte, mutet Wekerle in der Rückschau fast merkwürdig an: „Zu jener Zeit war eigentlich schon unübersehbar, dass es Erkrankungen des zentralen Nervensystems gibt, an denen das Immunsystem entscheidend mitspielt.“

Auf eine dieser Erkrankungen verlagerte sich 1982 der Schwerpunkt von Wekerles Forschungen: In dem Jahr wurde er zum Leiter der Klinischen Forschungsgruppe für Multiple Sklerose bestellt, die von der Max-Planck-Gesellschaft mit Geldern der „Hermann und Lilly Schilling Stiftung“ an der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg eingerichtet wurde.

Diese Gruppe vereinte Grundlagenforscher mit Klinikern, und ihr Ziel war, die immunologischen Prozesse aufzuklären, die an der Multiple Sklerose mitwirken – nämlich Autoimmun-Reaktionen gegen einen Bestandteil des Myelins, eine aus Fett- und Eiweißstoffen gebildete Substanz, die als Isolierschicht die einzelnen Nervenfasern im Gehirn umhüllt.

Vieles von dem, was man vordem nur in Experimenten mit „tierischen“ Immunzellen aufgedeckt hatte, ließ sich in Würzburg mit Material aus dem Blut von Patienten mit Multipler Sklerose bestätigen und vertiefen. So gelang es, T-Lymphozyten aus dem Blut von Erkrankten, aber auch von gesunden Menschen

zu isolieren, die gegen Myelin als Auto-Antigen reagieren. Und nicht nur das: Man fand, dass praktisch jede Hirnsubstanz von potenziell selbsterkennenden T-Lymphozyten als Antigen wahrgenommen und attackiert werden kann – ein Sachverhalt, den Wekerle inzwischen verallgemeinert: „Ich wage zu extrapolieren, dass nicht nur Bestandteile des Nervengewebes, sondern jegliches organ-spezifische Protein des Körpers prinzipiell von selbstreaktiven T-Lymphozyten erkannt und unter unglücklichen Umständen zum Ziel einer Autoimmunreaktion werden kann.“

DURCH FEHLER ZUM BÜRGERKRIEG

Diese Prognose kennzeichnet den grundlegenden Wandel, den Wekerles Forschungen herbeigeführt haben. Galt das Abwehrsystem einst als „blind“ für körpereigene Strukturen, so erscheint es nun als ein Organ, das aktiv zwischen „Selbst“ oder „Nicht-Selbst“ unterscheidet – das dabei aber Fehler machen und einen „Bürgerkrieg“ anzetteln kann. Solche Fehlgriffe gegen das Selbst erklärte man früher mit der zufälligen Neubildung „verbotener“ Lymphozyten-Klone; inzwischen weiß man, dass dahinter eine Fehlsteuerung oder das Versagen von Kontrollen steckt, die Immunreaktionen gegen körpereigene Strukturen unterbinden.

„Leider“, so Wekerle, „wissen wir noch wenig darüber, wie selbstreaktive T-Lymphozyten normalerweise an der Ausübung ihres Handwerks gehindert werden. Doch wäre es falsch, sie als Zeitbomben im Körper zu betrachten. Denn es hat sich auch gezeigt, dass sie nur über besondere Prozesse aktiviert und pathogen geschärft werden.“

Seit 1988 forscht Wekerle als Direktor am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried bei München und leitet dort die Abteilung Neuroimmunologie. Der Schwerpunkt der Arbeiten gilt nach wie vor den Wechselwirkungen zwischen Nerven- und Immunsystem. Und wie in Würzburg, so besteht auch in Martinsried eine enge Anbindung an klinische Forschung – im Rahmen einer modellhaften Kooperation mit Prof. Reinhard Hohlfeld, dem Leiter des Instituts für Neuroimmunologie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Wekerle bezeichnet dieses „integrative Labor“, in das Max-Planck-Gesellschaft und Universität paritätisch investieren, als Glücksfall: „Es erlaubt uns, experimentelle Forschung unmittelbar mit klinischer Human-Immunologie zu verbinden und Neuroimmunologie vom Krankenbett bis zum Molekül zu betreiben – ein einzigartiges Modell, auf das wir stolz sind.“

Derzeit wird im Detail untersucht, was im Zug einer Autoimmun-Attacke gegen Hirngewebe abläuft, und zwar mit einer im Grunde simplen, doch sehr effektiven, „ziel-führenden“ Methode: Mittels bestimmter Retroviren, die man genetisch so manipuliert, dass sie ein grün fluoreszierendes Protein bilden. Mit diesen Retroviren werden dann autoimmune T-Lymphozyten infiziert, die das Myelin in den Markscheiden der Nervenzellen angreifen.

Diese manipulierten Retroviren integrieren in das Genom der infizierten T-Zellen – und liefern damit, so Wekerle, ideale Sonden: „Die T-Zellen bleiben funktionell intakt und tun genau das, was man von autoimmunem, Myelin-spezifischen Lymphozyten erwartet. Zugleich aber erzeugen sie den grünen Farbstoff – und können deshalb bei ihrem Treiben verfolgt werden.“

Injiziert man gegen Myelin akti-

vierte T-Lymphozyten in die Blutbahn einer Ratte, dringen einige – weil aktiviert – auch durch die Blut-Hirnschranke. „Doch solche Versuche brachten früher wenig“, berichtet Wekerle, „weil wir diese Lymphozyten bald aus den Augen verloren: Wir wussten dann einige Tage lang nicht, wo sie steckten.“

Inzwischen hat der grüne Farbstoff Licht in dieses Rätsel gebracht: Man fand, dass die aktivierten T-Lymphozyten durch das periphere Immunewebe der Ratten wandern und sich schließlich in der Milz sammeln. Dort werden sie genetisch vollständig umprogrammiert und bilden einen neuen Phänotyp aus; so verschwinden etwa die Aktivierungszeichen an ihren Oberflächen, und sie entwickeln Rezeptoren für chemische Signalstoffe, die ihnen als eine Art Wegweiser dienen.

NEUE HOFFNUNG DURCH NEUES WISSEN

Nach drei Tagen wandern diese umgebauten Lymphozyten dann in Massen aus der Milz aus und strömen ins Hirn, wo sie eine akute, entzündliche Autoimmun-Erkrankung der Myelin-Scheiden hervorrufen. Zum Erstaunen der Immunologen leuchten gut 90 Prozent aller Lymphozyten, die an dieser Entzündung mitwirken, grün auf und agieren demnach als „Effektoren“, als Angreifer – im Gegensatz zur früheren Meinung, dass jeweils nur wenige aktivierte Zellen ins Gehirn dringen und die Immunreaktion vor allem von passiv rekrutierten „Hilfstruppen“ übernommen wird.

Aus dieser Erkenntnis lässt sich vielleicht Nutzen ziehen, meint Wekerle: „Wir wissen jetzt, dass die T-Lymphozyten vor ihrem Angriff einen neuen Phänotyp annehmen, also ein anderes äußeres Erscheinungs-



bild. Vielleicht finden wir ein Strukturmerkmal, das diese Lymphozyten eindeutig kennzeichnet und damit die Möglichkeit bietet, sie vor dem Einfall ins Gehirn abzufangen.“

Außerdem sei denkbar, die Retroviren, die das Gen für das grün-fluoreszierende Protein tragen, mit Genen für therapeutisch wirksame Proteine auszurüsten. Man kennt eine Reihe von Proteinen, die eine Regeneration geschädigter Nervenzellen bewirken – und die sich über manipulierte Retroviren und T-Lymphozyten gezielt an ihren Wirkort steuern ließen.

Doch dieser Weg vom Labor in die Klinik wird noch lang und mühsam sein. Denn das Immunsystem hat sich als überaus komplexes Organ erwiesen, in dem zahlreiche unterschiedliche Zellen über ebenso zahlreiche Signalstoffe in einem noch unüberschaubaren Geflecht zusammenwirken. Dieses Wirkungsgefüge zu durchschauen, so Wekerle, erfordert Geduld: „Früher glaubte man, mit der Antwort auf eine scheinbar entscheidende Frage schon ‚fast alles‘ zu wissen. Wir haben erfahren, dass jede Antwort immer neue, meist noch schwierigere Fragen aufwirft. Und wir haben gelernt, dass es nicht genügt, isolierte Zellen oder auch zwei Zellen in ihrer Wechselwirkung zu studieren, sondern dass wir ganzheitlich vorgehen müssen: Es geht jetzt in der Immunologie darum, ganze ‚Milieus‘ zu charakterisieren, also Wirkungsgefüge anstelle von Einzelwirkungen zu erfassen. Daran arbeiten wir – und da ist noch allerhand zu tun.“

WALTER FRESE

