

driamboavonjy schon sehr weit gekommen – nicht zuletzt mithilfe von MainCampus. Sie hat gerade ihre Habilitation erfolgreich beendet und von November 2008 bis Oktober 2010 ein Educator-Stipendium erhalten. Das heißt: Von der Stiftung Polytechnische Gesellschaft hat sie 400 Euro monatlich bekommen. Geld, von dem sie eine Haushaltshilfe oder eine Betreuung für ihren inzwischen sechs Jahre alten Sohn Dilan bezahlen konnte. So war es für sie leichter, ihre Vollzeit-Stelle als Wissenschaftlerin wahrzunehmen – egal ob es um lange Laborschichten, Konferenzreisen oder Seminarvorträge und andere Abendveranstaltungen ging.

Anders als bei den Doctus-Stipendiaten Marlene Nahrgang und Denis Parganlija war der Lebensunterhalt von Voahanginirina Randriamboavonjy aber schon durch ihre Stelle an der Universitätsklinik gesichert – das MainCampus-Stipendium sollte sie ihr erleichtern, die Forscherkarriere mit der Erziehungsverantwortung zu vereinbaren. »Das MainCampus-educator-Programm richtet sich an Männer und Frauen. Unter den geförderten Stipendiaten sind fünf Frauen und sechs Männer, was deutlich macht, dass die Problematik für beide Geschlechter vorhanden ist«, sagt Wolfgang Eimer von der Stiftung Polytechnische Gesellschaft, »unter den educator-Stipendiaten sind zwei alleinerziehende Väter.«

Auch Voahanginirina Randriamboavonjy hat ihren Sohn Dilan einige Jahre allein erzogen, bis zu ihrer Hochzeit im Jahre 2008. Aber auch danach war ihr das MainCampus-Stipendium willkommen: Mindestens genauso wichtig wie finanzielle Unterstützung war ihr die »immaterielle Förderung« durch die MainCampus-Akademie. Gerade die Seminare speziell für die »Educatoren« haben ihr das Rüstzeug für eine Professorenkarriere vermittelt: »Man braucht Fähigkeiten, die über die fachlichen Kompetenzen hinausgehen. Seminare zur Wissenschaftskommunikation, zur Vorbereitung auf Berufungsverfahren, zur Mitarbeiterführung, das alles war für mich neu. Da hat mich die MainCampus-Akademie sehr vorangebracht.«

Schlauer als die Krebszellen

Biochemiker unterstützen die Arbeit natürlicher Killerzellen



Joachim Koch mit Doktorandin Julia Herrmann vor einem Roboter zur Synthese von Peptidarrays, mit denen Protein-Interaktionen untersucht werden können.

Täglich entstehen in unserem Körper etwa eine Million Krebszellen. Dass wir nicht erkranken, verdanken wir den natürlichen Killerzellen, einem Teil des angeborenen Immunsystems. Doch manchmal gelingt es Krebszellen, diesen Selbstschutz des Körpers trickreich zu umgehen. Beim Neuroblastom, einem gefährlichen Krebs des Kleinkindalters, haben Forscher den Tumorzellen in die Karten geschaut.

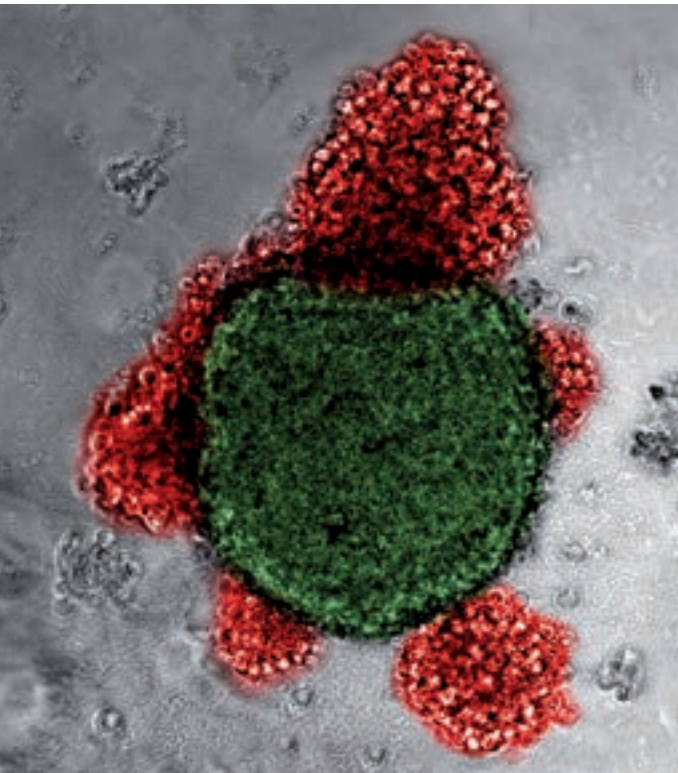
Wir sind ständig einer Vielzahl von körperfremden Substanzen, Krankheitserregern (Pathogenen) und entarteten Zellen ausgesetzt, die eine lebensbedrohliche Gefahr darstellen können. Um dieser Gefahr entgegenzuwirken, hat sich im Verlauf der Evolution ein komplexes Immunsystem entwickelt, das in der Lage ist, körperfremde Strukturen (Antigene) zu erken-

nen und unschädlich zu machen. Hierbei müssen verschiedene Probleme gelöst werden. Die Komplexität der zu analysierenden Strukturen ist extrem groß, trotzdem muss gewährleistet sein, dass diese sicher erkannt und gegebenenfalls entfernt werden. Im besonderen Maße muss der Organismus zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen unterscheiden können (Koch und Tampé, 2006). Unterlaufen bei diesem Prozess Fehler, kommt es zu einer Autoimmunreaktion, die fatale Folgen hat. Aufgrund seiner Komplexität bietet der Organismus eine große Angriffsfläche für Pathogene, die

von Joachim Koch

In den Fußstapfen von Paul Ehrlich: Die Arbeitsgruppe von Joachim Koch im historischen Labor. Hintere Reihe (von links): Dr. Ariane Groth, Diplom-Biochemikerin Sandra Weil, Diplom-Biochemikerin Jessica Hartmann, Diplom-Chemikerin Julia Herrmann, Steffen Beyer (Technischer Assistent), vorne: Diplom-Biochemikerin Thuy-Van Tran, Privatdozent Dr. Joachim Koch, Diplom-Biochemikerin Janina Kaudeer.





1 Natürliche Killer-Zellen (rot), die zum angeborenen Immunsystem gehören, zerstören ein Tumor-Sphäroid (grün). Auf diese Weise sorgen sie täglich dafür, dass entartete Zellen sich nicht vermehren können.

und das adaptive Immunsystem – eng zusammen. Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie des Organismus gegen Pathogene und daher von entscheidender Bedeutung für die Entfernung von Pathogenen und schadhafte Zellen. Diese »Aufräumarbeit« wird rund um die Uhr geleistet. Man schätzt, dass täglich etwa eine Million Krebszellen entstehen, die erfolgreich zerstört werden, ohne dass wir davon Notiz nehmen. Werden wir krank, so ist dies die Folge einer fehlerhaften Immunüberwachung.

Natürliche Killerzellen

Ein wesentlicher Bestandteil des angeborenen Immunsystems sind die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Diese übernehmen zwei wichtige Aufgaben: **1.** Die Überprüfung von Zellen auf pathogene Veränderungen und ihre Zugehörigkeit zum Organismus und **2.** die Zerstörung von schadhafte und nicht als »körpereigen« identifizierbare Zellen (Funke et al., 2011 und Groth et al., 2011). Während einwandfreie Zellen nach ihrer Überprüfung verschont bleiben, werden schadhafte Zellen durch die Ausschüttung von Perforinen

und Granzymen effizient zerstört. Die Entscheidungsfindung ist hochkomplex und wird molekular durch die Verrechnung einer Vielzahl von Signalen hemmender (inhibitorischer) und aktivierender Rezeptoren auf der NK-Zelloberfläche bewerkstelligt. Inhibitorische Rezeptoren binden an MHC-I-Moleküle, mit denen sich die Körperzellen »ausweisen«. Besitzen sie keine MHC-I-Moleküle an ihrer Oberfläche, werden sie von NK-Zellen eliminiert. So unterscheidet das Immunsystem zwischen normalen körpereigenen Zellen und Zellen, die aufgrund einer malignen Transformation oder Virusinfektion eine drastische MHC-I-Reduktion auf der Zelloberfläche aufweisen. 2

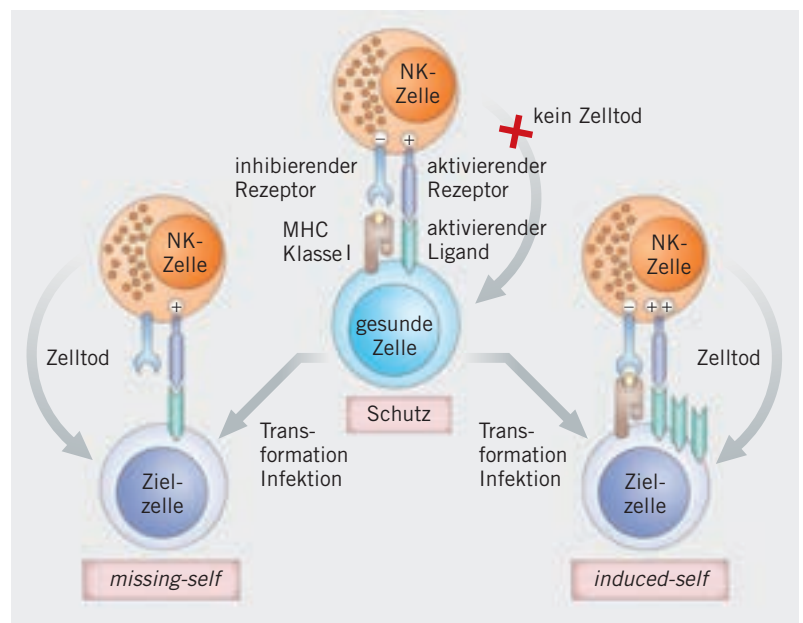
Aktivierende Rezeptoren vermitteln die zytotoxische Aktivität von NK-Zellen, so dass sie die Zielzelle zerstören. Das geschieht, wenn die aktivierenden Summensignale überwiegen. 3 Die zellulären Liganden dieser aktivierenden Rezeptoren und die molekularen Details der Rezeptor-Ligand-Wechselwirkung sind bisher weitgehend unbekannt.

Unsere Arbeitsgruppe am Georg-Speyer-Haus beschäftigt sich daher seit mehreren Jahren intensiv mit der Untersuchung der molekularen Details der Ligandenerkennung aktivierender NK-Zellrezeptoren. Neben der Motivation, einen elementaren Vorgang im Immunsystem aufzuklären, bilden diese Erkenntnisse die Grundlage für eine zielge-

sowohl extrazellulär (humoral) als auch intrazellulär lokalisiert sein können.

Das Immunsystem muss daher in der Lage sein, schädliche Strukturen auch an unzugänglichen Orten aufzufinden und zu neutralisieren. Zeit spielt dabei eine wesentliche Rolle, da Pathogene sich oft innerhalb weniger Tage vermehren und Krebszellen, die sich einmal etabliert haben, zu einem Tumor auswachsen können. Um den Organismus zu schützen, arbeiten verschiedene Teile des Immunsystems – das angeborene

2 Regulation der zytotoxischen Funktion von NK-Zellen: Die zytotoxische Aktivität der NK-Zelle wird durch die Balance zwischen inhibierenden und aktivierenden Signalen reguliert. Durch das Überwiegen von inhibierenden Signalen, die hauptsächlich durch MHC-I-spezifische inhibierende Rezeptoren vermittelt werden, wird eine gesunde Zelle als körpereigen erkannt und ihr Überleben gesichert. Bei entarteten Zellen oder nach Infektion kann es zur verminderten Expression von MHC-I-Molekülen (*missing-self*) oder zur vermehrten Expression von aktivierenden Liganden (*induced-self*) auf der Zelloberfläche kommen. Überwiegen die aktivierenden Signale, kommt es zur NK-Zell-vermittelten Lyse der Zielzelle.





Joachim Koch bei einer Regatta in Frankfurt Nied 2011.

3 Fragen an den Nachwuchsforscher

Privatdozent Dr. Joachim Koch, 39, MainCampus »educator«-Stipendiat (2009–2011), Leiter der interdisziplinären Arbeitsgruppe »NK-Zell-Biologie« am Georg-Speyer-Haus
joachim.koch@em.uni-frankfurt.de
www.georg-speyer-haus.de/agkoch/index.htm

1. Wann begannen Sie sich für Ihr Fachgebiet zu interessieren?

Naturwissenschaften und Medizin interessierten mich zwar schon in der Schulzeit, aber da war die Wahl meines Studienfachs noch keineswegs klar. Während meines Sanitätsdienstes bei der Bundeswehr spielte ich mit dem Gedanken, Chirurg zu werden. Und auch Bildhauerei faszinierte mich – theoretisch und praktisch. Dass ich schließlich Biologie mit dem Ziel einer akademischen Karriere studiert habe, war eine logische Überlegung, da sich in der Forschung Kreativität, Handwerk und Entdeckungsdrang vereinen.

2. Welche Stationen Ihrer wissenschaftlichen Laufbahn waren für Sie die wichtigsten?

Meine Studienzeit an der Universität zu Köln, an der zu diesem Zeitpunkt alle »Urgesteine« der deutschen Genetik versammelt waren, und das Auslandssemester an der Harvard Medical School. Während der Promotion am Institut für Molekulare Genetik der

Universität Heidelberg im Labor von Prof. Dr. Ekkehard Bautz war ich Mitglied des Graduiertenkollegs Biotechnologie und assoziiert mit der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Diese beiden Plattformen haben mir wichtige Kontakte vermittelt und Gestaltungsräume für die Schärfung meines wissenschaftlichen Profils geliefert. Schließlich hat mich die Zeit im Labor meines Habilitationsvaters Prof. Robert Tampé an der Goethe-Universität sehr geprägt. Ich bin dankbar für die manchmal auch »harte« Schule, die meine wissenschaftliche Karriere vorangebracht hat. Dort erwarb ich Leitungskompetenzen, was mir beim Übergang zu meiner ersten unabhängigen Gruppe sehr geholfen hat. Ich würde viel mehr Nachwuchsforschern wünschen, dass ihnen eine derartige Chance gegeben würde.

3. Was tun Sie, wenn Sie eine Pause von der Wissenschaft brauchen?

Rudern gehen bei der Frankfurter Rudergesellschaft Germania. Wenn links und rechts neben mir nur Wasser ist, kann ich richtig abschalten. Darüber hinaus ist Rudern ein

Mannschaftssport, bei dem ohne »echte« Teamarbeit keine Spitzenleistung möglich ist. Es ist eine tolle Erfahrung, wenn man gemeinsam bei einer Regatta als Erster über die Ziellinie fährt. Die Analogie zum Laboralltag liegt nahe ...

MainCampus-Stipendiat

Von 2009 bis 2011 war Joachim Koch Stipendiat der Polytechnischen Gesellschaft. »Die Philosophie, die hinter der Polytechnischen Gesellschaft steckt, hat mich tief beeindruckt, vielleicht gerade deshalb, weil man als Forscher ebenfalls vielgestaltig denken muss, um praktisch etwas Nützliches zu schaffen.« Dies hat Holmes 1872 einmal sehr schön zusammengefasst:

»Es gibt einstöckige Intellektuelle, zweistöckige Intellektuelle und dreistöckige Intellektuelle mit Glasdach. Alle Faktensammler, die nicht über ihre Fakten hinausgehen, sind einstöckig. Zweistöckige Leute vergleichen, denken nach und generalisieren, wobei sie die Arbeit der Faktensammler in ihre eigene integrieren. Dreistöckige Leute schaffen neue Ideen, sind kreativ und instande, Voraussagen zu machen; ihre besten Erleuchtungen kommen von oben, durch das Glasdach.«

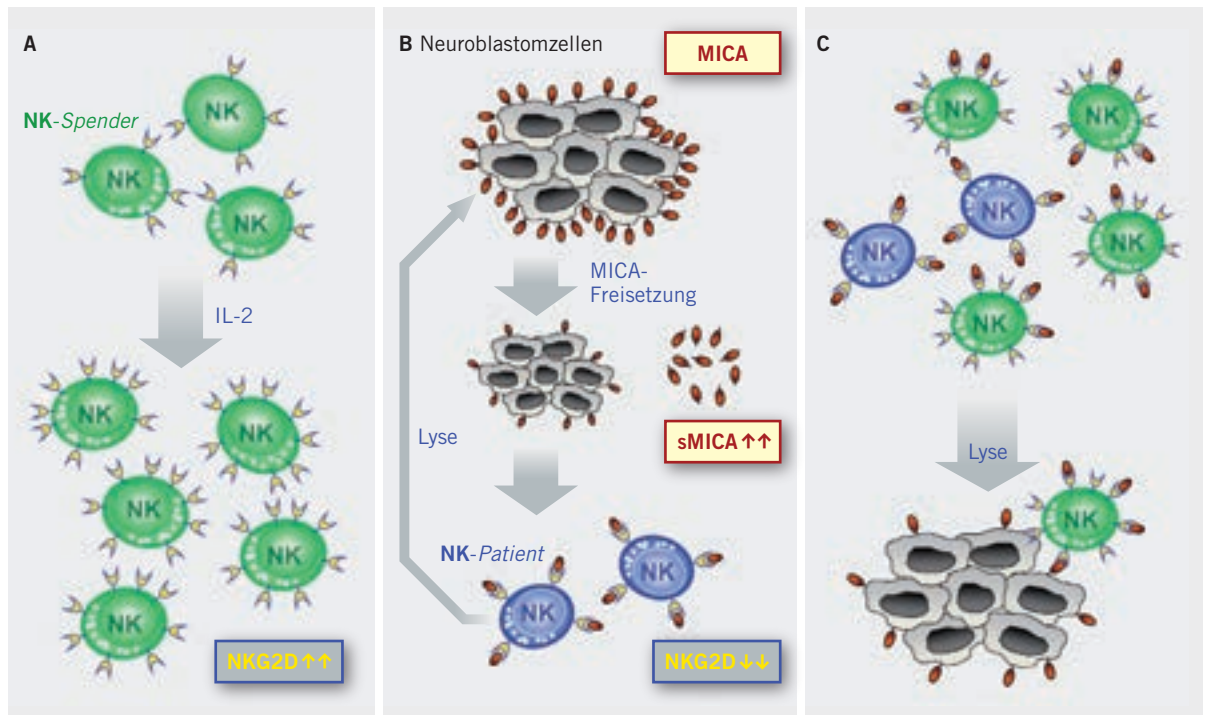
richtete Modulation der Aktivität von NK-Zellen für therapeutische Anwendungen. Dies ist besonders im Hinblick darauf von Interesse, dass eine Reihe von Viren und Tumorzellen Mechanismen entwickelt haben, um sich gezielt der Immunüberwachung, insbesondere durch NK-Zellen, zu entziehen (Groth et al., 2011; Loch et al., 2008). Eine Überwindung dieser Immune-escape-Mechanismen könnte neue Perspektiven für die Entwicklung von zelltherapeutischen Strategien gegen Krebs und humanpathogene Viren eröffnen.

Maßgebliche aktivierende Rezeptoren sind NKG2D und die

zu den *natural cytotoxicity receptors* (NCRs) gehörenden Typ-I-Membranproteine NKp30, NKp44 und NKp46. Für NKG2D wurden die zellulären Liganden MICA, MICB und ULBP 1–5 beschrieben; die zellulären Liganden der NCRs sind bisher weitestgehend unbekannt beziehungsweise nicht molekular charakterisiert. Die Mehrzahl der Liganden-aktivierenden Rezeptoren wird im Körper nicht dauernd oder nur in geringem Maß exprimiert. Sie erfolgt erst aufgrund eines »Stressstimulus« (zum Beispiel physikalischer Einflüsse, maligner Transformation oder Virusinfektion).

Wie Neuroblastom-Zellen das Immunsystem täuschen

Mit 7 bis 8 Prozent aller Krebserkrankungen im Kindesalter ist das Neuroblastom der zweithäufigste hochmaligne, embryonale Tumor. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate der pädiatrischen Patienten liegt für alle Stadien bei etwa 55 Prozent und für Stadium 4 (Hochrisikogruppe) während der letzten drei Jahrzehnte nahezu unverändert bei unter 34 Prozent. Aufgrund dieser niedrigen Heilungsrate, trotz autologer Stammzelltransplantation mit vorheriger Konditionierung durch eine Hochdosis-Chemotherapie, ist



■ Modell eines Tumor-Immune-escape-Mechanismus von Neuroblastomzellen vor der Zytotoxizität *in vivo*-aktivierter-NK-Zellen: **(A)** IL-2-aktivierte gereinigte Spender-NK-Zellen zeigen eine verstärkte Oberflächenexpression von NKG2D und eine verbesserte Zytotoxizität. **(B)** Erhöhte Serumspiegel von löslichem MICA bei Neuroblastompatienten blockieren NKG2D auf den NK-Zellen des Patienten und entgehen so der Zerstörung durch Lyse. **(C)** NK-Zellen des Spenders binden an lösliches MICA und entfernen es so quantitativ aus dem Serum. Aufgrund der hohen Anzahl infundierter NK-Zellen und der hohen Oberflächenexpression von NKG2D behält eine große Anzahl von NK-Zellen ihr zytotoxisches Potenzial, so dass sie die Krebszellen wirksam bekämpfen können (Kloess et al., 2010).

das Neuroblastom ein geeignetes, attraktives Ziel für neue experimentelle Immuntherapien. In einer laufenden klinischen Phase-I/II-Studie in der Kinderklinik der Goethe-Universität Frankfurt wurden NK-Zellen von gesunden Spendern zur Behandlung von bisher 22 Patienten eingesetzt. Die Zellen wurden zuvor gereinigt und im Labor mit Interleukin-2 stimuliert.

Im Rahmen dieser Studie konnte ein neuer Tumor-Immune-escape-Mechanismus (TIEM) identi-

fiziert werden, der möglicherweise ein entscheidender Faktor für die Effizienz der Therapie darstellt (Kloess et al., 2010). Um der Zerstörung durch NK-Zellen zu entgehen, stoßen die Tumorzellen die »verräterischen« MICA-Liganden auf ihrer Oberfläche ab. Diese blockieren den NKG2D-Rezeptor, so dass er sein eigentliches Ziel, die Krebszelle, nicht mehr angreift. Darüber hinaus reduzieren die Neuroblastomzellen die Anzahl an Liganden auf ihrer Oberfläche drastisch. Dadurch fehlen die Zielstrukturen zur

Aktivierung von NK-Zellen, und sie sind weniger angreifbar. **■**

Weitergehende Studien zielen nun auf eine molekulare Charakterisierung aller beteiligten Parameter ab, um langfristig den Tumor-Immune-escape-Mechanismus zu überwinden und die Heilungschancen von Hochrisiko-Neuroblastom-Patienten zu verbessern. Eine mögliche Interventionsstrategie basiert auf der Entfernung der löslichen MICA-Liganden aus dem Serum von Neuroblastompatienten vor der Zelltherapie mit NK-Zellen. Die Hoffnung ist, dass die NK-Zellen dann ungehindert zu ihrem Wirkort am Tumor vordringen können und ihre maximale Zytotoxizität entfalten können.

Das LOEWE-Zentrum »Zell- und Gentherapie« unterstützt diese Arbeiten im Rahmen eines Förderprogramms für Nachwuchswissenschaftler. **◆**

Literatur

Funke, J., Dürr, R., Dietrich, U., and Koch, J. (2011) <i>Natural killer cells in HIV-1 infection: A double-edged sword</i> AIDS Rev., 13, 67–76.	Koch, J. (2011) <i>Mechanisms of tumor and viral immune escape from natural killer cell-mediated surveillance</i> J. Innate Immun., 3, 344–354.	Gardlowski, T., Brinkmann, A., Bader, P., Passweg, J., Klingebiel, T., Schwabe, D., and Koehl, U. (2010) <i>Soluble MICA molecules inhibit NKG2D-dependent cytotoxicity of allogeneic NK cells in children with neuroblastoma after</i>	<i>haploidentical SCT</i> Eur. J. Immunol., 40, 3255–3267.	Loch, S., Klauschies, F., Schölz, C., Verweij, E., Wiertz, E. J. H. J., Koch, J., and Tampé, R. (2008) <i>Signaling of a varicelloviral factor across the ER membrane induces destruction of the peptide-loading complex and immune evasion</i>	J. Biol. Chem., 283, 13428–13436.
Groth, A., Kloess, S., Pogge von Strandmann, E., Köhl, U., and	Kloess, S., Huen-ecke, S., Piechulek, D., Esser, R., Koch, J., Brehm, C., Soerensen, J.,	Koch, J. and Tampé, R. (2006) <i>The macromolecular peptide-loading complex in MHC class I-dependent antigen presentation</i> Cell. Mol. Life. Sci., 63, 653–662.		Raulet, D. H. and R. E. Vance (2006) <i>Self tolerance of natural killer cells</i> Nat. Rev. Immunol., 6, 520–531.	