

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2004

Heinrich Heine

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

2004

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2004**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2005
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 3-9808514-3-5

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	15
Rektorat	17
ALFONS LABISCH (Rektor) Autonomie der Universität – Ein Leitbild für die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	19
VITTORIA BORSÒ Internationalisierung als Aufgabe der Universität	33
RAIMUND SCHIRMEISTER und LILIA MONIKA HIRSCH Wissenschaftliche Weiterbildung – Chance zur Kooperation mit der Wirtschaft?	51
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	67
WOLFGANG H.M. RAAB (Dekan) Die Medizinische Fakultät – Entwicklung der Lehre	77
THOMAS RUZICKA und CORNELIA HÖNER Das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum	81
DIETER HÄUSSINGER Der Forschungsschwerpunkt Hepatologie	87
IRMGARD FÖRSTER, ERNST GLEICHMANN, CHARLOTTE ESSER und JEAN KRUTMANN Pathogenese und Prävention von umweltbedingten Erkrankungen des Immunsystems	101
MARKUS MÜSCHEN Illusionäre Botschaften in der malignen Entartung humaner B-Lymphozyten	115

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	127
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	129
PETER WESTHOFF (Dekan)	
Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Was hat das Jahr 2004 gebracht?	141
DIETER WILLBOLD	
Die Rolle des Forschungszentrums Jülich für die Mathematisch-Naturwissenschaftliche und die Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	147
DAGMAR BRUSS	
Verschränkt oder separabel? Moderne Methoden der Quanteninformationstheorie	155
STEPHANIE LÄER	
Arzneimitteltherapie bei Kindern – Eine Herausforderung besonderer Art für Forschung und Praxis	167
HILDEGARD HAMMER	
„Vor dem Abitur zur Universität“ – Studium für Schülerinnen und Schüler an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	183

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	195
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	197
BERND WITTE (Dekan)	
Zur Lage von Forschung und Lehre an der Philosophischen Fakultät	203
WOLFGANG SCHWENTKER	
Geschichte schreiben mit Blick auf Max Weber: Wolfgang J. Mommsen	209
DETLEF BRANDES	
„Besinnungsloser Taumel und maßlose Einschüchterung“. Die Sudetendeutschen im Jahre 1938	221
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, HANS KÖRNER und JÜRGEN WIENER	
Kunstgeschichte an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Innovationen und Kooperationen	241
GERHARD SCHURZ	
Der Mensch – Ein Vernunftwesen? Kognition und Rationalität aus evolutionstheoretischer Sicht	249

RALPH WEISS	
Medien – Im blinden Fleck öffentlicher Beobachtung und Kritik?	265
REINHOLD GÖRLING	
Medienkulturwissenschaft –	
Zur Aktualität eines interdisziplinären Faches	279
BERND WITTE	
Deutsch-jüdische Literatur und literarische Moderne.	
Prolegomena zu einer deutsch-jüdischen Literaturgeschichte	293
Gastbeitrag	
WOLFGANG FRÜHWALD	
Das Geschenk, „nichts erklären zu müssen“.	
Zur Neugründung eines Instituts für Jüdische Studien	307
Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät	
<i>Dekanat</i>	321
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	323
HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME (Dekan)	
Der Stabilitäts- und Wachstumspakt –	
Lästiges Übel oder notwendige Schranke?	325
GUIDO FÖRSTER	
Verlustverrechnung im Beteiligungskonzern	341
ALBRECHT F. MICHLER	
Die Effizienz der Fiskalpolitik in den Industrieländern	363
GERD RAINER WAGNER, RÜDIGER HAHN und THOMAS NOWAK	
Das „Montréal-Projekt“ – Wirtschaftswissenschaftliche	
Kompetenz im internationalen Studienwettbewerb	381
Juristische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	393
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	395
HORST SCHLEHOFER (Dekan)	
Zehn Jahre Juristische Fakultät – Rückblick und Ausblick	397
ULRICH NOACK	
Publizität von Unternehmensdaten durch neue Medien	405
DIRK LOOSCHELDERS	
Grenzüberschreitende Kindesentführungen im Spannungsfeld	
von Völkerrecht, Europäischem Gemeinschaftsrecht und	
nationalem Verfassungsrecht	423

RALPH ALEXANDER LORZ Die unmittelbare Anwendbarkeit des Kindeswohlvorzugs nach Art. 3 Abs. 1 der UN-Kinderrechtskonvention im nationalen Recht	437
Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.	
OTHMAR KALTHOFF Jahresbericht 2004	459
Forscherguppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
SEBASTIAN LÖBNER Funktionalbegriffe und Frames – Interdisziplinäre Grundlagenforschung zu Sprache, Kognition und Wissenschaft	463
HANS WERNER MÜLLER, FRANK BOSSE, PATRICK KÜRY, KERSTIN HASENPUSCH-THEIL, NICOLE KLAPKA UND SUSANNE GRESCHAT Die Forschergruppe „Molekulare Neurobiologie“	479
ALFONS SCHNITZLER, LARS TIMMERMANN, BETTINA POLLOK, MARKUS PLONER, MARKUS BUTZ und JOACHIM GROSS Oszillatorische Kommunikation im menschlichen Gehirn	495
MARKUS UHRBERG Natürliche Killerzellen und die Regulation der KIR-Rezeptoren	509
Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf – Das Deutsche Diabetes-Zentrum	
GUIDO GIANI, DIRK MÜLLER-WIELAND und WERNER A. SCHERBAUM Das Deutsche Diabetes-Zentrum – Forschung und Klinik unter einem Dach	521
WERNER A. SCHERBAUM, CHRISTIAN HERDER und STEPHAN MARTIN Interaktion von Inflammation, Lifestyle und Diabetes: Forschung an der Deutschen Diabetes-Klinik	525
DIRK MÜLLER-WIELAND und JÖRG KOTZKA Typ-2-Diabetes und Metabolisches Syndrom als Folgen einer „entgleisten“ Genregulation: Forschung am Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie	533
GUIDO GIANI, HELMUT FINNER, WOLFGANG RATHMANN und JOACHIM ROSENBAUER Epidemiologie und Public Health des Diabetes mellitus in Deutschland: Forschung am Institut für Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Zentrums	537

Universitätsverwaltung

JAN GERKEN und HERMANN THOLE Moderne Universitätsplanung	547
---	-----

**Zentrale Einrichtungen der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JAN VON KNOP und DETLEF LANNERT Gefahren für die IT-Sicherheit und Maßnahmen zu ihrer Abwehr	567
--	-----

MICHAEL WETTERN und JAN VON KNOP Datenschutz im Hochschulbereich	575
---	-----

IRMGARD SIEBERT und KLAUS PEERENBOOM Ein Projekt zur Optimierung der Selbstausleihe. Zur Kooperation der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf mit der 3M Deutschland GmbH	591
---	-----

SILVIA BOOCHS, MARCUS VAILLANT und MAX PLASSMANN Neue Postkartenserie der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ...	601
--	-----

Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

MAX PLASSMANN Autonomie und ministerielle Steuerung beim Aufbau der neuen Fakultäten der Universität Düsseldorf nach 1965	629
---	-----

Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

ROLF WILLHARDT Jahreschronik 2004	643
--	-----

Autorinnen und Autoren	657
-------------------------------------	------------

MARKUS UHRBERG

Natürliche Killerzellen und die Regulation der KIR-Rezeptoren

Es war einmal eine kaum erforschte Lymphozytenart, die auf mysteriöse Art und Weise in der Lage war, sowohl entartete als auch virusinfizierte Zellen zu eliminieren, die vom „normalen“ Immunsystem nicht erkannt wurden. Da sie weder Immunglobuline noch T-Zell-Rezeptoren besaßen und ohne Immunisierung *natürlich* aktiviert werden konnten, bezeichnete man sie als Natürliche Killerzellen (NK). Diese unzivilisierten Verwandten der cleveren T- und B-Zellen, die zudem nicht einmal über ein erkennbares immunologisches Gedächtnis verfügten, boten nur wenig Anreiz für ehrgeizige Forscherkarrieren und führten deshalb ein Dasein als immunologisches Aschenputtel. Vor nunmehr zehn Jahren zeigte sich aber, dass es sich bei diesem Märchen eigentlich um Dornröschen handelte, das nur darauf wartete, von einem molekularbiologisch vorgebildeten Prinzen wachgeküsst zu werden. Eigentlich waren es sogar mehrere Prinzen, die mit der Entdeckung von spezifischen NK-Rezeptoren den Grundstein für ein besseres Verständnis der Funktion und Spezifität von NK-Zellen legten.¹ Im Mittelpunkt dieser märchenhaften, aber wahren Geschichte stehen dabei KIR², eine Familie von inhibitorischen und stimulatorischen Rezeptoren. Unsere Forschergruppe beschäftigt sich mit verschiedenen Aspekten der KIR-Familie, deren Karriere wir teilweise mitgestalten konnten, die aber noch längst nicht all ihre Geheimnisse preisgegeben hat.

Von schwedischen U-Booten und dem fehlenden Selbst

Eine Hauptaufgabe des Immunsystems ist die Bekämpfung von Infektionen. Ein Grundproblem, das hierbei gelöst werden muss, ist die Unterscheidung von Selbst- im Gegensatz zu Fremdstrukturen. Das Immunsystem hat im Verlauf der Evolution zwei unterschiedliche, sich ergänzende Strategien zur Lösung dieses Problems entwickelt.

Das eine System beruht auf der Erkennung von Fremdantigenen mithilfe von antigenspezifischen Rezeptoren. Diese werden zum einen in Form von Antikörpern von B-Zellen gebildet und zum anderen als T-Zell-Rezeptoren von T-Zellen. B- und T-Zellen begegnen der extremen Vielfalt der potenziellen Fremdantigene durch eine ebenso große Vielfalt ihrer Antigenrezeptoren, was durch die somatische Rekombination vieler variabler Genelemente und die anschließende Selektion geeigneter rearrangierter Rezeptoren im Rahmen der B- und T-Zellreifung erreicht wird.³ Jeder einzelne reife T- oder B-Zell-Klon trägt dabei jeweils einen klonotypischen Antigenrezeptor mit Spezifität für ein bestimmtes antigenes Epitop. Während B-Zellen Fremdantigene im Rahmen der humoralen Immunantwort direkt erkennen und ihre Antigenrezeptoren in Form von Antikörpern sezernieren können,

¹ Vgl. Colonna und Samaridis (1995), Wagtmann *et al.* (1995) sowie D'Andrea *et al.* (1995).

² *Killer Cell Inhibitory Receptors*

³ Vgl. Tonegawa *et al.* (1974) sowie Siu *et al.* (1984).

ist die spezifische T-Zellantwort MHC⁴-restringiert, d. h., das Fremdantigen wird von einer T-Zelle nur dann erkannt, wenn es mithilfe von MHC-Molekülen auf der Oberfläche von infizierten Körperzellen oder von spezialisierten Immunzellen präsentiert wird.

Die zweite Strategie zur Unterscheidung von Selbst- und Fremdstrukturen schlägt den umgekehrten Weg ein. Anstatt ein Fremdantigen aufzuspüren, wird überprüft, ob eine spezifische Struktur auf der Oberfläche der eigenen Körperzellen vorhanden ist. Die Präsenz dieser Struktur führt zur Inhibition der Immunantwort. Fehlt die Struktur, wird die Zelle als fremd erkannt und eliminiert. Die Effektorzelle dieser, erstmals von Klas Kärre postulierten Strategie der so genannten *Missing-Self*-Erkennung ist die NK-Zelle.⁵ Die erwähnten Erkennungsstrukturen, eine Art molekularer Mitgliedsausweis, sind MHC-Klasse-I-Moleküle, die gleichen Moleküle, die auch die antigenspezifische, T-Zell-Rezeptor-vermittelte Erkennung durch zytotoxische T-Zellen ermöglichen. Im Gegensatz zur T-Zelle, die durch die Erkennung eines Fremdpeptids im Kontext des autologen MHC-Moleküls aktiviert wird, führt die peptidunabhängige Erkennung der autologen MHC-Klasse-I-Strukturen in diesem Fall zur Inhibition der NK-Zelle.

Die Vorteile der *Missing-Self*-Erkennung fanden, wie viele andere Phänomene der Immunologie – man denke nur an das molekulare Wettrüsten zwischen Virus und Wirt –, ihre Entsprechung in modernen militärischen Strategien. Kärre selbst berichtet in diesem Zusammenhang von einer interessanten Variante in seinem Heimatland Schweden:⁶ Anfang der 1980er Jahre, zu Zeiten des Kalten Krieges, häuften sich Meldungen über das illegale Eindringen von russischen U-Booten in schwedische Gewässer. Dabei wurden die vermeintlichen Eindringlinge in den seltensten Fällen von der schwedischen Marine entdeckt, sondern meist eher zufällig durch Fischer und andere Küstenbewohner. Die schwedischen Militärs entschlossen sich deshalb, diese kostengünstige zivile Spionageabwehr besser zu nutzen und die Bevölkerung durch eine breit angelegte Informationskampagne militärisch zu schulen. Um sicherzugehen, dass die ortsansässigen schwedischen Fischer auch wirklich russische U-Boote und nicht die für den gemeinen militärischen Laien recht ähnlich aussehenden heimischen Vehikel gesichtet hatten, wurde ein Prospekt verteilt, der Skizzen aller damals bekannten U-Boottypen des Ostblocks enthielt – eine aufschlussreiche Lektion zum Thema Selbst- versus Fremderkennung: Falls man eines dieser U-Boote sichte, sollte man unverzüglich die örtliche Polizeistation informieren. Die Strategie hatte allerdings nicht den gewünschten Erfolg: Da kaum einer der Fischer wirklich sicher war, welchen speziellen U-Boottyp er nun gerade gesichtet hatte, wurden praktisch ständig irgendwo in Schweden vermeintlich „feindliche“ U-Boote gemeldet. Nach einigen Diskussionen entschied sich das schwedische Militär in der Folge für einen grundsätzlichen Wechsel der Strategie. Man verteilte ein Informationsblatt, auf dem nur ein einziger U-Boottyp, nämlich der schwedische, abgebildet war, darunter die fett gedruckte Aufforderung: „Wenn Sie dieses U-Boot sichten, rufen Sie uns bitte *nicht* an!“ Diese Strategie – ein klarer Fall von *Missing-Self*-Erkennung – beschreibt in einfacher Weise das, was eine NK-Zelle macht, wenn sie auf gesunde MHC-Klasse-I-exprimierende Zellen trifft – nämlich nichts.

⁴ Major Histocompatibility Complex

⁵ Vgl. Kärre (1985).

⁶ Vgl. Kärre (1997).

Struktur und Spezifität der KIR-Familie

Die molekulare Basis für die MHC-abhängige natürliche Killeraktivität sind MHC-Klasse-I-spezifische Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche aller NK-Zellen und einer Subpopulation von T-Zellen befinden. Überraschenderweise besitzen Nagetiere und Primaten zwei strukturell unterschiedliche Familien von NK-Rezeptoren. Während die Maus NK-Rezeptoren der lektinähnlichen Ly49-Genfamilie besitzt, sind diese im Menschen bis auf ein inaktives Genfragment verschwunden. Dafür besitzt der Mensch (sowie andere Primaten) NK-Rezeptoren der KIR-Familie, die in der Maus in dieser Funktion nicht vorkommen.⁷ Die Existenz zweier strukturell unverwandter Rezeptorfamilien mit sehr ähnlicher Funktion ist ein Paradebeispiel für konvergente Evolution, wobei die Gründe für diese erstaunliche Entwicklung nach wie vor unbekannt sind.

KIR-Rezeptoren gehören aufgrund ihrer Struktur zur Immunglobulin-Superfamilie und besitzen entweder zwei (Nomenklatur: KIR2D) oder drei (KIR3D) extrazelluläre immunglobulinähnliche Domänen (Abb. 1). Die Signaltransduktion der inhibitorischen KIR erfolgt über ITIM⁸-Motive in der zyttoplasmatischen Kette, die phosphoryliert werden, wenn der entsprechende Ligand gebunden wird, und anschließend eine inhibitorische Signalkaskade initiieren. Daneben existieren auch stimulatorische KIR, die eine kurze zyttoplasmatische Kette ohne ITIM-Motive besitzen. In der offiziellen Nomenklatur sind inhibitorische KIR durch ein L (*long* = lange zyttoplasmatische Kette) und stimulatorische KIR durch ein S (*short*) gekennzeichnet.

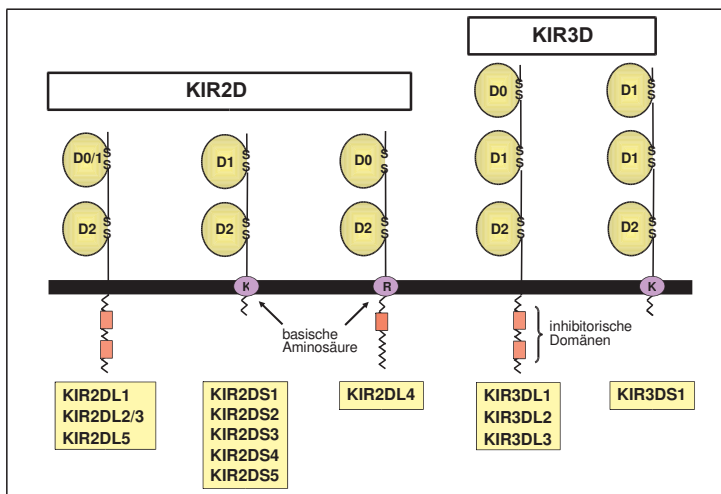


Abb. 1: Struktur und Mitglieder der KIR-Familie.

KIR-Rezeptoren sind spezifisch für HLA-Klasse-I-Moleküle, die humane Variante der MHC-Antigene. Die HLA-Klasse-I-Gene sind hochvariabel und werden von den drei Genen HLA-A, -B und -C kodiert. Für die verschiedenen HLA-Klasse-I-Gene existie-

⁷ Vgl. Vilches und Parham (2002).

⁸ Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

ren spezifische KIR-Rezeptoren, die bestimmte Varianten erkennen. Zwei verschiedene, inhibitorische KIR (KIR2DL1 und KIR2DL3) erkennen die beiden Varianten eines Dimorphismus des HLA-C-Moleküls, ein weiterer KIR (KIR3DL1) bindet spezifisch an das Bw4-Epitop des HLA-B-Moleküls, und für HLA-A wurde ein weiterer KIR (KIR3DL2) beschrieben, dessen spezifische Bindungsstelle nicht bekannt ist. Für einige, vor allem stimulatorische KIR ist der Ligand noch unbekannt. Neben der KIR-Familie existiert ein weiterer inhibitorischer, MHC-Klasse-I-spezifischer Rezeptor, das Dimer CD94:NKG2A, der sowohl in Maus als auch Mensch vorkommt.⁹ Während KIR-Rezeptoren bestimmte Untergruppen von HLA-Genen erkennen, besitzt CD94:NKG2A im Menschen eine breite Spezifität für die Produkte aller drei HLA-Klasse-I-Gene. Der eigentliche Bindungspartner von CD94:NKG2A ist HLA-E, ein nicht-klassisches Mitglied der HLA-Genfamilie, das auf die Präsentation von Signalpeptiden der drei klassischen HLA-Klasse-I-Gene A, B und C spezialisiert ist.¹⁰ Die Erkennung des Komplexes aus HLA-E und Signalpeptid durch CD94:NKG2A führt zur Inhibition der NK-Zelle.

Die klonal verteilte KIR-Expression: Zwischen Toleranz und Selbstverwirklichung

Die Interaktion verschiedener polymorpher inhibitorischer und stimulatorischer Rezeptoren auf NK-Zellen mit ebenfalls hochpolymorphen HLA-Klasse-I-Liganden auf Zielzellen stellt ein komplexes System dar, das sich auf polyklonaler Ebene, also in einer gemischten Population von NK-Zellen, nur schwer analysieren lässt. Wir haben deshalb ein experimentelles System entwickelt, das eine Reduzierung der Untersuchungsparameter auf wenige Variablen ermöglicht:¹¹ Zunächst wurden aus primären, polyklonalen NK-Zellen eines bestimmten Spenders durch Einzelzellsortierung und anschließende Kultivierung NK-Zellklone etabliert. Die Spezifität der NK-Zellklone für jedes der eigenen HLA-Klasse-I-Antigene wurde dann einzeln untersucht. Zu diesem Zweck wurden die sechs verschiedenen HLA-Klasse-I-Gene dieses Spenders sequenziert und jeweils einzeln in eine HLA-Klasse-I-defiziente Zelllinie (die EBV-transformierte Zelllinie 721.221) transfiziert. Die sechs so generierten, stabilen Transfektanten wurden dann separat als Zielzellen für jeweils einen der eigenen NK-Zellklone eingesetzt. Es zeigte sich, dass alle NK-Zellklone durch eine oder mehrere der autologen HLA Klasse-I-Antigene inhibiert wurden, wohingegen die parentale Zelllinie, die kein HLA-Antigen exprimierte, ausnahmslos von allen NK-Zellen lysiert wurde. Ein paralleles Experiment mit einem zweiten Spender führte zum gleichen Resultat: Alle NK-Zellklone waren tolerant gegen Zelllinien, die mit autologen HLA-Klasse-I-Antigenen transfiziert worden waren.

Um das funktionale Repertoire der verschiedenen NK-Zellen mit der Expression von NK-Zell-Rezeptoren korrelieren zu können, wurde das KIR- und CD94:NKG2A-Expressionsmuster jedes NK-Zellklons molekularbiologisch untersucht. Zu diesem Zweck wurden die KIR-Gene der beiden Spender sequenziert und die Expression der Rezeptoren auf verschiedenen NK-Zellklonen mittels einer auf der PCR-Methode basierenden Typisierungstechnik untersucht. Diese Untersuchung ergab, dass die NK-Zellklone unter-

⁹ Vgl. Lazetic *et al.* (1996).

¹⁰ Vgl. Braud *et al.* (1998).

¹¹ Vgl. Valiante *et al.* (1997).

schiedliche Kombinationen der genomisch vorhandenen KIR-Rezeptoren exprimierten. Die Variationsbreite reichte dabei von der Expression eines einzigen bis zur Expression von neun verschiedenen KIR-Genen, wobei die meisten NK-Zellen in beiden Spendern drei bis fünf KIR-Gene exprimierten. Der Vergleich der HLA-Spezifität der verschiedenen Klone mit ihrem KIR-Expressionsmuster ergab, dass die funktionale Inhibition einer NK-Zelle immer mit der Expression eines entsprechenden inhibitorischen KIR für ein autologes HLA-Klasse-I-Antigen korrelierte. Die Wirkung eines inhibitorischen KIR konnte dabei nicht durch die gleichzeitige Expression eines stimulatorischen KIR aufgehoben werden. Es stellte sich weiterhin heraus, dass jede NK-Zelle mindestens einen inhibitorischen KIR für ein autologes HLA-Klasse-I-Antigen oder alternativ den CD94: NKG2A Rezeptor exprimierte. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Zielzellspezifität einer NK-Zelle nahezu vollständig durch das Repertoire der beiden komplementären Rezeptorsysteme KIR und CD94: NKG2A erklären lässt. Die Ergebnisse implizieren weiterhin, dass die Toleranzentwicklung von NK-Zellen wesentlich von der Expression geeigneter HLA-Klasse-I-spezifischer Rezeptoren abhängt. Anders ausgedrückt: Die Individualität der NK-Zelle (dito T- und B-Zelle) wird nur durch die Notwendigkeit eingeschränkt, sich friedlich in die Gemeinschaft einzufügen, womit auch klar wäre, dass das Immunsystem eine durchaus ethisch erstrebenswerte Gesellschaftsform im Kant'schen Sinne darstellt. Das in Abbildung 2 dargestellte Modell berücksichtigt diese Aspekte und illustriert die kombinatorischen Möglichkeiten, die durch die klonal verteilte Expression von drei Rezeptoren entstehen können. Es wird hierbei deutlich, dass von allen theoretisch denkbaren Varianten nur diejenigen NK-Zellen positiv selektiert werden, die aufgrund der Expression eines inhibitorischen Rezeptors für eine körpereigene HLA-Klasse I-Variante tolerant sind. Das komplette NK-Zell-Repertoire eines Individuums schwankt demnach zwischen 32 und einigen Tausend Rezeptorkombinationen, abhängig von der Anzahl der vorhandenen KIR-Gene.¹²

Die Regulation der KIR-Gene: Gleiche Promotoren, unterschiedliche Expression

Die Art und Weise, wie KIR-Rezeptoren von Zelle zu Zelle in unterschiedlichen Kombinationen exprimiert werden und die Tatsache, dass Derartiges von keiner anderen Genfamilie bekannt ist, macht neugierig auf die zugrunde liegenden Regulationsmechanismen dieses Phänomens. In erster Annäherung erinnert die klonal unterschiedliche Expression der KIR-Rezeptoren an die klonale Expression von T-Zellrezeptor und Immunglobulin auf T- bzw. B-Lymphozyten. Von diesen nächsten Verwandten der NK-Zelle ist schon lange bekannt, dass sie ihre Rezeptoren durch somatische Rekombination mehrerer Genkassetten in heranreifenden Zelle unterschiedlich zusammensetzen und so ein Repertoire von Rezeptoren verschiedener antigener Spezifitäten schaffen.¹³ Obwohl dies unbestritten ein großartiger Weg ist, Diversität im Immunsystem zu schaffen, spielt dies für die KIR-Genfamilie keine Rolle. Jedes KIR-Gen bleibt da, wo es ist und verändert sich auch im Laufe der NK-Zellentwicklung in seiner Struktur in keiner Weise.

¹² Vgl. Uhrberg *et al.* (1997).

¹³ Vgl. Tonegawa *et al.* (1974) sowie Siu *et al.* (1984).

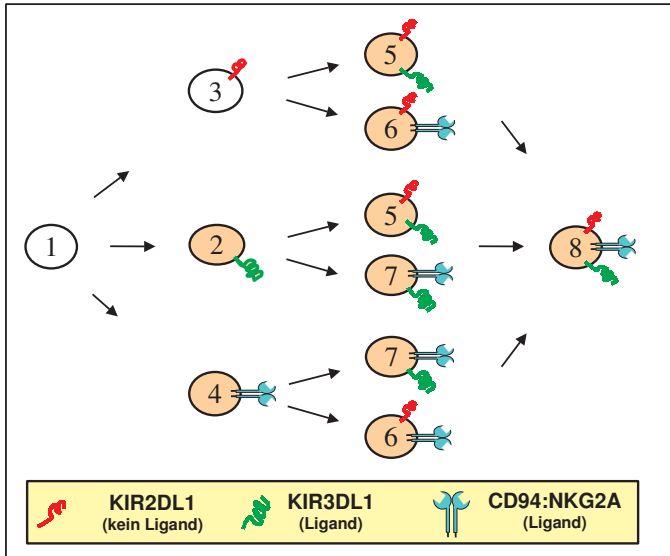


Abb. 2: Die klonal verteilte Expression von NK-Rezeptoren.

Das Prinzip der klonal verteilten Expression ist hier anhand der Expression von drei verschiedenen HLA-Klasse-I-spezifischen NK-Zellrezeptoren dargestellt. In diesem Modell entstehen NK-Zellen, die alle acht Kombinationsmöglichkeiten dieser Rezeptoren (2^n , wobei n = Anzahl der Rezeptoren) auf der Oberfläche exprimieren. Die NK-Zellen 1 und 3 sind potenziell autoreaktiv, da sie keinen Rezeptor für ein eigenes HLA-Klasse-I-Molekül besitzen, und werden deshalb im Rahmen der Toleranzentwicklung entweder eliminiert oder durch Expression weiterer Rezeptoren gerettet.

Ein anderes Beispiel für klonale Expression wurde 1991 von Linda Buck und Richard Axel beschrieben und verhalf diesen zum diesjährigen Nobelpreis für Medizin: Die Riechzellen der Nasenschleimhaut wählen aus einer Vielzahl von Geruchsrezeptoren genau einen Rezeptor aus, der dann auf der jeweiligen Zelle exprimiert wird.¹⁴ Es ist dabei zurzeit völlig unklar, welcher Mechanismus dafür sorgt, dass immer nur ein einziger Rezeptor pro Riechzelle aktiv wird, zumal wenn man bedenkt, dass es mindestens 350 Gene für Geruchsrezeptoren im Menschen gibt, die über das gesamte Genom verteilt sind. Auch in diesem Fall entscheidet aber, im Gegensatz zum KIR-System der NK-Zelle, ein einzelner Rezeptor und nicht die Kombination verschiedener Rezeptoren über die Spezifität der Zelle.

In Ermangelung geeigneter Vorbilder aus der immunologischen und genetischen Literatur sieht sich der wissbegierige NK-Zellforscher also gezwungen, ein eigenes KIR-spezifisches Paradigma zu erarbeiten. Klassischerweise ist der beste Weg, um der Regulation eines Gens auf die Spur zu kommen, sich seinen Promotor anzusehen. Die strukturelle und funktionale Analyse der in Frage kommenden DNA-Sequenzen zeigt, dass alle klonal

¹⁴ Vgl. Buck und Axel (1991).

exprimierten KIR von sehr ähnlichen Promotoren reguliert werden. Sowohl die transkriptionelle Aktivität als auch die *cis*-regulativen Elemente unterscheiden sich kaum zwischen den verschiedenen KIR. Ausnahmen hiervon sind das KIR2DL4-Gen, das als einziges KIR-Gen nicht der klonalen Expression unterliegt und von allen NK-Zellen exprimiert wird, sowie KIR3DL3, das wesentlich schwächer als alle anderen KIR-Gene exprimiert wird und oft als inaktives Pseudogen betrachtet wird.¹⁵ Die große Ähnlichkeit der Promotoren legt damit nahe, dass die KIR-Gene einem gemeinsamen Regulationsmechanismus unterliegen. Das Verwirrende hierbei ist: Wenn alle KIR-Gene die gleiche Struktur und die gleichen Promotoren besitzen, wieso werden sie dann nicht auch alle gleichzeitig ein- oder ausgeschaltet?

Die epigenetische Signatur der KIR-Gene

Die Beobachtung, dass ein Gen in manchen Zellen exprimiert wird, während es in anderen Zellen des gleichen Gewebes ausgeschaltet ist, ist in anderem Zusammenhang als Positionseffekt-Variation (PEV) bekannt. Mit diesem Wortungetüm bezeichnet man die mosaikähnliche Expression eines Gens, die durch positionsspezifische, aber nicht sequenzspezifische Prozesse hervorgerufen wird. Die Varietation der Genexpression findet meist statt, wenn das betreffende Gen in einer Region zwischen dem transkriptionell aktiven Euchromatin und dem inaktiven Heterochromatin lokalisiert ist. Auch im Rahmen von gentherapeutischen Ansätzen spielt PEV eine wichtige Rolle: Die Integrationsstelle des betreffenden Transgens bestimmt zu einem großen Teil dessen transkriptionelle Aktivität. In vielen Fällen werden Transgene, die sich in heterochromatischen Bereichen des Genoms befinden, durch DNA-Methylierung abgeschaltet, während Transgene, die in euchromatischen Regionen integrieren, eine starke Aktivität aufweisen und unmethyliert sind. Wir wissen mittlerweile, dass die „variierte“ Expression der verschiedenen KIR-Gene, ähnlich der klonenspezifischen Expression von Transgenen, ebenfalls durch epigenetische Mechanismen reguliert wird.

Die Promotorregion der KIR-Gene weist eine stark erhöhte Anzahl von CpG-Dinukleotiden auf, die in Vertebraten die Erkennungssequenz für DNA-Methylierungsvorgänge darstellen. Die Struktur dieser so genannten CpG-Inseln ist in allen klonal verteilten exprimierten KIR-Genen sehr ähnlich. Untersuchungen des DNA-Methylierungsstatus zeigen, dass exprimierte KIR-Gene grundsätzlich unmethylierte CpG-Inseln aufweisen, während inaktive KIR-Gene dicht methyliert sind.¹⁶ Für den KIR-Lokus ergibt sich so eine barcodeähnliche Abfolge von methylierten und unmethylierten KIR-Promotoren, die von NK-Zelle zu NK-Zelle variiert und mit dem individuellen Expressionsmuster der jeweiligen NK-Zelle korreliert. Die funktionale Relevanz dieser epigenetischen DNA-Modifikation wird deutlich, wenn man die enzymatische DNA-Methylierungsmaschinerie in NK-Zellen durch die Substanz 5-Aza-Deoxycytidin hemmt. Nach wenigen Stunden kann man die Expression aller vorher inaktiven KIR-Gene beobachten.

Welche Rolle spielt nun die Chromatinstruktur, die zweite wichtige Ebene der Epigenetik, für die KIR-Regulation? Hier scheint die Sachlage etwas komplizierter zu sein. Der Verpackungsgrad der DNA hängt von verschiedenen Modifikationen der N-terminalen En-

¹⁵ Vgl. Trompeter *et al.* (2005).

¹⁶ Vgl. Santourlidis *et al.* (2002).

den der Histone wie Acetylierung, Methylierung und Phosphorylierung ab. So ist eine starke Acetylierung der Histone grundsätzlich mit einer offenen Chromatinstruktur assoziiert. Anders als DNA-Methylierung, die praktisch immer mit Genrepression assoziiert ist, wirkt sich Histonmethylierung positionsspezifisch aus: Während eine Dimethylierung von Lysin an der Position 9 des Histons H3 mit inaktiven Genen assoziiert ist, scheint Dimethylierung von Lysin an der Position 4 desselben Histons allgemein mit Genaktivität einherzugehen. Die Gesamtheit der funktional relevanten Histonmodifikationen, deren Zahl stetig wächst, bezeichnet man nun in Anlehnung an den DNA-Code als Histon-Code, ohne Letzteren auch nur annähernd so gut zu verstehen.

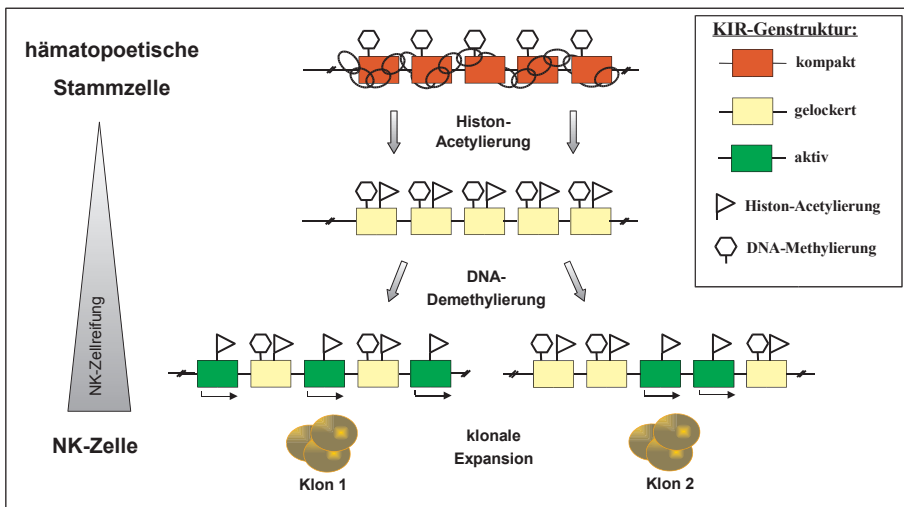


Abb. 3: Ein Modell zur epigenetischen Regulation der KIR-Expression.

Während der NK-Zellentwicklung durchlaufen die KIR-Gene verschiedene epigenetische Stadien. Die CpG-Inseln der KIR-Gene hämatopoetischer Stammzellen sind stark DNA-methyliert und besitzen eine geschlossene Chromatinstruktur. Im Laufe der NK-Zellreifung wird der gesamte KIR-Lokus durch Acetylierung der Histone aufgelockert und für die Transkription zugänglich. Nun kann eine genspezifische DNA-Demethylierung stattfinden, wobei jedes KIR-Gen die gleiche Chance hat, demethyliert und damit aktiviert zu werden. Im ausgereiften Zustand verändert sich das KIR-Expressionssmuster nicht mehr und wird unverändert an die Tochterzellen weitergegeben.

Im Fall der KIR-Gene weisen alle untersuchten Histonmodifikationen in NK-Zellen auf eine offene euchromatische Struktur hin, unabhängig vom jeweiligen Expressionsstatus der KIR-Gene. Im Gegensatz dazu besitzen hämatopoetische Vorläuferzellen nur Modifikationen, die für eine geschlossene Chromatinstruktur sprechen. Daraus haben wir ein epigenetisches Modell der KIR-Regulation entwickelt, das von einer gegenüberliegenden Öffnung der Chromatinstruktur des KIR-Lokus ausgeht, die in einem nachfolgenden

Schritt zur Demethylierung und Expression von KIR-Genen führt (Abb. 3).¹⁷ Die DNA-Demethylierung von KIR-Genen läuft dabei nur innerhalb eines engen Zeitfensters der NK-Zellentwicklung ab. Sobald sich dieses Fenster schließt, werden die zufällig aktivierten KIR-Gene stabil an nachfolgende Tochterzellen weitergegeben.

Ausblick

Das Ziel eines jeden ambitionierten Forschers sollte es sein, vom Speziellen auf das Allgemeine zu schließen. Inwieweit unsere Untersuchungen zur Regulation der KIR-Genfamilie dieser Anforderung gerecht werden, wird sich noch zeigen. Schließlich sind grundlegende Fragen der Epigenetik immer noch unbeantwortet: Wie werden die verschiedenen epigenetischen Ebenen von DNA-Methylierung und Chromatinstruktur koordiniert, welche Faktoren entscheiden darüber, ob die DNA eines bestimmten Gens methyliert wird oder nicht, und wie wird überhaupt DNA-Methylierung wieder entfernt, wenn es keine entsprechende DNA-Demethylase gibt? Unsere Forschergruppe arbeitet daran, die KIR-Familie zu einem tragfähigen Paradigma für die epigenetische Regulation von Genen im Allgemeinen zu machen. Die Tatsache, dass diese strukturell fast identischen, wie Perlen auf einer Schnur aufgereihten KIR-Gene von Zelle zu Zelle unterschiedlich exprimiert werden, macht sie zu einem interessanten Modell der Genregulation. Durch das Studium der epigenetischen Eigenschaften der KIR-Gene ergibt sich hiermit eine vielversprechende Gelegenheit, den Einfluss von DNA-Methylierung und Chromatinstruktur auf die Genexpression in direkter Art und Weise zu studieren.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bisherigen und jetzigen Mitarbeitern der Nachwuchsgruppe „Natürliche Immunität“ bedanken, insbesondere bei meiner technischen Assistentin Julia Christ, den wissenschaftlichen Mitarbeitern Dr. Britta Eisermann, Dipl.-Biol. Christa Henger, Dr. Simeon Santourlidis, Dipl.-Biol. Martina Sribar, Dr. Ingo Trompeter und Dipl.-Biol. Sandra Weinhold sowie den Zivildienstleistenden Alexander Schwan, Fabian Hupe und Moritz Haustein. Außerdem möchte ich mich für die Unterstützung durch das Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika, insbesondere durch Univ.-Prof. Dr. Peter Wernet, bedanken. Die hier dargestellten Forschungsarbeiten wären ohne die großzügige Förderung durch das Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes Nordrhein-Westfalen sowie die Deutsche Krebshilfe nicht möglich gewesen.

Literatur

- BRAUD, V. M., D. S. ALLAN, C. A. O'CALLAGHAN, K. SÖDERSTRÖM, A. D'ANDREA, G. S. OGG, S. LAZETIC, N. T. YOUNG, J. I. PHILLIPS, L. L. LANIER und A. J. MCMICHAEL. „HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C“, *Nature* 391 (1998), 795-799.
- BUCK, L. und R. AXEL. „A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition“, *Cell* 65 (1991), 175-187.

¹⁷ Vgl. Uhrberg (2005).

- COLONNA, M. und J. SAMARIDIS. „Cloning of immunoglobulin-superfamily members associated with HLA-C and HLA-B recognition by human natural killer cells“, *Science* 268 (1995), 405-408.
- D'ANDREA, A., C. CHANG, K. FRANZ-BACON, T. MCCLANAHAN, J. H. PHILLIPS und L. L. LANIER. „Molecular cloning of NKB1. A natural killer cell receptor for HLA-B allotypes“, *Journal of Immunology* 155 (1995), 2306-2310.
- KÄRRE, K. „Role of target histocompatibility antigens in regulation of natural killer activity: a reevaluation and a hypothesis“, in: D. CALLEWERT und R. B. HERBERMAN (Hrsg.). *Mechanisms of NK mediated cytotoxicity*. San Diego 1985, 81-91.
- KÄRRE, K. „How to recognize a foreign submarine“, *Immunological Reviews* 155 (1997), 5-9.
- LAZETIC, S., C. CHANG, J. P. HOCHINS, L. L. LANIER und J. H. PHILLIPS. „Human natural killer cell receptors involved in MHC class I recognition are disulfide-linked heterodimers of CD94 and NKG2 subunits“, *Journal of Immunology* 157 (1996), 4741-4745.
- SANTOURLIDIS, S., H. I. TROMPETER, S. WEINHOLD, B. EISERMANN, K. L. MEYER, P. WERNET und M. UHRBERG. „Crucial role of DNA methylation in determination of clonally distributed killer cell Ig-like receptor expression patterns in NK cells“, *Journal of Immunology* 169 (2002), 4253-4261.
- SIU, G., S. P. CLARK, Y. YOSHIKAI, M. MALISSEN, Y. YANAGI, E. STRAUSS, T. W. MAK und L. HOOD. „The human T cell antigen receptor is encoded by variable, diversity, and joining gene segments that rearrange to generate a complete V gene“, *Cell* 37 (1984), 393-401.
- TONEGAWA, S., C. STEINBERG, S. DUBE und A. BERNARDINI. „Evidence for somatic generation of antibody diversity“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 71 (1974), 4027-4031.
- TROMPETER, H. I., N. GOMEZ-LOZANO, S. SANTOURLIDIS, B. EISERMANN, P. WERNET, C. VILCHES und M. UHRBERG. „Three structurally and functionally divergent kinds of promoters regulate expression of clonally distributed killer cell Ig-like receptors (KIR), of KIR2DL4, and of KIR3DL3“, *Journal of Immunology* 174 (2005), 4135-4143.
- UHRBERG, M., N. M. VALIANTE, B. P. SHUM, H. G. SHILLING, K. LIENERT-WEIDENBACH, B. CORLISS, D. TYAN, L. L. LANIER und P. PARHAM. „Human diversity in killer cell inhibitory receptor genes“, *Immunity* 7 (1997), 753-763.
- UHRBERG, M. „Shaping the human NK cell repertoire: an epigenetic glance at KIR gene regulation“, *Molecular Immunology* 42 (2005), 471-475.
- VALIANTE, N. M., M. UHRBERG, H. G. SHILLING, K. LIENERT-WEIDENBACH, K. L. ARNETT, A. D'ANDREA, J. H. PHILLIPS, L. L. LANIER und P. PARHAM. „Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of two human donors“, *Immunity* 7 (1997), 739-751.
- VILCHES, C. und P. PARHAM. „KIR: Diverse, Rapidly Evolving Receptors of Innate and Adaptive Immunity“, *Annual Reviews in Immunology* 20 (2002), 217-251.
- WAGTMANN, N., S. RAJAGOPALAN, C. C. WINTER, M. PERUZZI und E. O. LONG. „Killer cell inhibitory receptors specific for HLA-C and HLA-B identified by direct binding and by functional transfer“, *Immunity* 3 (1995), 801-809.

