

Mit dem Immunsystem gegen Krebs

Das Immunsystem für neue Ansätze in der Krebstherapie zu nutzen, ist das Ziel des am 1. Juli 2006 gestarteten Transregio-Sonderforschungsbereichs »Grundlagen und Anwendungen der adoptiven T-Zell-Therapie«, einer interdisziplinären Forschungsinitiative Berliner und Münchner Einrichtungen. In Berlin sind beteiligt die Charité, das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) und das Deutsche Rheumaforschungszentrum, in München das GSF – Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, die TUM und die Ludwig-Maximilians-Universität. Der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) eingerichtete Transregio mit einer maximalen Laufzeit von zwölf Jahren wird jährlich mit 1,5 Millionen Euro gefördert. An der TUM bearbeitete Teilprojekte sind angesiedelt an der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik, am Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene sowie an der Kinderklinik.

Krebserkrankungen, die durch Chemotherapie, Strahlentherapie oder Chirurgie nicht mehr behandelbar sind, sollen verstärkt mit Hilfe des körpereigenen Immunsystems therapiert werden. Diese Form der Tumorthherapie ist bisher in Deutschland nur sehr wenig erforscht. Konkret geht es um den Einsatz der »adoptiven T-Zelltherapie«, eines Verfahrens, bei dem in vitro spezifische T-Zellen gegen Krebszellen oder Virus-befallene Zellen hergestellt und dem Patienten zurückgegeben werden. Bislang gibt es nur sehr wenige klinische Erfahrungen mit dieser Therapieform, die sehr aufwendig und bislang schwierig durchzuführen ist.

red

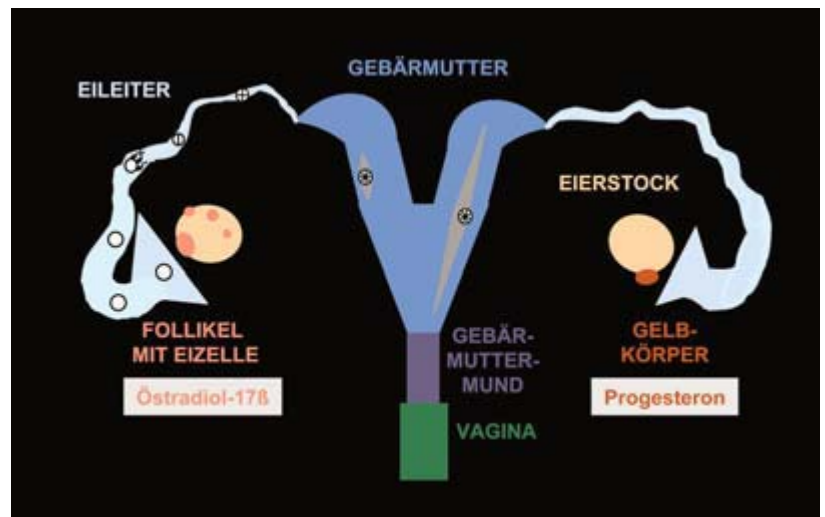
Frühe Kommunikation zwischen Mutter und Kind

Morsezeichen im Uterus

Eingriffe in die Fortpflanzung von Mensch und Tier erlangen zunehmend größere Bedeutung. Die Erforschung grundlegender Vorgänge der Fertilität sind dabei nicht nur von biomedizinischem, sondern auch von allgemeinem gesellschaftlichem Interesse. Sie erlauben einen Einblick in die komplexen Abläufe bei der Entstehung eines neuen Lebens. Der Aspekt »Embryo-maternale Kommunikation« ist Thema einer gleichnamigen DFG-Forschergruppe, an der sich der Lehrstuhl für Physiologie des TUM-Wissenschaftszentrums Weihenstephan (Prof. Heinrich H. D. Meyer) beteiligt.

Die Methoden der assistierten Reproduktion versuchen, Lücken im biologischen Ablauf der Embryonalentwicklung zu überbrücken. Trotz

gen in vitro zusammenhängen. In weiten Bereichen herrscht noch Unkenntnis über die komplexen Zusammenhänge der Gametenreifung,



Der Zyklus der Kuh wird hauptsächlich durch die Sexualsteroidoide Östradiol-17 β und Progesteron bestimmt. Sie regeln, zusammen mit einer Vielzahl anderer Faktoren, die Vorbereitung der Fortpflanzungsorgane (u.a. den Eileiter) auf Eizelle und Embryo. Nach dem Eisprung findet die Befruchtung im Eileiter statt. Dort beginnt der Embryo mit der Zellteilung, wandert anschließend in die Gebärmutter und nistet sich nach etwa 18 Tagen ein.

vieler Fertilisierungserfolge gibt es Hinweise auf Fehlentwicklungen, die mit den künstlichen Bedingun-

der Fertilisierung und der frühen embryonalen Entwicklung im weiblichen Reproduktionstrakt.

Während des Zyklus, der beim Rind 21 Tage dauert, finden in den Fortpflanzungsorganen unter hormonellem Einfluss erhebliche morphologische und funktionelle Veränderungen statt. Nach dem Eisprung befinden sich Eizelle und auch Spermien in einer optimalen Umgebung für finale Reifungsvorgänge, die für die spätere Befruchtung unbedingt erforderlich sind. Die ersten Zellteilungen des Embryos erfolgen in direktem Kontakt mit dem Epithel des Eileiters und nach dem Übertritt in die Gebärmutter mit der Gebärmutterhaut. Etwa am 18. Tag nach dem Eisprung nistet sich der Embryo im Verlauf der Implantation in der Gebärmutter ein.

Im Rahmen der assistierten Reproduktion finden die künstliche Befruchtung und die ersten embryonalen Zellteilungen bis etwa zum 8. Tag *in vitro* statt (In-vitro-Fertilisation, IVF). Die Erfolge auf dem Gebiet der Fortpflanzungstechniken haben auch zu einer weiten Verbreitung der IVF beim Menschen geführt. 2003 lag der Anteil der Geburten nach assistierter Reproduktion in Deutschland bei rund zwei Prozent. Damit scheint der Beitrag der Fortpflanzungsorgane vor dem Zeitpunkt der Implantation überbrückbar. Das gilt jedoch nur eingeschränkt – es gibt Hinweise auf geringfügig gehäufte Fehlentwicklungen nach IVF. Wachstumsanomalien stehen vermutlich im Zusammenhang mit einer fehlerhaften genomischen Prägung (Imprinting), zu der es insbesondere während der Gametenreifung und der frühen Embryonalentwicklung kommt. Da Imprintingmechanismen sich durch Umwelteffekte beeinflussen lassen, sind in dieser Zeit die Wechselwirkungen mit der maternalen Umgebung besonders wichtig.

Die Wechselwirkungen zwischen Gameten bzw. Embryonen und ihrer

mütterlichen Umgebung stehen im Mittelpunkt der DFG-Forschergruppe, in der die TUM-Physiologen mit Wissenschaftlern der Ludwig-Maximilians-Universität München und weiteren Partnern kooperieren. Umfassend und systematisch werden funktionelle Komplexe untersucht, die zur physiologischen Regulation des Fortpflanzungsgeschehens *in vivo* vor dem Zeitpunkt der Implantation beitragen. Die molekularen Grundlagen der zyklischen Veränderungen von Eileiter



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer einzelnen Eileiter-Epithelzelle. Die zur inneren Öffnung gerichteten Zilien dienen der Bewegung der Eileiterflüssigkeit und zum Weitertransport der Eizelle und des Embryos.

und Gebärmutter verdeutlichen den maternalen Beitrag zur Vorbereitung der Reproduktionsorgane auf den Embryo. Beispielsweise wurden bereits funktionelle Implikationen erkannt, die mit lokalen Kontraktionen in Verbindung gebracht werden können bzw. mit einer Beteiligung des Eileiterepithels an der Regulierung der Immunantwort gegenüber den Gameten. Die Befunde unterstreichen deutlich, wie wichtig der Eileiter für die Unterstützung der embryonalen Entwicklung ist. Jetzt soll die Signalwirkung des Embryos durch einen Vergleich zwischen trächtigen und nicht-trächtigen Tieren identifiziert

werden. Die TUM-Physiologen wollen vor allem die embryo-maternale Immunmodulation während der Präimplantationsphase charakterisieren.

Angesichts der wachsenden Bedeutung der assistierten Reproduktion ist es nötig, die ihr zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen. Dies könnte und sollte die Embryonalsterblichkeit vermindern. Aber nicht zuletzt aus ethischen Gründen fordert der Umgang mit frühembryonalem Leben größtmögliches detailliertes Wissen über die Grundlagen der Reproduktionsbiologie, um Fehlentwicklungen zu vermeiden.

Susanne E. Ulbrich

Dr. Susanne E. Ulbrich
Lehrstuhl für Physiologie
Tel.: 08161/71-4429
Ulbrich@wzw.tum.de