

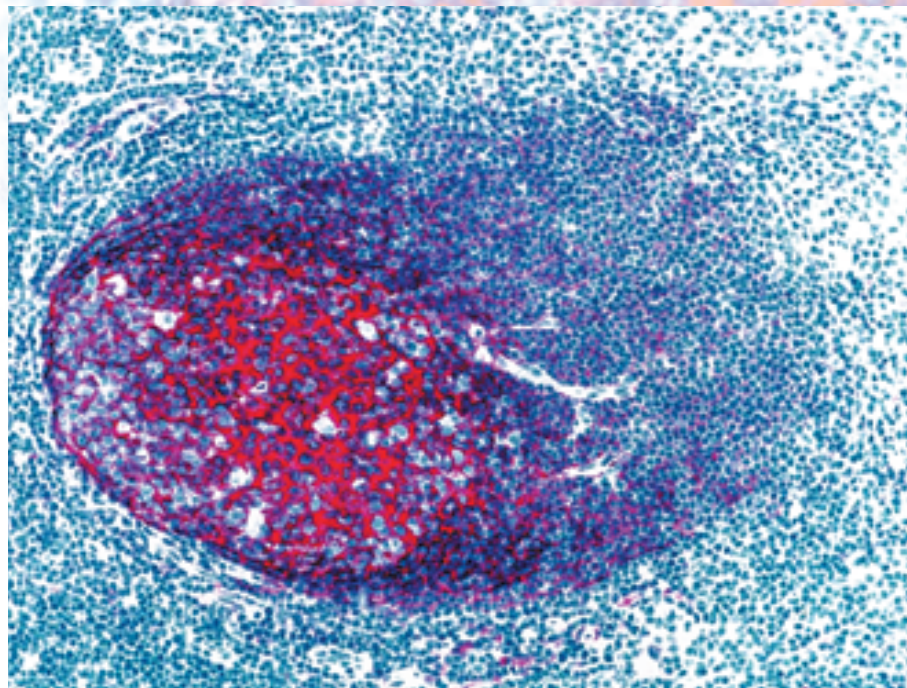
Immunologische Experimente am Computer

Theoretische Immunologie schließt Wissenslücken

Von Michael Meyer-Hermann

Mathematische Methoden in der Biologie haben sich in den vergangenen 25 Jahren zunehmend etabliert. Etwa in den Bereichen der Entwicklung von Organen und Organismen sind große Anstrengungen in der Mathematik unternommen worden, die grundlegenden Mechanismen der Entwicklung aufzudecken. Der einfache Gedanke, auf dem diese Methode aufbaut, ist ein reduktionistischer: Man verwendet einen minimalen Satz von in der Biologie beobachteten Wechselwirkungen – etwa zwischen den Zellen, die das betrachtete Gewebe aufbauen –, übersetzt sie in ein mathematisches System von dynamischen Gleichungen, löst diese auf dem Computer und prüft, ob sich in der Lösung die erwartete Struktur zeigt. Wenn dies allein aufgrund experimenteller Daten aus der Biologie nicht möglich ist, ergibt sich der größte Nutzen der mathematischen Beschreibung: Dann sind neue Hypothesen im mathematischen Modell notwendig, um das reale System beschreiben zu können. Damit sagen die Theoretiker Zusammenhänge voraus, die aus der Biologie alleine nicht ableitbar sind. Diese können durch neue gezielte Experimente verifiziert werden. Ein ähnlicher Ansatz wurde in jüngerer Zeit von unserer Gruppe am Frankfurter Institute for Advanced Studies (FIAS) in der Immunologie verwendet.

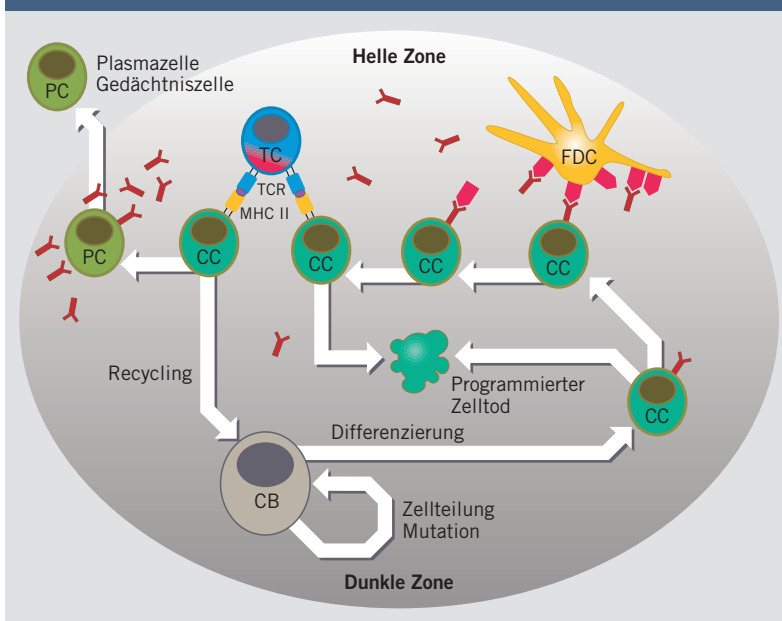
Ein konstruktives Gespräch zwischen der experimentellen und der theoretischen Biologie ist bisher sehr selten realisiert worden; eine Ausnahme sind zum Beispiel Theorien für AIDS und Vorschläge für die Therapie. Dies liegt einerseits an der molekularen Komplexität der Systeme, die Vorhersagen der mathematischen Modelle sehr wenig konkret machen. Der Theoretiker kommt zu Aussagen wie: »es müsse ein Molekül existieren, das die Adhäsion zwischen Immunzellen und Gefäßwänden verstärkt«. Der Immunologe will seinerseits wissen, ob nun das Molekül LFA-1 oder VLA-4 diese Wechselwirkung vermittelt, worauf die Mathematik in der Regel keine Antwort geben kann.



1 Ein Keimzentrum in menschlichen Mandeln, aufgenommen von der experimentell arbeitenden Gruppe von Immunologen um Kai-Michael Toellner, Birmingham. Die Zellkerne sind unabhängig von der Art der Zelle blau gefärbt. Man erkennt in Dunkelblau eine hohe Dichte von nicht aktivierten B-Zellen, die die so genannte Mantelzone bilden und das aktive Keimzentrum nach außen begrenzen. In Rot kann man die helle Zone des Keimzentrums erkennen, in dem das follikuläre dendritische Zell-Netzwerk lokalisiert ist, das auch Fragmente des Krankheitserregers enthält. Diese stellen die Basis der Selektion von B-Zellen dar. Ein kleinerer Bereich des Keimzentrums (links) enthält kein oder nur wenig Netzwerk und bildet die dunkle Zone, in der eine große Zahl von B-Zellen sich teilen und mutieren. In der hellen Zone befinden sich auch Zellen mit viel Zytoplasma. Es handelt sich um Makrophagen, die die Aufgabe haben, die Reste von toten Zellen zu beseitigen.

Man erkennt schnell, dass die theoretische Immunologie in den Kinderschuhen steckt und derzeit an einem Verständigungsproblem krankt: Es erfordert eine Anstrengung sowohl der Theoretiker als auch der Experimentatoren, sich jeweils auf die Sprache der anderen einzustellen und diese zu erlernen. Es ist aber auch klar, dass die Komplexität der experimentellen und mathematischen Methoden keine universellen Biologen zulässt, die beide Disziplinen beherrschen. Vielmehr entsteht eine die experimentelle ergänzende, eigene Disziplin der Theoretischen Immunologie, die, ähnlich wie die etablierte theoretische Physik gegenüber der experimentellen Physik, formal anspruchsvolle und immuno-

Schema der Keimzentrumsreaktion



Der Ausgangspunkt der Keimzentrumsreaktion sind wenige B-Zellen (CB), die mit Hilfe von anderen Zellen aktiviert wurden (nicht gezeigt). Dabei spielen die Fragmente des Krankheitserregers (magenta) bereits eine Rolle, so dass die aktivierten B-Zellen Antikörper kodieren, die eine Mindestaffinität zum Krankheitserreger haben. Die aktivierten B-Zellen vermehren sich zunächst, ohne zu mutieren, und aus anfänglich etwa drei Zellen entstehen nach drei Tagen etwa 10 000 Zellen. Diese Zellteilungsrate ist ungewöhnlich hoch. Nach den drei Tagen kommt zur Zellteilung die Mutation der kodierten Antikörper hinzu. Es wird gezielt die Krankheitserreger erkennende Sequenz zufällig mutiert. Die neuen Antikörper werden nun auf ihre Bindungsfähigkeit hin getestet. Dazu zeigen die B-Zellen den neuen Antikörper auf ihrer Oberfläche (CC). Alle CCs, die nicht innerhalb von etwa sechs bis zehn Stunden ein Fragment des Krankheitserregers gebunden haben, sterben durch programmierten Zelltod. Es überleben also nur solche Zellen, deren Antikörper erfolgreich den Krankheitserreger (magenta) auf den follikulären dendritischen Zellen (FDC) bindet. Im Prinzip ist es jedoch möglich, dass die überlebenden Zellen nicht nur den Krankheitserreger, sondern auch Moleküle des eigenen Organismus binden. Dies würde zu einer Autoimmunerkrankung führen, so dass solche Zellen im Keimzentrum von T-Zellen (TC) erkannt und aktiv eliminiert werden müssen. Die verbliebenen B-Zellen entwickeln sich weiter zu Antikörper produzierenden Zellen, den Plasmazellen (PC) und zu B-Gedächtniszellen, die im Organismus auf der Lauer liegen und nach erneuter Erkennung des Krankheitserregers schnell und effektiv zu Plasmazellen werden. Die selektierten B-Zellen können auch zu sich teilenden Zellen (CB) recycelt werden.

logisch relevante Theorien entwickelt. Entgegen einer unter experimentellen Immunologen weit verbreiteten Meinung sind es gerade die Theorien, die experimentell noch nicht bewiesen sind, die für die Immunologie interessant sind. Die Funktion der theoretischen Immunologie ist es also, Vorschläge zu machen, wie es auch sein könnte und wonach man suchen sollte.

Das Keimzentrum: Waffenschmiede des Immunsystems

Im Folgenden wird das Potenzial der Theoretischen Immunologie am Beispiel des Keimzentrums erläutert. Keimzentrumsreaktionen finden in lymphoiden Organen wie Lymphknoten, Milz oder Mandeln statt, die

eine Begegnungsstätte von Krankheitserregern und Zellen des Immunsystems sind. In diesen Organen befinden sich Ansammlungen von B-Zellen, die darauf warten, durch einen Krankheitserreger aktiviert zu werden. Die aktivierten B-Zellen bilden dann den Ursprung der Keimzentrumsreaktion, die etwa drei Wochen anhält und verschiedene Phasen durchläuft. Es können in einem Organismus viele Keimzentrumsreaktionen gleichzeitig und in verschiedenen Organen auftreten. Dies erlaubt es, Krankheitserreger direkt dort zu bekämpfen, wo sie zuerst gefunden wurden. Eine Schaltzentrale wird nicht benötigt. Das Immunsystem ist ein verteiltes System.

Im Keimzentrum werden die Waffen des Immunsystems im Hinblick auf einen bestimmten Krankheitserreger geschmiedet. In der Evolution des Immunsystems ist die Keimzentrumsreaktion eine relativ neue Entwicklung, die wegen der damit verbundenen intensiven Mutation von Zellen auch gleichzeitig zum Erscheinen von neuen Krebsarten (dem Lymphom) geführt hat. Aber dennoch hat sich dieser Optimierungsapparat evolutionär durchgesetzt. Was optimiert wird, sind die Antikörper, mit denen kranke Zellen markiert werden, um dann von Zellen des Immunsystems eliminiert oder unschädlich gemacht zu werden. Durch die Keimzentrumsreaktion kann der Körper nach Impfungen ein Gedächtnis für den Krankheitserreger bilden. Dies erlaubt es dem Organismus, schneller zu reagieren, wenn der gleiche oder ein verwandter Krankheitserreger ihn erneut befällt.

Das Keimzentrum ist eine evolutionäre Maschine

Es wird sofort klar, dass diese Generierung von Gedächtnis mit der Generierung von neuen Antikörpern zusammenhängt, die bisher nicht existente Spezifitäten (spezifische Eigenschaften) besitzen. Sie können also spezifisch auf einen Krankheitserreger reagieren, der dem Körper bisher nicht bekannt war. Doch wie kann das Immunsystem Antikörper mit neuen Eigenschaften produzieren? Der Schlüssel liegt in der Mutation von B-Zellen in der Keimzentrumsreaktion. Sie sind die Vorläufer der so genannten Plasmazellen, die Antikörper erzeugen. Da jedoch zufällige Mutationen einerseits nicht notwendig zu einer Verbesserung der Spezifität für den Krankheitserreger führen und andererseits sogar gefährlich für den eigenen Organismus sein können, muss es weiterhin einen ausgeklügelten Selektionsapparat geben, der nur die optimierten Zellen in den Organismus entlässt und die anderen Zellen noch im Keimzentrum eliminiert.

Aus der Kenntnis der Aufgabe des Keimzentrums kann man also bereits einige seiner Hauptmerkmale herleiten. Allerdings musste diese Aufgabe erst einmal herausgefunden werden. Das ist ein Ergebnis von mehr als 40 Jahren komplizierter Experimente. Bis heute hat man noch nie ein Keimzentrum dynamisch beobachten oder *in vitro* generieren können. Die Erkenntnisse, die man experimentell über das Keimzentrum gewonnen hat, basieren auf Schnitten von Organen wie der Milz oder Lymphknoten in Mäusen und Ratten und von Mandeln im Menschen. Durch Färbungen werden molekulare Eigenschaften sowie spezifische Zelleigenschaften sichtbar gemacht. Die räumliche Verteilung von

Zellen und Signalmolekülen kann so in Schnappschüssen betrachtet werden, allerdings ohne die immense Dynamik des Keimzentrums erkennen zu können. Dazu sind identische Mäuse identisch zu immunisieren und zu verschiedenen Zeitpunkten der typischerweise drei Wochen anhaltenden Keimzentrumsreaktion zu analysieren. Daraus ist ein fragmentarisches Bild von der Entwicklung der Morphologie des Keimzentrums und der aktiven Mechanismen entstanden, was letztlich zu der Identifikation der Aufgabe des Keimzentrums und seiner Funktionsweise geführt hat [2] (MacLennan 1994, Manser 2004).

Eine Herausforderung für die Theoretiker

Dieses Bild ist jedoch in vielerlei Hinsicht unvollständig. So ist bis heute nicht verstanden, welche zellulären Wechselwirkungen den Selektionsapparat ausmachen, der die optimalen Antikörper produzierenden B-Zellen auswählt. Daher haben theoretische Immunologen versucht, das Bild zu vervollständigen. Ein grundsätzliches Problem, das dabei entsteht, ist die Repräsentation der Spezifität und Bindewahrscheinlichkeit von Antikörpern für beziehungsweise zu Fragmenten von Krankheitserregern. Wenn man das genau machen möchte, müsste man auf den molekularen Level gehen und die Wechselwirkung der Antikörper, von denen es Milliarden verschiedene gibt, mit den unendlich vielen Fragmenten von Krankheitserregern untersuchen. Selbst wenn man sich auf einzelne Paare beschränkt, ist eine Vorhersage der Bindewahrscheinlichkeiten sehr schwierig. Daher haben die theoretischen Immunologen einen abstrakten Raum eingeführt, der die Eigenschaften der Antikörper auf wenige charakteristische reduziert. Unter diesen Eigenschaften kann man sich die Form des bindenden Bereichs des Antikörpers oder seine elektrischen und chemischen Eigenschaften vorstellen. Irgendwo in diesem abstrakten Raum liegt der optimale Antikörper für einen bestimmten Krankheitserreger. Eine Mutation entspricht dann einer Bewegung in diesem Raum. Mit zufälligen Mutationen kann man den Raum durchforsten, bis man einen B-Zell-Klon gefunden hat, der dem optimalen Antikörper nahe kommt.

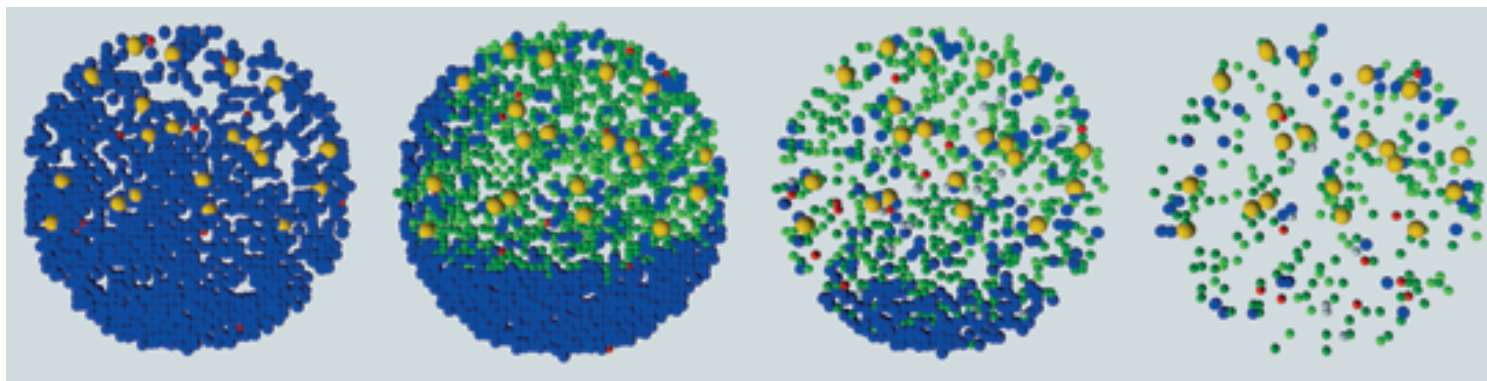
Die Recycling-Hypothese

Mit Hilfe dieses »Formenraums« (Perelson und Oster 1979) konnte man nun den Prozess der Affinitätsreifung im Keimzentrum, also der erfolgreichen Verbesserung der Bindeeigenschaften des Antikörpers, qualitativ

beschreiben. Dazu haben Theoretische-Immunologie-Gruppen in Los Alamos (USA), Utrecht (Niederlande) und die Frankfurter Gruppe am FIAS das aus der experimentellen Immunologie stammende Bild der Keimzentrumsreaktion in mathematische Gleichungen umgesetzt und festgestellt, dass eine Affinitätsreifung unmöglich ist. Das zufällige Finden eines Antikörpers mit hoher Affinität zu dem Krankheitserreger ist so unwahrscheinlich, dass nur einzelne Plasmazellen (wenn überhaupt eine) aus dem Keimzentrum hervorgehen würden. Die theoretischen Immunologen beließen es jedoch nicht bei dieser Feststellung, sondern machten Vorschläge, wie das Bild von der Keimzentrumsreaktion zu modifizieren sei, um die Generierung von hochaffinen Antikörpern möglich zu machen: Sie formulierten die so genannte Recycling-Hypothese (Kepler und Perelson 1993). Diese Hypothese ist also eine aus der Theorie abgeleitete Notwendigkeit, die der Selektion der Zellen im Keimzentrum zugrunde liegen muss.

Die Recycling-Hypothese geht davon aus, dass B-Zellen, die schon einmal erfolgreich durch den Selektionsprozess des Keimzentrums durchgekommen sind, nicht sofort in das Blut-Lymph-System entlassen werden. Vielmehr bleiben diese erfolgreichen Zellen im Keimzentrum und starten den gesamten Zellteilungs-, Mutations- und Selektionsprozess von Neuem. Diese erneute Zellteilung und Mutation ist experimentell bis heute schwer nachweisbar, ist aber in die Standardliteratur der experimentellen Immunologie eingegangen. Und tatsächlich gibt es indirekte Hinweise dafür bei Mäusen. Um diese zu verstehen, muss man wissen, dass B-Zellen im Keimzentrum grundsätzlich sterben, es sei denn, sie werden aktiv vor dem Zelltod gerettet. Damit basiert die Optimierung der Antikörper auf einem Konkurrenzkampf um Überlebenssignale. Wenn man eine Keimzentrumsreaktion mit einem Krankheitserreger startet und nach einer Weile einen zweiten Krankheitserreger hinzufügt, beginnt im Keimzentrum ein Massensterben von B-Zellen, da die meisten B-Zellen für den falschen (den ersten) Krankheitserreger spezifisch sind. Eine

[3] Eine Simulation der Keimzentrumsreaktion. Mit einem mathematischen Modell kann der Verlauf der Keimzentrumsreaktion nachgestellt und verstanden werden. Dargestellt sind die Tage 3 (nach der monoklonalen Expansion), 5 (mit heller und dunkler Zone), 8 (mit Produktion von Plasmazellen) und 11 (in der abklingenden Phase der Reaktion) (von links nach rechts). Die verschiedenen Zellen sind durch unterschiedliche Farben kodiert: Follikuläre dendritische Zellen mit Fragmenten des Krankheitserregers (gelb), sich teilende und mutierende B-Zellen (blau), im Selektionsprozess befindliche B-Zellen (dunkelgrün), selektierte B-Zellen (hellgrün), T-Helfer-Zellen (rot), Plasma- und Gedächtniszellen (grau). Man kann am Tag 9 gut erkennen, wie die B-Zellen (grün) an die follikulären dendritischen Zellen (gelb) binden, um Selektionssignale zu erhalten.



quantitative mathematische Auswertung dieses Experiments ergibt, dass die Recycling-Hypothese kein Randeffect ist, sondern ein zentraler Bestandteil der Keimzentrumsreaktion sein muss (Meyer-Hermann und andere 2001): Vier von fünf überlebenden und selektierten B-Zellen werden nicht das Keimzentrum verlassen, sondern sich erneut teilen, mutieren und müssen auch erneut selektiert werden. Dies erlaubt es den Zellen, von einem bereits verbesserten Antikörper auszugehen und diesen weiter zu optimieren. Die Folge ist ein mehrstufiger Optimierungsprozess, der der Affinitätsreifung zugrunde liegt. An diesem Beispiel lässt sich unschwer erkennen, dass das Verständnis von Experimenten in der Immunologie von mathematischen Methoden profitieren kann.

Die Dynamik der räumlichen Verteilung verstehen

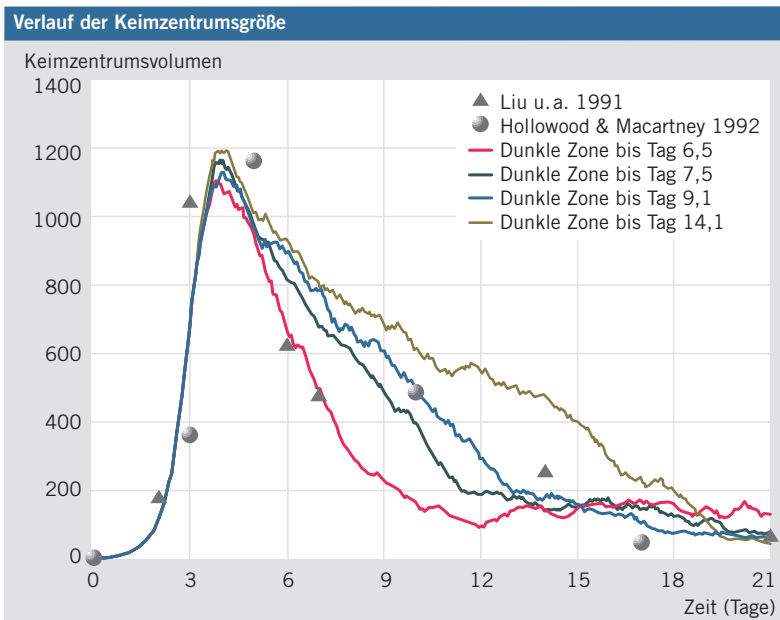
Die mathematische Analyse der Affinitätsreifung ist gänzlich ohne Kenntnis der räumlichen Organisation von Keimzentren geschehen. Tatsächlich weisen Keim-

zentren jedoch eine sehr markante Morphologie auf **1**, die durch zwei Zonen charakterisiert ist und deren Entstehung und Funktion ohne mathematische Analyse nicht zu erklären ist. Experimentell sieht man, dass sich in der so genannten dunklen Zone (der Name ist nur historisch begründet) in erster Linie sich teilende und mutierende B-Zellen befinden, während in der hellen Zone die im Selektionsprozess befindlichen B-Zellen und andere an der Selektion beteiligten Zellen dominant sind. Durch die Zonen des Keimzentrums wird der Selektionsprozess räumlich von der Vermehrung der Zellen getrennt.

Die Entstehung dieser Zonen ist schwer mit den beschriebenen Schnappschüssen zu begreifen, und es ist außer Reichweite, zu verstehen, welchen Sinn die räumliche Aufteilung des Keimzentrums für die Erzeugung hoch affiner B-Zellen hat. Mathematische Modelle, in denen die Zellen als individuelle Objekte eingehen, können genau diese Lücke schließen und die Frage beantworten, durch welche Art der Wechselwirkung diese Aufteilung in Zonen entstehen kann und welche Vorteile sich daraus für die Funktionalität des Keimzentrums ergeben. Die von experimentellen Immunologen favorisierte Hypothese ist eine Trennung der Zellen durch Chemotaxis: Wenn ein Chemokin (löslicher Botenstoff) inhomogen verteilt ist, laufen einige Zellen, die dieses Chemokin mit auf ihrer Membran gebundenen Molekülen »sehen« können, aktiv in die Richtung der größten Konzentration des Chemokins. Mathematische Modelle haben gezeigt, dass dies tatsächlich funktionieren kann, wenn auch die Morphologie der Zonen im Modell nur in einigen Spezies korrekt wiedergegeben wird (Beyer und andere 2002). Realistischere Zonen erhält man unter der Annahme eines löslichen Differenzierungssignals, das den Selektionsprozess der B-Zellen einleitet **2**. Die Theoretische Immunologie ist also in der Lage, Vorschläge zu machen, wie eine bestimmte Morphologie entstehen könnte.

Schnell und schmerzlos: Die Computersimulation

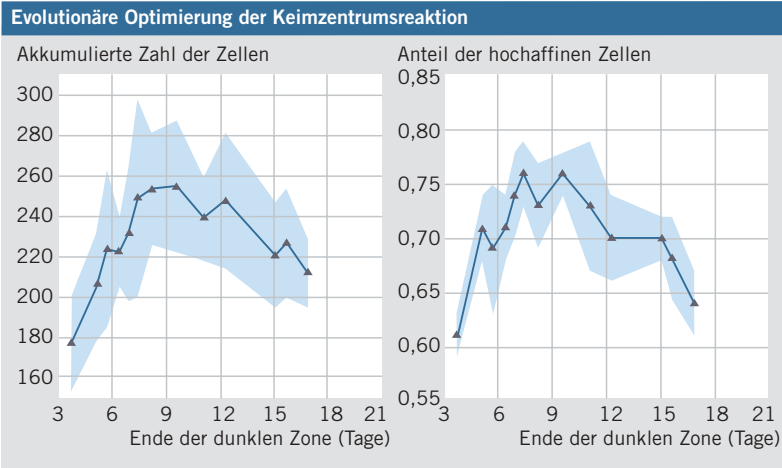
Das Potenzial, das mathematische Methoden in der Immunologie besitzen, lässt sich gut verdeutlichen, wenn man bedenkt, wie kompliziert Tier-Experimente sind – von den ethischen Aspekten einmal abgesehen. In einem mathematischen Modell des Keimzentrums kann man mit Computer-Simulationen in einer Stunde einen zellulären Mechanismus variieren und ausprobieren, wie sich dadurch das Keimzentrum verändert. Nun ist



4 Der Verlauf der Keimzentrumsgröße theoretisch (farbige Linien) und experimentell (Punkte und Dreiecke). Es ist die Zahl der Zellen in einem Schnitt von einer Dicke einer Zelle (etwa 10 Mikrometer) durch die Mitte des Keimzentrums dargestellt. Der Verlauf der simulierten Keimzentrumsreaktion hängt von der Dauer der Trennung von heller und dunkler Zone ab. Die beste Übereinstimmung mit den Daten erhält man für eine Zonentrennung, die nach neun Tagen der Reaktion aufgehoben wird.

Literatur

Beyer, T., Meyer-Hermann, M., Soff, G. (2002). A possible role of chemotaxis in germinal center formation. <i>Int. Immunol.</i> 14, S. 1369–1381.	center reaction – a stathokinetic study. <i>Eur. J. Immunol.</i> 22, S. 261–266.	Liu, Y.J., Zhang, J., Lane, P.J., Chan, E.Y., MacLennan, I.C. (1991). Sites of specific B cell activation in primary and secondary responses to T cell-dependent and T cell-independent antigens. <i>Eur. J. Immunol.</i> 21, S. 2951–2962.	MacLennan, I.C.M. (1994). Germinal centres. <i>Annu. Rev. Immunol.</i> 12, S. 117–139.	Recycling probability and dynamical properties of germinal center reactions. <i>J. Theor. Biol.</i> 210, S. 265–285.	Perelson, A. S., Oster, G. F. (1979). Theoretical studies of clonal selection: Minimal antibody repertoire size and reliability of self-non-self discrimination. <i>J. Theor. Biol.</i> 81, S. 645–670.
Hollowood, K., Macartney, J. (1992). Cell kinetics of the germinal	Kepler, T.B., Perelson, A. S. (1993). Cyclic re-entry of germinal centre B cells and the efficiency of affinity maturation. <i>Immunol. Today</i> 14, S. 412–415.		Manser, T. (2004). Textbook germinal centers. <i>J. Immunol.</i> 172, S. 3369–3375.	Meyer-Hermann, M., Maini, P.K. (2005). Back to »one-way« germinal centers. <i>J. Immunol.</i> 174, S. 2489–2493.	



5 Erfolgreiche Optimierung durch Evolution. Die Keimzentrumsreaktion ist durch eine Trennung von heller und dunkler Zone charakterisiert, die sich zwischen Tag 8 und 10 der Reaktion auflöst. Mathematische Simulationen erlauben es, die Dauer der Zonentrennung zu variieren. Erstaunlicherweise wird sowohl die Menge als auch die Qualität (im Sinne der Affinität zum Krankheitserreger) der generierten Plasma- und Gedächtnis-Zellen genau für die experimentell beobachtete Dauer der Zonentrennung optimiert (Meyer-Hermann 2002).

das Keimzentrum kein statisches Gebilde, sondern unterliegt einer dynamischen Entwicklung. Typische Volumina von Keimzentren in verschiedenen Phasen der Reaktion sind gemessen worden und können dazu dienen, die Simulationen der Reaktion zu validieren. Dabei stellt man fest, dass die dunkle Zone nach acht bis zehn Tagen der Reaktion verschwinden muss **4**, was sich mit der Analyse von histologisch gefärbten Schnitten von Lymphknoten deckt. Danach findet man eine homogene Durchmischung der Zellen.

In den Simulationen kann man die Dauer der dunklen Zone variieren und stellt dabei fest, dass die Qualität und die Quantität der resultierenden Plasma- und Gedächtniszellen gerade optimal ist, wenn die dunkle Zone nach neun Tagen verschwindet (Meyer-Hermann 2002, **5**). Dieses Resultat belegt eindrucksvoll, dass unsere Keimzentren durch die Evolution sehr präzise eingestellt wurden. Die mathematischen Modelle erlauben es auch, den Grund für den evolutionären Vorteil einer Auflösung der dunklen Zone zu verstehen: Die Antikörperoptimierung schreitet in der dunklen Zone, die hauptsächlich für die Vermehrung der B-Zellen und weniger für ihre Selektion zuständig ist, langsamer voran als in der hellen Zone. Würde die dunkle Zone zu lange existieren, so würde die Optimierung durch die weniger geeigneten Zellen in der dunklen Zone verlangsamt.

Zur Wanderlust der Zellen

Wie hängen nun die Recycling-Hypothese und die Morphologie des Keimzentrums miteinander zusammen? Es wurde angenommen, dass die Zellen, die einen Durchlauf im Keimzentrum überlebt haben und recycelt werden (sich also erneut teilen), zu diesem Zweck in die dunkle Zone wandern. In mathematischen Modellen, die die räumliche Struktur des Keimzentrums dynamisch auflösen, zeigt sich jedoch, dass die sich erneut teilenden B-Zellen in der hellen Zone bleiben (Meyer-Hermann und Maini 2005). Und tatsächlich findet man

auch im Experiment in der hellen Zone in späteren Phasen des Keimzentrums zunehmend sich teilende Zellen. Das Bild von dem komplizierten Fluss der B-Zellen durch das Keimzentrum muss also neu überdacht werden, da es von der Theorie her gesehen keinen Grund für die bisher angenommene komplizierte Wanderung der Zellen zwischen den Zonen gibt.

Ein Plädoyer für die Theoretische Immunologie

Die Frage, wozu man theoretische Immunologie braucht, lässt sich

nach den obigen Beispielen auf einen einfachen Nenner bringen: Mathematische Modelle können das tun, was Experimentatoren nicht zugänglich ist. Erstens: Das Verständnis des Immunsystems, das auf Experimenten aufbaut, kann mit mathematischen Methoden auf seine widerspruchsfreie Möglichkeit überprüft und gegebenenfalls durch Alternativen korrigiert werden. Zweitens: Simulationen können den dynamischen Verlauf eines Prozesses im Immunsystem beschreiben, der experimentell mit immunhistologischen Methoden nicht zugänglich ist. Drittens: In der theoretischen Immunologie kann man Systeme ausprobieren, die gegenüber den lebenden Organismen verändert sind, und dadurch die Relevanz der Teile für das Funktionieren des Ganzen aufdecken.

Mögliche medizinische Anwendungsgebiete der Theoretischen Immunologie sind sowohl die Optimierung der Art der Verabreichung von Impfungen als auch die Optimierung von Therapien bei Autoimmunerkrankungen. Mathematische Modelle des Immunsystems können zum Verständnis von Krebs im Lymphsystem eingesetzt werden, um etwa die Entwicklung von Lymphomen zu untersuchen. Allgemeiner sind mathematische Modelle im Bereich der Wechselwirkung zwischen malignen Tumoren und dem Immunsystem dringend notwendig, um einer individualisierten Patientenbehandlung dazu näher zu kommen. Doch in erster Linie brauchen wir dazu mehr theoretische Immunologen. ♦

Der Autor

Dr. Michael Meyer-Hermann, 38, ist ALTANA-Fellow am Frankfurt Institute for Advanced Studies (FIAS). Der Forscher hat Physik, Mathematik und Philosophie in Frankfurt und in Paris studiert und promovierte über Theoretische Elementarteilchenphysik. Er baute dann in Dresden, Oxford und zuletzt am FIAS eine Arbeitsgruppe zur Theoretischen Immunologie auf und kooperiert mit Zellbiologen und Immunologen in verschiedenen europäischen Städten, unter anderem in Frankfurt. Seine Forschung zielt neben der Entwicklung von neuen Methoden in der Theoretischen Zellbiologie auf grundsätzliche Fragen zur Funktionsweise des adaptiven Immunsystems sowie zur Entstehung, Entwicklung und Therapie von Krebs.

