

Forschungsschwerpunkte – Professor Gunther Hartmann

Der wissenschaftliche Schwerpunkt von Gunther Hartmann liegt im Gebiet der Immunologie. Das Immunsystem hat die Aufgabe, Krankheitserreger und Zell- beziehungsweise Gewebeschäden zu erkennen, und eine Antwort einzuleiten, die den Organismus gegen diese Gefahren möglichst effektiv schützt. Das Immunsystem hat zu diesem Zweck Rezeptoren entwickelt, mit denen solche Gefahren aufgespürt werden. Diese Rezeptoren sind auf verschiedene Substanzklassen spezialisiert. Neben Fetten und Zuckern sind Nukleinsäuren und Proteine die wesentlichen Substanzklassen und damit Bausteine des Lebens. Um fremdartige oder gefährliche Stoffe zu erkennen, werden vom Immunsystem entweder Rezeptoren eingesetzt, die bereits genetisch festgelegt, also angeboren sind, oder es werden Rezeptoren für diesen Zweck aus genetischen Elementen neu zusammengesetzt, das heißt rekombiniert (T-Zell- und B-Zell-Rezeptoren). Man spricht in diesem Fall von erworbenen Rezeptoren, also Rezeptoren, die sich während des Lebens eines Individuums neu ausbilden. Das angeborene Immunsystem (*innate immunity*) basiert auf den angeborenen Rezeptoren, das erworbene Immunsystem auf den erworbenen Rezeptoren (*adaptive immunity*). Während das erworbene Immunsystem in erster Linie auf die Erkennung der Substanzklasse der Proteine ausgerichtet ist, basiert die Erkennung von fremdartigen Nukleinsäuren auf der Erkennung durch angeborene Rezeptoren. Dieses Forschungsgebiet, die Immunerkennung von Nukleinsäuren, ist seit mehr als 15 Jahren der wissenschaftliche Schwerpunkt von Gunther Hartmann.

Die Immunerkennung von Nukleinsäuren ist ein junges Forschungsgebiet mit großer Bedeutung für die Immunerkennung und Abwehr von Viren und intrazellulären Bakterien, für die Immunabwehr von Tumoren und für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen. Gunther Hartmann hat zum Verständnis von mehreren der hierfür verantwortlichen Immunrezeptoren beigetragen. Er war einer der Ersten, die bereits 1996 die überraschende Beobachtung gemacht haben, dass kurzkettige DNA-Oligonukleotide zu einer Aktivierung des Immunsystems führen. Als DFG-Stipendiat im Labor von Arthur Krieg in den USA hat er 1999 das molekulare Muster (das sogenannte CpG-Motiv) identifiziert, über das mikrobielle DNA durch das humane Immunsystem erkannt wird (Erkennung von CpG-DNA über Toll-like Rezeptor 9, TLR9). Wieder zurück in Deutschland zeigten seine Arbeiten zum Wirkprinzip von CpG-Oligonukleotiden, dass beim Menschen neben der B-Zelle nur eine weitere Zelle, die sogenannte plasmazytoide dendritische Zelle, den verantwortlichen Rezeptor TLR9 exprimiert und die immunologische Wirkung bestimmt. CpG-DNA war der erste molekular definierte Stimulus zur Aktivierung die-

ser erst 1999 entdeckten plasmazytoiden dendritischen Zelle. Gunther Hartmann hat die Einteilung von CpG-Oligonukleotiden in CpG-Klassen etabliert (CpG-A, CpG-B und CpG-C). Es folgten Arbeiten über die molekularen Mechanismen und die immunologische Wirkung von CpG-Oligonukleotiden. Das von Gunther Hartmann gemeinsam mit Arthur Krieg erstpublizierte Oligonukleotid ODN 2006 wurde von Coley Pharmaceuticals klinisch weiterentwickelt und befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Prüfung für die Immuntherapie von Tumoren.

Mit der überraschenden Beobachtung der Immunerkennung von RNA eröffnete sich ein weiteres Forschungsfeld. Im Jahr 2005 hat Gunther Hartmanns Gruppe eine Arbeit in *Nature Medicine* publiziert, in der gezeigt wurde, dass siRNA (short interfering RNA) über einen weiteren Toll-like-Rezeptor, TLR7, sequenzabhängig erkannt wird und diese Erkennung zu einer antiviralen Immunantwort mit Produktion von IFN-alpha führt. Diese Erkenntnisse haben das Gebiet der RNA-Interferenz und siRNA nachhaltig beeinflusst. Darüber hinaus ermöglicht die Identifizierung von RNA-Motiven, die über TLR7 erkannt werden, die Entwicklung von immunstimulatorischen Oligonukleotiden mit neuen Wirkprofilen. In Kombination mit der Technologie der siRNA (*gene silencing*) eröffnet sich hier ein ganz neues Feld von Oligonukleotid-Therapeutika für die klinische Entwicklung.

Bei der RNA-Interferenz spielt die Helicase Dicer eine entscheidende Rolle, indem sie doppelsträngige RNA so spaltet, dass daraus funktionell aktive siRNA Moleküle entstehen, die über den sogenannten Risc Komplex dann eine sequenzspezifische Hemmung von Zielgenen bewirken. Bei primitiveren Organismen wie Würmern wird die RNA-Interferenz auch zur Abwehr von fremden Nucleinsäuren eingesetzt. Die aus fremder, zum Beispiel viraler, doppelsträngiger RNA, freigesetzte funktionelle siRNA inhibiert spezifisch die Funktion von weiteren fremden RNA Molekülen gleicher Sequenz. Man kann dieses Abwehrsystem auch als nukleinsäurebasiertes Immunsystem bezeichnen, in dem die siRNA die Effektormoleküle der Immunabwehr sind. Bei höheren Organismen wie den Wirbeltieren wurde dieses Abwehrsystem modifiziert. Zwei dem Molekül Dicer verwandte Helicasen, RIG-I und MDA5, erkennen fremdartige RNA-Moleküle und leiten eine entsprechende Immunantwort ein. Damit kommen zu den oben genannten membranständigen Toll-like-Rezeptoren (zum Beispiel TLR7 und TLR9, Rezeptoren, die Nucleinsäuren aufspüren, die von außen auf die Zelle treffen) mit RIG-I und MDA5 zwei weitere Immunrezeptoren, die in der Lage sind, fremdartige Nucleinsäuren im Innern der Zelle aufzuspüren. Die Arbeitsgruppe von Gunther Hartmann hat in der Zeitschrift *Science* die spezifische RNA-Struktur publiziert, die von RIG-I erkannt wird. Es handelt sich um eine Triphosphat-Gruppe am 5'-Ende der RNA. Damit wurde das seit Jahrzehnten bestehende Dogma der Typ I-IFN-Induktion durch virale lange Doppelstrang-RNA (Proteinkinase R, PKR) grundlegend verändert und erweitert. Darüber hinaus gelang es Gunther Hartmanns

Gruppe, mithilfe eines neuen synthetischen Verfahrens zur Herstellung von definierten 5'-Triphosphat-RNA-Molekülen die exakte Liganden-Struktur für RIG-I zu definieren (*Immunity* 2009), die Signalwege von RIG-I zu charakterisieren (*Nature Immunology* 2010 und *Journal of Clinical Investigation* 2009) sowie die Kristallstruktur der RIG-I-Ligand-Beziehung aufzuklären (*Nature Structure and Molecular Biology* 2010). Das Verständnis der molekularen Vorgänge bei der Immunerkennung von Viren und aberranten endogenen Nukleinsäuren wird zur Entwicklung von neuen Therapieformen für Viruserkrankungen, Tumorerkrankungen und Autoimmunerkrankungen beitragen. Wie die Erkennung der Stoffklasse der Proteine durch das erworbene Immunsystem in Form von Impfungen und therapeutischen Antikörpern einen nicht mehr wegzudenkenden Beitrag zur klinischen Medizin geleistet hat, so ist auch für die Immunerkennung der zweiten großen Substanzklasse des Lebens, die Nukleinsäuren, ein wesentlicher Beitrag für die Medizin zu erwarten. An der Umsetzung in neue Therapieformen wird mit großer Energie gearbeitet, auch im Labor von Gunther Hartmann.