

Forschungsschwerpunkte – Prof. Dr. Hans-Reimer Rodewald

Der Immunologe Hans-Reimer Rodewald untersucht die Entwicklung, Erhaltung und Funktion von Zellen und Organen des Blut- und Immunsystems. Rodewald's Forschung zum Thymus brachte neue Erkenntnisse über die Entwicklung von T-Zellen, über die Bildung des Thymus durch epitheliale Vorläuferzellen, über autonome Thymus-Funktion und deren Rolle bei der Entstehung von T-Zell-Leukämien. In seiner Forschung zur Blutbildung (Hämatopoese) klärte Rodewald Wege von Stammzellen zu reifen Blut- und Immunzellen auf. Sein Labor entwickelte experimentelle Strategien, einschließlich eines neuen genetischen Barcode-Systems, um die physiologischen Funktionen hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark zu untersuchen, ohne die Zellen dabei zu stören. Darüber hinaus hat Rodewald die erste Vorläuferzelle für die rätselhaften Mastzellen gefunden, die Paul Ehrlich 1876 in Geweben mit Farbstoffen entdeckte.

Der Thymus ist ein immunologisches Organ in der Brusthöhle und Ort der T-Zell-Entwicklung. In Arbeiten am Institut für Immunologie Basel in den 1990er-Jahren entschlüsselte Rodewald die Kombination von Wachstumsfaktoren, die für die T-Zell-Reifung in Thymus entscheidend sind. Einer dieser Wachstumsfaktoren, Interleukin 7, so stellte Rodewald später am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) fest, spielt auch eine Schlüsselrolle bei der Zellkonkurrenz. Hierbei konkurrieren alte Vorläuferzellen, die bereits im Thymus sind, mit neuen Vorläuferzellen, die aus dem Knochenmark kommend den Thymus besiedeln. In einem regelmäßigen Austausch werden alte von neuen Vorläuferzellen verdrängt, was die kurze Lebensdauer der Zellen erklärt. Rodewald's Experimente zeigen, dass Vorläuferzellen im Thymus von Mäusen persistieren und altern (von normalerweise wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten Lebensdauer), wenn der Import von neuen Zellen aus dem Knochenmark in den Thymus unterbunden wird. In diesem Zustand der „Thymus-Autonomie“ (Thymus ist unabhängig vom Knochenmark) kann der Thymus „aus sich selbst heraus“ neue T-Zellen produzieren. Nach einigen Monaten autonomer Thymus-Funktion und fehlender Konkurrenz zwischen alten und neuen Vorläuferzellen entsteht im Thymus eine akute lymphoblastische T-Zell-Leukämie (T-ALL). Diese Leukämie ähnelt in ihrer Pathologie und in molekularen Eigenschaften (Notch1-Mutationen) der humanen Erkrankung. Zusammenfassend verhindert Zellkonkurrenz in Thymus die Entstehung einer Leukämie, das heißt Zellaustausch kann als Tumor-Suppressor-Mechanismus wirken. Ob Störungen im Differenzierungsfluss auch zur

Transformation (Krebsentstehung) von Zellen bei anderen Blutkrebsformen oder sogar in anderen Geweben beitragen können, ist noch nicht klar. Dieser Mechanismus spielte aber vermutlich auch eine Rolle bei der Entstehung von T-Zell-Leukämien nach Gentherapien beim Menschen, in denen genkorrigierte Stammzellen das Knochenmark nicht besiedelten und damit kein regelmäßiger Nachschub von Vorläufern für den Thymus erreicht wurde.

Messungen der Differenzierungsraten von hämatopoetischen Stammzellen (HSC) über Vorläuferzellen zu reifen Blut- und Immunzellen waren bisher unter normalen Bedingungen in vivo kaum möglich. Untersuchungen über Stammzellfunktionen beruhten für lange Zeit fast ausschließlich auf in-vitro-Koloniebildung, in-vitro-Differenzierung oder auf Stammzelltransplantationen. Es war jedoch unklar, ob die Transplantation von Stammzellen in bestrahlte Empfänger die physiologischen Funktionen der Stammzellen rekapituliert. Daher waren fundamentale Fragen ungeklärt: Wie oft produziert eine Stammzelle differenzierte Nachkommen? Wie viele Stammzellen beteiligen sich an der Erhaltung des Blut- und Immunsystems? Wie viele verschiedene Zelltypen werden von Stammzellen produziert? Um solche Fragen beantworten zu können, stellte das Rodewald-Labor über Jahre neue Mausmutanten her, mit denen Zellen zu bestimmten Zeitpunkten oder in bestimmten Stadien in vivo genetisch markiert werden konnten. Wenn der Marker selektiv in Stammzellen angeschaltet wurde, lieferte die Ausbreitung der Markierung aus dem Stammzellkompartiment Informationen über die Aktivitäten von Stammzellen unter ungestörten Bedingungen und über die Differenzierungsflüsse durch das System. Die Ergebnisse, in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Thomas Höfer, Abteilung Theoretische Systembiologie (DKFZ) gewonnen, zeigten, dass sehr viele Stammzellen aktiv sind, einzelne Stammzellen nur sehr selten aktiv sind und einzelne Stammzellen nur wenige direkte Nachkommen produzieren. Nach Transplantation hatte man fast das Gegenteil beobachtet: Wenige Stammzellen sind aktiv und diese produzieren sehr viele Nachkommen. Die bis hierher verwendeten Markierungen bestanden aus nur einem genetisch-induzierten Fluoreszenzfarbstoff; eine Farbe erlaubt die oben beschriebenen Messungen, kann aber keinen Aufschluss darüber geben, wie viele Zelltypen aus einer Stammzelle entstehen, das heißt welches theoretische Potenzial Stammzellen praktisch realisieren. Um dieses Problem zu lösen, hat Rodewald mit seinem Labor ein endogenes Barcoding-System entwickelt. Dieses Rekombinationssubstrat, Polylox, erlaubt die Induktion von Hunderttausenden von DNA-Barcodes in praktisch allen Zelltypen in vivo. Rodewald hat dieses neue System für Experimente für hochauflösende (bis zu Einzelzell-)Analysen des Blut- und Immunsystems entwickelt und angewandt, zuletzt auch verstärkt zur Analyse der Herkunft von Gewebe-Makrophagen wie Mikroglia im Gehirn oder Kupfferzellen in der Leber. Polylox-Barcodes können jedoch auch für die Dekonvolution praktisch aller Organe genutzt werden.

Schließlich arbeitet Rodewald an Mastzellen, die vermutlich die am wenigsten verstandenen Zellen des Immunsystems sind. Mastzellen sind zwar bekannt für ihre pathogene Rolle bei allergischen Erkrankungen; die physiologischen („positiven“) Funktionen dieser Zellen sind jedoch weiter unbekannt. Rodewald's Interesse an diesen Zellen stammt daher, dass er per Zufall 1996 in Basel den lange gesuchten Mastzellvorläufer im fötalen Blut von Mäusen entdeckte. In Experimenten an der Universität Ulm produzierte das Rodewald-Labor neben anderen Mutanten zur Mastzellforschung eine vollkommen mastzelldefiziente Maus (das war nochmals Zufall). Mit dieser neuen und spezifisch mastzelldefizienten Maus konnten in der Folge Funktionen von Mastzellen vivo untersucht werden. Da diese Mäuse nicht immundefekt sind, scheinen Mastzellen, soweit bisher erkennbar, keine „normalen“ immunologischen Funktionen zu haben. Diese experimentellen Modelle könnten aber die Tür öffnen, um diesem Rätsel weiter nachzugehen.