

Aufklärung der Rollen von Toll-Rezeptoren und ihrer Signaltransduktionswege mittels Gen-Targeting

Shizuo Akira

Zusammenfassung

Die angeborene Immunität spielt eine wichtige Rolle in der Frühphase von Infektionen. Jahrzehntlang wurde davon ausgegangen, dass diese Immunreaktion lediglich in der Aufnahme und Verdauung pathogener Erreger durch Phagozyten besteht und daher unspezifisch ist. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse belegen jedoch, dass das angeborene Immunsystem zwischen Krankheitserregern und dem Selbst mittels einer Gruppe von Transmembranproteinen, den sogenannten Toll-Rezeptoren (Toll-like-Rezeptoren, TLRs) unterscheiden könnte. Unsere Gruppe identifizierte mit der Gen-Targeting-Methode die von jedem TLR erkannten Liganden und zeigte, dass die einzelnen TLRs jeweils andere mikrobielle Bestandteile von bakterieller bis hin zu viraler Herkunft erkennen. Außerdem konnten wir zeigen, dass sich der Unterschied zwischen den TLR-Reaktionen teilweise durch die differenzielle Nutzung von Adaptermolekülen erklären lässt.

Einleitung

Alle Lebewesen sind ständig Mikroorganismen in ihrer Umgebung ausgesetzt und müssen deren Eindringen in den Körper bewältigen. Die Immunreaktionen von Wirbeltieren lassen sich in angeborene und erworbene unterteilen. Die angeborene Immunität ist die erste Abwehrfront gegen Krankheitserreger. Wenn Mikroorganismen in den Körper eindringen, werden diese von Phagozyten wie Makrophagen, Neutrophile und dendritische Zellen rasch aufgenommen und abgetötet. Die erworbene Immunabwehr läuft dagegen langsamer ab. Sie wird durch T- und B-Zellen vermittelt, die ihre Antigenrezeptoren beide durch ein Rearrangement der DNA bilden und dadurch in der Lage sind, gegen ein breites Spektrum potenzieller Antigene zu reagieren. Dieses hoch komplexe System der Antigenerkennung findet sich nur bei Vertebraten und war ein viel untersuchter Forschungsgegenstand auf dem Gebiet der Immunologie. Dagegen wurde die angeborene Immunität als unspezifisches System angesehen, da seine Hauptaufgaben darin bestehen, Pathogene zu verdauen und den an der erworbenen Immunabwehr beteiligten Zellen Antigene zu präsentieren. In der Vergangenheit wurde der Erforschung der angeborenen Immunität deshalb weit weniger Aufmerksamkeit geschenkt. Jedoch zeigen neue Studien, dass das angeborene Immunsystem eine größere Spezifität besitzt als bisher angenommen und über eine hochentwickelte Fähigkeit verfügt, zwischen dem Selbst und fremden Erregern zu unterscheiden. Diese Unterscheidungsfähigkeit verdankt es insbesondere einer Familie im Verlauf der Evolution erhalten gebliebener Rezeptoren,

den sogenannten Toll-Rezeptoren (Toll-like-Rezeptoren, TLRs). Außerdem zeigen immer mehr wissenschaftliche Ergebnisse, dass die Aktivierung der angeborenen Immunität eine Voraussetzung für die Induktion der erworbenen Immunität ist. Dieser Paradigmawechsel verändert unsere Auffassungen über die Pathogenese und Behandlung von Infektionskrankheiten, Immunkrankheiten, allergischen Erkrankungen und Krebs.

Nach der alten Theorie der Immunantwort nehmen dendritische Zellen eindringende Erreger auf, verdauen diese zu kleinen Peptiden und exprimieren die Peptidantigene auf der Zelloberfläche. Dann wandern dendritische Zellen von dem infizierten Gewebe zu regionalen Lymphknoten, wo dendritische Zellen das Antigen "naiven" T-Zellen mit dem entsprechenden Rezeptor präsentieren. In diesem Modell erfolgt die Erregererkennung im Stadium der T-Zell-Aktivierung im Lymphknoten.

Der neuen Theorie zufolge muss dagegen neben der Phagozytose und Verdauung von Erregern eine Aktivierung dendritischer Zellen erfolgen, damit T-Zellen aktiviert werden. T-Zellen werden nur aktiviert, wenn ein Antigen durch aktivierte dendritische Zellen präsentiert wird. Im normalen Gewebe sterben Zellen kontinuierlich ab und die toten Zellen werden von dendritischen Zellen entsorgt. Selbstantigene werden den T-Zellen durch dendritische Zellen präsentiert, jedoch können dabei T-Zellen nicht aktiviert werden, weil die dendritischen Zellen nicht aktiviert sind.

Dendritische Zellen präsentieren naiven T-Zellen Antigene. Jedoch führt die bloße Antigenpräsentation nicht zur Aktivierung von T-Zellen, sondern zum Ausbleiben einer Reaktion, einer Anergie. Damit eine effiziente T-Zell-Aktivierung stattfinden kann, müssen zuvor dendritische Zellen aktiviert werden. Dies erfolgt begleitend zur Induktion kostimulatorischer Moleküle und der Zytokinproduktion. Eine solche Aktivierung dendritischer Zellen wird durch Toll-Rezeptoren vermittelt.

Mein Einstieg in die TLR-Forschung

Ich untersuchte die Rolle der TLRs und ihre Signaltransduktionswege vor allem mittels Gen-Targeting.

Ich möchte zuerst erklären, wie ich zu diesem Forschungsgebiet kam. Als Assistenzprofessor im Labor von Professor Kishimoto, der letztes Jahr mit der Robert-Koch-Medaille in Gold ausgezeichnet wurde, untersuchte ich die Regulation des IL-6-Gens und den Signaltransduktionsweg von IL-6. Während meiner Zeit in Kishimotos Labor klonete ich NF-IL6, das auch als C/EBPbeta bezeichnet wird, einen entscheidenden Transkriptionsfaktor, der an der IL-1- oder LPS-abhängigen Induktion von IL-6 beteiligt ist, sowie STAT3, ebenfalls einen entscheidenden Signaltransducer der IL-6-Reaktion. 1996 verließ ich Dr. Kishimotos Labor und wurde Professor für Biochemie am Hyogo College of Medicine. Ich begann ein neues Projekt, das vor allem in der Erzeugung von Knockout-Mäusen bestand. Ein Projekt befasste sich mit dem molekularen Mechanismus der Makrophagendifferenzierung. Eine myeloische Leukämiezelllinie, M1-Zellen, differenziert sich in

Reaktion auf IL-6 in Makrophagen. Ich konnte zuvor zeigen, dass der Verlust der Wirkung von STAT3 die Makrophagendifferenzierung in Reaktion auf IL-6 vollständig aufhebt. Ich nahm an, dass für die Makrophagendifferenzierung die durch STAT3 regulierten Gene verantwortlich sind. In M1-Zellen waren bereits mehrere in Reaktion auf IL-6 frühzeitig induzierte Gene identifiziert worden, deren Funktion damals jedoch nicht bekannt war. Ich begann alle Gene auszuschalten, darunter das MyD88-Gen. Während der Erzeugung von MyD88-KO-Mäusen erschien ein Artikel, der zeigte, dass MyD88 an der Signalübermittlung des IL-1-Rezeptors beteiligt sein könnte. Nach Stimulation rekrutiert IL-1R über MYD88 IRAK und induziert schließlich die Aktivierung von NF- κ B. Wie aus dem In-vitro-Experiment zu erwarten war, reagierten MyD88-Knockout-Mäuse weder auf IL-1 noch auf das IL-1 ähnliche IL-18. Außerdem stellten wir bald fest, dass MyD88 auch nicht auf LPS reagierte. Diese Beobachtung zeigte, dass der LPS-Signaltransduktionsrezeptor MyD88 als Adapter verwendet. Ungefähr zur gleichen Zeit berichteten Medzhitov und Janeway über Toll-Rezeptoren beim Menschen. Von der DNAX-Gruppe in den USA wurde ein Bericht über weitere vier Vertreter der TLRs veröffentlicht. Die TLR-Familie weist eine extrazelluläre Leucin-reiche Repeat-(LRR)-Domäne sowie eine zytoplasmatische Domäne auf, die derjenigen der IL-1R-Familie homolog ist. Ich nahm daher an, dass ein Vertreter der Toll-Rezeptoren ein Kandidat für den LPS-Rezeptor sein könnte. Bei der Suche in Datenbanken fanden wir mehrere TLR-Vertreter, über die nichts veröffentlicht worden war, und begannen alle Vertreter der TLR-Familie auszuschalten. Obwohl unsere Veröffentlichung über TLR4 als LPS-Rezeptor der aufschlussreichen Beobachtung von Bruce Beutler über nicht auf LPS reagierende natürlich mutante Mäuse etwas hinterher hinkte, konnten wir auch zeigen, dass TLR4 für die LPS-Reaktion wesentlich ist. Wir hatten jedoch den Vorteil, dass wir über eine vollständige Reihe von TLR-Knockout-Mäusen verfügten und daher auch die Liganden anderer TLRs identifizieren konnten.

Identifizierung der TLR-Liganden (Abb.1)

Wir wussten auch, dass MyD88-defiziente Zellen nicht auf Lysate aus ganzen Bakterienzellen von *Mycobacterium tuberculosis* reagieren, ein Hinweis darauf, dass viele immunstimulatorischen Bestandteile von Erregern von TLRs erkannt werden könnten. Ich suchte in Publikationen nach bakteriellen Bestandteilen oder synthetischen Substanzen, die Immunzellen von Säugetieren stimulieren, und verglich die Reaktion auf jedes Molekül bei Wildtyp- und MyD88-defizienten Zellen. Mit diesem Screening wurden die Kandidaten für TLR-Liganden identifiziert. Auf der Suche nach den Liganden versuchten wir reine oder synthetische Substanzen zu verwenden, um eine Kontamination auszuschließen. Wir wiesen nach, dass TLR2 und TLR4 jeweils andere Liganden erkennen. TLR2 erkennt Peptidoglykane und Lipoproteine, während TLR4 LPS erkennt. Beide sind daher an der differenziellen Erkennung Gram-positiver und Gram-negativer Bakterien beteiligt. Die Natur des LPS-

Rezeptors war damals noch kontrovers, weil mehreren Veröffentlichungen zufolge - darunter auch im Artikel in Nature - LPS von TLR2 erkannt wird. Unser Vergleich zwischen TLR2- und TLR4-KO-Mäusen belegte eindeutig, dass TLR2 nicht an der LPS-Signalkette beteiligt ist. TLR2 erkennt Peptidoglykane und Lipoproteine. Indem wir die Reaktion bei TLR2-, TLR1- und TLR6-Knockout-Mäusen miteinander verglichen, wiesen wir nach, dass TLR1 und TLR6 zusammen mit TLR2 den winzigen Unterschied im Lipidanteil von Lipoproteinen erkennen. TLR1 erkennt triacyliertes Lipoprotein, indem es ein Heterodimer mit TLR2 bildet, während TLR6 diacyliertes Lipoprotein erkennt, indem es ein Heterodimer mit TLR4 bildet.

DNA-haltige nicht methylierte CpG-Motive besitzen eine immunstimulatorische Aktivität. Über die Beobachtung, dass CpG-DNA von Bakterien immunstimulatorische Aktivität aufweist, berichtete erstmals Anfang der 80er Jahre die Gruppe von Dr. Tokunaga. Diese Gruppe untersuchte die Antitumorwirkung von Bacillus Calmette-Guerin (BCG) und stellte fest, dass für die immunstimulatorische Aktivität aus BCG gereinigte DNA verantwortlich ist. Das CpG-Motiv ist in Bakterien 20-mal häufiger als bei Säugetieren. Die CpG-Paare bei Säugetieren sind viel stärker methyliert und das methylierte CpG-Motiv aktiviert keine Immunzellen von Säugern. Dieser strukturelle Unterschied wird vom Wirtsorganismus erkannt, so dass bakterielle DNA starke Immunreaktionen auslösen kann. Auch synthetische Oligonukleotide, die dieses Motiv enthalten, besitzen eine ähnliche immunstimulatorische Aktivität. Zwar waren die molekularen Mechanismen, über die CpG-DNA immunstimulatorische Reaktionen auslöst, damals nicht bekannt, wegen seiner starken immunstimulatorischen Aktivität bei geringer Toxizität wurden damit jedoch klinische Studien über Behandlungen für Infektionskrankheiten, Krebs und Allergien durchgeführt. Im Jahr 2000 erzeugten wir Mäuse, denen ein neuer TLR namens TLR9 fehlte, und stellten fest, dass diese TLR9-defizienten Mäuse nicht auf CpG-DNA ansprachen. Dies belegte eindeutig, dass TLR9 zwischen DNA (CpG-DNA) von Pathogenen und Säugetier-DNA unterscheidet und so eine bakterielle Invasion erkennt. Wir zeigten auch, dass die Aktivierung von TLR9 durch CpG-DNA zur Freisetzung von IL-12 führt, das T-Helferzellen von Typ 1 stimuliert. Diese Beobachtung stellte die Verbindung zwischen den beiden Systemen der angeborenen und erworbenen Immunität dar. Außerdem trieb die Identifizierung des CpG-Rezeptors die klinische Anwendung von immunstimulatorischen DNA noch weiter voran. Da CpG-DNA auch im viralen Genom nachweisbar ist, ist TLR9 zudem an der Erkennung einer viralen Invasion beteiligt. Tatsächlich wurde gezeigt, dass die Induktion von Interferon alpha bei einer Herpesvirusinfektion durch TLR9 vermittelt wird. Im Unterschied zu TLR4 und TLR2 wird TLR9 nicht auf der Zelloberfläche exprimiert, sondern ist in Endosomen lokalisiert. Die Aktivierung von Immunzellen über CpG-DNA erfordert die intrazelluläre Aufnahme über eine von der DNA-Sequenz unabhängige Endozytose und eine Reifung von Endosomen. Die Signalweiterleitung über TLR9 beginnt demnach in einem endosomalen Kompartiment.

2001 zeigte Alan Aderem in Zusammenarbeit mit unserer Gruppe, dass TLR5 Flagellin erkennt, einen Hauptbestandteil der Flagellae. Mithilfe von Flagellae können sich Bakterien in wässrigem Milieu fortbewegen. Da TLR5 auf den basolateralen, nicht auf den apikalen Flächen des Darmepithels exprimiert wird, aktiviert Flagellin dieses nur beim Eindringen von Bakterien.

Die Virusreplikation in infizierten Zellen führt zur Bildung von dsRNA, die Immunzellen stimulieren kann. Im selben Jahr zeigten Flavell und Medzhitov, dass TLR3 doppelsträngige RNA erkennt.

Die TLR7- und TLR8-Gene liegen auf dem X-Chromosom und weisen eine hohe Homologie auf. 2002 wies meine Gruppe nach, dass TLR7 das Imidazochinolin-Derivat Imiquimod erkennt, eine antivirale Substanz, die heute zur Behandlung von durch Papillomaviren verursachten Genitalwarzen verwendet wird. Wir zeigten auch, dass ein anderes Imidazochinolin-Derivat, R848, das auch als Resiquimod bezeichnet wird, von TLR7 erkannt wird. Beim Menschen wird R848 sowohl von TLR7 als auch von TLR8 erkannt. Danach wurden synthetische Zytostatika, darunter Loxoribin (7-Allyl-8-oxoguanosin) und Bropirimin (2-Amin-5-bromo-6-phenyl-4 (3)-pyrimidinon), sowie bestimmte Guanosinanaloga ebenfalls als TLR7-Liganden identifiziert. Vor kurzem wurde festgestellt, dass TLR als natürlicher Ligand einzelsträngige RNA (ssRNA) oder RNA-Viren wie das Influenzavirus oder das vesikuläre Stomatitisvirus erkennt. Da gezeigt wurde, dass diese TLR7-Liganden dendritische Zellen aktivieren und eine T-Zell-Aktivierung induzieren, bekräftigte die Identifizierung von TLR7-Liganden auch, dass die Pathogenerkennung durch Toll-Rezeptoren im angeborenen Immunsystem die anschließende Aktivierung der erworbenen Immunabwehr reguliert.

Die Familie der Toll-Rezeptoren besteht heute aus elf Mitgliedern, deren Zahl jedoch ausreicht, um alle pathogenen Erreger von Bakterien bis hin zu Viren zu erkennen. Ein Grund dafür ist, dass TLR gezielt an Strukturen angreift, die allen Erregern gemeinsam und für deren Leben wesentlich sind, so dass eine Strukturänderung für das Pathogen schwierig ist. Ein zweiter Grund ist der, dass ein einzelner TLR mehrere Bestandteile von Erregern erkennt, die keine strukturellen Gemeinsamkeiten aufweisen. So erkennt TLR beispielsweise neben LPS Taxol und verschiedene virale Hüllenglykoproteine. TLR9, ein CpG-DNA-Rezeptor, erkennt auch Hämozoïn, ein Malariapigment. Gegenwärtig liegt noch im Dunkeln, über welchen Mechanismus ein einzelner TLR völlig verschiedene molekulare Strukturen erkennen kann. Um dies zu erhellen, müssen wir die kristallographische Untersuchung der extrazellulären Leucin-reichen Domäne abwarten.

Studien über TLR-Signaltransduktionswege (Abb. 2)

Alle Reaktionen auf TLR-Liganden wurden als identisch und völlig abhängig von MyD88 angesehen. Jedoch konnte meine Gruppe als erste nachweisen, dass sich der Signaltransduktionsweg bei den einzelnen TLRs voneinander unterscheidet, so dass es zu einer unterschiedlichen Genexpression und

unterschiedlichen biologischen Reaktionen kommt.

Die Analyse MyD88-defizienter Mäuse ergab, dass MyD88 eine entscheidende Rolle bei der Signalübermittlung über den TLR/Interleukin-1-Rezeptor spielt. MyD88-defiziente Makrophagen waren völlig unfähig, in Reaktion auf alle TLR-Liganden proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-6 und IL-12 p40 zu bilden. MyD88-defiziente Splenozyten zeigten keine proliferativen Reaktionen auf eine Stimulation mit IL-1, LPS oder CpG-DNA. Außerdem wurde in MyD88-defizienten Zellen in Reaktion auf TLR2-, TLR7- oder TLR9-Liganden keine Aktivierung von Signalmolekülen wie NF- κ B und MAP-Kinasen beobachtet, was dafür spricht, dass TLR2, TLR7 und TLR9 für ihre Signalweiterleitung vollständig von MyD88 abhängen. Dagegen wurde in MyD88-defizienten Zellen eine durch LPS (den TLR4-Liganden) induzierte Aktivierung von NF- κ B mit einer verzögerten Kinetik beobachtet. Diese Beobachtung belegte die Existenz eines von MyD88 unabhängigen Weges bei der Signalweiterleitung über LPS. Um diese Signalkette aufzuklären, führten wir eine Subtraktionsanalyse mit aus nicht stimulierten und aus LPS-stimulierten MyD88-defizienten Makrophagen extrahierter RNA durch. Bei dieser Analyse wurden mehrere Gene identifiziert, die von LPS MyD88-unabhängig induziert wurden. Dazu gehörten durch IFN induzierbare Gene wie IP-10 und GARG-16. Weitere Studien zeigten, dass eine LPS-Stimulation zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors IRF-3 führt und dadurch unabhängig von der Signalweiterleitung über MyD88 IFN- β induziert. IFN- β aktiviert wiederum Stat1, woraus schließlich die Induktion mehrerer durch IFN induzierbarer Gene resultiert. Neben dem TLR4-Liganden aktiviert auch der TLR3-Ligand dsRNA NF- κ B in MyD88-defizienten Zellen. Durch dsRNA werden auch IRF-3 und IFN- β sowie durch IFN induzierbare Gene aktiviert. Diese Daten zeigten, dass TLR3 ebenfalls die MyD88-unabhängige Signalkette benutzt. Daraus ergibt sich, dass die durch TLR3 und TLR4 vermittelte Signaltransduktion über MyD88-unabhängige Wege verläuft.

Später wurden außer MyD88 mehrere TIR-Domänen identifiziert, die Adapterproteine enthalten. Zu diesen gehören Toll-Interleukin-1-Rezeptor (TIR)-Domäne-enthaltendes Adapterprotein (TIRAP) / MyD88-adaptor-like (Mal), TRIF und TRAM. Das Knockout-Experiment ergab, dass einzelne Adapter eine entscheidende Rolle bei der TLR-Signaltransduktion spielen. TRIF ist ein wesentliches Signalmolekül für die über TLR3 und TLR4 vermittelten MyD88-unabhängigen Transduktionswege. Des Weiteren weist TIRAP eine Spezifität für den MyD88-abhängigen Bestandteil der über TLR2 und TLR4 vermittelten Signaltransduktion auf und TRAM ist für die MyD88-unabhängige Komponente der TLR4-vermittelten Signaltransduktion wesentlich. Wie diese Ergebnisse zeigen, ist der Unterschied zwischen den TLR-Reaktionen teilweise durch die differenzielle Nutzung von Adaptermolekülen bedingt.

Die weitere Signalkaskade unterhalb von TRIF ist aufgeklärt. Nach Stimulation von TLR3 oder TLR4 rekrutiert TRIF die IRF-Kinase TBK1. Dies führt zur Phosphorylierung von IRF3, wodurch es zur Bildung eines IRF3-Dimers, dessen Translokation vom Zytoplasma zum Zellkern und schließlich zur

Induktion von Typ-1-Interferonen kommt. TRIF rekrutiert auch TRAF6 und RIP-1. Diese Zusammenhänge könnten für die von MyD88 unabhängige Aktivierung von NF- κ B verantwortlich sein. Da dieser Weg mit der Erkennung viraler Bestandteile gekoppelt ist, wird angenommen, dass er an der antiviralen Wirkung beteiligt ist. Auch für TLR9 und TLR7 wurde gezeigt, dass sie Typ-1-Interferon induzieren. Jedoch ist die Bildung von Typ-1-Interferon über diese Rezeptoren von MyD88 abhängig. Wir zeigten vor kurzem, dass an der Induktion von Typ-1-Interferon eine direkte Beziehung zwischen MyD88 und IRF7 beteiligt sein könnte. Derzeit ist die Kinase, die IRF7 phosphoryliert, noch nicht identifiziert.

Ausblick

TLRs spielen eine entscheidende Rolle bei der Erkennung pathogener Erreger und der anschließenden Auslösung von Entzündungs- und Immunreaktionen. Mäuse, denen einzelne TLRs fehlen, weisen eine höhere Infektionsanfälligkeit gegenüber bestimmten Erregern auf. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen steht auch, dass Personen mit einer Mutation im TLR-Gen an rezidivierenden oder schwerwiegenden Infektionen durch bestimmte Arten von Erregern leiden. Dagegen ergeben sich aus der Rolle, die dies bei der Alarmierung der angeborenen Immunität spielt, eher pathologische als protektive Folgen. Der typische Fall ist ein durch Überproduktion proinflammatorischer Zytokine verursachter Endotoxinschock. Das Fehlen von TLR4 oder MyD88 (Fehlen der Zytokinbildung als Reaktion auf TLR-Liganden) führte zur Entstehung einer Resistenz gegen einen septischen Schock. Dies zeigt, dass die Blockade der TLR4-Signalkette zum Schutz gegen einen Endotoxinschock nützlich ist. Neue Erkenntnisse belegen die Rolle von TLR2 bei der schädlichen Entzündungsreaktion auf HSV. Bei mit HSV-1 infizierten Wildtyp-Mäusen entwickelte sich eine starke Entzündungsreaktion, die bei TLR2-Knockout-Mäusen fehlte. Jedoch führte eine HSV-1-Infektion bei TLR2-Knockout-Mäusen zu einer signifikant niedrigeren Mortalität als bei Wildtyp-Mäusen.

Dass eine Infektion manchmal Autoimmunkrankheiten voraus geht, ist ein Hinweis darauf, dass eine aberrante TLR-Aktivierung zur Entwicklung von Autoimmunkrankheiten führen könnte. In der Tat wurde bereits eine Verbindung zwischen TLR9 und SLE gefunden. Vor kurzem wurde die Vermutung vorgebracht, dass dabei die Anwesenheit endogener Liganden wie Hitzeschockproteine und oxidierte Lipide eine Rolle spielen könnte. Dies würde implizieren, dass die Aktivierung von TLR nach Eradikation der Erreger weitergehen und zu einer chronisch sterilen Entzündung führen könnte. Der Beitrag der TLRs bei der Entwicklung von Autoimmunkrankheiten muss noch ausführlicher untersucht werden. Die von uns erzeugten Knockout-Mäuse werden für die Untersuchung der Rolle der einzelnen TLRs in vivo bei Infektionskrankheiten oder Immunkrankheiten wertvoll sein.

Die Tatsache, dass TLR-Liganden als Adjuvantien wirken, kommt der Entwicklung von Impfstoffen

zugute. Während früher angenommen wurde, dass der Signaltransduktionsweg über die TLRs identisch ist, ist heute belegt, dass sich die einzelnen TLRs im Hinblick auf die Signalweiterleitung unterscheiden und dass die differenzielle Nutzung mehrerer Adaptermoleküle die Spezifität bei der TLR-Signaltransduktion bestimmt. Diese Beobachtung zeigt, dass die Immunreaktion insgesamt verschieden ausfallen kann, wenn Tumorantigen(e) zusammen mit TLR-Liganden an Krebspatienten verabreicht werden oder wenn TLR-Liganden als Adjuvans in Impfstoffen verwendet werden. Es sind weitere Studien notwendig, um den am besten geeigneten TLR-Liganden oder eine Kombination solcher Liganden für die Immuntherapie bei Krebs und für Adjuvanzen in Impfstoffen auszuwählen. Trotz der großen Fülle an Informationen stecken die Erkenntnisse über die angeborene Immunität immer noch in den Kinderschuhen. Es ist noch viel Arbeit notwendig, bevor sich das Wissen über angeborene Immunreaktionen bei der klinischen Behandlung von Infektionskrankheiten, Allergien und maligne Erkrankungen anwenden lässt.

Danksagungen

Ich danke den früheren und derzeitigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in meinem Labor für ihren enormen Beitrag zu den hier vorgestellten Arbeiten. Ohne ihre Tatkraft hätte ich nicht das Privileg gehabt, mit dem Robert-Koch-Preis ausgezeichnet zu werden. Die meisten meiner Arbeiten wurden durch Forschungsmittel (CREST, SORST und ERATO) der Agentur für Wissenschaft und Technologie in Japan unterstützt.