

Gravitationsbiologie

Zellen des Immunsystems und Schwerelosigkeit

OLIVER ULLRICH¹, CORA THIEL², FRAUKE ZIPP³, KERSTIN LANG⁴

¹INSTITUT FÜR IMMUNOLOGIE, UNIVERSITÄT MAGDEBURG, ²MPI FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE, ABT. MEMBRANBIOPHYSIK, GÖTTINGEN, ³CECILIE-VOGT-KLINIK FÜR MOLEKULARE NEUROLOGIE, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN, ⁴INSTITUT FÜR IMMUNOLOGIE, UNIVERSITÄT WITTEN/HERDECKE

Die Schwerkraft gehört zu den grundlegenden Bedingungen allen Lebens auf der Erde. Sie ist wichtig, wahrscheinlich sogar unverzichtbar für die Funktion des Lebens^[1]. Die biowissenschaftliche Schwerkraftforschung ist daher nicht weit weg von biomedizinischer Anwendung oder dem täglichen Leben, sie bemüht sich vielmehr, die Grundlagen der Existenz des Lebens auf der Erde zu verstehen. Die Schwerkraft war auch bei der Entstehung aller komplexen molekularen Mechanismen der Zell-Zell-Kommunikation und ihrer Verbindungen mit zellulären Funktionen präsent, und die Frage liegt nahe, ob und welche Funktionen und signalübertragenden Mechanismen in Säugerzellen von der Schwerkraft abhängig sind und wie sie wahrgenommen wird.

■ Während aus unizellulären Organismen bekannt ist, dass Schwerkraft durch Gravi-rezeptoren (Statozyten-ähnliche Organellen oder schwerkraftsensitive Ionenkanäle in der Zellmembran) wahrgenommen werden kann und dort intrazelluläre Signaltransduktion und Verhalten stark beeinflusst^[2,3], sind entsprechende molekulare Mechanismen in Säugerzellen weitgehend unbekannt. Cogoli *et al.* entdeckten auf der ersten Spacelab-Mission vor mehr als 20 Jahren, dass die proliferative Antwort von Lymphozyten nach mitogener Stimulation in Schwerelosigkeit massiv unterdrückt ist^[4]. Folgeexperimente zeigten, dass andere Faktoren für diese Effekte weitgehend ausgeschlossen werden können^[5,6]. Auch bei Astronauten ist eine reduzierte Aktivierbarkeit der Lymphozyten nachgewiesen, wie Untersuchungen an Crew-Mitgliedern der Soyuz-6-, Soyuz-7- und Soyuz-8-Mission und der Skylab-Missionen zeigten. Bei Apollo-Astronauten wurde über Infektionen berichtet, und klinische Studien zeigten eine deutliche Reaktivierung des Varizellen-Zoster-Virus (VZV) in allen bisher untersuchten Astronauten^[7].

Gestörte Aktivierung von Zellen des Immunsystems

Die molekularen Mechanismen der gestörten T-Zell-Aktivierung sind bis heute unbekannt. Störungen des Zytoskeletts wie Tubuli-Verkürzung und Vimentin-Aggregation sind als generelle Phänomene der Schwerelosigkeit gut beschrieben^[8]. In Zellen des Immunsystems gibt es darüber hinaus Hinweise auf eine gestörte Zytokin-Sekretion und Rezeptor-Expression^[9,10]: Die verminderte proliferative Antwort könnte so auf eine verminderte Expression des IL-2-Rezeptors zurückzuführen sein^[9,10], wodurch es zur Störung positiver *Feedback-Loops* der T-Zell-Aktivierung und damit zur Verhinderung ihrer vollständigen Aktivierung kommt. Schwerelosigkeit stört ebenfalls die Monozyten-Funktion: Während der Spacelab-Mission SLS-1 verloren Monozyten ihre Fähigkeit, IL-1 zu sezernieren^[11] und T-Zellen die Fähigkeit, den IL-2-Rezeptor zu exprimieren^[12]. Auch hier sind die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen unbekannt.

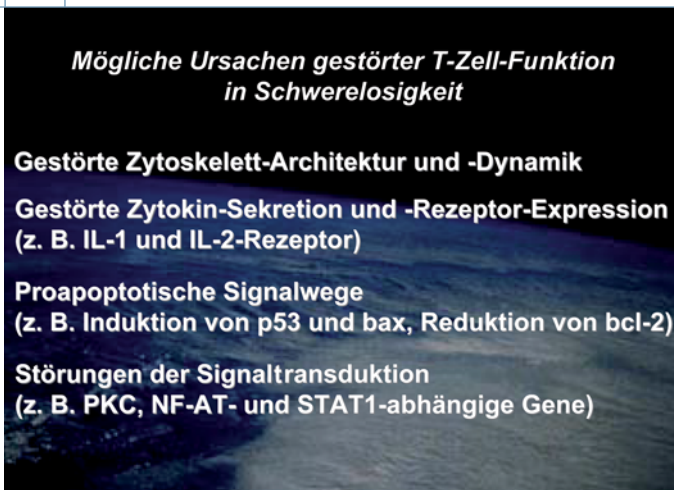
Auf molekularer Ebene führt simulierte Schwerelosigkeit zu einer Fehlregulation von NFAT, NF-kappaB-, STAT1- und CREB-abhän-

gigen Genen^[6] und beeinflusst die Proteinkinase C^[13], während die Bindung an die membranständigen Rezeptoren und Weitergabe des ersten Aktivierungssignals normal erscheint^[10,11]. Auch ein Einfluss auf die Apoptose-Regulation wird diskutiert. Pro- und antiapoptotische Signalwege vieler menschlicher Zelltypen^[14] sind durch Induktion von p53 und bax und Reduktion von bcl-2 schwerkraftsensitiv. Bei Flügen während der *Space Shuttle*-Missionen erhöhte sich die Expression von fas in Jurkat-T-Zellen^[15].

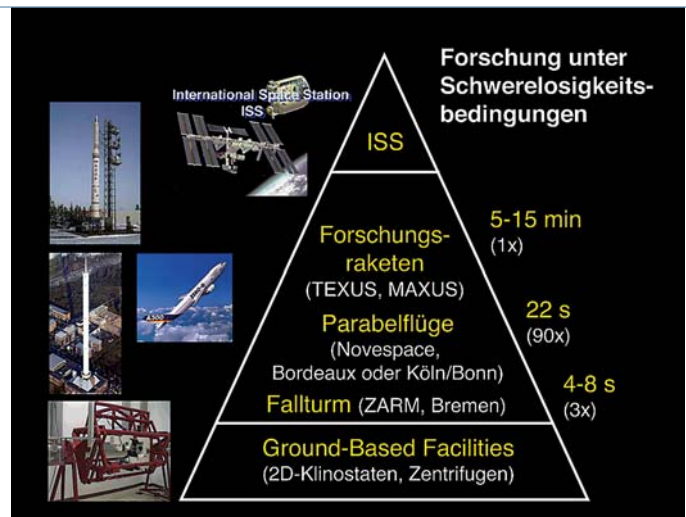
Wanderung und die Zytoskelettarchitektur in Zellen des Immunsystems

Die Wanderung von Zellen des Immunsystems ist eine sehr dynamische und adaptive Effektorfunktion, welche integral für die Immunantwort und die Überwachung des Körpers ist. Neutrophile Granulozyten beispielsweise müssen die Blutgefäße verlassen und chemotaktisch zu den Orten der Infektion und Verletzung navigieren, um ihre Hauptaufgabe, die Phagozytose, erfüllen zu können, während Lymphozyten auf der Suche nach ihrem Antigen kontinuierlich durch den Körper wandern.

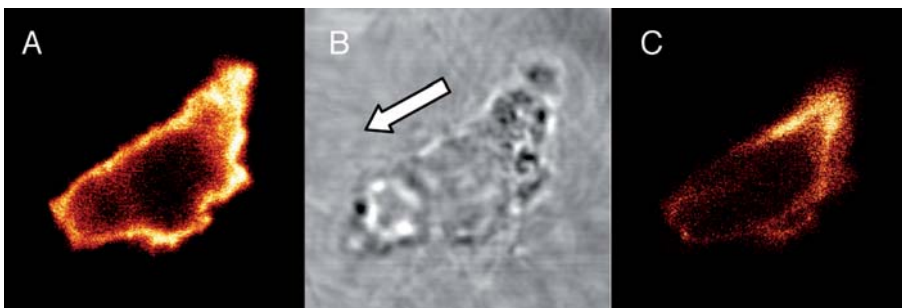
Bereits die ersten Untersuchungen vor 20 Jahren lieferten Hinweise darauf, dass Veränderungen in der Schwerkraft die Wanderungsaktivität von Leukozyten wesentlich beeinflussen. So zeigten die neutrophilen Granulozyten von Astronauten nach deren Rückkehr von einer Kurzzeit-Raumfahrt (8–15 Tage) in Chemotaxis-Experimenten zur Untersuchung der gerichteten Wanderung eine zehnfache Abnahme in der optimalen Dosis-Wirkung^[16]. Humane isolierte T-Lymphozyten, Monozyten sowie Jurkat-T-Zellen reagierten bei Bodenversuchen auf simulierte Mikrogravitation mit einer reduzierten Motilität. Gleichmaßen hemmt die zwei- bis dreitägige Kultivierung von humanen hämatopoetischen Stammzellen unter Mikrogravitationsbedingungen das Migrationspotenzial signifikant^[17]. Häufig korrelieren diese Unterschiede der Wanderungsaktivität unter veränderten Schwerkraftbedingungen mit



▲ **Abb. 1:** Mögliche Ursache gestörter T-Zell-Funktion in Schwerelosigkeit.



▲ **Abb. 2:** Möglichkeiten der Forschung unter Weltraumbedingungen.



◀ **Abb. 3:** Wandernder humaner T-Lymphozyt in einer 3D-Kollagenmatrix. **A**, fluoreszenzmikroskopische Aufnahme des Aktin-Zytoskeletts. **B**, Morphologie- und Migrationsanalyse mittels Durchlichtmikroskopie (Pfeil: Wanderungsrichtung). **C**, fluoreszenzmikroskopische Aufnahme des Tubulin-Zytoskeletts. Unter normalen Gravitationsbedingungen bildet Aktin einen kortikalen Ring in der Zelle, während Tubulin vorrangig im hinteren Teil der Zelle lokalisiert ist.

strukturellen Änderungen des Zytoskeletts, sodass ein Kausalzusammenhang intensiv diskutiert wird.

Das Zytoskelett erzeugt die für die Zellwanderung notwendige lokomotorische Kraft durch die dynamische und kontinuierliche Umordnung von Aktin und Tubulin. Es wurde gezeigt, dass Aktin für die Migration von T-Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten essenziell ist, da Experimente mit pharmazeutischen Agenzien, welche die Aktin-Depolymerisierung bewirken, die zelluläre Wanderung inhibierten. Das Mikrotubuli-Netzwerk spielt vorwiegend eine Rolle bei der Zellteilung, zusätzlich beeinflusst es die Migrationsaktivität von Immunzellen in Abhängigkeit vom Zelltyp. In T-Lymphozyten wurde gezeigt, dass der Tubulin-Abbau zu einem Anstieg der Wanderungsaktivität führt, während die Stabilisierung nur minimale Effekte hat. Die nicht mehr teilungsfähigen neutrophilen Granulozyten benötigen dagegen für ihre Wanderung kein intaktes Mikrotubuli-Netzwerk.

Dieses komplexe Zytoskelett-Netzwerk ist sensitiv für Umweltfaktoren wie Mikrogravitation und veränderte Schwerkraft^[6, 18–20]. Entsprechend demonstrieren viele Ergebnisse aus Experimenten am Boden oder während Raumfahrten Zelltyp-abhängig verschiedene Effekte der Schwerkraft auf unterschiedliche Komponenten. Größtenteils werden unter

Mikrogravitationsbedingungen Modifizierungen des Aktin- und Mikrotubuli-Zytoskeletts beobachtet. So waren bei Lymphozyten, Monozyten, Neuronen und Astrozyten bereits nach wenigen Minuten in der Schwerelosigkeit desorganisierte Mikrotubuli und veränderte intermediäre Filamente und Mikrofilamente nachzuweisen^[18]. In einem Experiment auf der Höhenforschungsrakete MAXUS1B wurden Strukturänderungen der Zytoskelett-Komponenten Vimentin und Tubulin in T-Lymphozyten beobachtet^[8]. Jurkat-T-Zellen zeigten nach Raumflügen verkürzte, diffuse Mikrotubuli und Unterschiede in der Expression von Zytoskelett-Genen^[19, 20]. Monozyten der Zelllinie J-111 wiesen dagegen in simulierter Mikrogravitation eine veränderte Struktur von Aktin und Tubulin auf^[18].

Suche nach den molekularen Ursachen

Wenngleich diese Studien beweisen, dass die Schwerkraft durchaus einen Effekt auf die migratorische Aktivität von Immunzellen und deren Zytoskelett-Komponenten hat, sind die zellulären und molekularen Ursachen der gestörten Immunfunktion in Schwerelosigkeit weitgehend unbekannt. Ziel unserer Projekte ist daher die Identifikation und Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen der Schwerkraftwirkung auf das menschliche Immunsystem. Neben ausgedehnten

bodengestützten Simulationsexperimenten mittels 2D-Klinostaten wurden im letzten Jahr Experimente in realer Schwerelosigkeit bei Parabellflugkampagnen des Deutschen Zentrums für Luft- und Raumfahrt (DLR) sowie der Europäischen Raumfahrtagentur (ESA) durchgeführt. Experimente im Weltraum sind derzeit in Vorbereitung. Auf der kommenden Parabellflugkampagne des DLR werden wir in zwei Projekten den Einfluss der Schwerkraft auf die Migration und Migrationssteuerung in Zellen des Immunsystems untersuchen.

Technisch ist die Menschheit in der Lage, sich an Bord von Raumschiffen Monate im Weltall aufzuhalten, und noch in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts werden Menschen wahrscheinlich zum Mars fliegen. Aber bis heute verstehen wir nicht einmal die fundamentalsten biologischen Prozesse und Vorgänge, die die Schwerelosigkeit in menschlichen Zellen auslöst. In der Weltraumtechnologie befinden wir uns im Zeitalter der Raumfahrt, in den Lebenswissenschaften des Weltraums müssen wir erst noch die Steinzeit verlassen. ■

Literatur

- [1] Ullrich, O., Häder D. P. (2006): Signal transduction in gravity perception: From microorganisms to mammals (editorial). *Signal Transduction* 6: 377–379.
 [2] Hemmersbach, R., Häder, D. P. (1999): Gravitoresponses in unicellular organisms. *FASEB J.* 13: 69–75.

- [3] Häder, D. P., Hemmersbach, R., Lebert, M. (2005): Gravity and the behavior of unicellular organisms. Cambridge University Press.
- [4] Cogoli, A., Tschopp, A., Fuchs-Bislin P. (1984): Cell sensitivity to gravity. *Science* 225: 228–230.
- [5] Cogoli, A., Tschopp, A. (1985): Lymphocyte reactivity during spaceflight. *Immunol. Today* 6: 1–4.
- [6] Boonyaratankornkit, J. B., Cogoli, A., Li, C. F., Schopper, T., Pippia, P., Galleri, G., Meloni, M. A., Hughes-Fulford, M. (2005): Key gravity-sensitive signaling pathways drive T cell activation. *FASEB J.* 19: 2020–2022.
- [7] Mehta, S. K., Cohrs, R. J., Forghani, B., Zerbe, G., Gilden, D. H., Pierson, D. L. (2004): Stress-induced subclinical reactivation of varicella zoster virus in astronauts. *J. Med. Virol.* 72: 174–179.
- [8] Sciola, L., Cogoli-Greuter, M., Cogoli, A., Pippia, P. (1999): Influence of microgravity on mitogen binding and cytoskeleton in Jurkat cells. *Adv. Space Res.* 24: 801–805.
- [9] Walther, I., Pippia, P., Meloni, M. A., Turrini, F., Mannu, F., Cogoli, A. (1998): Simulated microgravity inhibits the genetic expression of interleukin-2 and its receptor in mitogen-activated T lymphocytes. *FEBS Lett.* 436: 115–118.
- [10] Schwarzenberg, M., Pippia, P., Meloni, M. A., Cossu, G., Cogoli-Greuter, M., Cogoli, A. (1999): Signal transduction in T lymphocytes – a comparison of the data from space, the free fall machine and the random positioning machine. *Adv. Space Res.* 24: 793–800.
- [11] Cogoli, A. (1993): The effect of space flight on human cellular immunity. *Environ. Med.* 37: 107–116.
- [12] Hashemi, B. B., Penkala, J. E., Vens, C., Huls, H., Cubbage, M., Sams, C. F. (1999): T cell activation responses are differentially regulated during clinorotation and in spaceflight. *FASEB J.* 13: 2071–2082.
- [13] Hatton, J. P., Gaubert, F., Cazenave, J. P., Schmitt, D. (2002): Microgravity modifies protein kinase C isoform translocation in the human monocytic cell line U937 and human peripheral blood T-cells. *J. Cell Biochem.* 87: 39–50.
- [14] Kossmehl, P., Shakibaei, M., Cogoli, A., Pickenhahn, H., Paul, M., Grimm, D. (2002): Simulated microgravity induces programmed cell death in human thyroid carcinoma cells. *J. Gravit. Physiol.* 9: P295–P296.
- [15] Cubano, L. A., Lewis, M. L. (2000): Fas/APO-1 protein is increased in spaceflown lymphocytes (Jurkat). *Exp. Gerontol.* 35: 389–400.
- [16] Stowe, R. P., Sams, C. F., Mehta, S. K., Kaur, I., Jones, M. L., Feedback, D. L., Pierson, D. L. (1999): Leukocyte subsets and neutrophil function after short-term spaceflight. *J. Leukoc. Biol.* 65: 179–186.
- [17] Plett, P. A., Abonour, R., Frankovitz, S. M., Orschell, C. M. (2004): Impact of modeled microgravity on migration, differentiation, and cell cycle control of primitive human hematopoietic progenitor cells. *Exp. Hematol.* 32: 773–781.
- [18] Meloni, M. A., Galleri, G., Pippia, P., Cogoli-Greuter, M. (2006): Cytoskeleton changes and impaired motility of monocytes at modelled low gravity. *Protoplasma* 229: 243–249.
- [19] Lewis, M. L., Reynolds, J. L., Cubano, L. A., Hatton, J. P., Lawless, B. D., Piepmeier, E. H. (1998): Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat). *FASEB J.* 12: 1007–1018.
- [20] Lewis, M. L., Cubano, L. A., Zhao, B., Dinh, H. K., Pabalan, J. G., Piepmeier, E. H., Bowman, P. D. (2001): cDNA microarray reveals altered cytoskeletal gene expression in space-flown leukemic T lymphocytes (Jurkat). *FASEB J.* 15: 1783–1785.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Oliver Ullrich
 Institut für Immunologie
 Universitätsklinikum
 Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
 Leipziger Str. 44
 D-39120 Magdeburg
 Tel.: 0391-6715382
 Fax: 0391-6715394
oliver.ullrich@med.ovgu.de
www.med.uni-magdeburg.de

AUTOR



Oliver Ullrich

Jahrgang 1970. 1989–1996 Medizinstudium. 1990–1994 Biochemie, Freie Universität Berlin, anschließend Promotion (Dr. med.), Humboldt-Universität zu Berlin. 1998 Promotion als Fellow der Ernst-Schering-Research-Foundation (Dr. rer. nat.), FU Berlin. 1998–2000 Postdoc. 2000–2003 Arbeitsgruppenleiter am Institut für Zell- und Neurobiologie, Zentrum für Anatomie, Charité Berlin. 2002 Habilitation. Seit 2003 Professor für Molekulare Immunologie, Schwerpunkt Neuroimmunologie, und stellv. Direktor des Instituts für Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.