

# Liaison im Reagenzglas

Mitte der 1970er-Jahre gelang es Georges Köhler, später Direktor am Freiburger **Max-Planck-Institut für Immunbiologie**, eine kurzlebige Immunzelle mit einer teilungsfreudigen Krebszelle zu verschmelzen. Heraus kam eine unsterbliche Zellschimäre mit der Fähigkeit, baugleiche („monoklonale“) Antikörper zu produzieren – eine Revolution in der Biologie und Medizin. 1984 bekam Köhler dafür den Nobelpreis, gemeinsam mit César Milstein und Niels Kaj Jerne. Dieses Jahr hätte der früh verstorbene Forscher seinen 70. Geburtstag gefeiert.

TEXT **ELKE MAIER**

Schwanger oder nicht – der Frosch weiß Bescheid: Injiziert man einem Krallenfroschweibchen etwas menschlichen Urin und legt das Tier aufgrund der darin enthaltenen Hormone binnen eines Tages Eier, lautet die Antwort Ja. Einfacher und schneller geht es mit einem Teststäbchen: In wenigen Minuten erscheint das Ergebnis in Form einer farbigen Linie. Grundlage des Tests sind monoklonale Antikörper. Sie heften sich an das Schwangerschaftshormon Choriongonadotropin an und lösen damit die Farbreaktion aus.

Seit sie sich im Labor herstellen lassen, haben die monoklonalen Antikörper längst nicht nur den Schwangerschaftstest modernisiert. Als molekularbiologische Universalwerkzeuge sind sie aus Biologie und Medizin nicht mehr wegzudenken: Sie identifizieren einzelne Moleküle in Stoffgemischen, spüren Tumorzellen im Körper auf, helfen bei der Diagnose von Krankheiten und bei Organtransplantationen oder werden in der Krebstherapie eingesetzt.

Die Methode, um sie zu gewinnen, war dabei keineswegs das Resultat biomedizinischer Forschung auf der Jagd nach vermarktbareren Ergebnissen. Ihre Entdecker waren vielmehr passionierte Grundlagenforscher mit dem Ziel, die Funktionsweise des Immunsystems zu verstehen. Der Jüngere von beiden, Georges Köhler, war gerade einmal 28 Jahre alt, als ihnen der große Wurf gelang.

Georges Jean Franz Köhler wurde am 17. April 1946 in München geboren. Nach seinem Biologiestudium in Freiburg ging er als Doktorand ans Institut für Immunologie nach Basel, eine vom

Pharmakonzern Hoffmann-La-Roche finanzierte Ideenschmiede. Seinem Doktorvater Fritz Melchers war damals noch nicht klar, dass er es mit einem künftigen Nobelpreisträger zu tun hatte. Er wunderte sich vielmehr über die entspannte Arbeitsmoral seines Doktoranden: „Georges war gern in der Natur, er hat niemals am Wochenende gearbeitet. Dafür hatte er jede Menge oft verrückter Ideen“, erzählt Melchers heute.

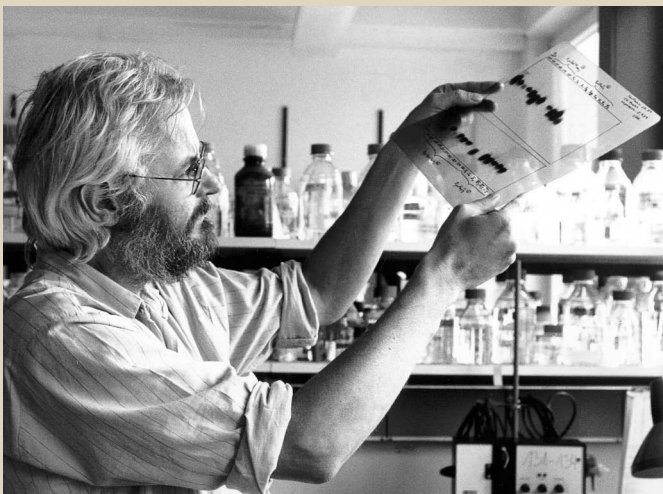
Was Köhler am meisten interessierte, war die kaleidoskopische Vielfalt der Antikörper. Diese y-förmigen Abwehrmoleküle bilden die Vorhut unseres Immunsystems. Sie haben die Aufgabe, Eindringlinge wie Viren und Bakterien, Giftstoffe oder auch Krebszellen zu binden und aus dem Körper zu entfernen. Dabei hat jeder Antikörper sein eigenes „Feindbild“: Spezifische Einbuchtungen an den Enden seiner beiden „Arme“ passen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zu einer ganz bestimmten Fremdstruktur, dem sogenannten Antigen. Trifft ein Antikörper auf sein Gegenstück, heftet er sich daran fest – an ein lösliches Protein ebenso wie an die Oberfläche eines Bakteriums oder einer Krebszelle.

Bildungsstätte der Antikörper sind die B-Lymphozyten – weiße Blutkörperchen mit der Fähigkeit, Fremdstrukturen zu erkennen und sich zu vermehren. Damit der Körper gegen sämtliche Antigene gewappnet ist, patrouilliert im Blut eine Armada aus mehreren Millionen unterschiedlichen Antikörpern. Dabei produziert jeder B-Lymphozyt nur einen ganz bestimmten Antikörpertyp.

Wie es zu dieser immensen Zahl kommt, war lange Zeit ein Rätsel: Waren die vielen unterschiedlichen Baupläne im Erbgut festgeschrieben, oder kamen sie durch zufällige Mutationen in den Antikörper produzierenden Zellen zustande? An dieser Frage waren die Forscher bis dahin gescheitert, denn um sie zu beantworten, brauchte man Immunzellen, die sich im Labor züchten ließen und gleichzeitig Antikörper mit bekannter Spezifität gegen ein bestimmtes Zielmolekül produzierten. Normale Lymphozyten sterben jedoch außerhalb des Körpers nach kurzer Zeit ab.

Trotz dieser Hürde war Georges Köhler entschlossen, das „Antikörper-Problem“ in Angriff zu nehmen. Das Rüstzeug dafür wollte er sich bei dem Immunologen César Milstein holen, der am MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge forschte. Mil-

Kritischer Blick: Georges Köhler begutachtet im Labor die Ergebnisse seiner neuesten Experimente. Als Grundlagenforscher war er den Geheimnissen des Immunsystems auf der Spur. Praktischerweise fielen dabei als Nebenprodukt die monoklonalen Antikörper ab.



stein galt als brillanter Experimentator und Spezialist auf dem Gebiet der Zellfusion. Im Frühjahr 1974 machte sich Georges Köhler auf den Weg nach England, gemeinsam mit seiner Frau Claudia und den drei Kindern.

In Milsteins Labor war es gelungen, sogenannte Myelomzellen aus Mäusen zu kultivieren. Diese entarteten Immunzellen verhielten sich ganz nach Tumorart, indem sie sich unbegrenzt teilten. Gleichzeitig produzierten sie Antikörper, allerdings von unbekannter Spezifität. Die B-Lymphozyten hingegen brachten zwar eine bestimmte Sorte von Antikörpern hervor, gingen aber in Kultur zugrunde. Gesucht war eine Zelle, die beides konnte: sich im Labor vermehren und gleichzeitig spezifische Antikörper produzieren.

Die entscheidende Idee sei ihm nachts im Bett gekommen, gab Georges Köhler später an: Was, wenn sich ein Lymphozyt mit einer Myelomzelle verschmelzen ließe? Könnte man so nicht die Vermehrungswut der Tumorzelle auf die Immunzelle übertragen? Köhler schwebte vor, eine unsterbliche, Antikörper produzierende Zellschimäre zu basteln. „Ich war auf einmal hellwach und konnte überhaupt nicht mehr schlafen und dachte die ganze Nacht nach. Am anderen Morgen erzählte ich Claudia beim Frühstück von meinen Nachtgedanken“, berichtete er. Am Institut suchte er sofort Milstein im Keller bei den Zellkulturen auf, um mit ihm seine Idee zu diskutieren.

#### DIE ZEIT vom 11. Mai 1984



**Monoklonale Antikörper entstammen keineswegs gezielter medizinischer Forschung, sondern den Träumen eines jungen Biologen. Georges Köhler [...] suchte nach einem einfachen Versuchsansatz für seine immunologischen Forschungen.**

Im Herbst 1974 machte sich Georges Köhler an die Arbeit. Als Testantigen dienten ihm rote Blutkörperchen vom Schaf. Diese injizierte er einer Maus. Nachdem im Mäusekörper die Immunreaktion angelaufen war, entnahm er die Milz. Er homogenisierte das Milzgewebe, um an die dort reichlich vorhandenen B-Lymphozyten zu gelangen. Diese mischte er mit Myelomzellen. Um der Liaison auf die Sprünge zu helfen, griff Köhler in die Trickkiste der Immunologen und fügte noch einen speziellen Virus hinzu, der als molekularer Partnervermittler tätig werden sollte. Nun hieß es abwarten, ob die beiden Zelltypen bereit waren, die erhoffte Zwangsehe einzugehen und obendrein die gewünschte Sorte von Antikörper zu produzieren.

Sieben Wochen lang hielt Köhler die Zellen in einer Nährlösung, wo sie sich ungehemmt vermehrten. Erst dann wagte er sich an den entscheidenden Test: Würden die Hybridome – so die Bezeichnung der Zellmischlinge – Antikörper gegen das Testantigen bilden? Um das herauszufinden, überführte er die Zellen in Petrischalen, deren Nährmedium rote Blutkörperchen vom Schaf enthielt. Waren die gesuchten Antikörper vorhanden, würden sie sich an die Blutzellen anheften und sie zersetzen. Um die Zellkolonien herum wären dann helle Höfe zu sehen, sogenannte Plaques.

An jenem Tag setzte Köhler gegen 17 Uhr sein Experiment an. Bis mit einem Ergebnis zu rechnen war, würden vier oder fünf Stunden vergehen – genügend Zeit also, um zu Hause in Ruhe zu



Ein Gläschen in Ehren: Georges Köhler (Mitte) und seine Institutskollegen stoßen auf den Nobelpreis an.

Abend zu essen. Danach kehrte er ans Institut zurück. Im Schlepptau hatte er seine Frau, als moralische Unterstützung, falls der Versuch gescheitert war. Gemeinsam betraten die beiden das fensterlose Labor im Keller des Instituts. Köhler nahm die ersten beiden Petrischalen in die Hand. Deutlich zeichneten sich die Plaques gegen den dunklen Hintergrund ab.

„Ich habe gejubelt vor Freude. Ich küsste meine Frau. Ich war überglücklich. Das Ergebnis war besser, als ich je zu denken gewagt hätte“, erinnerte er sich später. Georges Köhler hatte Zellfabriken geschaffen, die wie am Fließband baugleiche Antikörper produzierten. Da alle von derselben Zelllinie abstammten, werden sie „monoklonal“ genannt.

Am 7. August 1975 veröffentlichten Köhler und Milstein ihre Methode im angesehenen Fachblatt *NATURE*. Sie könnte „nützlich für den medizinischen und industriellen Gebrauch“ sein, schrieben sie am Ende ihres Artikels. Sie sollten mehr als recht behalten.

Kurz darauf trat die Hybridom-Technik ihren Siegeszug durch die Labors an. Denn schnell war klar, dass sie weit mehr ist als ein hilfreiches Werkzeug für Immunforscher. Sie ermöglicht es, maßgeschneiderte Antikörper gegen ein beliebiges Antigen herzustellen, und das in praktisch unbegrenzter Menge.

Diese kann man etwa auf ein komplexes Stoffgemisch loslassen, um einzelne Moleküle herauszufischen. Es ist möglich, sie mit leuchtenden Farbstoffen zu markieren, um damit Bakterien, Viren oder Krebszellen aufzuspüren. Sie lassen sich als Transportvehikel für Arzneistoffe nutzen, um etwa gezielt Tumore zu bekämpfen. Bei Organtransplantationen helfen sie, eine Abstoßung zu verhindern – die Zahl der Möglichkeiten ist schier endlos.

Für die Pharmabranche wurden die monoklonalen Antikörper zu einem Milliardengeschäft. Vor ihrer Publikation hatte Milstein die Methode der britischen Regierung zur Patentierung angeboten. Es kam keine Antwort. Offenbar hatten die zuständigen Beamten die Sternstunde der Molekularbiologie verschlafen.

Nach seiner Jahrhundertentdeckung konnte sich Georges Köhler vor Angeboten kaum retten. Er lehnte sie allesamt ab. Anstatt sich als „bestbezahlter Maßschneider“ für monoklonale Antikörper ködern zu lassen, blieb er der Grundlagenforschung treu. Im Jahr 1984 ging er als Direktor ans Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie. Wenig später kam der Anruf aus Stockholm: Georges Köhler und César Milstein wurden mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet, gemeinsam mit dem dänischen Immunologen Niels Kaj Jerne. In den folgenden Jahren arbeitete Köhler daran, die Geheimnisse der Immunabwehr zu enträtseln. Am 1. März 1995 starb er an Herzversagen. Er wurde nur 48 Jahre alt.