

# Of mice and men – Mäuse mit humanem Immunsystem

Benjamin G. Lilienfeld,  
Jörg D. Seebach

Um ein geeignetes Modell für die Erforschung von Krankheiten zu erhalten, wurde schon vor vielen Jahren versucht, eine Maus herzustellen, die ein menschliches Immunsystem hat. Dazu verabreicht man Mäusen, denen Teile oder auch das komplette eigene Immunsystem fehlt, menschliche Zellen. Von grosser Bedeutung sind dabei, neben der verwendeten Mäuseart, der transplantierte Zelltyp, der Zeitpunkt und der Ort der Injektion.

Eine Tessiner Forschungsgruppe entschied sich nun für humane CD34<sup>+</sup>-Nabelschnur-Stammzellen als Ausgangspunkt für das Immunsystem (Abb. 1A ). Die hämatopoietischen Vorläuferzellen wurden neugeborenen Rag2<sup>-/-</sup>γ<sup>-/-</sup>-Mäusen, die weder B-, T- noch NK-Zellen besitzen, intrahepatisch injiziert. Es erfolgte eine vollumfängliche *De-novo*-Reifung eines humanen Immunsystems (Abb. 1B ) inklusive Immunglobulinproduzierender B-Lymphozyten, im Thymus gereifter T-Lymphozyten, die auch eine Selektion auf humanes MHC durchmachten, sowie für die Antigenpräsentation wichtiger dendritischer Zellen (DZ). Die immunhistochemische Färbung der

Milz zeigte weisses Mark, bestehend aus zentralen Arteriolen, umgeben von humanen T- und B-Zellen sowie murine folliculäre dendritische Zellen. Der letzte und wichtigste Teil der Studie untersuchte *In-vivo*-Reaktionen des artifiziiellen menschlichen Immunsystems. Dazu wurden die Mäuse zwischen der 12. und der 17. Lebenswoche mit Tetanustoxoid geimpft. Darauf konnten bei drei von fünf Tieren sowohl spezifische humane IgG-Antikörper als auch Gedächtnis-B-Zellen in den Lymphknoten nachgewiesen werden. Eine Infektion mit Epstein-Barr-Virus (EBV) war mittels PCR immer nachweisbar und wurde, im Gegensatz zu früheren Versuchen mit NOD/SCID Mäusen, in einigen Fällen durch eine induzierte T-Zell-Antwort kontrolliert. Allerdings konnte die *In-vivo*-Kontrolle der EBV-Infektion und dadurch induzierter Lymphoproliferationen nur bei niedrigen EBV-Dosen und während der Beobachtungszeit von 5 bis 10 Wochen gezeigt werden.

Zusammenfassend ist die Etablierung eines funktionellen humanen Immunsystems in Mäusen gezeigt worden. Damit wurde möglicherweise ein weiterer wichtiger Schritt zur Optimierung des *In-vivo*-Maus-Modells für das menschliche Immunsystem vollzogen. Man muss jedoch stets berücksichtigen, dass viele molekulare Unterschiede zwischen Mensch und Maus, wie z.B. die unterschiedliche Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen auf Endothelzellen, bestehen bleiben [2]. Solche Differenzen können die Funktionen des Immunsystems massgeblich beeinflussen [3]. Wir sind aber gespannt, ob sich dieses Modell im Vergleich zu anderen rekonstituierten Mäusen durchsetzt und hoffen, dass Impfungen und therapeutische Ansätze bei humanpathogenen Erregern oder Tumoren erfolgreich geprüft werden können.

**Literatur**

- 1 Traggiai E, Chicha L, Mazzucchelli L, Bronz L, Piffaretti JC, Lanzavecchia A, Manz MG. Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice. *Science* 2004;304:104-7.
- 2 Choo, J. K., J. D. Seebach, V. Nickeleit, A. Shimizu, H. Lei, D. H. Sachs, and J. C. Madsen. Species differences in the expression of major histocompatibility complex class II antigens on coronary artery endothelium: implications for cell-mediated xenoreactivity. *Transplantation* 1997;64:1315.
- 3 Javier Mestas and Christopher C. W. Hughes. Of Mice and Not Men: Differences between Mouse and Human Immunology. *J. Immunol* 2004;172:2731-8.

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Jörg D. Seebach  
Departement Medizin, Universitätsspital  
Rämistrasse, CH-8091 Zürich  
[klinseeb@usz.unizh.ch](mailto:klinseeb@usz.unizh.ch)

**A) Zusammensetzung des humanen Nabelschnurbluts**

- Erythrozyten 4 x 10<sup>12</sup>/l
- Leukozyten 13 x 10<sup>9</sup>/l
- Granulozyten 57%
- Mononukleäre Zellen 43%
- Lymphozyten 77%
- Monozyten 23%
- CD34<sup>+</sup>-Stammzellen 0,54 ± 0,24%

**B) Unterschiedliche Mausmodelle für das humane Immunsystem**

Mausmodell	NOD/SCID-Maus	Rag2 <sup>-/-</sup> γ <sup>-/-</sup> -Maus
		
<b>Defekt</b>	B- und T-Zellen	B-, T- und NK-Zellen
<b>Rekonstitution mit humanen Zellen/Gewebe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periphere Lymphozyten</li> <li>• Fetale Leberzellen, Knochenmark, Thymus und Lymphknoten</li> <li>• CD34<sup>+</sup>-Nabelschnurzellen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD34<sup>+</sup>-Nabelschnur-Stammzellen in die Leber von neugeborenen Mäusen</li> </ul>
<b>Funktionalität</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschränkte Entwicklung humaner hämatopoietischer Zellen</li> <li>• Antikörperproduktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>De-novo</i>-Formation und Reifung humaner B-, T- und dendritischer Zellen</li> <li>• Antikörperproduktion</li> <li>• Kontrolle EBV-induzierter Lymphoproliferation</li> </ul>

Abbildungen 1A und B.