

# Geburt einer Wissenschaft

**Witzbolde und Kriminelle versuchen das Internet mit Viren und orientieren sich dabei an Vorlagen der Natur. Deshalb suchen auch die Hersteller von Antivirus-Software immer häufiger in Biologie und Medizin nach Gegenmitteln.**

Das Internet ist ein weltweiter Sumpf, in dem es von - teils harmlosen, teils gefährlichen - Infektionserregern nur so wimmelt. Rich Skrenta, ein Student der Northwestern University in Chicago, soll die unheimliche Brut 1982 in die Welt gesetzt haben, indem er ein sich selbst replizierendes Computerprogramm für den beliebten Heimcomputer Apple II schrieb. Skrenta war kein Verbrecher, sondern ein ernsthafter Wissenschaftler, der nach dem Studium eine imponierende Karriere bei Commodore, Amiga und Sun machte. Sein Virus und die dahinter stehende Idee aber entwickelte millionenfach unerwünschtes Eigenleben: Witzbolde lassen dumme Sprüche über die Bildschirme flackern, Halbstarke bringen Computer zum Absturz, Kriminelle spähnen Industrieunternehmen aus.

Angesichts der kaum noch überschaubaren Vielfalt potenziell gefährlicher Viren und Würmer, Applets und E-mail-Anhänge sehen sich Computer- und Softwarefirmen mittlerweile mit ganz ähnlichen Herausforderungen konfrontiert wie die biologische Immunabwehr. Das ist nicht verwunderlich, denn auch die Entwickler von Virussoftware beziehen ihre Ideen ja aus der Natur. So besteht zum Beispiel der typische Mechanismus der Infektion und Selbstvermehrung von Computerviren darin, dass sie ihren Binärcode - eine Kette von Nullen und Einsen - in ein Anwenderprogramm auf der Festplatte einbinden und es dort beim Aufruf unbemerkt ausführen. Exakt so gehen Viren vor: Sie injizieren ihre Gene - eine Kette von Nukleotiden - in eine Wirtszelle und benützen deren lokale Genexpressionsmechanismen für ihre eigene Vermehrung.

Konsequenterweise gibt es mittlerweile auch eine Fachdisziplin „Computer Immune Systems Research“ im Grenzgebiet zwischen Informatik und Infektiologie, die der Natur Tipps und Tricks abschauen möchte, um das Internet besser vor Angreifern zu schützen. Mitte der 80er-Jahre als Wissenschaft der „Artificial Immune Systems“ (AIS) begründet, galt und gilt

ihr Hauptinteresse der Autonomie, mit der sich Lebewesen an neue Bedrohungen anpassen und Mechanismen der Selbstreparatur entwickeln.

Daraus resultieren nun gundlegend neue Strategien der Virusabwehr. Traditionell speichern Softwarehersteller jede noch so winzige Variante existierender Virusalgorithmen in gewaltige Datenbanken und schreiben Gegenprogramme - dies ist die Basis ihres Geschäfts. Prof. Stephanie Forrest von der University of New Mexico ist als Mitbegründerin des neuen autonomen Ansatzes überzeugt, dass mit reiner Ingenieurskunst und unflexibler Buchhaltermentalität wird die Branche dem Wildwuchs des Software-Ökosystems kaum gewachsen sein.

Erschwerend hinzu kommt nach ihrer Ansicht die mangelnde Diversifizierung des Marktes. Wegen des gewaltigen Erstellungsaufwands sind alle gängigen Virusdatenbanken mehr oder weniger identisch. Hat ein Angreifer also den Schutzmechanismus eines Herstellers geknackt, so passiert er auch andere unerkannt. Wie in der Land- und Forstwirtschaft können diese „Monokulturen“ bei Schädlingsbefall komplett untergehen, während in diversifizierten Systemen viele Individuen überleben (1).

## Erste Ergebnisse

Es gibt bereits Werkzeuge, die Autonomie und Diversifizierung in die bedrohte Computerwelt einbringen, um Angreifer schachmatt zu setzen. Das von Prof. Forrest und ihrem Team entwickelte System heißt RISE (Randomized Instruction Set Emulation) und setzt ähnlich wie die natürliche Immunabwehr Zufallsmechanismen als Waffe ein. Beim Laden der Anwendersoftware wird der Code gewissermaßen verwirbelt und beim Ausführen wieder reorganisiert. Wurde fremder Binärcode eingeschleust, so liefert die Reorganisation eine fehlerhafte Sequenz von Nullen und Einsen, die nicht mehr ausführbar ist. Das Virus wird so an der Vermehrung und Auslösung von unerwünschten Aktionen gehindert (2).

Ansätze wie diese weisen in eine Erfolg versprechende Richtung, sind aber bei weitem noch nicht komplex genug, als dass sie nicht von cleveren Programmierern durchschaut und umgangen werden könnten. Vom biologischen Immunsystem können die Forscher noch viel lernen, z.B. wie man durch zufällig rekombinierte Mo-

saik aus „Antikörpern“ und „Rezeptoren“ Milliarden fremder Code-Segmente erkennen und eliminieren kann.

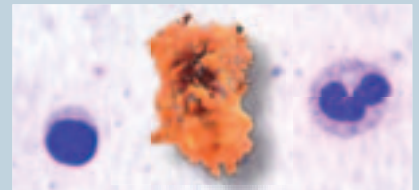
Die Dimensionen dieser neuen Disziplin in Forschung und Lehre sowie praktische Anwendungen sind vorläufig erst in Umrissen erkennbar und bieten Computer-interessierten Ärzten ungewöhnliche Berufschancen. ■

gh

(1) J. Just, M. Cornwell: *Review and analysis of synthetic diversity for breaking monocultures. Proc. ACM workshop on Rapid malware 2004. ISBN: 1-58113-970-5*

(2) E. Sliessarova: *Automated methods for creating diversity in computer systems. Doktorarbeit 2005. ISBN: 0-542-18007-3*

## Zellen der Immunabwehr



Blutausstrich mit Lymphozyt (li) und Granulozyt (re), davor rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines T-Lymphozyten

Zwei Untergruppen von Lymphozyten mit variablen Immunsystemen sind bekannt: Zum einen B-Lymphozyten, deren Immunrezeptoren als lösliche Antikörper in die Blutbahn freigesetzt werden, zum anderen T-Lymphozyten, die den T-Zell-Rezeptor, ein zellmembrangebundenes Pendant zu den Antikörpern, an ihrer Oberfläche ausbilden. Beide Lymphozytensysteme sind in der Lage, hochvariable Proteine gegen Viren, Bakterien und andere Antigene zu bilden. Nach Kontakt vermehren sich die Lymphozyten, die zu einem bestimmten Antigen passen, innerhalb weniger Wochen stark. Sie binden und eliminieren den Eindringling und verbleiben teilweise als „immunologisches Gedächtnis“ im Organismus, um bei erneutem Antigenkontakt rasch wieder verfügbar zu sein.

Aufgrund ihrer Anpassungsfähigkeit werden die beiden variablen Immunsysteme in B- und T-Lymphozyten gemeinsam als „adaptives“ Immunsystem bezeichnet. Eine Entdeckung von Mannheimer und Regensburger Forschern bereichert dieses System nun um eine dritte Säule, die Granulozyten (s. nächste Seite).

# Protokoll einer Sensation

**Forscher der Universitäten Heidelberg und Regensburg entdeckten eine bislang unbekannte „dritte Säule des variablen Immunsystems“ und lösten damit in der Fachwelt zunächst Skepsis, dann Begeisterung aus.**

Eine Zufallsbeobachtung brachte den Laborarzt Wolfgang Kaminski und die Mikrobiologin Kerstin Püllmann vor vier Jahren auf eine heiße Spur. Sie entwickelten gerade einen Test für die Genexpression des variablen T-Zell-Rezeptors (TCR), der nur in bestimmten weißen Blutzellen, den T-Lymphozyten, nicht aber in Granulozyten, Monozyten oder Thrombozyten vorkommt. Um falsch positive Werte auszuschließen,

verwendeten sie als Negativkontrolle Granulozyten, die also definitionsgemäß keinen TCR exprimieren sollten.

Zur großen Überraschung zeigte das Kontrollexperiment aber eine Vielzahl von Signalen für die beiden Ketten des Rezeptors. Das war ein böser Schlag für die Entwickler, denn offenbar war ihr Testverfahren unspezifisch. Nur sehr theoretisch schien es möglich, dass Granulozyten ebenfalls T-Zell-Rezeptoren enthielten.

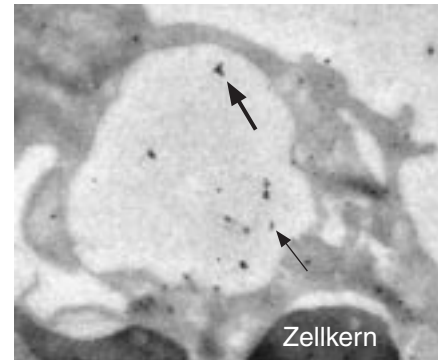
Trotz intensiver Literaturrecherche fanden sich keine Anhaltspunkte, dass diese Alternative jemals in Erwägung gezogen worden war. Ganz im Gegenteil hatte sich über etliche Jahrzehnte die Vorstellung etabliert, nur die hochspezialisierten B- und T-Lymphozyten seien evolutionsbiologisch in der Lage, Abermillionen unterschiedlicher T-Zell-Rezeptoren zu verwalten. Bei jeder nicht spezialisierten Zelle mussten Fehler bei der Rekombination der Puzzesteine fast unweigerlich zur malignen Entartung führen.

## Rat vom Nobelpreisträger

Nach akribischen Kontrollexperimenten stellte sich heraus, dass der Test in Ordnung war. Auch der Verdacht, falsch positive Werte könnten durch Verunreinigungen der Präparation mit Lymphozyten zustande gekommen sein, ließ sich ausräumen.

Als schliesslich der immunologische Nachweis des T-Zell-Rezeptor-Proteins in den Granulozyten gelang, schrieben die Forscher ein erstes Manuskript und schickten es mit der Bitte um kritische Stellungnahme an den Züricher Immunologen und Nobelpreisträger Rolf Zinkernagel. Der riet zur Vorsicht: Man solle unbedingt versuchen, den Rezeptor elektronenmikroskopisch in situ nachzuweisen. Auch das gelang (Bild oben), und damit war der endgültige Beweis erbracht, dass neben B- und T-Zellen auch eine Subpopulation der Granulozyten über ein variables Abwehrsystem verfügt.

Diese faszinierende Entdeckung stellte die Forscher schlagartig in eine Reihe mit Emil von Behring und Max Cooper, die 1890 bzw. 1966 die B- und T-Zell-abhängigen variablen Abwehrsysteme der Lymphozyten entdeckt hatten. Den Experten erschien der Befund allerdings suspekt; schließlich galten Granulozyten bis dato als „dumme Fresszellen“ ohne antigenspezifische immunologische



Die Pünktchen sind der Beweis, dass Granulozyten T-Zell-Rezeptoren besitzen. Dünner Pfeil: Typisches Dimere. Dicker Pfeil: Höhermolekulares Aggregat.

Fähigkeiten. Dass ein derart wichtiges Abwehrsystem Jahrzehnte lang verborgen bleiben konnte, erschien eher unwahrscheinlich, und deshalb hatte auch niemand danach gesucht.

Was folgte, war ein fast zweijähriger Kampf mit Gutachtern internationaler Top-Journale, darunter Nature, denn zum einen stellte das Team zentrale Dogmen der Immunbiologie in Frage, zum anderen traute man einem Labormediziner, einer angehenden Mikrobiologin und dem später hinzu gekommenen Chirurgen Alexander Beham den nötigen Sachverstand nicht zu.

Glücklicherweise waren einige Granulozytenexperten der Cornell University und des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center in New York von der Arbeit begeistert, da sie deren eigene Beobachtungen erklärten. So platzte der Knoten schließlich doch: Am 28. April reichten Püllmann, Kaminski, Beham und vier weitere Autoren der Universitäten Heidelberg/Mannheim und Regensburg die Arbeit bei der renommierten Zeitschrift PNAS ein, am 9. August wurde sie angenommen und am 18. September im Internet publiziert ([www.pnas.org/cgi/content/abstract/103/39/14441](http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/103/39/14441)).

Anfang Oktober meldete sich sogar Nature Immunology Reviews, um über diese bahnbrechende Entdeckung zu berichten. Mittlerweile bestehen Kollaborationen mit führenden Instituten in den USA und der EU, in deren Rahmen die Rolle des neuen Systems bei der Immunabwehr aufgeklärt werden soll. ■

gh

## Denkwürdiger Tag

Dr. Wolfgang Kaminski von der Universität Heidelberg/Mannheim hatte zwar bei der Jahrestagung seiner Fachgesellschaft DGKL ein wissenschaftliches Poster aufgehängt, aber für Diskussionen mit potenziellen Interessenten blieb ihm wenig Zeit: Als Mitorganisator hatte er alle Hände voll zu tun.

Deshalb nahm er am letzten Tag das kaum beachtete Opus wieder ab. Das war am 4. Oktober – ein denkwürdiger Tag, wie sich herausstellen sollte. In seiner Mailbox befand sich an diesem Morgen die Nachricht, dass die angesehene Fachzeitschrift Nature Reviews eine Story über seine Entdeckung schreiben wolle.



Dr. Wolfgang Kaminski (oben)  
Dr. Kerstin Püllmann (unten links)  
Dr. Alexander Beham (unten rechts)