

Ein potenzieller Jungbrunnen für das Immunsystem

Im Alter nimmt die Leistung der Immunabwehr ab, ältere Menschen sind anfälliger für Infektionen. Forschungsteams aus Würzburg und Freiburg haben jetzt einen Ansatz entdeckt, über den sich dieser Prozess bremsen lassen könnte.

Die Coronapandemie hat es deutlich vor Augen geführt: Ältere Menschen sind anfälliger für Infektionen, Infektionskrankheiten verlaufen bei ihnen schwerer als bei Jugendlichen, und sie brauchen deutlich länger, bis sie wieder gesund sind. Tatsächlich nimmt die Leistungsfähigkeit der menschlichen Immunabwehr etwa ab dem 60. Lebensjahr kontinuierlich ab.

Der Grund dafür ist bekannt: „Bei der Erkennung von Fremdkörpern und der Abwehr von Infektionen spielen sogenannte T-Lymphozyten eine zentrale Rolle“, erklärt Professor Dominic Grün, Inhaber des Lehrstuhls für Computational Biology of Spatial Biomedical Systems der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU) und Direktor des Instituts für System Immunologie.

T-Lymphozyten sind Teil des erworbenen Immunsystems. Sie entwickeln sich vor allem in den frühen Lebensjahren im Thymus, einem kleinen lymphatischen Organ, das im Brustkorb hinter dem Brustbein liegt. „Allerdings schrumpft der Thymus im Laufe des Alters und lässt immer weniger T-Zellen heranreifen mit der Folge, dass die Immunabwehr schwächer wird“, so Professor Thomas Boehm, Leiter einer Arbeitsgruppe am Max Planck Institut für Immunbiologie und Epigenetik.

Publikation in Nature

Grün und Boehm haben jetzt gemeinsam neue Details der Vorgänge entschlüsselt, die ablaufen, wenn der Thymus schrumpft. Ihre Erkenntnisse, die die Forscher in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift Nature vorstellen, könnten dazu beitragen, die altersbedingte Abnahme der Immunfunktion zumindest zu bremsen und neue Therapien zu entwickeln, die diese Risiken des Alters vermindern.

Dafür haben sie schon in den vergangenen Jahrzehnten wichtige Vorarbeiten geleistet. So konnten in der Arbeitsgruppe von Thomas Boehm die genetischen Schalter identifiziert werden, die im Thymus für die T-Zellreifung erforderlich sind. Wesentlich sind dabei sogenannte thymische Epithelzellen, welche die T-Zellvorläufer anlocken und zur Reifung bringen. Frühere Arbeiten in Boehms Labor hatten gezeigt, dass die beiden Hauptformen des thymischen Epithels aus bipotenten Vorläuferzellen hervorgehen. Unklar war aber bisher, ob es mehr als einen Vorläufertypus gibt, und in wie viele Unterformen die Vorläufer ausdifferenzieren.

„Um besser zu verstehen, warum der Thymus im Laufe des Lebens schrumpft, ist ein detailliertes Verständnis seiner Zelltypen erforderlich“, erklärt Dominic Grün. Besonders interessant wäre es aus Sicht der Wissenschaft, wenn sich im Gewebe sogenannte „naive Progenitorzellen“ nachweisen ließen. Diese Vorläuferzellen können in alle Epithelzelltypen des Thymus ausreifen und bieten damit einen wichtigen Ansatzpunkt, um der Abnahme der Thymusfunktion entgegenzuwirken.

Jede einzelne Zelle im Blick

Tatsächlich ist es den beiden Arbeitsgruppen jetzt gelungen, derartige Vorläuferzellen im Thymus

erwachsener Mäuse nachweisen. Zum Einsatz kamen dabei modernste Methoden der Einzelzellbiologie – insbesondere die sogenannte mRNA-Einzelzellsequenzierung. Grün zählt zu den Pionieren auf diesem Gebiet und hat in den vergangenen Jahren maßgeschneiderte bioinformatische Methoden entwickelt, um biologische Erkenntnisse aus diesen komplexen Daten zu gewinnen.

„Diese Technik ermöglicht es, einen molekularen Fingerabdruck einer jeden Zelle auf Basis ihrer Genexpression zu erstellen. Mit Hilfe der molekularen Fingerabdrücke jeder Zelle lässt sich eine Karte aller Differenzierungspfade ableiten, welche die Verwandtschaftsverhältnisse der Zellen, und somit ihren Stammbaum widerspiegelt“, erklärt Grün.

Mit Hilfe der CRISPR-Genschere und eines im Labor Boehm entwickelten transgenen „Barcoding“-Mausmodells gelang es den Teams zudem, alle Epithelzellen im heranwachsenden Thymus mit molekularen „Barcodes“ zu markieren. Weil diese individuellen Kennzeichen an alle Tochterzellen im Laufe des Lebens unverändert weitergegeben wurden, konnten die Forscherinnen und Forscher die Verwandtschaftsverhältnisse der Tochterzellen zu unterschiedlichen Zeitpunkten entschlüsseln.

Die im Labor Grün etablierte Kombination aus Einzelzell- und Barcode-Sequenzierung erlaubte es schließlich, die molekularen Identitäten der Zellen und ihre Verwandtschaftsverhältnisse gleichzeitig zu messen. Über diesen Ansatz konnten die Forscher zwei Vorläuferzelltypen entdecken – eine vornehmlich im Laufe der Embryonalentwicklung und in der Frühphase des Lebens aktive Population, und eine hieraus entstehende „postnatale“ Population mit erhöhter Aktivität im Erwachsenenalter.

Ein Angriffspunkt für neue Therapien

„Wir haben auf diese Weise unterschiedliche Vorläuferzellpopulationen im embryonalen und im erwachsenen Thymus entdeckt, die in die verschiedenen reifen Epithelzelltypen des Thymus ausdifferenzieren können“, beschreibt Grün das wesentliche Ergebnis der jetzt veröffentlichten Studie. Diese Vorläuferzellen seien essentiell, um die Gewebefunktion zu erhalten und die Entwicklung von T-Zellen des adaptiven Immunsystems zu unterstützen.

Durch die Kombination transgener Tiermodelle aus dem Labor Boehm mit der Einzelzellmethodik der Arbeitsgruppe Grün gelang es überdies, die Wirkung einer seit Jahren bekannten Methode zur Vermehrung von Thymus-Epithelzellen zu verstehen. Die Forscher konnten zeigen, dass ein bestimmter Wachstumsfaktor die Vorläuferzellpopulation auch im alternden Thymus erhält und damit dem altersbedingten Schrumpfen dieses Organs entgegenwirkt. Diese Erkenntnisse können die Basis für die Entwicklung neuartiger Therapien bilden, die dazu beitragen, die Funktion des Immunsystems im Alter zu erhalten.

Originalpublikation:

Developmental dynamics of two bipotent thymic epithelial progenitor types. Anja Nusser, Sagar, Jeremy B. Swann, Brigitte Krauth, Dagmar Diekhoff, Lesly Calderon, Christiane Happe, Dominic Grün & Thomas Boehm. Nature, DOI: 10.1038/s41586-022-04752-8.

<https://www.nature.com/articles/s41586-022-04752-8>