

"Glückshormon"-Baustein aktiviert Immunzellen

Molekularbiolog/innen der ÖAW zeigten im Fachmagazin „Nature“ zusammen mit dem Boston Children's Hospital in Harvard eine völlig neuartige Perspektive zur Bekämpfung von Autoimmunerkrankungen und Krebs auf.

Bereits seit langem versuchen Forscher/innen, die vielfältigen Mechanismen unseres Immunsystems aufzudecken. Erkenntnisse daraus ebneten in den letzten Jahrzehnten den Weg für eine neue Ära der Krebstherapie: Gelingt es, das eigene Immunsystem gezielt zu aktivieren, kann sich der Körper eigenständig gegen Krebszellen und andere Eindringlinge wehren. Aktuelle Forschungen eines internationalen Teams rund um Josef Penninger vom IMBA - Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) - und Clifford Woolf vom Boston Children's Hospital in Harvard nähren die Hoffnung auf eine baldige Verwirklichung dieses Vorhabens. Sie entdeckten Neues über die Biologie von Immunzellen, die vielseitige medizinische Anwendungen versprechen.

Schlüsselrolle für die Immunabwehr

Das Verblüffende daran: Die Immunzellen unseres Körpers, sogenannte T-Zellen, werden durch ein Molekül aktiviert, das beim Stoffwechsel in unserem Nervensystem eine wichtige Rolle spielt. Bisher war bekannt, dass Tetrahydrobiopterin, oder BH4, zur Herstellung von Botenstoffen wie dem „Glückshormon“ Serotonin und Dopamin benötigt wird. „Das faszinierende an unserer Entdeckung ist, dass ein System, das eigentlich aus der Neurobiologie bekannt ist, eine derartige Schlüsselrolle für die Immunabwehr bei T-Zellen einnehmen kann,“ sagt Josef Penninger, Gründungsdirektor des IMBA und Letztautor der im Fachmagazin *Nature* publizierten Studie.

BH4 ist in unserem Körper an vielen Stoffwechselprozessen beteiligt. Seit den 1980er Jahren ist bekannt, dass Menschen mit Eisenmangel bzw. Anämie häufig an Immunproblemen leiden, doch lange konnte dieser Zusammenhang nicht aufgeklärt werden. Die Antwort könnte nun gefunden sein: BH4 kontrolliert das Wachstum von T-Zellen über die Regulation von Eisenstoffwechsel und die Funktion der Mitochondrien, der „Kraftwerke“ der Zellen.

T-Zellen patrouillieren quer durch unseren Körper und enttarnen Krankheitserreger oder mutierte Zellen, die zu Tumoren werden könnten. Bei derartigen Begegnungen werden die T-Zellen aktiviert, sie vervielfältigen sich und gehen in eine Art Angriffsmodus über, um Eindringlinge oder Krebszellen gezielt zu bekämpfen. Oft ein Problem: Falsch aktivierte T-Zellen richten sich gegen körpereigene Zellen - dies geschieht etwa bei allergischen Reaktionen und Autoimmunerkrankungen wie Kolitis, Asthma, Multipler Sklerose, Arthritis oder bestimmten Hauterkrankungen.

Klinischer Einsatz gegen Autoimmunerkrankungen, Allergien, und Krebs

„Wenn man BH4 hemmt, können wir den ständigen Angriffsmodus dieser autoaggressiven T-Zellen hemmen, damit sie kein gesundes Gewebe zerstören oder chronische Entzündungen hervorrufen,“ so Shane Cronin, Postdoc am IMBA und Erstautor der aktuellen Publikation in „Nature“. Gemeinsam mit Clifford Woolf vom Boston Children's Hospital in Harvard und Kai Johnsson, Max Planck Institute for Medical Research, Heidelberg, entwickelten die Forscher/innen einen neuartigen Wirkstoff namens QM385, der BH4 hemmt, und die Immunzellen bei heftigen Überreaktionen

zähmt. Erste klinische Tests stehen in Aussicht.

BH4 ist gleichzeitig auch ein wichtiger Kandidat für zukünftige Krebs-Immunotherapien, denn aktivierte T-Zellen spüren Krebszellen auf und bekämpfen diese. Die Forscher/innen entdeckten nun, dass BH4 den T-Zellen hilft, den Tumor gezielt zu bekämpfen. Außerdem stellte sich heraus, dass die Entstehung von BH4 von Kynurenin blockiert werden kann, einem Molekül, welches das Immunsystem in Tumoren abschalten kann. Die Gabe von BH4 lässt die T-Zellen wieder wachsen.

„Das Wissen über neue Zusammenhänge in der Biologie und der Krankheitsentstehung sind besonders wertvoll, weil die Anwendungen daraus sehr vielseitig sein können“, ist Cronin überzeugt. „Wenn man es schafft, Querverbindungen verschiedener biologischer Systeme im Körper zu finden, wie in diesem Fall dem Nervensystem und dem Immunsystem, kann man manchmal erstaunliche Entdeckungen machen“, so der Forscher.

Publikation

„The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer“, Shane Cronin, Josef Penninger, Nature 2018.

DOI:10.1038/s41586-018-0701-2