

Immunreaktionen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Ein Forschungsteam des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ hat eine neue Population von Immunzellen entdeckt, die vermehrt bei Morbus-Crohn vorkommt.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind schubweise auftretende Entzündungen des Magen-Darm-Trakts, die mit Bauchschmerzen, Durchfällen und einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen. Der Entzündung liegt eine unangemessene und zu starke Reaktion des Immunsystems zugrunde. Sie wird insbesondere durch T-Lymphozyten oder kurz T-Zellen ausgelöst. T-Zellen sind die zentralen Organisatoren von Immunantworten. Über ihren T-Zell-Rezeptor können sie ganz spezifisch ein bestimmtes Antigen (Fremdeiweiß) erkennen und eine zum Antigen passende Immunantwort auslösen. Diese spezialisierten Immunzellen hat ein Team aus dem Exzellenzcluster „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) im Visier. „Ziel unserer Studie war es, spezifische T-Lymphozyten zu identifizieren, die mit diesen Krankheiten in Verbindung stehen“, erklärt Dr. Elisa Rosati, ehemalige Postdoktorandin am Institut für klinische Molekularbiologie (IKMB) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel. Die Idee war, über die Erforschung der am Krankheitsprozess beteiligten T-Zellen die Immunmechanismen der Krankheiten besser zu verstehen und so neue diagnostische Marker oder therapeutische Angriffspunkte zu identifizieren. Dabei machte das Team eine besondere Entdeckung: „Wir konnten eine neue, bisher nicht beschriebene Untergruppe von T-Zellen identifizieren, die bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn gehäuft vorkommt“, sagt Rosati, die jetzt bei Evotec SE in Hamburg arbeitet. Die Ergebnisse der Studie wurden im renommierten Fachjournal „Gut“ veröffentlicht.

Neue Untergruppe von T-Zellen entdeckt

Die spezifischen T-Zellen lassen sich durch Analyse der T-Zell-Rezeptoren erfassen. Diese Rezeptoren befinden sich auf der Oberfläche der Zellen und unterscheiden sich zwischen den T-Zellen, je nachdem, welches Antigen sie erkennen. „Sie dienen also als eine Art Personalausweis für jede T-Zelle“, erklärt Professorin Petra Bacher, Co-Leiterin der Studie. „Mithilfe einer speziellen Sequenzierungstechnik haben wir Hunderttausende von T-Zell-Rezeptoren aus dem Blut und dem Darmgewebe von Menschen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Gesunden analysiert.“ Zusätzlich wurden mit der sogenannten Einzelzellsequenzierung, spezifische T-Lymphozyten charakterisiert und hinsichtlich ihrer funktionellen Eigenschaften untersucht. Dabei fiel auf, dass eine bestimmte Gruppe von T-Zell-Rezeptoren im Blut von Personen mit Morbus Crohn gehäuft vorkommt. Obwohl diese Zellen auch bei gesunden Menschen vorkommen, waren sie bei an Morbus Crohn erkrankten Personen stark erhöht. Rosati: „Wir wissen, dass Morbus Crohn eine sehr heterogene Krankheit ist, die sich von Person zu Person stark unterscheidet. Das Vorhandensein oder Fehlen dieser Zellen, die wir als Crohn-assoziierte invariante T-Zellen (CAIT) bezeichnet haben, könnte möglicherweise einen neuen immunologischen Subtyp der Krankheit beschreiben.“

Ansatzpunkt für diagnostisches „Profiling“

Außerdem könnten die CAIT-Zellen zur Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa dienen. Die beiden Hauptformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen werden zwar häufig in einem Atemzug genannt. Es handelt sich klinisch gesehen aber um zwei unabhängige Krankheiten mit unterschiedlichen Krankheitsphänotypen. Es gibt zwar klinische Merkmale und Marker zur Unterscheidung der beiden Krankheiten, doch nicht immer sind diese eindeutig, was manchmal zu Fehldiagnosen führt. „Weitere Erkenntnisse zur Unterscheidung der beiden Formen von CED könnten zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie sowie zur Entwicklung künftiger Strategien für die Diagnose und Therapie der Krankheiten führen“, erklärt Seniorautor Professor Andre Franke, Direktor des IKMB.

Von einigen Blut- und Darm-Proben wurde das Genprofil einzelner T-Zellen genauer untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass CAIT-Zellen zu einer speziellen Gruppe von T-Lymphozyten gehören, die funktionell zwischen der erworbenen und der angeborenen Immunität angesiedelt sind. Diese angeborenen T-Zellen erkennen Krankheitserreger meist nicht über die klassischen humanen Leukozytenantigene (HLA), sondern über andere Moleküle und werden daher als „unkonventionelle T-Zellen“ bezeichnet. Eine Art von unkonventionellen T-Zellen sind insbesondere die natürlichen Killer-T-Zellen. Die hier identifizierte T Zell Population hat sehr ähnliche Eigenschaften wie natürliche Killerzellen, die Teil des angeborenen Immunsystems sind. „Die von uns identifizierten CAIT-Zellen scheinen eine Untergruppe der natürlichen Killer-T-Zellen zu sein. Die Rolle dieser Zellen bei CED und insbesondere bei Morbus Crohn ist noch unklar, und unsere Ergebnisse legen nahe, dass es interessant sein könnte, sie weiter zu untersuchen“, betont Andre Franke. Welches Antigen die CAIT-Zellen erkennen, was also der Auslöser für deren Immunreaktion ist, konnte noch nicht geklärt werden. Diese Frage ist Gegenstand von aktuell laufenden Arbeiten.

Der Exzellenzcluster „Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen/Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) wird von 2019 bis 2025 durch die Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder gefördert (ExStra). Er folgt auf den Cluster Entzündungsforschung „Inflammation at Interfaces“, der bereits in zwei Förderperioden der Exzellenzinitiative (2007-2018) erfolgreich war. An dem neuen Verbund sind rund 300 Mitglieder in acht Trägereinrichtungen an vier Standorten beteiligt: Kiel (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Muthesius Kunsthochschule, Institut für Weltwirtschaft und Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik), Lübeck (Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein), Plön (Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie) und Borstel (Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum).

Ziel ist es, die vielfältigen Forschungsansätze zu chronisch entzündlichen Erkrankungen von Barriereorganen in ihrer Interdisziplinarität verstärkt in die Krankenversorgung zu übertragen und die Erfüllung bisher unbefriedigter Bedürfnisse von Erkrankten voranzutreiben. Drei Punkte sind im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung wichtig und stehen daher im Zentrum der Forschung von PMI: die Früherkennung von chronisch entzündlichen Krankheiten, die Vorhersage von Krankheitsverlauf und Komplikationen und die Vorhersage des individuellen Therapieansprechens.

Originalpublikation:

Rosati E, Rios, Martini G, Pogorelyy MV, ... Bacher P, Franke A. A novel unconventional T cell population enriched in Crohn's disease. Gut (2022) <https://gut.bmj.com/content/early/2022/03/08/gutjnl-2021-325373>