

Körpereigenes Molekül könnte Leukämietherapie sicherer machen

Forscher*innen haben ein körpereigenes Molekül entdeckt, das in Tierstudien das Immunsystem im Darm und die Darmflora ausgewogener macht und schwere Nebenwirkungen von Stammzelltransplantationen mindert / Bestätigung in Humanproben

Stammzelltransplantationen sind bei Blutkrebs eine immer häufiger genutzte Therapieoption. Doch bei rund 20 Prozent der Betroffenen kommt es zu schweren Nebenwirkungen. Bei der akuten Graft-versus-Host-Erkrankung (aGVHD) greift das Immunsystem des Spenders die Zellen des Empfängers an, was zu Entzündungen und Schäden in Organen wie Haut, Leber und Darm führen kann. Das körpereigene Molekül Lipocalin-2, kurz LCN2, reduziert diese Nebenwirkungen deutlich, auch indem es das Immunsystem im Darm und die Darmflora verändert. Das zeigen jetzt Forscher*innen der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg, des Max-Planck-Instituts für Immunbiologie und Epigenetik Freiburg und der Technischen Universität München anhand von Tierstudien und der Auswertung von Patient*innenproben. Die Studie erschien am 21. Februar 2024 im Fachmagazin *Science Translational Medicine*.

„Wir konnten die überschießende Immunreaktion im Darm ausbremsen und eine schützende Darmflora fördern. Eine entsprechende Therapie könnte Stammzelltransplantationen deutlich sicherer machen“, sagt Studienleiter Prof. Dr. **Robert Zeiser**, Leiter der Abteilung für Tumorimmunologie und Immunregulation der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Freiburg. Zeiser ist Sprecher des Sonderforschungsbereichs 1479 OncoEscape und forscht im Exzellenzcluster Centre for Integrative Biological Signalling Studies (CIBSS) der Universität Freiburg. Seit 2023 wird seine Forschung durch einen ERC Advanced Grant gefördert. „Wir konnten den Mechanismus im Tiermodell entschlüsseln und anschließend in Patient*innenproben bestätigen. Das ist ein wichtiger Schritt hin zu weiteren klinischen Studien“, so Zeiser.

Patient*innenproben liefern wichtige klinische Bestätigung

Die Forscher*innen stellten im Mausmodell fest, dass bestimmte immunregulierende Zellen LCN2 ausschütten und dadurch die Aktivität von Fresszellen, sogenannten Makrophagen, und weiteren Immunzellen im Darm dämpfen. Das Team von Prof. Dr. **Dominic Grün**, ebenfalls beteiligter Wissenschaftler und zum Zeitpunkt des Forschungsprojekts Arbeitsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Immunbiologie und Epigenetik, hatte mittels Einzelzell-RNA Sequenzierung verschiedene Immunzellen im Darm analysiert und so geholfen LCN2 zu identifizieren. Die Wissenschaftler*innen beobachteten außerdem, dass LCN2 die Darmflora von eher schädlichen Bakterienstämmen hin zu positiver wirkenden Bakterienstämmen verändert. Auch dadurch kam es bei den Tieren zu geringeren Nebenwirkungen.

Bei Auswertungen von mehr als 100 Patient*innenproben konnten die Forscher*innen bestätigen, dass hohe LCN2-Konzentrationen im Blut mit einem schwereren GVHD-Verlauf einhergehen. Auch im Darm wurde bei GvHD-Erkrankten viel LCN2 gebildet. „Wir verstehen das als modulierende Reaktion des Körpers auf das Immungeschehen“, sagt die dritte Studienleiterin Prof. Dr. **Romana Gerner** von der Technischen Universität München. „Die Ergebnisse sind vielversprechend. Jetzt wollen wir die Mechanismen und die Wirksamkeit von LCN2 in weiterführenden klinischen Studien

noch genauer untersucht werden“, ergänzt Zeiser.

Original-Titel der Publikation: Lipocalin-2 expression identifies an intestinal regulatory neutrophil population during acute graft-versus-host disease

DOI: 10.1126/scitranslmed.adi1501

Link zur Studie: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38381845/>