

Natürliche Killerzellen produzieren Botenstoff zur Virusabwehr

Forscher nutzen neues Mausmodell, um Interferon-gamma-Produzenten zu identifizieren

Die erste Abwehrreaktion des Immunsystems auf eine Infektion mit einem Virus ist die Ausschüttung von Interferonen. Diese Botenstoffe, die zu den Zytokinen gehören, lösen einerseits antiviral wirksame Mechanismen in noch nicht infizierten Zellen aus und stimulieren andererseits weitere Immunreaktionen. Wissenschaftler vom TWINCORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung in Hannover konnten jetzt aufklären, welche Bedeutung das von Zellen der angeborenen Immunität gebildete Interferon-gamma für die Kontrolle einer Infektion mit dem Vakziniavirus hat. Ihre Ergebnisse veröffentlichen sie in der Fachzeitschrift PLOS Pathogens.

Während IFN-alpha und IFN-beta direkt von virusinfizierten Zellen gebildet werden, handelt es sich bei IFN-gamma um das „Immuninterferon“, das nicht nur bei der Virusabwehr, sondern generell im Verlauf von Immunantworten gebildet wird. IFN-gamma ist ein wichtiger Faktor für die Aktivierung von Makrophagen und die Stimulation von T-Zellen. Es koordiniert das gesamte Immungeschehen und wird hauptsächlich von natürlichen Killerzellen des angeborenen Immunsystems und von T-Zellen der adaptiven Immunität gebildet. Die Menge des Zytokins lässt sich zwar im Blut messen, bisher war aber meist unklar, welche unterschiedlichen Funktionen das von Zellen des angeborenen oder des adaptiven Immunsystems gebildete IFN-gamma hat. Dabei ist genau diese Information beispielsweise für die Entwicklung neuer Impfstoffe von zentraler Bedeutung.

Um dieses Rätsel zu lösen, mussten die Forscher zunächst ein neues Mausmodell entwickeln. Die Produktion des Zytokins war im Grundzustand in allen Zellen des Immunsystems deaktiviert und ließ sich selektiv in einzelnen Zelltypen wieder einschalten. Mit solchen Tieren untersuchten die Forscher dann, welche Funktion das von natürlichen Killerzellen gebildete IFN-gamma bei einer Infektion mit dem Vakziniavirus hat.

„Unsere Ergebnisse haben ganz klar gezeigt, dass alleine das Interferon-gamma der Zellen des angeborenen Immunsystems ausreicht, um eine Vakziniavirusinfektion zu kontrollieren“, sagt Katharina Borst, ehemalige Doktorandin am Institut für Experimentelle Infektionsforschung des TWINCORE und Erstautorin des Artikels. „Bisher ist man davon ausgegangen, dass insbesondere das Interferon-gamma der T-Zellen wichtig ist.“

„Diese neue Erkenntnis ist vor allem deshalb so bedeutend, da das Mausmodell zukünftig auch zur Klärung weiterer immunologischer Fragestellungen eingesetzt werden kann“, sagt Theresa Graalmann, die als Wissenschaftlerin und Ärztin an dem Projekt beteiligt war. „Die lange Autorenliste und dass für die Durchführung des Projekts viele Jahre benötigt wurden, zeigen auch, dass die Herstellung dieses Tiermodells sehr anspruchsvoll war“, sagt Ulrich Kalinke, Leiter des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung und Geschäftsführer des TWINCORE. „Es ist gut, dass dieses Mausmodell nun für die Untersuchung von Infektionserkrankungen, Tumorerkrankungen, Autoimmunität und die Entwicklung neuer Impfansätze zur Verfügung steht.“

Neben den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Hannover waren Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an den früheren Wirkstätten von Ulrich Kalinke, dem European Molecular Biology

Laboratory im italienischen Monterotondo und dem Paul-Ehrlich-Institut in Langen, sowie Kooperationspartner vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig, der Universität Düsseldorf, der Veterinärmedizinischen Universität Wien, der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Medizinischen Hochschule Hannover an dem Projekt beteiligt.

Publikation:

Katharina Borst, Sven Flindt, Patrick Blank, Pia-Katharina Larsen, Chintan Chhatbar, Jennifer Skerra, Julia Spanier, Christoph Hirche, Martin König, Tomas Alanentalo, Martin Hafner, Zoe Waibler, Klaus Pfeffer, Veronika Sexl, Gerd Sutter, Werner Müller, Theresa Graalmann, Ulrich Kalinke

Selective reconstitution of IFN- γ gene function in Ncr1 + NK cells is sufficient to control systemic vaccinia virus infection

PLOS Pathogens (2020)

doi.org/10.1371/journal.ppat.1008279