

Neue Erkenntnisse über unser Immunsystem

Bcl6 wichtig für Bildung bestimmter dendritischer Zellen

Dendritische Zellen nehmen wichtige Funktionen als Weichensteller unseres Immunsystems ein. Was ihre Heterogenität und funktionelle Spezialisierung bestimmt, ist allerdings nach wie vor nicht ausreichend verstanden. Eine internationale Kollaboration, die sich unter anderem aus Forschenden des Universitätsklinikums Bonn (UKB), der Universität Bonn und der Technischen Universität Dänemark zusammensetzt, hat im Mausmodell untersucht, welche Rolle der Transkriptionsfaktor Bcl6 in dendritischen Zellen spielt, und dabei herausgefunden, dass eine Untergruppe äußerst abhängig von diesem Protein ist. Die Erkenntnisse tragen zu einem besseren Verständnis der immunologischen Prozesse während Infektionen, Impfungen sowie Allergien und Autoimmunität bei. Die Ergebnisse sind jetzt in der renommierten wissenschaftlichen Fachzeitschrift „Nature Communications“ erschienen.

Dendritische Zellen gehören zu unserem angeborenen Immunsystem und nehmen dort eine zentrale Position ein. „Diese Zellen können besonders gut eine effektive T-Zell-vermittelte Immunantwort des erworbenen Immunsystems einleiten“, erklärt der co-korrespondierende Autor Prof. Dirk Baumjohann von der Medizinischen Klinik III für Hämatologie, Onkologie, Immunonkologie und Rheumatologie am UKB, der Mitglied im Exzellenzcluster ImmunoSensation2 und im Transdisziplinären Forschungsbereich (TRA) „Life & Health“ der Universität Bonn ist. „Unklar ist bisher allerdings, was genau ihre Heterogenität und funktionelle Spezialisierung antreibt.“

In vorhergehenden Studien wurde dafür unter anderem die Funktion des Proteins Bcl6 in dendritischen Zellen untersucht – zum Teil mit unterschiedlichen Ergebnissen. Die aktuelle Studie verfolgt das Ziel, diese widersprüchlichen Daten mit einer eingehenden Analyse in Einklang zu bringen.

Bcl6 als wichtiger Transkriptionsfaktor

Die Forschenden haben deshalb im Mausmodell untersucht, wie sich die Abwesenheit von Bcl6 auf alle Untergruppen der dendritischen Zellen auswirkt. „Dabei haben wir festgestellt, dass vor allem eine spezifische Untergruppe der dendritischen Zellen (cDC2) sehr abhängig von Bcl6 ist“, erklärt Prof. Katharina Lahl, die das Projekt an der Technischen Universität Dänemark geleitet hat und mittlerweile in Calgary forscht. „Ein Bcl6-Defizit führt dazu, dass eine Subpopulation fehlt und die Antikörperreaktionen in der Milz beeinträchtigt werden.“ In Folge dessen zeigten die Tiere abgeschwächte Immunantworten in Infektions- und Impfmodellen. „Auch im Dickdarm führte der Bcl6-Mangel zum Verlust der cDC2 Untergruppe, was auch hier zu einer verzögerten Erholung von einer Darminfektion führt“, ergänzt Prof. Lahl.

Zusätzlich konnten die Forschenden mit ihrer Studie nachweisen, dass bereits das Genexpressionsprogramm in dendritischen Zellen entscheidend für das Zellschicksal von T-Zellen und der damit einhergehenden Immunantwort ist.

„Die Funktion von Bcl6 in dendritischen Zellen überlappt mit der bereits bekannten Funktion von Bcl6 in T-Zellen und B-Zellen und komplementiert somit ein über verschiedene Immunzellen hinweg synergistisch wirkendes Genexpressionsprogramm“, sagt Prof. Baumjohann. „Diese Erkenntnisse

können zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien beitragen, indem man zum Beispiel spezifische dendritische Zellen bei einer Infektion oder Impfung stärkt oder in Allergien und Autoimmunerkrankungen abschwächt.“

Publikation: Hongkui Xiao, Isabel Ulmert, Luisa Bach, Johanna Huber, Hamsa Narasimhan, Ilia Kurochkin, Yinshui Chang, Signe Holst, Urs Mörbe, Lili Zhang, Andreas Schlitzer, Filipe Pereira, Barbara U. Schraml, Dirk Baumjohann and Katharina Lahl; Genomic deletion of Bcl6 differentially affects conventional dendritic cell subsets and compromises Tfh/Tfr/Th17 cell responses; Nature Communications; DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46966-6>