

Organoide enthüllen Entzündungsprozesse bei Chlamydien-Infektionen

Forscher entdecken, wie Bakterien Entzündungen und die Entstehung von Eierstockkrebs begünstigen könnten

Lange Zeit konnten Forscher mit Bakterien infizierte menschliche Zellen nur mithilfe von Krebszelllinien untersuchen. Diese entarteten Zellen vermitteln jedoch oft einen falschen Eindruck vom Infektionsgeschehen. Eileiter-Organoiden aus normalen menschlichen Eileiterzellen spiegeln dagegen den natürlichen Aufbau des Gewebes wider. Damit haben Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie in Berlin nun chronisch mit Chlamydien infizierte Eileiterzellen über viele Monate hinweg untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Zellen auf die Bakterieninfektion mit erhöhter Produktion von LIF reagieren – einem Entzündungsbotenstoff, der mit Eileiterschwangerschaften in Verbindung gebracht wird. Außerdem verursachen die Bakterien anhaltende epigenetische Veränderungen an der DNA.

Epithelien bilden eine Barriere zwischen Außenwelt und inneren Organen und sind somit die erste Instanz zur Abwehr von Krankheitserregern. Wissenschaftler können heute mithilfe von Stammzellen aus Epithelzellen bestehende Organoiden züchten – also Zellansammlungen, die natürliche Gewebe nachbilden. Damit können sie untersuchen, was bei Infektionen in gesunden menschlichen Zellen passiert, und müssen nicht auf Krebszellen zurückgreifen. „Die Entwicklung von Organoiden ist zwar zeitaufwendig und kostspielig, aber ihr Einsatz hat zu einem Quantensprung in unserem Verständnis von Chlamydien-Infektionen geführt“, sagt Thomas Meyer, Direktor am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie.

Meyers Arbeitsgruppe hat für ihre Studie den weit verbreiteten Erreger *Chlamydia trachomatis* ausgewählt, der sexuell übertragen oftmals keine Symptome verursacht und deshalb unbemerkt bleibt. Dies begünstigt die Entstehung chronischer Infektionen, die bei Frauen mitunter bis in den Eileiter aufsteigen und mit Unfruchtbarkeit, Eileiterschwangerschaft und Eierstockkrebs in Zusammenhang gebracht werden. Weil Chlamydieninfektionen extrem häufig sind – man geht von weltweit mehr als 100 Millionen Neuinfektionen pro Jahr aus, sind solche ernsten Folgen Grund zur Besorgnis.

Alternative zu HeLa-Zellen

Bisher konnten Wissenschaftler die Folgen einer Infektion kaum untersuchen, denn Eileiter sind für klinische Untersuchungen sehr schlecht zugänglich. Zudem gab es lange kein Modellsystem, in dem sie den natürlichen Hergang einer Infektion analysieren konnten. „In der Vergangenheit waren wir für Infektionsexperimente mit Chlamydien auf HeLa-Zellen angewiesen – eine aus Gebärmutterhalskrebs kultivierte menschliche Zelllinie. Diese Experimente dauerten allerdings höchstens 72 Stunden, dann waren alle Zellen abgestorben“, erklärt Mirjana Kessler, Leiterin der Studie. „Als wir dagegen zum ersten Mal Zeitrafferaufnahmen von infizierten Eileiter-Organoiden anschauten, war der Unterschied erstaunlich.“ Die Organoiden bleiben über Wochen und Monate hinweg am Leben, während die Bakterien Zellen infizieren und neue Nachkommen erzeugen, die dann wiederum neue Zellen befallen.

Das Team vermutet, dass der Unterschied hauptsächlich darauf beruht, dass Organoide dem natürlichen Aufbau des Epithels gleichen: Ihre Zellen sind nicht flach wie Krebszellen, sondern eng zusammengepackt und dreidimensional mit einer Innen- und Außenfläche. Dadurch können sie Infektionen effektiver abwehren. Nur ein Teil der Zellen wird infiziert und danach von den umliegenden Zellen aus dem Epithel herausgedrängt, wodurch eine Beschädigung des Gewebes vermieden wird. "Die Zellen und die Bakterien erzielen eine Art Gleichgewicht, die einer echten Infektion im Menschen sehr ähnelt. Dadurch können infizierte Organoide Monate lang überleben", fügt Thomas Meyer hinzu. "Damit ist es uns zum ersten Mal gelungen, den Verlauf einer chronischen Bakterieninfektion in den Schleimhautzellen nachzubilden."

Epigenetische DNA-Veränderungen

Die Organoide reagieren auf die Chlamydien mit erhöhter Produktion von LIF, einem Entzündungsbotenstoff, der mit Eileiterschwangerschaften in Verbindung gebracht wird. Dies ist der erste konkrete Hinweis auf einen möglichen Mechanismus der dieser Komplikation zugrunde liegt. Außerdem hat das Team Veränderungen an der DNA beobachtet, die bei der Alterung von Zellen auftreten. Die Veränderungen sind dauerhaft und bestehen auch noch, nachdem die Bakterien erfolgreich bekämpft worden sind. Solche epigenetischen Langzeitveränderungen könnten erklären, wie eine Chlamydieninfektion viele Jahre später womöglich die Entstehung von Krebs begünstigt.

Originalveröffentlichung

Mirjana Kessler, Karen Hoffmann, Kristin Fritsche, Volker Brinkmann, Hans-Joachim Mollenkopf, Oliver Thieck, Ana Rita Teixeira da Costa, Elena I Braicu, Jalid Sehouli, Mandy Mangler, Hilmar Berger and Thomas F. Meyer

Chronic Chlamydia infection in human organoids increases stemness and promotes age-dependent CpG methylation.

Nature Communications; 18 March, 2019 (doi: 10.1038/s41467-019-09144-7)