

Tox „erschöpft“ Immunzellen

Molekularer Schalter für reduzierte Immunzellfunktion gefunden

Tumore und manche Virusinfektionen sind Herausforderungen für den Körper, die das Immunsystem oft nicht in den Griff bekommen kann. Es schaltet dann auf einen Zustand mit reduzierten Funktionen um, in dem die Krankheit nicht mehr ausreichend bekämpft wird. Einem Forschungsteam der Technischen Universität München (TUM) gelang jetzt ein großer Erfolg: sie konnten den entscheidenden molekularen Schalter identifizieren, der diese reduzierte Immunantwort auslöst. Das könnte künftig ein gezieltes Ab- oder Umschalten ermöglichen.

Bei einer Virusinfektion gerät das Immunsystem in maximale Alarmbereitschaft. Unterschiedliche Immunzellen, wie T- oder B-Zellen, werden aktiv, vermehren sich stark und kämpfen aggressiv gegen infizierte Zellen. Schafft es das Immunsystem jedoch nicht, die Viren zu beseitigen, treten typischerweise Immunzellen auf, die stark eingeschränkte Funktionen haben. Diese „Erschöpfung“ der Immunzellen wird durch die dauerhafte Aktivierung durch die Viren ausgelöst. Für den Körper ist das auch gut, weil dauerhaft starke Immunantworten zu einer großen Belastung für Zellen und Gewebe werden. Tumore dagegen können durch das Abschalten von Immunantworten massiv weiterwachsen.

Auf der Suche nach dem Mechanismus

Erklärtes Ziel in der Tumor- und Infektionsforschung ist es daher diese Abschaltung kontrolliert zu überwinden oder zu verhindern. [Dietmar Zehn, Professor für Tierphysiologie und Immunologie am Wissenschaftszentrum Weihenstephan der TUM](#), interessiert sich seit Jahren für solche chronischen Immunantworten und die zugrundeliegenden molekularen Abschaltmechanismen.

„Diese funktional reduzierten Immunantworten sind ein Kompromiss des Körpers zwischen den Schäden, die eine andauernd starke Immunreaktion verursachen würde und der eigentlichen Krankheit. Für uns sind diese Antworten aus mehreren Gründen spannend: sie treten neben chronischen Infektionen auch bei Tumoren auf und der Nobelpreis für Medizin 2018 wurde für die Erkenntnis vergeben, das ein Überwinden dieser reduzierten Funktionszustände zu starken Immunantworten gegen Tumore führt. Trotzdem blieben die zugrunde liegenden Mechanismen bisher noch wenig verstanden“, erklärt er die Bedeutung des Gebiets. „Vor allem die Übertragung unserer Ergebnisse in die Klinik bei chronischen Hepatitis C Infektionen durch Kolleginnen und Kollegen des Universitätsklinikums Freiburg unterstreicht die medizinische Relevanz der gemachten Beobachtungen.“

Protein Tox schaltet „Erschöpfungszustand“ an

Bis jetzt war es nicht bekannt, wie der Körper diese reduzierten Immunantworten anschaltet und reguliert. Zehn und sein Team fanden nun, zeitgleich mit zwei Gruppen aus den USA, den entscheidenden Faktor. Die Studie wurde im Fachjournal Nature veröffentlicht.

Das Protein Tox ist der wichtige molekulare Schalter. Mit Hilfe von Maus- und Zellkulturmodellen, sowie Patientenproben fanden die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler heraus, dass es im Zellkern wirkt. Es schaltet dort ein genetisches Programm an. Das führt dazu, dass auf der

Zelloberfläche der Immunzellen negative regulierenden Rezeptoren auftreten. Sie werden dadurch empfänglich für hemmende Signale und sorgen dafür, dass die Zelle „ermüdet“, weniger effektiv arbeitet oder sogar abstirbt.

Nutzbar für unterschiedliche Therapien

„Es ist unglaublich wichtig, dass wir diese molekularen Abläufe nun endlich entschlüsselt haben. Nur so lassen sie sich auch gezielt therapeutisch verändern. Über eine Kontrolle von Tox könnten sich überschießende Immunreaktionen wie in Autoimmunerkrankungen bremsen oder schwache Immunreaktionen wieder aktivieren lassen, was zum Beispiel bei der Tumorbekämpfung interessant wäre“, sagt Dietmar Zehn.

Publikationen:

Francesca Alfei, Kristiyan Kanev, Maike Hofmann, Ming Wu, Hazem E. Ghoneim, Patrick Roelli, Daniel T. Utzschneider, Madlaina von Hösslin, Jolie G. Cullen, Yiping Fan, Vasyl Eisenberg, Dirk Wohlleber, Katja Steiger, Doron Merkler, Mauro Delorenzi, Percy A. Knolle, Cyrille J. Cohen, Robert Thimme, Benjamin Youngblood, and Dietmar Zehn: [Tox reinforces the phenotype and longevity of exhausted T-cells in chronic viral infection](#), Nature, June 17, 2019, DOI: 10.1038/s41586-019-1326-9

Mehr Informationen:

- [Webseite des Lehrstuhls für Tierphysiologie und Immunologie](#)
- [Profil von Prof. Dietmar Zehn](#)