

Wie Zellen ungebetene Gäste erkennen

Forscher der Uni Bonn entschlüsseln die Funktionsweise des lange vernachlässigten Immunsensors TLR8

Bislang führte der Immunsensor TLR8 ein Schattendasein in der Wissenschaft. Ein Forscherteam unter Federführung der Universität Bonn hat nun entdeckt, auf welche Weise dieser Sensor bei der Abwehr von Eindringlingen in menschlichen Zellen eine wichtige Rolle spielt. Die Enzyme RNaseT2 und RNase2 schneiden Ribonukleinsäuren (RNAs) von Bakterien in kleine Schnipsel, die so charakteristisch wie ein Daumenabdruck sind. Erst dadurch kann TLR8 die verräterischen Erreger erkennen und Gegenmaßnahmen einleiten. Die Ergebnisse sind nun im renommierten Fachjournal „Immunity“ publiziert. ACHTUNG SPERRFRIST: Nicht vor Dienstag, 14. April, 17 Uhr MESZ veröffentlichen!

Wenn etwa Bakterien oder Malariaerreger in lebende Zellen des Menschen eindringen, können diese Zellen richtig ungemütlich reagieren. Sie versuchen die Eindringlinge wieder rauszuwerfen, indem sie etwa reaktiven Sauerstoff freisetzen – ein Prinzip, das auch in Toilettenreinigern und Desinfektionsmitteln zum Einsatz kommt. Die Zelle gerät in einen Ausnahmezustand, setzt sich selbst in eine Art Quarantäne und produziert Entzündungsbotenstoffe, die andere Immunzellen anlocken und aktivieren. Diese Immunzellen können dann infizierte Zellen töten oder Antikörper gegen die Erreger bilden und so die Infektion langfristig bekämpfen.

Doch wie erkennt die lebende menschliche Zelle, ob überhaupt jemand Unerwünschtes anwesend ist? Der Sensor des Immunsystems mit dem wissenschaftlichen Namen „TLR8“ wacht wie ein Radarsystem, ob beim Recycling von abgestorbenen Zellen verräterische Ribonukleinsäuren auftauchen, die auf körperfremde Eindringlinge hinweisen. Denn wie bei einem Verdauungsvorgang werden ganze Zellen und Zellbestandteile, die nicht mehr gebraucht werden, in ihre Einzelbestandteile zerlegt und wieder zu neuen Zellstrukturen zusammengebaut. Haben sich Bakterien oder Malariaerreger in diesen Bestandteilen versteckt, kommen sie beim Recyclingverfahren durch ihre andersartigen Ribonukleinsäuren (RNAs) auf den Radarschirm von TLR8.

TLR8 führte ein Schattendasein

„Der Immunsensor TLR8 wurde lange Zeit vernachlässigt“, sagt Dr. Eva Bartok. „Der Grund: Er ist in Mäusen nicht aktiv, aber an diesen Modellorganismen werden in der Immunologie viele Untersuchungen durchgeführt.“ Im Menschen spielt er eine wichtige Rolle. Wie die Forschungsgruppenleiterin am Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn weiter ausführt, wurde es erst durch die Erfindung der Gen-Schere CRISPR-Cas9 möglich, in menschlichen Zellen der Bedeutung des Immunsensors TLR8 auf die Spur zu kommen.

Die Wissenschaftler um Dr. Eva Bartok und Prof. Dr. Gunther Hartmann vom Exzellenzcluster ImmunoSensation der Universität Bonn schalteten zunächst das TLR8 aus, indem sie das Gen mit der Gen-Schere CRISPR-Cas9 entfernten. „Die Folge war, dass die menschlichen Zellen nicht mehr fähig waren, RNA aus Bakterien zu erkennen“, sagt Thomas Ostendorf, Erstautor aus Bartoks Forschungsgruppe. „Das zeigt die zentrale Bedeutung von TLR8.“

Die Gen-Schere CRISPR-Cas9 ermöglichte die neuartige Studie

Indem die Forscher weitere Gene ausschalteten, entdeckten sie zwei wichtige Werkzeuge des Immunsystems: die RNaseT2 und die RNase2. Beide Enzyme sorgen dafür, dass der Immunsensor TLR8 die verräterischen Ribonukleinsäuren der Bakterien und der Malaria überhaupt erst erkennen kann. „Man kann sich lange Ribonukleinsäuren vielleicht wie Wollknäuel vorstellen, der freie Faden ist nicht so leicht sichtbar“, sagt Thomas Zillinger, weiterer Erstautor der Arbeit aus Prof. Hartmanns Gruppe. Solange die Ribonukleinsäuren als Knäuel vorliegen, ist ihre Sequenz nicht erkennbar. Erst wenn die RNaseT2 und die RNase2 dieses Gebilde in einzelne lesbare Schnipsel zerteilt haben, kann TLR8 erkennen, ob dieses von Eindringlingen stammt.

Die Wissenschaftler experimentierten mit Zellkulturlinien aus Tumoren. Um die Ergebnisse abzusichern, verwendeten sie Blutzellen von Patienten mit einer sehr seltenen angeborenen entzündlichen Erkrankung, bei der aufgrund eines Gendefekts keine RNaseT2 gebildet werden kann, und in Folge dessen an einer schwerwiegenden geistigen und körperlichen Behinderung leiden. „Mit den primären Immunzellen von diesen Patienten konnten die Bonner Forscher die Ergebnisse aus den CRISPR-Cas9-Modell-Zelllinien sehr gut bestätigen“, sagt Prof. Dr. Jutta Gärtner, Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen, die diese Erkrankung erstbeschrieben hat und den Bonner Wissenschaftlern Immunzellen dieser seltenen Patienten zur Verfügung gestellt hat.

Grundlagenforschung für Impfstoffe und Immuntherapien

„Das Zusammenspiel der RNaseT2 und der RNase2 mit dem Immunsensor TLR8 ist ein Schlüsselement der Immunreaktion gegen Erreger im Inneren von Zellen“, sagt Bartok. Auf der Grundlage dieser Erkenntnis könnten möglicherweise neue Impfstoffe gegen Infektionen oder Immuntherapien gegen Krebs entwickelt werden, indem TLR8 über maßgeschneiderte RNA-Moleküle stärker aktiviert und somit die Abwehr mit einem Turbo versehen wird. „Hierfür sind aber noch weitere intensive translationale Forschung und Entwicklung erforderlich, was dann möglicherweise in die Ausgründung einer neuen Biotech Firma münden wird, um die für eine klinische Entwicklung erforderlichen erheblichen Ressourcen verfügbar zu machen“, fügt Prof. Hartmann hinzu.

Publikation: Thomas Ostendorf, Thomas Zillinger, Katarzyna Andryka, Thais Marina Schlee-Guimaraes, Saskia Schmitz, Samira Marx, Kübra Bayrak, Rebecca Linke, Sarah Salgert, Julia Wegner, Tatjana Grasser, Sonja Baersachs, Leon Soltesz, Marc Hübner, Maximilian Nastaly, Christoph Coch, Matthias Kettwig, Ingo Roehl, Marco Henneke, Achim Hörauf, Winfried Barchet, Jutta Gärtner, Martin Schlee, Gunther Hartmann, Eva Bartok: Immune sensing of synthetic, bacterial and protozoan RNA by Toll-like receptor 8 requires coordinated processing by RNase T2 and RNase 2, *Immunity*, DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.009

Bilder:

Der Abdruck im Zusammenhang mit der Nachricht ist kostenlos, dabei ist der angegebene Bildautor zu nennen.

Im Labor:

(von links) Thomas Ostendorf, Prof. Dr. Gunther Hartmann, Dr. Eva Bartok und Dr. Thomas Zillinger vom Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Bonn.

© Foto: Rolf Müller/UKB

<https://cams.ukb.uni-bonn.de/presse/pm-090-2020/images/Bartok-Mueller.jpg>