

Defektes Zytoskelett lähmt Immunzellen

Wichtiger Faktor für das adaptive Immunsystem durch seltene Erkrankung entdeckt

Immunzellen bewegen sich fort, indem sie ihr inneres Gerüst, das Zytoskelett, permanent neu anordnen – ein für ihre Funktion entscheidender Prozess. Durch eine seltene Erkrankung wurde nun ein bisher unbekannter Regulationsmechanismus entdeckt, der für das adaptive Immunsystem essentiell ist. Die Studie, durchgeführt von einer internationalen Kollaboration von WissenschaftlerInnen unter der Leitung von LBI-RUD/CeMM-ForscherInnen, wurde im Journal of Allergy and Clinical Immunology veröffentlicht.

(Wien, der 25. Juli 2018) Um sich bewegen zu können, braucht ein Körper ein starkes Gerüst. Das trifft nicht nur auf Tiere zu, deren Muskeln durch ein Skelett gestützt werden; auch auf mikroskopisch kleiner Ebene braucht es Stützstrukturen, um aktive Bewegungen zu erzeugen. Zellen haben dafür das sogenannte Zytoskelett, das sich aus Aktin-Filamenten zusammensetzt. Indem sie diese Filamente umordnen, können sich Zellen in jede Richtung strecken und dorthin wandern, durch kleinste Lücken quetschen oder sich über fremde Objekte stützen. Diese Prozesse sind insbesondere für die Zellen des Immunsystems, die beweglichsten aller Zellen des menschlichen Körpers, entscheidend, um gegen krankmachende Eindringlinge anzukämpfen. Fehler im Zytoskelett können sowohl verheerende Auswirkungen auf die Immunantwort und daher auf die Fähigkeit zur Infektionskontrolle des Organismus haben, als auch die Entstehung von Tumorzellen begünstigen.

In ihrer neuesten Studie untersuchten WissenschaftlerInnen des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) und des CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Kooperation mit der Universität Toulouse III und INSERM, einen seltenen genetischer Defekt, bei dem das Immunsystem der Betroffenen versagt. Dabei entdeckten die ForscherInnen, dass durch den Gendefekt Lymphozyten – die wichtigsten Zellen der adaptiven Immunität - die Fähigkeit verloren, ihr Aktin-Gerüst umzubauen. Die im Journal of Allergy and Clinical Immunology veröffentlichte Studie (DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.023) entstand in Kollaboration mit KlinikerInnen aus Izmir und Ankara und SpezialistInnen für Lymphozytenbiologie der Universität Wien und der Universität Rotterdam.

Sechs PatientInnen wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht, die schwere Lungen-, Haut- und Mundschleimhautinfektionen aufwiesen. Genetische Analysen ihrer Genome ergaben, dass sie alle Mutationen in dem Gen für das Protein WDR1 tragen, einem wichtigen Faktor für den Umsatz der Aktin-Filamente und damit für die dynamische Umgestaltung des Zytoskeletts. Kurz zuvor konnte in anderen Studien gezeigt werden,

dass der angeborene Teil des Immunsystems durch WDR1-Mutationen beeinträchtigt wird – dass sie auch in die adaptiven Immunantwort eine Rolle spielen, war hingegen unbekannt. Durch eine Vielzahl an umfangreichen Experimenten und Analysen fanden die WissenschaftlerInnen schließlich heraus, dass eine WDR1-Defizienz auch zu einer abnormalen T-Lymphozyt-Aktivierung und B-Lymphozyt-Entwicklung führt.

„Wir konnten zeigen, dass die T-Lymphozyten der PatientInnen, obwohl sie sich normal zu entwickeln schienen, atypische Aktinstrukturen anhäufte. Noch gravierender waren jedoch die Auswirkungen des Gendefekts auf die B-Lymphozyten“ sagt Laurène Pfajfer, PhD-Studentin am LBI-RUD und Co-Erstautorin der Studie.

„Wir konnten nur wenige B-Zellen im Blut der PatientInnen finden, und auch deren Vorläuferzellen im Knochenmark waren äußerst selten“ führt Loïc Dupré, Gastwissenschaftler am LBI-RUD und Co-Letztautor, weiter aus. „Und die wenigen B-Zellen, die wir fanden, zeigten eine ganze Palette an Anomalitäten wie reduzierte Diversität, abnormale Verteilung und häufig auftretender Zelltod nach Stimulierung des B-Zell-Rezeptors.“

„Unsere Arbeit erweitert das Spektrum der Merkmale einer WDR1-Defizienz: Es umfasst sowohl Auswirkungen auf das angeborene als auch auf das erworbene Immunsystem und illustriert dabei die enge Verknüpfung zwischen dem Immunsystem und unkontrollierten Entzündungen, die letztlich zur Erkrankung führen“, fasst Kaan Boztug, Direktor des LBI-RUD und Co-Letztautor der Studie, zusammen. „Die Ergebnisse erlauben uns neue Einblicke in die Dynamik des Aktin-Zytoskeletts und seine Schlüsselrolle für die normale Entwicklung und Funktion von Immunzellen. Damit ist diese Studie ein weiteres Beispiel für die Bedeutung der Forschung an seltenen Erkrankungen – nicht nur für die wenigen Betroffenen, sondern für ein grundlegendes Verständnis der menschlichen Biologie. Darüber hinaus ist die Aufklärung solcher filigranen Mechanismen auf molekularer Ebene ein wichtiger Schritt für die Entwicklung einer modernen Präzisionsmedizin.“

Bild im Anhang: WDR1-Mutationen führen zu missgebildeten Immunzellen. Konfokalmikroskopieaufnahmen von vier verschiedenen morphologischen Abweichungen in Leukozyten, die im Blut von Patienten gefunden wurden, die homozygote Mutationen im Gen für den Aktin-Regulator WDR1 tragen. Die zusammengesetzten Bilder zeigen repräsentativ einen Neutrophilen mit nukleären Brüchen; einen Monozyten, der nach LPS-Stimulation dichte Aktinbündel bildet; eine T-Zelle mit Aktin-Anhäufungen im Zentrum der anti-CD3-hervorgerufenen Synapse und eine B-Zelle, die nach BCR/TLR-Stimulation ausladende „Filopodien“ ausbildet. F-Aktin wurde weiß eingefärbt, der Farbstoff DAPI (für den Neutrophilen) färbt den Kern blau. © Loïc Dupré & Javier Rey-Barroso

Die Studie “Mutations affecting the actin regulator WD repeat–containing protein 1 lead to aberrant lymphoid immunity” erscheint in der Zeitschrift *Journal of Allergy and Clinical Immunology* wurde vorab online am 8. Mai 2018 publiziert . DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.023

Autoren: Laurène Pfajfer*, Nina K. Mair*, Raúl Jiménez-Heredia, Ferah Genel, Nesrin Gulez, Ömür Ardeniz, Birgit Hoeger, Sevgi Köstel Bal, MD, Christoph Madritsch, Artem Kalinichenko, Rico Chandra Ardy, Bengü Gerçeker, Javier Rey-Barroso, Hanna Ijspeert, Stuart G. Tangye, Ingrid Simonitsch-Klupp, Johannes B. Huppa, Mirjam van der Burg, Loïc Dupré* und Kaan Boztug*.

Förderung: Diese Studie wurde vom Wiener Wissenschafts-, Forschungs- und Technologiefonds WWTF, dem FWF der Wissenschaftsfonds, Frankreichs Agence Nationale de la Recherche, einem ZonMW-Vidi-Grant und von Grants der National Health and Medical Research Council of Australia gefördert.

Kaan Boztug studierte Medizin in Düsseldorf, Freiburg und London vor seinem Doktorat bei Iain Campell am Scripps Research Institute (La Jolla, USA). Seine klinische Ausbildung und postdoktorale Forschungsarbeit absolvierte er bei Christoph Klein an der Medizinischen Hochschule Hannover. 2011 nahm er eine Stelle als Gruppenleiter am CeMM an und ist Associate Professor an der Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien. Er ist Leiter des CeRUD Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases und Leiter des Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center Vienna am St. Anna Kinderspital und der Medizinischen Universität Wien. Seit 2016 leitet Kaan Boztug das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD).

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter der wissenschaftlichen Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise, um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Instituts befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. www.cemm.at

Das **Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD)** wurde von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft im April 2016 in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Der Forschungsschwerpunkt des LBI-RUD liegt auf

der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen der Blutbildung, des Immunsystems und des Nervensystems – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neuartige Einblicke in die Humanbiologie. Das Ziel des LBI-RUD ist es, unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen ein koordiniertes Forschungsprogramm zu etablieren, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche, ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt.

www.lbg.ac.at

Für **Rückfragen** wenden Sie sich bitte an:

Mag. Wolfgang Däuble
Media Relations Manager

CeMM

Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences
Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3
1090 Vienna, Austria
Phone +43-1/40160-70 057
Fax +43-1/40160-970 000

wdaeuble@cemm.oeaw.ac.at

www.cemm.at