

Pressemitteilung

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ein Leibniz-Institut

Jacqueline Hirscher

28.05.2024

<http://idw-online.de/de/news834197>

Forschungsergebnisse, Forschungsprojekte
Biologie
überregional



Schlüsselerkenntnisse über Plasmazellen des Knochenmarks und langanhaltende Immunität

Eine wegweisende Studie von Forschenden des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin, einem Institut der Leibniz-Gemeinschaft, und der Charité - Universitätsmedizin Berlin hat ein neue darüber Erkenntnisse gewonnen, wie Zytokine, insbesondere Interleukin 21 (IL-21), die lang anhaltende humorale Immunität nach einer Impfung beeinflussen.

Die in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlichte Studie klärt auf, wie verschiedene Immunreaktionen die Rekrutierung und das dauerhafte Überleben von Gedächtnis-Plasmazellen im Knochenmark beeinflussen. Diese Zellen sind entscheidend für die Sekretion von schützenden Antikörpern und die Aufrechterhaltung der humoralen Immunität während des gesamten Lebens.

Forscher:innen aus den Arbeitsgruppen von Thomas Dörner, Andreas Radbruch und Mir-Farzin Mashreghi haben die Heterogenität von Plasmazellen aus dem Knochenmark (BMPCs) und deren Herkunft aus verschiedenen Immunreaktionen untersucht. Sie analysierten Einzelzell-Transkriptome von Personen, die gegen SARS-CoV-2 sowie per Dreifachimpfung gegen Tetanus, Keuchhusten und Diphtherie (DTaP) geimpft wurden, und identifizierten so verschiedene Wege, wie Plasmazellen ins Knochenmark gelangen. In der Studie wurden die BMPCs anhand ihrer Transkriptionsprofile in verschiedene Gruppen, „Clans“, eingeteilt, die darauf hinweisen, welche Signale die Zellen bei ihrer Aktivierung erhalten haben.

Dr. Mir-Farzin Mashreghi, der korrespondierende Autor der Studie, hob die Bedeutung dieser Ergebnisse hervor: „Das Verständnis der Mechanismen, die der Rekrutierung und dem Überleben von Plasmazellen im Knochenmark zugrunde liegen, ist von entscheidender Bedeutung für die Verbesserung von Impfstoffstrategien und die Entwicklung von Therapien für chronische Entzündungskrankheiten wie dem systemischer Lupus erythematodes.“

Die Forschenden haben erstmals gezeigt, dass IL-21 eine wichtige Rolle bei der Bildung von BMPCs spielt. Zellen, die in IL-21-abhängigen langsamen folliculären Keimzentrumsreaktionen im Lymphknoten gebildet werden, haben eine niedrige CD19-Expression, während Zellen aus schnellen IL-21-unabhängigen extrafollikulären Immunreaktionen im Gewebe eine hohe CD19-Expression aufweisen.

Bei primären Immunreaktionen entstehen sowohl BMPCs mit niedriger als auch mit hoher CD19-Expression. Bei sekundären Immunantworten dominieren jedoch Zellen mit hoher CD19-Expression, die von schnell reaktivierten Gedächtnis-B-Zellen in extrafollikulären Bereichen im Gewebe, wo das Antigen erneut auftritt, stammen. Diese Erkenntnis ist wichtig, um zu verstehen, wie eine langfristige Immunität aufrechterhalten wird und wie frühere Immunreaktionen die Wirksamkeit künftiger Impfungen beeinflussen können. Die schnellen extrafollikulären Immunreaktionen in den Geweben sind besonders wichtig, um schnell auf neu auftretende Varianten reagieren zu können. Diese Forschung könnte dazu beitragen, Impfstrategien für einen besseren Langzeitschutz zu optimieren.

Dr. Marta Ferreira Gomes und Dr. Pawel Durek, zwei der drei Erstautoren des Manuskripts, entwickelten eine neuartige Methode, die sie „digitale Sortierung“ nennen, um antigenspezifische Plasmazellen zu identifizieren. Diese Zellen tragen keinen B-Zell-Rezeptor (BCR) auf der Zelloberfläche und sind daher nur schwer zu erfassen. Die Forschenden überwand diese Herausforderung, indem sie antigenspezifische Gedächtnis-B-Zellen von Personen, die zuvor mit verschiedenen Impfstoffen gegen SARS-CoV2 und (DTaP) geimpft worden waren, anreicherten. Im Anschluss führten sie eine Einzelzell-RNA-Sequenzierungsanalyse ihrer B-Zell-Rezeptoren durch. Dadurch war es möglich, das Antigen, in diesem Falle SARS-CoV2 oder Tetanus-Toxin, zu identifizieren, gegen das der B-Zell-Rezeptor gerichtet ist. In einem zweiten Schritt nutzten sie die gewonnenen Informationen zum Nachweis einzigartiger Antikörper-Gensequenzen in Plasmazellen, um die SARS-CoV2 bzw. Tetanus-Toxin spezifischen Plasmazellen von verschiedenen Spendern effektiv zu identifizieren.

Die Erkenntnisse der Studie sind nicht nur im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie von Bedeutung, sondern liefern auch ein tieferes Verständnis dafür, wie nach einer Impfung eine lang anhaltende Immunität aufgebaut wird. Das Vorhandensein spezifischer Gedächtnis-Plasmazellen im Knochenmark, die jahrzehntelang Schutz vor schweren Infektionskrankheiten bieten können, verdeutlicht die nachhaltige Wirkung wirksamer Impfstoffe.

Das DRFZ ist ein Institut der Leibniz Gemeinschaft. Es untersucht mit grundlagenwissenschaftlichen und epidemiologischen Methoden die Entstehungsbedingungen und Folgen rheumatischer und muskuloskelettaler Erkrankungen. Ziel ist die Entwicklung von neuen und personalisierten, bestenfalls kurativen Therapien und ihre schnelle Übersetzung in den klinischen Alltag. Das DRFZ zeichnen seine enge Anbindung an die klinische Forschung der Charité, eine Vielzahl an drittmittelgeförderten Projekten und zahlreiche nationale und internationale Forschungsk Kooperationen aus. Seit seiner Gründung im Jahr 1988 arbeitet hier ein internationales Team aus Grundlagenforscher:innen der Bereiche Biologie, Biochemie, Mathematik, Physik, Biotechnologie, Chemie, Tiermedizin,

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr. Mir-Farzin Mashreghi
Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), ein Leibniz-Institut
Charitéplatz 1
D-10117 Berlin
Email: mashreghi@drfz.de

Originalpublikation:

Ferreira-Gomes M, Chen Y, Durek P, Rincon-Arevalo H, Heinrich F, Bauer L, Szelinski F, Guerra GM, Stefanski AL, Niedobitek A, Wiedemann A, Bondareva M, Ritter J, Lehmann K, Hardt S, Hipfl C, Hein S, Hildt E, Matz M, Mei HE, Cheng Q, Dang VD, Witkowski M, Lino AC, Kruglov A, Melchers F, Perka C, Schrezenmeier EV, Hutloff A, Radbruch A, Dörner T, Mashreghi MF. Recruitment of plasma cells from IL-21-dependent and IL-21-independent immune reactions to the bone marrow. *Nat Commun.* 2024 May 17;15(1):4182. doi: 10.1038/s41467-024-48570-0. PMID: 38755157; PMCID: PMC11099182.

URL zur Pressemitteilung: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11099182/pdf/41467_2024_Article_48570.pdf