

Press release**Ludwig Boltzmann Gesellschaft****Barbara Konturek**

07/10/2020

<http://idw-online.de/en/news750950>Research projects, Research results
Medicine
transregional, national**Wenn Immunzellen nicht bei Sinnen sind: Studie identifiziert Schlüsselregulator des Aktin-Zytoskeletts****Eine neue Studie weist auf einen Mechanismus hin, der der Autoimmunität beim Menschen zugrunde liegt und ein potenzielles Ziel für die Entwicklung von Therapien sowohl für Autoimmunerkrankungen als auch für Krebs darstellt.**

Eine der wichtigsten und beeindruckendsten Eigenschaften des menschlichen Immunsystems ist seine Fähigkeit, zuverlässig zwischen Selbst und Nicht-Selbst zu unterscheiden. Eindringende Krankheitserreger und infizierte oder bösartige Zellen müssen eliminiert werden, während gesunde Zellen geschützt werden müssen. Bis heute sind viele Aspekte dieser fein abgestimmten Regulation ungeklärt. Eine neue Studie hat nun einen grundlegenden und bisher unbekanntem Regulator dieses Prozesses entdeckt. Eine vererbte Mutation, die sich auf den WAVE-Regulationskomplex auswirkt, hat gezeigt, dass das Molekül HEM1 - ein Protein, das für die dynamische Architektur des so genannten Aktin-Zytoskeletts verantwortlich ist - für die richtige Erkennung von Immunzellen entscheidend ist und bei Patienten mit HEM1-Defizienz zu schwerer Autoimmunität führt.

Diese Entdeckung weist auf einen neuen Mechanismus hin, der der Autoimmunität beim Menschen zugrunde liegt, und stellt ein potenzielles Ziel für die Entwicklung von Therapien sowohl für Autoimmunerkrankungen als auch für Krebs dar. Die Studie von Elisabeth Salzer, Samaneh Zoghi et al. "The cytoskeletal regulator HEM1 governs B cell development and prevents autoimmunity" wurde von Science Immunology am 8. Juli 2020 publiziert und kann hier abgerufen werden: <https://immunology.sciencemag.org/content/5/49/eabc3979>

Unter der Leitung von Kaan Boztug, Leiter des LBI for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) und Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung (CCRI), identifizierten WissenschaftlerInnen des LBI-RUD, des CeMM Forschungszentrums für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und des St. Anna Kinderspitals gemeinsam mit KooperationspartnerInnen aus Teheran, Braunschweig und vom Institute of Science and Technology (IST) Austria diesen neuartigen Krankheitsmechanismus.

Ausgangspunkt der Studie waren zwei Schwestern, die sich den KlinikerInnen von früher Kindheit an mit rezidivierendem Fieber, Infektionen und schwerer Autoimmunität präsentierten - im Wesentlichen eine Krankheit unbekanntem Ursprungs. "Mit Hilfe von Exom-Sequenzierung identifizierten wir eine bisher beim Menschen noch nie beschriebene homozygote Mutation im HEM1-Gen, die mit einem Funktionsverlust des dort kodierten Proteins einhergeht. Unser Ziel war daher zu verstehen, wie der Verlust von HEM1 die Erkrankung verursachen kann", erklärt Samaneh Zoghi, Co-Erstautorin der Studie. "Bis jetzt war die genaue Funktion von HEM1 bei der Entwicklung von Immunzellen unbekannt. Wir setzten moderne Technologien ein, darunter die so genannte Single Cell-RNA-Sequenzierung, um zu verstehen, wie der Verlust von HEM1 die Entwicklung von B-Lymphozyten - und damit die Autoimmunität - schwerwiegend stört", fügt Elisabeth Salzer, Co-Erstautorin der Studie, hinzu.

Die ForscherInnen fanden heraus, dass das Fehlen des funktionellen HEM1-Proteins den WAVE-Regulationskomplex destabilisiert und damit während ihrer Entwicklung das Zellschicksal in Richtung Überleben autoreaktiver B-Lymphozyten verschiebt. Diese Entdeckung ist ein großer Schritt vorwärts im Verständnis, wie es zum Verlust des Gleichgewichts im Immunsystem und der Autoimmunität kommen kann. "Normalerweise produzieren Immunzellen laufend mehrere flexible Zellausläufer, um die Umgebung abzutasten. Dieser Prozess ist vom Aktin-Zytoskelett abhängig. Hier konnten wir zeigen, wie die abnorme Zellform die Signalintensität der B-Zellen so beeinflusst, dass die normale Funktion des Immunsystems aufgehoben wird und eine Reaktion gegen den eigenen Körper erfolgt, was schwere Krankheiten verursachen kann. Dies ist ein beeindruckendes Beispiel dafür, wie uns solche 'Experimente der Natur' grundlegende biologische Prinzipien beibringen können", erklärt Seniorautor Kaan Boztug.

Die Diagnose und Behandlung von angeborenen Defekten des Immunsystems bleibt bis heute eine Herausforderung. Durch die Untersuchung eines bisher unbekanntem angeborenen Immundefekts deckten die ForscherInnen HEM1 als einen Schlüsselregulator der Signalstärke der B-Lymphozyten auf, der für die Zellentwicklung und -homöostase entscheidend ist. Angesichts des engen Zusammenspiels zwischen normaler Immunsystemfunktion, Immundysregulation und Krebs-Prädisposition werden die ForscherInnen nun HEM1 und verwandte Proteine als potenzielle Angriffspunkte sowohl gegen Autoimmunität als auch Krebs weiter erforschen.

Publikation: "The cytoskeletal regulator HEM1 governs B cell development and prevents autoimmunity"
Elisabeth Salzer*, Samaneh Zoghi*, Máté G. Kiss†, Frieda Kage†, Christina Rashkova†, Stephanie Stahnke†, Matthias Haimel†, René Platzer, Michael Caldera, Rico Chandra Ardy, Birgit Hoeger, Jana Block, David Medgyesi, Celine Sin, Sepideh Shahkarami, Renate Kain, Wahid Ziaee, Peter Hammerl, Christoph Bock, Jörg Menche, Loïc Dupré, Johannes B. Huppa, Michael Sixt, Alexis Lomakin, Klemens Rottner, Christoph J. Binder, Theresia E. B. Stradal, Nima Rezaei, and Kaan Boztug§; published in "Science. Immunology 5, eabc3979 (2020), 10 July 2020. doi: (*These authors contributed equally to this work, †these authors contributed equally to this work, §Corresponding author)

Förderung: Die Studie wurde durch den Europäischen Forschungsrat (ERC, Consolidator Grant 820074 "iDysChart"), den österreichischen Wissenschaftsfonds FWF (FWF I2250-B28), die österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (Wissenschaftspreis), die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG und eine interne Förderung der Helmholtz Gesellschaft gefördert.

Über das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases

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. Die drei Partnerinstitutionen stellen gemeinsam mit dem CeMM die wichtigsten Kooperationspartner des LBI-RUD dar, dessen Forschungsschwerpunkt auf der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen des Immunsystems, der Blutbildung, und des Nervensystems liegt – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neue 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. Weitere Informationen: www.rarediseases.at

Über das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher 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 Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. Weitere Informationen: www.cemm.at

Über die Medizinische Universität Wien

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 27 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Weitere Informationen: www.meduniwien.ac.at

Rückfragehinweis:

St. Anna Kinderkrebsforschung

Lisa Huto

St. Anna Kinderkrebsforschung / ST. ANNA CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE 1090 Wien,
Zimmermannplatz 10

Telefon: +43 1 40470-4006

E-Mail: lisa.huto@kinderkrebsforschung.at

Original publication:

<https://immunology.sciencemag.org/content/5/49/eabc3979>

URL for press release: https://www.lbg.ac.at/files/documents/pressemitteilung_wenn_immunzellen_nicht_bei_sinnen_sind_salzer_et_al_2020-0709.pdf Pressemitteilung Deutsch

URL for press release: https://www.lbg.ac.at/files/documents/press_release_when_immune_cells_arnt_in_their_senses_salzer_et_al_2020-0709.pdf Pressemitteilung Englisch



v.l.n.r.: Dr. Samaneh Zoghi, Assoc. Prof. Dr. Kaan Boztug, Dr. Elisabeth Salzer
St. Anna Kinderkrebsforschung