

Press release

Berlin Institute of Health in der Charité (BIH)

Dr. Stefanie Seltsmann

07/04/2023

<http://idw-online.de/en/news817218>

Research results, Scientific Publications
Biology, Medicine
transregional, national



T-Zellen brauchen gesunde Zellkraftwerke

Alle Zellen verfügen über zelleigene Kraftwerke. Die oft über 100 Mitochondrien pro Zelle besitzen ein eigenes Erbgut, das insbesondere die Gene für die Energieproduktion enthält. Schleichen sich hier Fehler ein, ist das für die betroffene Zelle oft problematisch, Krankheiten können die Folge sein. Wissenschaftler*innen des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) und des Max Delbrück Center haben nun herausgefunden, dass insbesondere die T-Zellen des Immunsystems empfindlich auf genetische Störungen ihrer Zellkraftwerke reagieren. Ihre Ergebnisse haben sie in der Zeitschrift Nature Genetics veröffentlicht.

Patient*innen mit dem Pearson Syndrom leiden an Blutarmut, da ihr Knochenmark zu wenige rote Blutkörperchen bildet. Auch werden Defekte des Immunsystems vermutet, diese wurden bisher aber nicht genauer untersucht. Grund für all diese Probleme sind Fehler im Erbgut der Zellkraftwerke, der Mitochondrien, erklärt Dr. Leif S. Ludwig, Leiter der Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe „Stammzellodynamiken und mitochondriale Genomik“ am BIH und Max Delbrück Center. „Das Erbgut der Mitochondrien weist bei diesen Patientinnen und Patienten große Lücken (Deletionen) auf, was zur Folge hat, dass die Zellen nicht genügend Energie für ihre unterschiedlichen Aufgaben haben.“

Mitochondrien in T-Zellen ohne Mutationen

Leif Ludwigs Gruppe gehört zum gemeinsamen Forschungsfokus „Single-Cell-Ansätze für die personalisierte Medizin“, den das BIH in der Charité gemeinsam mit dem Max Delbrück Center und der Charité gegründet hat. Die Wissenschaftler*innen sind spezialisiert auf die Analyse einzelner Zellen und konnten so Blut- und Immunzellen der Patient*innen genauestens untersuchen. „Dabei konnten wir zeigen, dass die krankmachenden Veränderungen im Erbgut der Mitochondrien nicht in allen Zellen gleichermaßen vorhanden waren“, erklärt der Zellbiologe. „In bestimmten Typen von T-Zellen etwa waren die Mitochondrien fast vollständig mutationsfrei. Das hat uns überrascht.“

Leif S. Ludwig erklärt sich die Beobachtung so, dass bei der Aktivierung von T-Zellen, ausreichend Energie über die Mitochondrien zur Verfügung gestellt werden muss, damit diese weiter ausreifen können. „Während einer Abwehrreaktion müssen sich die T-Zellen sehr stark vermehren, und wir denken, dass vor allem diese ersten Zellteilungen ohne gesunde Mitochondrien nicht mehr funktionieren.“

Selektion am Werk

Interessanterweise sind aber verschiedene Typen von T-Zellen unterschiedlich stark tolerant gegenüber Defekten im mitochondrialen Genom. Krankhafte Mutationen finden sich häufig in CD4+ T-Gedächtniszellen, aber dafür kaum in CD8+ T-Gedächtniszellen. „Wir erklären uns das so, dass CD8+ T-Zellen die Mitochondrien anders nutzen“, sagt Leif S. Ludwig. „Weil sie dabei auf komplett gesunde Mitochondrien angewiesen sind, sehen wir daher nur CD8+ T-Gedächtniszellen ohne Mutationen. Zellen mit „kranken“ Mitochondrien schaffen es erst gar nicht und werden aussortiert, oder wie wir Zellbiologen sagen: negativ selektiert.“ Worin sich die Mitochondrien unterschiedlicher Zellen genau unterscheiden, wollen die Wissenschaftler*innen nun aktiv weiter untersuchen, da dieses von hoher Relevanz für

Patient*innen mit Erkrankungen der Mitochondrien ist.

Die klinische Anwendung seiner Ergebnisse verfolgt Leif S. Ludwig, dessen Gruppe am Berliner Institut für medizinische Systembiologie des Max Delbrück Center (MDC-BIMSB) angesiedelt ist, unter anderem gemeinsam mit seinen klinischen Partnern an der Charité, unter anderen den Direktoren der Medizinischen Kliniken mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Professor Lars Bullinger am Charité Campus Virchow-Klinikum (CVK) sowie Professor Ulrich Keller am Charité Campus Benjamin Franklin (CBF). „Wie therapeutisch wirksam wir eines Tages die Veränderungen im mitochondrialen Genom mit BaseEditing-Technologien angehen oder gar gesunde Mitochondrien transplantieren können, wissen wir noch nicht“, sagt Leif S. Ludwig. „Aber wir denken darüber nach.“

Originalpublikation: Nature Genetics „Single-cell multi-omics of mitochondrial DNA disorders reveals dynamics of purifying selection across human immune cells “; Caleb A Lareau, Sonia M. Dubois, ..., Aviv Regev, Vijay G. Sankaran Suneet Agarwal, & Leif S. Ludwig. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01433-8>

Kontakt

Dr. Stefanie Seltmann

Leiterin Stabsstelle Kommunikation, Pressesprecherin
Berlin Institute of Health at Charité (BIH)

+49 (0) 30 450 543019

stefanie.seltmann@bih-charite.de

<https://www.bihealth.org>

Über das Berlin Institute of Health in der Charité (BIH)

Die Mission des Berlin Institute of Health in der Charité (BIH) ist die medizinische Translation: Erkenntnisse aus der biomedizinischen Forschung werden in neue Ansätze zur personalisierten Vorhersage, Prävention, Diagnostik und Therapie übertragen, umgekehrt führen Beobachtungen im klinischen Alltag zu neuen Forschungsideen. Ziel ist es, einen relevanten medizinischen Nutzen für Patient*innen und Bürger*innen zu erreichen. Dazu etabliert das BIH als Translationsforschungsbereich in der Charité ein umfassendes translationales Ökosystem, setzt auf ein organübergreifendes Verständnis von Gesundheit und Krankheit und fördert einen translationalen Kulturwandel in der biomedizinischen Forschung. Das BIH wurde 2013 gegründet und wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und zu zehn Prozent vom Land Berlin gefördert. Die Gründungsinstitutionen Charité – Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück Center waren bis 2020 eigenständige Gliedkörperschaften im BIH. Seit 2021 ist das BIH als so genannte dritte Säule in die Charité integriert, das Max Delbrück Center ist Privilegierter Partner des BIH.

Über die Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die Charité – Universitätsmedizin Berlin ist mit rund 100 Kliniken und Instituten an 4 Campi sowie 3.099 Betten eine der größten Universitätskliniken Europas. Forschung, Lehre und Krankenversorgung sind eng miteinander vernetzt. Mit Charité-weit durchschnittlich 17.615 und konzernweit durchschnittlich 20.921 Beschäftigten gehört die Berliner Universitätsmedizin auch 2021 zu den größten Arbeitgebern der Hauptstadt. Dabei waren 5.047 der Beschäftigten in der Pflege und 4.988 im wissenschaftlichen und ärztlichen Bereich sowie 1.265 in der Verwaltung tätig. An der Charité konnten im vergangenen Jahr 123.793 voll- und teilstationäre Fälle sowie 682.731 ambulante Fälle behandelt werden. Im Jahr 2021 hat die Charité Gesamteinnahmen von rund 2,3 Milliarden Euro, inklusive Drittmiteinnahmen und Investitionszuschüssen, erzielt. Mit 215,8 Millionen Euro eingenommenen Drittmitteln erreichte die Charité 2021 einen erneuten Rekord. An einer der größten medizinischen Fakultät Deutschlands werden mehr als 9.000 Studierende in Human- und Zahnmedizin sowie Gesundheitswissenschaften und Pflege ausgebildet. Darüber hinaus werden 730

Ausbildungsplätze in 11 Gesundheitsberufen sowie 111 in 8 weiteren Berufen angeboten. Die Berliner Universitätsmedizin setzt Akzente in den Forschungsschwerpunkten: Infektion, Inflammation und Immunität einschließlich Forschung zu COVID-19, Kardiovaskuläre Forschung und Metabolismus, Neurowissenschaften, Onkologie, Regenerative Therapien sowie Seltene Erkrankungen und Genetik. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Charité arbeiten unter anderem in 28 DFG-Sonderforschungsbereichen, darunter sieben mit Sprecherfunktion, in drei Exzellenzclustern, davon eines mit Sprecherschaft, 10 Emmy Noether-Nachwuchsgruppen, 14 Grants des European Research Councils und 8 europäischen Verbundprojekten mit Charité-Koordination.

Original publication:

<https://doi.org/10.1038/s41588-023-01433-8>

URL for press release: <https://www.bihealth.org/de/aktuell/t-zellen-brauchen-gesunde-zellkraftwerke> Zur Pressemitteilung