

Schutzschalter für das Immunsystem

Wenn das Immunsystem Infekte oder Tumore nicht in den Griff bekommt, schaltet es in einen reduzierten Funktionszustand. Prof. Dietmar Zehn identifizierte den molekularen Schalter, der den Wechsel zwischen aktivem und reduziertem Zustand des Immunsystems auslöst. Wenn es gelingt, diese erschöpften Immunzellen gezielter zu reaktivieren, wären neue Behandlungsansätze für chronische Infektionen, aber auch für Tumore denkbar.

Short version

Circuit breaker for the immune system

E

If the immune system is unable to get a grip on an infection or tumor, cytotoxic T cells switch into a lower functional state after a period of time. While this change compromises the ability to eliminate a virus, it has also benefits for the body, as a prolonged aggressive immune response takes a significant toll on cells and tissue. In the case of cancer patients, however, the deactivation of T cells allows tumors to continue to grow massively.

Prof. Dietmar Zehn has identified the molecular circuit breaker that causes the immune system to switch between active and reduced functional states – the TOX protein. After binding to the DNA of T cells, it induces the transcription of genes associated with the state of exhaustion, such as the surface receptor PD-1.

The researchers are using laboratory mice infected with a virus and administering genetically modified T cells without a TOX gene. Using this method, they have been able to show that T cells without a TOX gene do not throttle back their activity. However, the researchers have made another important discovery: TOX not only protects the affected tissue from excess damage but also saves the T cells from an early death. These insights reveal a new molecularly focused approach to manipulate the attenuation and survival of T cells. In addition, they pave the road towards a more effective immunotherapy against chronic infection and cancer. □

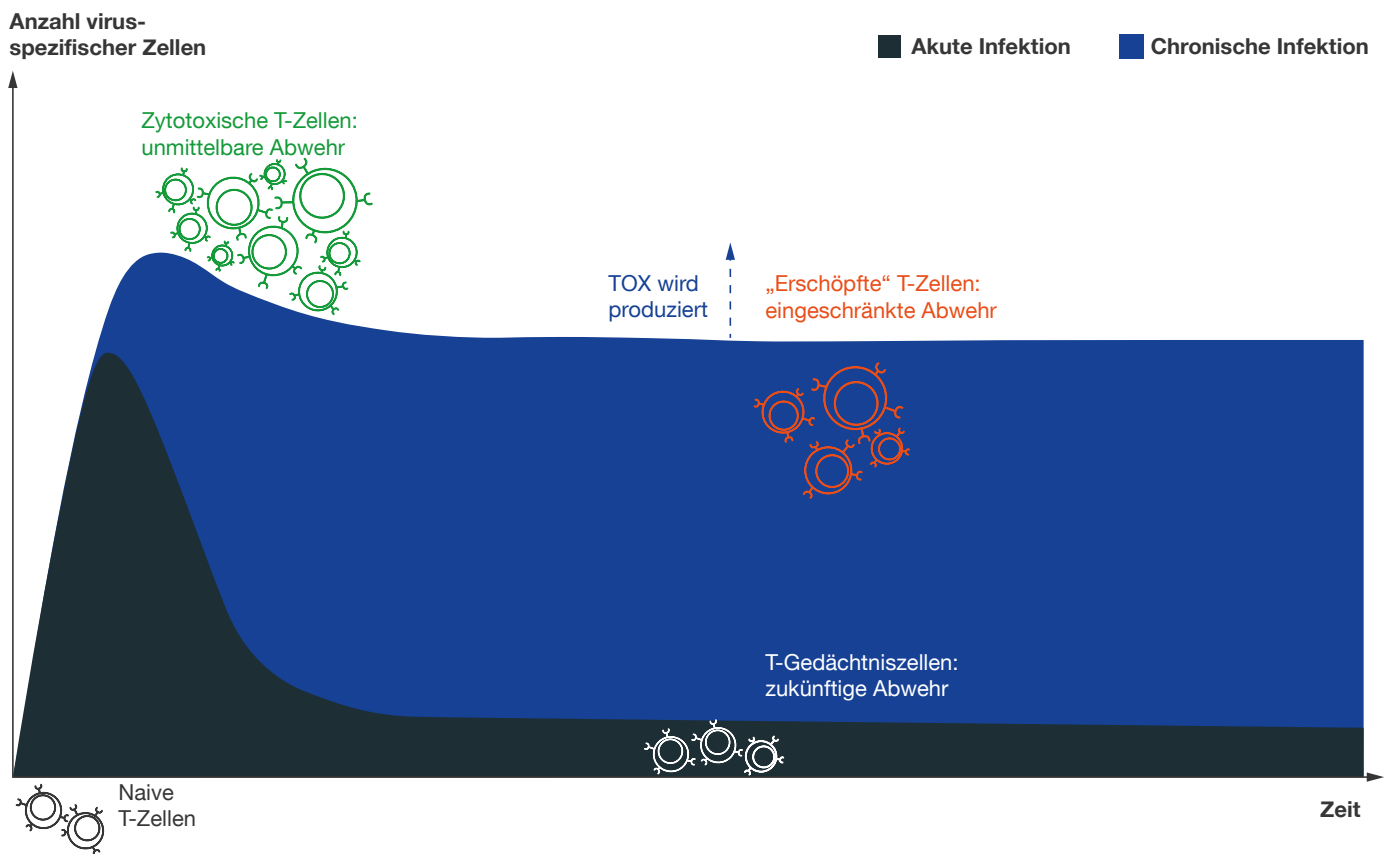


Link

www.physio.wzw.tum.de

Ob Viren, Bakterien oder einzellige Parasiten, sogenannte Protozoen, ein Infekt mit einem Krankheitserreger versetzt das Immunsystem in maximale Alarmbereitschaft. Während die Eindringlinge die Körperzellen befallen, werden die Immunzellen wie T- oder B-Zellen aktiv, vermehren sich und kämpfen aggressiv gegen die Erreger. Sogenannte zytotoxische T-Zellen – spezialisierte Zellen des Immunsystems – haben dabei eine besondere Aufgabe, denn sie eliminieren bereits infizierte Zellen oder auch Tumorzellen. Dies ist möglich, weil die betroffenen Zellen in der Regel Proteine auf ihrer Zelloberfläche tragen, die sie für zytotoxische T-Zellen wie mit einer Signalfolge markieren. Schaffen die T-Zellen es nach mehreren Tagen bis Wochen nicht, die Erkrankung zu besiegen, fallen sie oft in

einen Zustand mit stark eingeschränkten Funktionen. Sie können dann Erreger oder den Tumor zwar noch bedingt im Zaum halten, aber nicht vollständig überwinden. Aus einem akuten Infekt von Hepatitis C oder HIV im Menschen etwa, entwickelt sich dann ein chronischer. Der Erschöpfungszustand der Immunzellen hat aber auch Vorteile. Denn im Dauerfeuer des alarmierten Immunsystems wird das betroffene Gewebe massiv geschädigt. Mit der Verringerung der T-Zell-Aktivität findet der Körper einen Kompromiss zwischen der Erkrankung und den Kollateralschäden, die eine andauernde starke Immunantwort verursachen würde. Anders bei Krebspatienten. Bei ihnen wirkt sich der Erschöpfungszustand eindeutig negativ aus, denn das Herunterschalten der T-Zellen lässt Tumore massiv weiterwachsen.

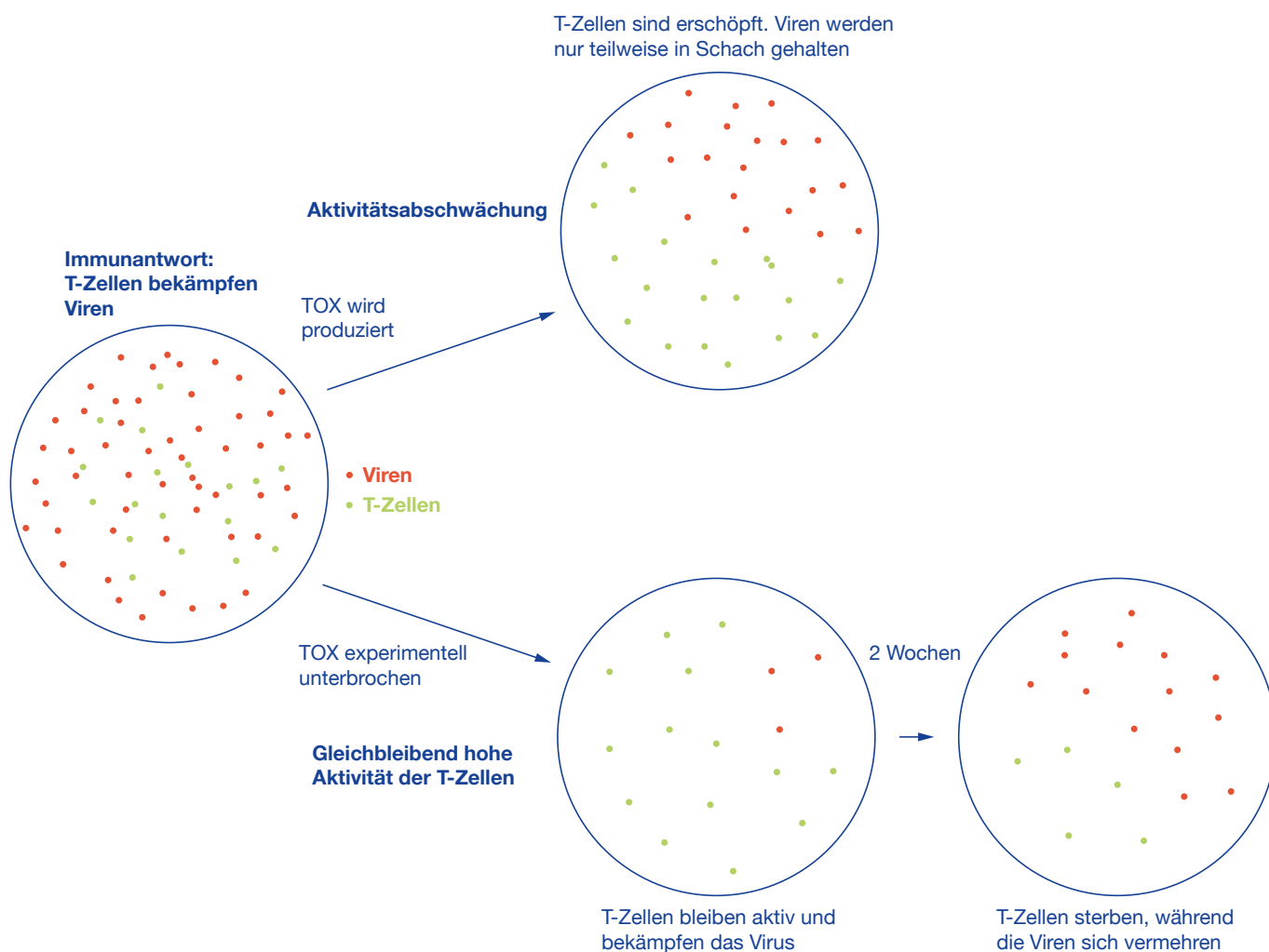


Verlauf der Immunantwort auf eine Virusinfektion. Das Immunsystem erkennt virusbefallene Zellen als körperfremde Strukturen. Zu Beginn einer Infektion gibt es nur wenige Zellen, die gegen vom Virus befallene Zellen wirken können. Diese virusspezifischen, zytotoxischen Zellen vermehren sich dann sehr stark und zerstören die Virus-produzierenden Zellen. Bei einer akuten Infektion (schwarze Fläche) gelingt dies. Anschließend bleibt ein Teil der virusspezifischen Zellen als T-Gedächtniszellen für den Fall einer erneuten Infektion zurück. Bei einer chronischen Infektion (blaue Fläche) können die Viren nicht vollständig durch die Immunabwehr eliminiert werden. Die zytotoxischen T-Zellen fallen ab einem bestimmten Punkt in einen Erschöpfungszustand. Dieser Zustand geht mit der Produktion des Proteins TOX einher. Im Ergebnis bleibt im Körper eine eingeschränkte Immunabwehr erhalten, die das Virus in Schach hält, aber nicht eliminiert.

Den Zellzustand gezielt umschalten

Dem Forschungsteam der TUM um Prof. Dietmar Zehn ist es kürzlich mit Unterstützung von Kolleginnen und Kollegen der Universität Freiburg, aus den USA und aus Israel gelungen, den molekularen Schalter zu identifizieren, der Zellen vom aktiven in den erschöpften Zustand wechseln lässt. Der Professor für Physiologie und Immunologie am Wissenschaftszentrum Weihenstephan der TUM hat die Ergebnisse seiner Studien im renommierten Fachjournal „Nature“ veröffentlicht – zeitgleich mit zwei weiteren Arbeitsgruppen aus den USA, die unabhängig voneinander zu den gleichen Ergebnissen kamen. Die Arbeiten stützen sich in wesentlichen Punkten und zeigen, dass das Protein

TOX als molekularer Regulator der Erschöpfung fungiert. Schon lange waren Tumor- und Infektionsforscher auf der Suche nach einem Molekül, das den Wechsel zwischen aktivem und erschöpftem Zustand triggert. In naher Zukunft könnte nun ein gezieltes Umschalten in den einen oder anderen Zustand möglich werden, hoffen die Forscherinnen. Wenn es effektiver gelingen würde, erschöpfte Zellen erneut und gezielt zu aktivieren, wären bessere Behandlungsansätze für chronische Infektionen, aber auch für Tumore denkbar. Doch dafür müssen die Forscher zunächst die zugrundeliegenden Mechanismen genauer verstehen. ▶



In seinen Versuchen konnte Dietmar Zehns Team bestätigen, dass T-Zellen, die über das TOX-Gen verfügen, ihre Aktivität im Lauf der Infektion drosseln. Die Zahl der Viren geht zurück, sinkt aber nicht auf Null. Eine Art Dauerzustand stellt sich ein. Können T-Zellen kein TOX produzieren, bleiben sie im aktiven Zustand. Die Virusinfektion wird zu Beginn besser bekämpft, nach einiger Zeit sinkt die Zahl der T-Zellen und die Viren vermehren sich wieder.



Zehn und sein Team analysieren Mikroskopiebilder von eingefärbten Gewebeschnitten, um auf den Aktivierungszustand der Immunzellen zu schließen.

„Wahrscheinlich ist der Erschöpfungszustand sogar nützlich, weil er den Körper bei chronischen Infektionen vor zu starken und schädigenden Immunantworten schützt.“

Dietmar Zehn

Das Protein TOX ist der Schlüssel

TOX ist ein Regulator der Transkription. Er bindet im Zellkern normalerweise an die Erbsubstanz (DNA) und reguliert das Ablesen bestimmter Gene, die notwendig sind, um den Erschöpfungszustand der T-Zellen auszulösen. Wurde das Molekül TOX inaktiviert, indem die Forscher seine DNA-Bindedomäne entfernten, löste der Infekt keinen Erschöpfungszustand mehr aus. Allerdings wirkt TOX nur in einem frühen Zustand der Infektion. „TOX wird nur benötigt, um den Erschöpfungszustand der T-Zellen einzuschalten, nicht aber, um ihn aufrechtzuerhalten“, sagt Zehn. Dabei scheinen epigenetische Veränderungen in der DNA der T-Zellen eine Rolle zu spielen. Die Gene werden dabei durch Verknüpfung mit chemischen Verbindungen dauerhaft eingeschaltet, sodass die Bindung des Regulators selbst anschließend nicht mehr benötigt wird. Welche Gene TOX direkt einschaltet, ist bisher noch unbekannt. „Wir sehen aber eine starke Korrelation mit dem PD-1-Rezeptor“, sagt Zehn. Rezeptoren sind Moleküle auf der Zelloberfläche, an die andere Moleküle andocken können und so Signalprozesse in der Zelle auslösen. Erst kürzlich stand dieser Rezeptor mit dem Namen Programmed Death 1 bei der Verleihung des Medizin-Nobelprei-

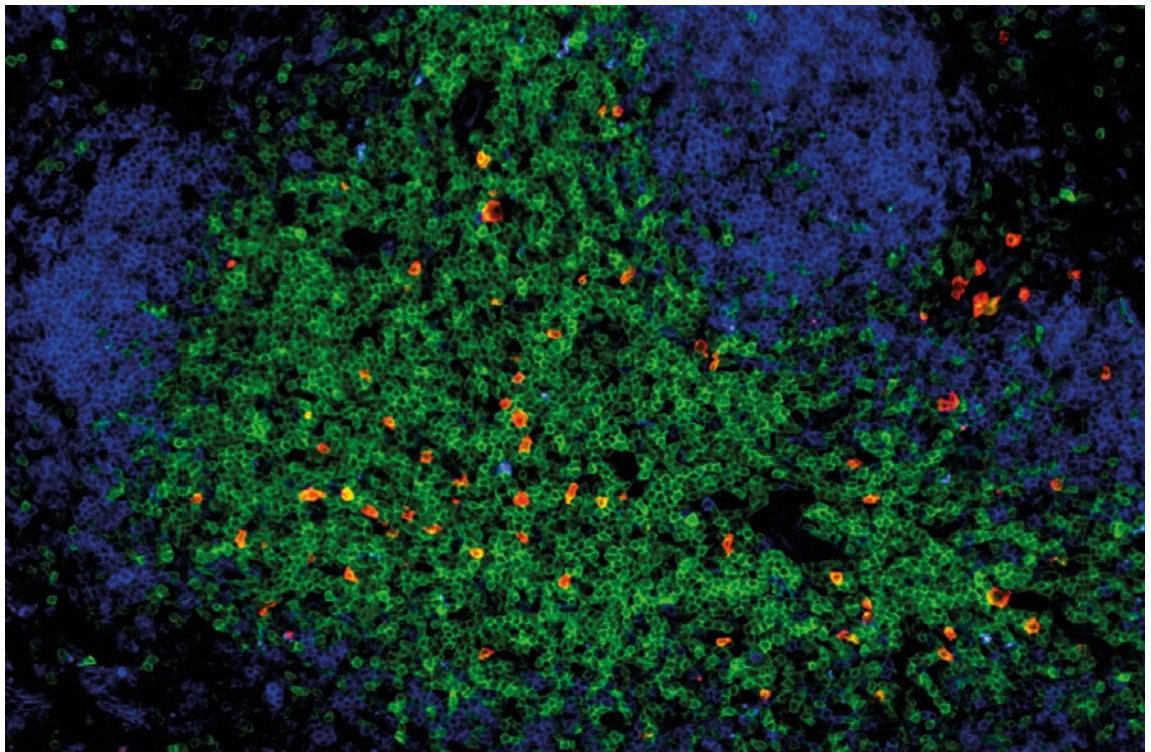
ses 2018 im Fokus. Wissenschaftler aus den USA und aus Japan hatten gezeigt, dass sich durch das Ausschalten von Rezeptoren wie PD-1 die Bekämpfung von Tumoren verbessern lässt. Dies zeige die Relevanz des Forschungsgebiets, betont Zehn. Noch ist der Wirkmechanismus von TOX ungeklärt, aber die Ergebnisse lassen sich so interpretieren, dass TOX im Zellkern von T-Zellen ein genetisches Programm einschaltet, das als Folge PD-1-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche auftauchen lässt. „Das ist vermutlich nicht der vollständige Mechanismus, aber ein wichtiger Aspekt“, sagt Zehn.

Die Forscherinnen verwenden das Mausmodell und einen Transfer gentechnisch veränderter T-Zellen. Dabei konnten sie zeigen, dass T-Zellen ohne TOX-Gen ihre Aktivität nicht drosselten. Aber damit waren zwei wichtige Nachteile verknüpft:

Mäuse mit T-Zellen ohne TOX-Gen konnten Vireninfektionen zwar initial besser bekämpfen, ihr Gesamtzustand war aber schlechter als der ihrer Verwandten mit unveränderten T-Zellen. Hintergrund: Das nicht gebremste Immunsystem kann größere Schäden verursachen als der Infekt selber. ▶

„Nur wenn wir die Mechanismen des Immunsystems besser verstehen, können wir es im Ernstfall über Medikamente und Impfungen auch gezielt beeinflussen.“

Dietmar Zehn



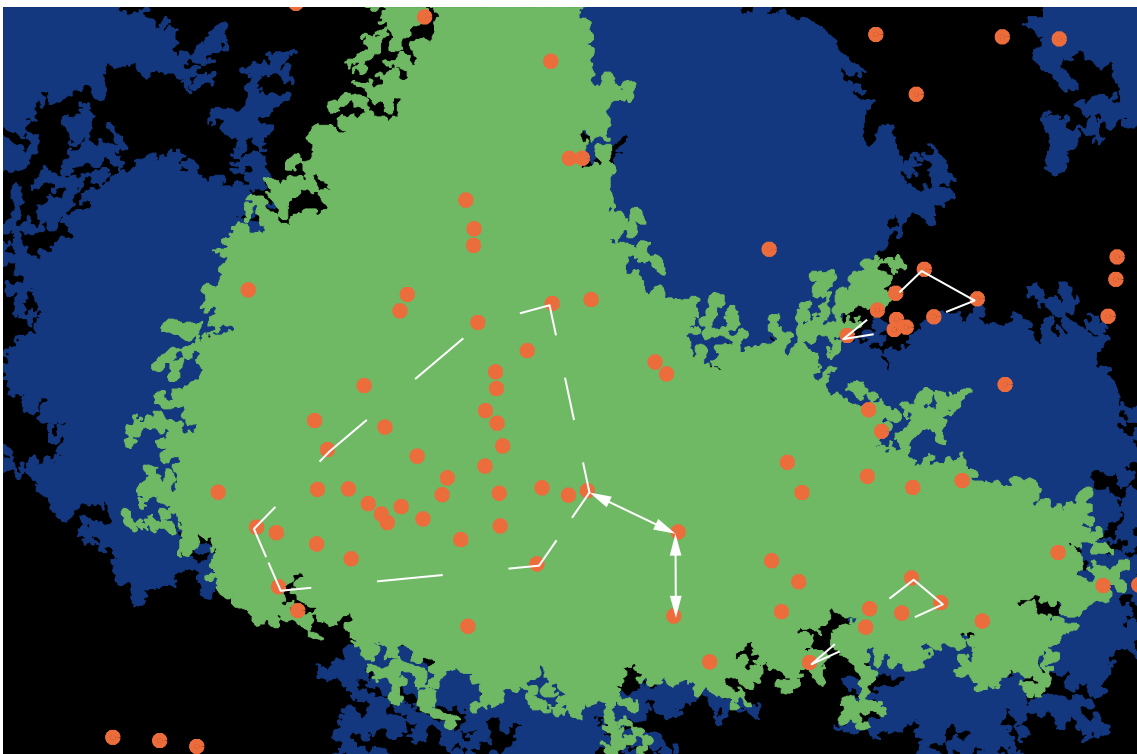
Aus dem Ort und der Dichte von Zellen können wichtige Informationen über den Aktivierungszustand abgeleitet werden. Das Bild zeigt eine Mikroskopie-Aufnahme von verschiedenen Immunzellen in der Milz. Blau: B-Zell-Zone, grün: T-Zell-Zone, rot: pathogen-spezifische Modell-Zellen, die im Bereich der T-Zell-Zone aktiviert wurden.

Ohne das TOX-Protein bleiben die Zellen im aktiven Zustand

Ein weiterer Aspekt: Auch ohne TOX hielt der aktive Zustand der T-Zellen aber nur zwei Wochen an. Danach vermehrten sich die Viren wieder, während die Zahl der T-Zellen ohne TOX-Protein abnahm. „Wahrscheinlich sterben die Zellen, wenn sie dauerhaft sehr stark aktiviert werden und nicht in den Erschöpfungszustand eintreten können“, folgert Zehn. TOX schützt also nicht nur das betroffene Gewebe, sondern auch die T-Zellen vor einem frühen Tod. Aktivierte T-Zellen sind sehr kurzlebig. „Bei chronischen Erkrankungen oder Tumoren taucht eine kleine Teilgruppe auf, die extrem langlebige T-Zellen und eine Art von Stammzellen-Population darstellt“, sagt Zehn. Und diese Stammzellen halten die Immunantwort aufrecht und bilden ständig neue viruspezifische Zellen. Je mehr dieser Stammzellen vorhanden sind, umso besser scheint ihr Potenzial, auf unterschiedliche Tumorthérapien anzusprechen. „Wir arbeiten im Moment mit Kolleginnen und Kol-

legen daran, dies für die Behandlung von Tumorpatienten zu nutzen“, sagt Zehn.

Sein nächstes Ziel ist es, Moleküle zu finden, mit denen sich der Funktionszustand der Zellen manipulieren lässt, wobei beide Richtungen für die Entwicklung von Therapieansätzen eine Rolle spielen können. Patienten mit chronischen Infekten wie Hepatitis C, HIV oder Tumoren würden von einer Aktivitätssteigerung profitieren. Aber möglicherweise gibt es auch Erkrankungen, bei denen Patienten von einer Senkung der Aktivität Vorteile hätten. Bei Autoimmunerkrankungen etwa, aber auch bei manchen Infektionen. „Bei der Coronaviruserkrankung COVID-19 beispielsweise wäre es denkbar, dass bei Patienten mit schwerem Verlauf das Immunsystem über das Ziel hinausschießt und TOX dabei eine Rolle spielt“, sagt Zehn. Ihn interessiert, warum die meisten Infizierten mit dem Virus klar kommen, aber ein Teil nicht. Wo gibt ▶



Das Mikroskopiebild wird computergestützt in eine Vektorgrafik überführt. Die gestrichelten Linien zeigen lokale Akkumulationen, Pfeile zeigen Abstandsmessungen. Die Wissenschaftler nutzen diese, um Ansammlungen in spezifischen Bereichen zu berechnen und um Zell-Zell-Abstände zu messen.



es eine Fehlregulation und wieso? Hatten Patienten mit schweren Verläufen vielleicht vorher einen anderen Infekt mit einem ähnlichen Erreger? Generell schützt uns das Immunsystem gegen eine Reinfektion mit dem gleichen Erreger. Es gibt aber auch Fälle, in denen eine zweite Infektion mit einem ähnlichen, aber nicht identischen Virus zu schwereren Verläufen als bei der ersten Infektion führt. Ob dies bei COVID-19 der Fall ist, ist aber bisher unklar. „Fest steht, nur wenn wir die Mechanismen des Immunsystems besser verstehen, können wir es im Ernstfall über Medikamente und Impfungen auch gezielt beeinflussen“, sagt Zehn.

■ *Karoline Stürmer*

Prof. Dietmar Zehn

Nach dem Medizinstudium an der Charité forschte Dietmar Zehn fünf Jahre lang als Postdoc in einem renommierten immunologischen Labor an der Universität von Washington in den USA. Dort widmete er sich der Grundlagenforschung von Infektions- und Autoimmunerkrankungen. Anschließend leitete er sechs Jahre lang ein Labor in der Schweiz und erhielt während dieser Zeit unter anderem eine Förderprofessur des Schweizerischen Nationalfonds (SNF). 2015 folgte er einem Ruf an die TUM und übernahm den Lehrstuhl für Physiologie und Immunologie der „School of Life Sciences Weihenstephan“. Sein Fachgebiet sind molekulare und zelluläre Mechanismen der T-Zell-vermittelten Immunantworten bei akuten und chronischen Infektionen und Tumoren sowie Immuntoleranz und Autoimmunerkrankungen. Dietmar Zehn ist Träger zahlreicher Auszeichnungen und Fellowships. 2015 erhielt er den europäischen AC-TERIA-Preis für Immunologie. 2018 gelang es ihm, den ERC Consolidator Grant einzuwerben und dies im direkten Anschluss an einen 2013 erhaltenen ERC Starting Grant. Beide Förderungen richten sich an Spitzenforscher, welche bereits exzellente Forschungsleistungen erbracht haben, und laufen über fünf Jahre. 2020 hat er für die TUM ein Bund-Land kofinanziertes neues Zentralinstitut zum Thema Infektionsprävention in einem kompetitiven Wettbewerb eingeworben.

40 Millionen Euro für neues TUM Institut

Die TUM bündelt ihre Kompetenzen zur Entwicklung innovativer Strategien bei Prävention, Bekämpfung und Verhinderung der Verbreitung resistenter Krankheitserreger in Menschen und Nutztieren in einem neuen Zentrum für integrierte Infektionsprävention.

Die starke Zunahme resistenter Bakterien und die damit verbundene, massiv steigende Gefahr antibiotisch nicht behandelbarer Infektionen bei Mensch und Tier sind langfristig eine der größten wissenschaftlichen, medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderungen unserer Zeit. „Ohne Innovationen droht ein Rückfall in die prä-antibiotische Zeit, in der sich einfache Verletzungen zu tödlichen Bedrohungen entwickeln konnten“, erklären die Hauptantragsteller und Professoren der TUM, Dietmar Zehn, Percy Knolle und Bernhard Küster. „Die Zahl der durch Infektionen verursachten Todesfälle von derzeit knapp unter einer Million pro Jahr könnte auf rund zehn Millionen im Jahr 2050 ansteigen.“

Die TUM vereinigt daher ihre Kompetenzen zur Entwicklung innovativer Strategien bei Prävention, Bekämpfung und Verhinderung der Verbreitung resistenter Erreger in einem neuen Forschungsgebäude, dem Zentrum für Integrierte Infektionsprävention (ZIP).

Bund und Freistaat werden das Neubauvorhaben auf dem Campus Weihenstephan jeweils zur Hälfte mit insgesamt rund 40 Millionen Euro unterstützen.

Schneller Forschungstransfer in die Praxis

Die Forschung des neuen Zentrums gliedert sich in drei Programmsäulen: Modulation und Dynamik des Mikrobioms, Stärkung lokaler Immunität an mikrobiell besiedelten Grenzflächen und innovative Technologien.

Mit einer speziesübergreifenden Betrachtung resistenter Bakterien in Menschen und Nutztieren setzt das ZIP einen weltweit einzigartigen Schwerpunkt an den Schnittstellen von Medizin, Lebenswissenschaften, Mikrobiologie, Bioanalytik und Informatik.

Eine wichtige Zielsetzung des Instituts ist es, neue Präventionsstrategien schnellstmöglich in die praktische Anwendung zu bringen. Damit sollen der Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung weitgehend vermieden, bestehende Infektionen besser kontrolliert und Übertragungswege zwischen Tier und Mensch unterbunden werden.

Einbettung in eine einzigartige Forschungslandschaft

Wissenschaftsminister Bernd Sibler zur Förderung des ZIP: „Durch ihre multidisziplinäre Forschung bietet die TUM für das drängende Zukunftsthema bakterielle Resistenzen ein national und international herausragendes und stimulierendes Forschungsumfeld. Mit dem Zentrum für Integrierte Infektionsprävention erhält sie daher zu Recht ein hochmodernes Forschungsgebäude, in dem ihre Forschungskompetenzen an der Schnittstelle von Gesundheitsforschung und „Big Data“, von den Agrar- und Ernährungswissenschaften über die Biomedizin bis hin zu den Computerwissenschaften interdisziplinär zusammengeführt und auf internationalem Niveau gestärkt werden.“

„Die Infektionsprävention als zentrale Programmatik des ZIP ist aktueller denn je und setzt völlig neue Forschungsansätze voraus“, sagt der Präsident der TUM, Prof. Thomas F. Hofmann. „Um die enormen Potenziale des ZIP zu aktivieren, haben wir mit strategischen Spitzenberufungen, durch Bündelung finanzieller Ressourcen sowie durch erfolgreiche Anstrengungen in Nachwuchsförderung, Gleichstellung, Diversität und Technologietransfer das erfolgskritische, interdisziplinäre Umfeld bereits geschaffen.“

■ *Andreas Battenberg*

„Die Infektionsprävention als zentrale Programmatik des ZIP ist aktueller denn je und setzt völlig neue Forschungsansätze voraus.“

Prof. Thomas F. Hofmann