

Pressemitteilung

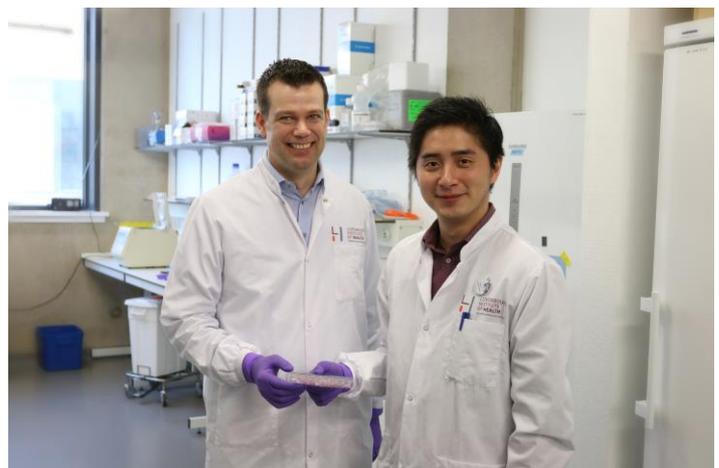
Luxemburg, den 6. Mai 2020

Kampf gegen Autoimmunität und Krebs: Der Ernährungsschlüssel

Neuer Ansatz zur Heilung von Autoimmunität durch speziell abgestimmte Ernährung und zur Krebstherapie.

Wissenschaftler der Abteilung für Infektion und Immunität des Luxembourg Institute of Health (LIH) haben einen neuartigen Mechanismus aufgedeckt, mit dem das Immunsystem Autoimmunität und Krebs kontrollieren kann. Im besonderen Fokus der Forscher standen regulatorische T-Zellen - eine bestimmte Art von weißen Blutkörperchen, die im Allgemeinen als Bremse auf das Immunsystem wirken. Das Forschungsteam des LIH unter der Leitung von Prof. Dirk Brenner, FNR ATTRACT-Fellow und Leiter der Experimentellen & Molekularen Immunologie, deckte einen Mechanismus auf, der die Funktion der regulatorischen T-Zellen steuert und das Gleichgewicht zwischen Autoimmunität und krebshemmender Aktivität bestimmt. Die Wissenschaftler zeigten in einem präklinischen Krankheitsmodell, dass die Kenntnis des Stoffwechselmechanismus einer Krankheit eine Entwicklung einer darauf abgestimmten Ernährung ermöglicht, die zu einer Reduktion der Krankheit führen kann. Dies gibt eine neue Richtung für die zukünftige Behandlung von Stoffwechselerkrankungen vor. Diese Ergebnisse, die heute in der führenden internationalen Zeitschrift 'Cell Metabolism' veröffentlicht wurden, haben wichtige Auswirkungen auf die Entwicklung personalisierter Behandlungsmöglichkeiten von Autoimmunerkrankungen und Krebs.

„Unser Immunsystem wird für eine gesunde Körperfunktion benötigt und schützt uns vor allen Arten von Infektionen. Besonders wichtig sind in dieser Hinsicht T-Zellen, und zwar speziell die regulatorischen T-Zellen. Obwohl diese nur einen kleinen Bruchteil aller T-Zellen ausmachen, tragen sie entscheidend dazu bei, unser Immunsystem in Schach zu halten“, erklärt Prof. Brenner. „Funktionieren regulatorische T-Zellen nicht, gerät das Immunsystem außer Kontrolle und wendet sich gegen den eigenen Körper. Dies kann zu schädlichen Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, Typ-1-Diabetes oder Arthritis



Prof Dirk Brenner (links) und Henry Kurniawan (rechts)

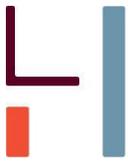
führen. Ein hochreaktives Immunsystem kann andererseits Krebszellen sehr effizient abtöten. Dies hat zur Entwicklung von ‚Checkpoint-Inhibitoren‘ geführt, spezifischen Medikamenten, die einen Angriff des Immunsystems auf die Krebszellen auslösen und 2018 zur Verleihung des Medizinnobelpreises führten“. Die luxemburgischen Wissenschaftler setzten aus diesem Blickwinkel an und deckten einen neuartigen

Mechanismus auf, mit dem sich das Gleichgewicht zwischen einer extremen oder gedämpften Immunreaktion durch eine Veränderung des Stoffwechsels der regulatorischen T-Zellen kontrollieren lässt.

Zunächst konzentrierten sich die Forscher auf die Frage, wie regulatorischen T-Zellen mit Stress umgehen. Zellulärer Stress kann von den Zellen selbst ausgehen, zum Beispiel wenn sie aktiviert werden und sich teilen, aber auch von ihrer Umgebung, insbesondere von nahe gelegenen Tumorzellen. Freie Radikale, die als reaktive Sauerstoffspezies (ROS) bezeichnet werden, sind die molekularen Vermittler von zellulärem Stress. Sie schädigen die Zellen und müssen daher inaktiviert werden. *„Freie Sauerstoffradikale werden durch Antioxidantien 'neutralisiert', und das wichtigste Antioxidans in T-Zellen ist ein Molekül, das als Glutathion bekannt ist. Wir waren überrascht als wir feststellten, dass regulatorische T-Zellen etwa dreimal so viel Glutathion wie andere T-Zellen aufweisen. Dies wies auf eine wichtige Funktion hin“*, sagt Henry Kurniawan, Erstautor der Studie und Doktorand in Prof. Brenners Gruppe. Durch einen ausgeklügelten genetischen Ansatz entfernten die Wissenschaftler ein Gen namens "Glutamat-Cystein-Ligase" (Gclc) nur in einer kleinen Population regulatorischer T-Zellen in Mäusen. Das Gclc-Gen ist für die Glutathion-Produktion von entscheidender Bedeutung. Das Team von Prof. Brenner entdeckte, dass sich freie Radikale in diesen genetisch veränderten regulatorischen T-Zellen ansammelten und dass diese Zellen ihre Fähigkeit verloren hatten, als Bremse für das Immunsystem zu wirken. Das Fehlen dieser Eigenschaft hatte drastische Auswirkungen und führte zu einer massiven Immunaktivierung und einer tödlichen Autoimmunerkrankung.

Zudem fand das Team heraus, dass das Fehlen von Glutathion in den regulatorischen T-Zellen den Serin-Stoffwechsel massiv erhöhte. Serin ist eine der 22 verschiedenen Aminosäuren, aus denen die Bausteine der Proteine bestehen, die wiederum für die Struktur und Funktion der Zellen wichtig sind. Bis dato hat noch keine Forschungsgruppe den Zusammenhang zwischen Glutathion, freien Radikalen, Serin und der Funktion von regulatorischen T-Zellen untersucht. Das Team von Prof. Brenner charakterisierte die metabolische Veränderung, die zu der beobachteten Autoimmunkrankheit in den mutierten Mäusen führte. Auf der Grundlage ihrer Erkenntnisse entwarfen die Wissenschaftler einen darauf abgestimmten Ernährungsplan, mit dem Ziel, diese krankheitsverursachenden Stoffwechselverschiebungen zu korrigieren. In diesem fehlten sowohl die Aminosäuren Serin als auch das eng verwandte Glycin. Interessanterweise wirkte dieser präzise Ernährungsplan der schädlichen Autoimmunerkrankung entgegen und konnte die Entstehung der Erkrankung unterdrücken. *„Wichtig ist, dass unsere Studie zeigt, dass das Fehlen von nur zwei von 22 Aminosäuren eine komplexe Autoimmunkrankheit heilen kann. Die Aufklärung der genauen metabolischen und molekularen Grundlagen einer Krankheit bietet somit die Möglichkeit, diese Stoffwechselanomalien durch eine spezielle Ernährung zu korrigieren, die genau auf den beschriebenen Krankheitsmechanismus abgestimmt ist. Unsere Studie könnte ein erster Schritt in Richtung einer personalisierten Behandlung von Stoffwechselerkrankungen und Autoimmunität sein“*, erklärt Prof Brenner.

„Die Beziehung zwischen Glutathion, freien Radikalen und Serin kann als 'Schalter' benutzt werden, um die Aktivierung von Immunzellen zu modulieren. Eine höhere Aktivität der Immunzellen ist für Krebspatienten von Vorteil. Wir waren fasziniert von der Vorstellung, unsere Erkenntnisse auch zur Verstärkung der Anti-Tumor-Reaktionen zu nutzen“, fügt er hinzu. So deckte das Team weiter auf, dass geringere Glutathionwerte in



regulatorischen T-Zellen und die daraus resultierende erhöhte Aktivierung der Immunzellen zu einer signifikanten Tumorabstoßung führten, was neue therapeutische Wege für die Krebsbehandlung eröffnen könnte. *„Diese erstaunlichen Ergebnisse zeigen das enorme Potenzial der Optimierung des Stoffwechsels zur Verhinderung von Autoimmunität und zur Bekämpfung von Krebs. Dieses könnte den Weg für die Entwicklung einer neuen Generation von Immuntherapien ebnen“*, erklärt Prof. Markus Ollert, Direktor der Abteilung für Infektion und Immunität am LIH. *„Die Publikation dieser Ergebnisse in einer international so angesehenen Zeitschrift ist eine bedeutsame Errungenschaft nicht nur für unsere Abteilung und unser Institut, sondern für die gesamte luxemburgische biomedizinische Forschungsgemeinschaft“*, schließt er.

In zukünftigen Projekten werden die Forscher ihre Erkenntnisse nutzen, um neue Ansätze für therapeutische Maßnahmen zu erarbeiten. In dieser Hinsicht haben die Wissenschaftler bereits bewiesen, dass der von ihnen beschriebene Mechanismus zur Krankheitsbekämpfung auch bei menschlichen regulatorischen T-Zellen relevant ist.

Aufgrund ihrer Bedeutung wurde die Publikation von Cell Metabolism als Titelstory der Mai-Ausgabe der Zeitschrift ausgewählt.

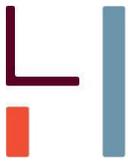
Beteiligte Forschungsteams

Prof. Dirk Brenner ist stellvertretender Leiter Forschung & Strategie der Abteilung für Infektion und Immunität des LIH. Er ist Professor für Immunologie & Genetik am Luxembourg Center for Systems Biomedicine (LCSB) der Universität Luxemburg und Professor für Allergologie an der Universität von Süddänemark. 2015 erhielt er ein prestigeträchtiges ATTRACT-Consolidator-Stipendium des Nationalen Forschungsfonds Luxemburg (FNR), um die Forschungsgruppe für Experimentelle & Molekulare Immunologie am LIH aufzubauen. Das Programm FNR-ATTRACT unterstützt die nationalen Forschungseinrichtungen durch die Erweiterung ihrer Kompetenzen in strategischen Forschungsbereichen, indem es herausragende junge Forscher mit hohem Potenzial nach Luxemburg lockt.

Die vorliegende Studie wurde in enger Zusammenarbeit mit einem nationalen und internationalen Team und beteiligten Partnern aus der Abteilung für Infektion und Immunität des LIH, der Abteilung für Onkologie des LIH, dem Braunschweig Integrated Center of Systems Biology (BRICS) der Technischen Universität Braunschweig (Deutschland), dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (Deutschland), dem Campbell Family Institute for Breast Cancer Research der Universität Toronto (Kanada), dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene der Universität Marburg (Deutschland), der Abteilung für Umweltgesundheitswissenschaften der Yale School of Public Health (USA), dem Odense Research Center for Anaphylaxis (ORCA) dem Universitätskrankenhaus Odense (Dänemark), der Abteilung für Biomedizinische Genetik und dem Wilmot Cancer Institute des University of Rochester Medical Center (USA), den Abteilungen für Medizinische Biophysik und Immunologie der Universität Toronto (Kanada) und der Universität Hongkong (China) durchgeführt.

Über das Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life

Das Luxembourg Institute of Health ist ein öffentliches Forschungsinstitut an der Spitze der biomedizinischen Wissenschaften. Mit seinem Knowhow in den Schwerpunkten öffentliche Gesundheit, Krebserkrankungen, Infektion und Immunität sowie in der Lagerung und Bearbeitung von biologischen Proben, engagiert sich das Institut durch seiner Forschungsarbeiten für die Gesundheit der Menschen. Am Luxembourg Institute of Health arbeiten mehr als 300 Personen mit dem gemeinsamen Ziel das Wissen über Krankheitsmechanismen voranzutreiben und so neue Diagnoseverfahren, innovative Therapieansätze und effiziente Tools für die personalisierte Medizin zu entwickeln. Das Institut ist der erste Anbieter von Informationen zur



öffentlichen Gesundheit in Luxemburg, ein verlässlicher Kooperationspartner für lokale und internationale Projekte sowie ein attraktiver Ausbildungsplatz für Nachwuchsforscher.

Über das Department of Infection and Immunity

LIHs „Department of Infection and Immunity“ ist eine Grundlagen und klinisch-anwendungsorientierte Forschungseinrichtung, die sich zum Ziel gesetzt hat, die komplexen Mechanismen infektiöser und entzündlicher Erkrankungsprozesse zu verstehen um innovative Konzepte zur Krankheitsdiagnose, Prävention und Therapie zu erstellen. Innerhalb eines interdisziplinären Forschungsumfeld, konzentriert sich das „Department of Infection and Immunity“ auf experimentelle Forschung, hingehend zu klinischen Anwendungen und Technologieentwicklung, um dringende medizinische Probleme in den Bereichen Entzündung (wie Allergie, Asthma, Autoimmunität), Krebs und Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis, Masern, Röteln) anzugehen.

Wissenschaftlicher Ansprechpartner:

Prof Dirk Brenner
Leiter der Arbeitsgruppe „Experimental & Molecular Immunology“
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health
E-mail: dirk.brenner@lih.lu

Pressekontakt:

Arnaud D'Agostini
Head of Marketing and Communication
Luxembourg Institute of Health
Tel: +352 26970-524
E-mail: arnaud.dagostini@lih.lu

Juliette Pertuy
Deputy Head of Marketing and Communication
Luxembourg Institute of Health
Tel: +352 26970-893
E-mail: juliette.pertuy@lih.lu