

Immunsystem

Angeborene Immunabwehr: Mit Peptiden gegen Pilze und Bakterien

Ein Teil der menschlichen Immunabwehr erfolgt über Peptide. Bei Morbus Crohn ist dieses Abwehrsystem im Dünndarm gestört und die sogenannten Defensine werden nicht gebildet, beziehungsweise nicht aktiviert. Professor Jan Wehkamp vom Universitätsklinikum Tübingen erforscht mit seiner Arbeitsgruppe, wie man diese Erkenntnis für eine Therapie von Morbus Crohn, aber auch anderen Erkrankungen, nutzen kann.



Professor Jan Wehkamp hat seit 2014 in Tübingen eine W3-Heisenberg-Professur für Angeborene Immunität in Entzündung und Infektion inne.
© Universitätsklinikum Tübingen

Wenn man sich in unserer Umwelt umsieht, so ist es überraschend, dass, obwohl jeden Tag zahlreiche mikrobielle Krankheitserreger auf den Menschen einströmen, es nicht sofort zu einer Erkrankung kommt. Doch der Mensch ist durch sein Immunsystem geschützt. Das Immunsystem setzt sich aus verschiedenen Mechanismen zusammen. So agieren sowohl Abwehrzellen als auch Proteine als Immunsystem, um Viren und Bakterien unschädlich zu machen. Unterstützt wird das Immunsystem zudem durch die äußeren Schutzsysteme, zu denen die Haut und Schleimhäute, wie etwa die Darmschleimhaut, gezählt werden.

Doch wie gelingt es, dass zum Beispiel die Haut nicht fortwährend unter einer Pilzinfektion leidet oder der Darm entzündet ist? Mit dieser Frage befassen sich die Wissenschaftler um Prof. Dr. Jan Wehkamp, der seit dem Jahr 2014 am Universitätsklinikum Tübingen eine W3-Heisenberg-Professur für Angeborene Immunität in Entzündung und Infektion der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) inne hat. Für Aufregung in der Wissenschaftsgemeinschaft sorgte Wehkamp bereits 1998, als er gemeinsam mit Prof. Dr. Eduard Stange postulierte, dass Morbus Crohn keine Autoimmunerkrankung sei, sondern darauf beruhe, dass die Zellen der Darmschleimhaut keine Abwehrstoffe bilden. Morbus Crohn ist wie auch Colitis ulcerosa eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Die Crohn-Krankheit betrifft den gesamten Verdauungstrakt, hauptsächlich aber den Dünndarm, während bei Colitis ulcerosa nur der Dickdarm von der Entzündung betroffen ist. Nach anfänglicher Ungläubigkeit unter Medizinern konnten auch andere Arbeitsgruppen die Theorie zunehmend bestätigen.

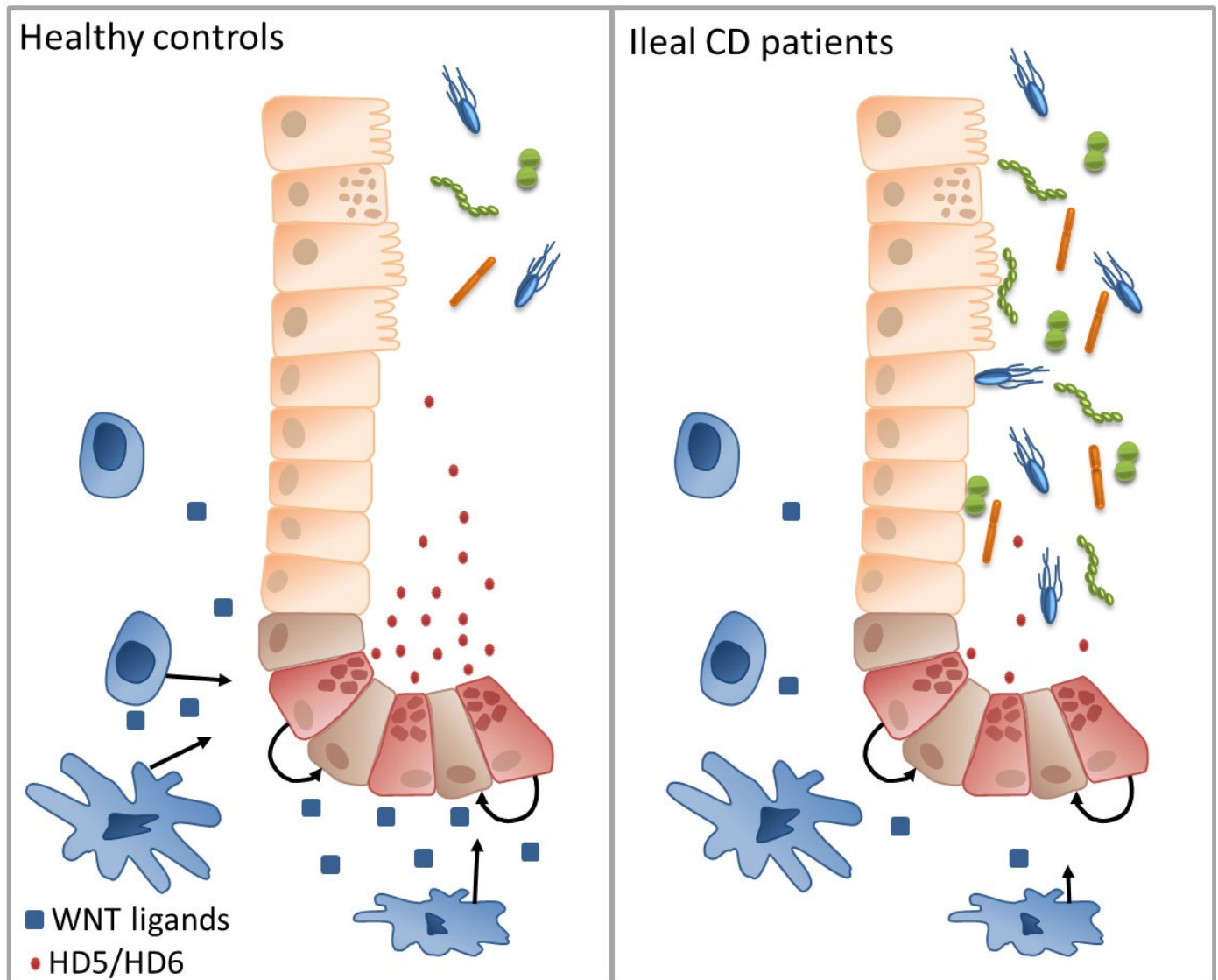
Defensine sind antibakterielle Peptide

Die Darmschleimhaut schützt den Darm vor Eindringlingen. Bei Morbus-Crohn-Patienten scheint diese Barrierefunktion der Darmschleimhaut jedoch nicht zu funktionieren und infolgedessen kommt es zu Entzündungen. Eine wichtige Aufgabe bei der Abwehr übernehmen die sogenannten Defensine. Diese Peptide werden durch die Paneth-Zellen, Drüsenzellen im Epithel des Dünndarms, gebildet und dienen der Abwehr von mikrobiellen Erregern im Körper. Sie kommen sowohl bei Tieren, zum Beispiel Säugetieren und Insekten, als auch bei Pflanzen vor. Es handelt sich also um eine hoch konservierte Form der Immunabwehr. Im Jahr 2011 machte der damals noch am Stuttgarter Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie tätige Wehkamp mit seiner Arbeitsgruppe einen weiteren großen Schritt, um dieses System der körpereigenen Immunabwehr zu verstehen. Denn es gelang den Wissenschaftlern, am Beispiel des humanen Beta-Defensin-1 zu zeigen, dass diese Peptide zunächst aktiviert werden müssen. „Wir haben in dem Nature-Paper 2011 gezeigt, dass es ein wirklich interessantes antibakterielles Peptid gibt, das im Reagenzglas eigentlich keine Funktion hatte. Dann haben wir die Umgebung verändert, also zum Beispiel Sauerstoff entzogen, und festgestellt, dass dieses Defensin auf einmal hoch aktiv gegen Pilze und Bakterien wird“, erklärt Wehkamp. Dabei werden die Peptide mittels posttranslationaler Modifikation nach ihrer Synthese (Translation) mit Hilfe von Enzymen noch verändert. „Das war damals wirklich spektakulär, denn es war die Erstbeschreibung, dass in der Natur durch die Veränderung der Umgebung die Abwehr gegen Bakterien und Pilze gesteuert wird“, so der Mediziner.

Abwehr muss aktiviert werden

Die Wissenschaftler konnten zudem zeigen, dass das Peptid, um voll aktiv zu sein, in reduzierter Form vorliegen muss. Die Defensine werden durch sogenannte Oxidoreduktasen (Enzyme Thioredoxin und Glutaredoxin) in die reduzierte aktive Form überführt. Dank dieser Strukturveränderung können die Peptide nun effektiv gegen die Mikroorganismen vorgehen. „Wir haben später zeigen können, dass diese Oxidoreduktasen bei Morbus Crohn oder auch Colitis ulcerosa teilweise vermindert exprimiert werden und dadurch posttranslational ein Defekt indirekt vorliegt“, erklärt Wehkamp. „Wir glauben, dass dies ein weiterer wichtiger Faktor bei entzündlichen Darmerkrankungen sein könnte, wenn die posttranslationale Aktivierung wichtiger Abwehrmoleküle nicht richtig funktioniert“. Damit war klar, dass es bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen neben den verschiedenen Defekten der Paneth-Zelle und ihrer Defensine noch zahlreiche weitere Störungen in dem System der Bakterienabwehr gibt, die jeweils zu komplexen Problemen der Immunbarriere führen. Auch bei Colitis ulcerosa sind diese Mechanismen auf verschiedenen Ebenen gestört.

Ein entscheidender Faktor für neue Therapien



Defensine regulieren die Zusammensetzung der Darmflora (links, gesunder Mensch). Monozyten aus dem Knochenmark (blaue Zellen) setzen Signalstoffe frei (blaue Punkte), die für die Aufrechterhaltung dieser antimikrobiellen Barrierefunktion sorgen. Die Paneth-Zellen (rot) geben daraufhin Defensine ins Darminnere ab (rote Granula). Morbus-Crohn-Patienten (rechte Abbildung) haben eine verminderte Produktion der Paneth-Zell-Defensine. Die Monozyten (blau) der Patienten können die antimikrobielle Funktion nur unzureichend anregen, da sie zu wenig Stammzellendifferenzierungsfaktoren produzieren (blaue Punkte). Abbildung aus PNAS, Courth et al., Crohn's disease-derived monocytes fail to induce Paneth cell defensins. © Universitätsklinikum Tübingen

Um der Frage nachzugehen, wie sich die Produktion der Defensine in den Paneth-Zellen regulieren lässt, führte Wehkamps Team weitere Experimente durch. Die Wissenschaftler konnten nachweisen, dass die vom Knochenmark abstammenden Monozyten in der Lage sind, die Bildung der antibakteriellen Peptide zu regulieren. Denn die Monozyten bilden sogenannte Stammzell-Differenzierungsmarker (Wnt-Faktoren), die die Bildung der Defensine anregen. „Es gibt also einen Crosstalk zwischen den Monozyten über die Wnt-Faktoren und den Paneth-Zellen“, erklärt Wehkamp. „Dadurch wird die Mukosa-Barriere am Laufen gehalten.“ In den Versuchen wurde gezeigt, dass Monozyten von gesunden Spendern auf Gewebeschnitten von Crohn-Patienten eine Defensinproduktion herbeiführen konnten, während Monozyten von erkrankten Crohn-Patienten auf gesunden Darmbiopsien keine Produktion aktivieren konnten. „Damit liegt ein neu entschlüsselter Defekt bei Crohn in den Monozyten. Und zwar produzieren diese zu wenig Wnt-Faktoren und deswegen haben Crohn-Patienten ein gestörtes antibakterielles Abwehrsystem“, erklärt Wehkamp. „Hierbei handelt es sich um einen weiteren Faktor bei der Krankheit, aber es ist ein sehr entscheidendes Puzzlestück.“

Natürlich werden durch solche Erkenntnisse neue Therapiekonzepte für Morbus Crohn möglich. „Wir glauben, dass gesunde Monozyten die Crohn-Krankheit heilen oder verbessern könnten“, so Wehkamp. „Eine Knochenmarkstransplantation wird natürlich niemals eine breite Therapie werden. Hierbei handelt es sich um eine Anwendung eher für sehr schwer erkrankte Menschen.“ Zurzeit werden die Patienten in der Tübinger Spezialambulanz für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen noch nach bekannten Methoden behandelt. Aber mittelfristig geht Wehkamp davon aus, dass es eine Defensin-Therapie geben wird.

Prinzip der Immunabwehr

Mit diesen Erkenntnissen ist ein wichtiger Schritt in der Therapie der entzündlichen Darmerkrankungen getan. Doch den Wissenschaftler interessiert nicht nur diese spezielle Situation. Wehkamp will das Prinzip der angeborenen Immunabwehr verstehen. „Als wir 2011 das Natur-Paper zur Aktivierung des Beta-Defensin-1 veröffentlichten, glaubten wir, dass dies ein allgemeines biologisches Prinzip ist, aber wir wussten das natürlich noch nicht“, erklärt Wehkamp. Durch eine neue Arbeit aus Kiel und Japan, bei der die Tübinger am Rande unterstützt haben, konnte nun gezeigt werden, dass auch andere Moleküle erst nach Veränderung ihrer Umgebung ihr volles Potenzial in der Abwehrreaktion entfalten.

Wissenschaftler um Professor Jens-Michael Schröder von der Christian-Albrechts-Universität Kiel konnten gemeinsam mit japanischen Arbeitsgruppen und dem Team von Wehkamp nachweisen, dass das sogenannte Psoriasin – ein Peptid, das besonders in der Haut, aber auch in einigen Körperflüssigkeiten vorkommt – erst durch eine Strukturveränderung gegen Pilze aktiv wird. Für die Veröffentlichung zeigten die Tübinger in ihren Laboren, dass Thioredoxin in vitro das Psoriasin reduziert und damit aktiviert. „Wir haben uns riesig gefreut, dass das, was wir 2011 beschrieben haben, wirklich ein Prinzip ist. Aber besonders freuen wir uns, dass es immer neue spannende Aspekte gibt, an die wir anfangs gar nicht gedacht haben“, sagt Wehkamp. Durch die posttranslationale Reduktion hat der Körper laut Wehkamp viel komplexere Möglichkeiten, die Abwehr gegen Pilze, Bakterien und gegebenenfalls auch gegen Viren zu steuern. „Dadurch, dass verschiedene Formen des gleichen Peptids so unterschiedliche Funktionen haben, wird das antimikrobielle Spektrum enorm erweitert“, erklärt Wehkamp. „Das ist phänomenal von der Natur.“

Literatur

Crohn's disease-derived monocytes fail to induce Paneth cell defensins. Courth et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Nov 10;112(45):14000-5. doi: 10.1073/pnas.1510084112

Disulphide-reduced psoriasin is a human apoptosis-inducing broad-spectrum fungicide. Hein et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Oct 20;112(42):13039-44. doi: 10.1073/pnas.1511197112