

Epigenetischer Notfall-Schalter verbessert Infektabwehr

Bei Infekten schaltet das blutbildende System vom Normal- in den Notfallmodus. Dadurch verbessert sich die Abwehrkraft gegen die Erreger. Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen im Deutschen Krebsforschungszentrum fanden nun in Blutstammzellen und Vorläuferzellen der Maus einen epigenetischen Schalter, der den Wechsel von der einen Betriebsart auf die andere auslösen kann.

Läuft im Körper das Notfall-Programm der Blutbildung an, signalisiert das einen Alarmzustand des Immunsystems und dient zwei verschiedenen Zwecken: Im Vergleich zur Blutbildung im „Normalbetrieb“ führt das Notfall-Programm zu erhöhtem Nachschub an Immunzellen, die bei Infektionen oder Entzündungen verbraucht werden. Außerdem versetzt das Notfall-Programm das gesamte Immunsystem in eine Art Voraktivierung, die dabei hilft, Infektionen schneller zu beseitigen.

Kennzeichnend für das Notfall-Programm sind zum Beispiel eine gesteigerte Teilungsrate der Blutstammzellen und eine Verschiebung des Gleichgewichts der reifen weißen Blutkörperchen zugunsten der myeloischen Zellen (Makrophagen und Granulozyten). Normalerweise wird das Notfall-Programm durch typische molekulare Bestandteile von Krankheitserregern ausgelöst oder durch entzündungsfördernde Botenstoffe wie bestimmte Interferone.

Was aber geschieht dabei in den Blutstammzellen und Vorläuferzellen? Gibt es einen zelleigenen Schalter, der in Blutstammzellen das Notfallprogramm anwirft? Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Nikolaus Dietlein und Hans-Reimer Rodewald vom Deutschen Krebsforschungszentrum hatten eine bestimmte epigenetische Modifikation, abgekürzt H2Bub1, im Visier. Sie ist daran beteiligt, Gene anzuschalten, die in Folge einer Virusinfektion durch Interferon aktiviert werden und die wichtig für die Infektabwehr sind. Die Modifikation, die an den Verpackungsproteinen der DNA, den Histonen, ansetzt, wird durch das Enzym USP22 wieder entfernt.

Könnten H2Bub1 und USP22 der gesuchte Schalter sein, der in der Blutstammzelle das Notfall-Programm auslöst? Das untersuchten die Forscher um Rodewald an Mäusen, in deren Blutstammzellen USP22 genetisch ausgeschaltet war. In diesen Tieren, so beobachteten die Forscher, lief das Notfall-Programm der Blutbildung mit all seinen Schlüsselmerkmalen ab, ohne dass eine Infektion oder erhöhte Interferon-Spiegel nachweisbar waren.

Die genetisch modifizierten Tiere konnten eine Infektion mit dem Bakterium *Listeria monocytogenes* besser abwehren als normale Artgenossen. Außerdem waren wichtige Fresszellen in ihrem Blut, die neutrophilen Granulozyten, erfolgreicher beim Verschlingen von Bakterien.

Erwartungsgemäß wies das Erbgut in den Blutzellen der genveränderten Tiere auch deutlich mehr der epigenetischen H2Bub1-Modifikationen auf. „Der erhöhte H2Bub1-Spiegel scheint der Alarmknopf zu sein, der das Immunsystem in Bereitschaft versetzt. Damit wird insbesondere die angeborene Immunabwehr, die besonders wichtig beim Erstkontakt mit einem Erreger ist, in erhöhte Abwehrbereitschaft versetzt“, sagt Nikolaus Dietlein, der Erstautor der aktuellen Publikation. USP22, das die Modifikation H2Bub1 wieder entfernt, beendet den Alarm in normalen Tieren wieder.

H2Bub1 und USP22 kommen auch in menschlichen Zellen vor und erfüllen dort nach bisherigem Forschungsstand vergleichbare Funktionen wie in der Maus. Hans-Reimer Rodewald sagt: „Bei Mäusen konnten wir hier zeigen, dass eine epigenetische Modifikation die Infektabwehr verbessert. Wie sich der Verlust von USP22 auf menschliche Blutstammzellen und Vorläuferzellen auswirkt, ist jedoch bislang unbekannt und sollte nun untersucht werden. Eine medikamentöse Hemmung von USP22 könnte möglicherweise einmal dabei helfen, die Immunabwehr gegen Krankheitserreger zu verbessern. Das ist bislang allerdings noch Zukunftsmusik und muss in weiteren Untersuchungen geprüft werden.“

Publikation:

Nikolaus Dietlein, Xi Wang, Jonas Metz, Olivier Disson, Fuwei Shang, Celine Beyersdörffer, Esther Rodríguez Correa, Daniel B. Lipka, Yvonne Begus-Nahrmann, Robyn Laura Kosinsky, Steven A. Johnsen, Marc Lecuit, Thomas Höfer, Hans-Reimer Rodewald: Usp22 is an intracellular regulator of systemic emergency hematopoiesis. *Science Immunology* 2022, DOI: 10.1126/sciimmunol.abq2061

Pressemitteilung

09.12.2022

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- ▶ Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ),
Heidelberg