Körpereigenes Molekül schützt vor lebensbedrohlichen Komplikationen nach Stammzelltransplantation

Die akute Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (engl. Graft-versus-host disease; GvHD) ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei der Behandlung von Leukämien mit allogener Stammzelltransplantation, also der Transplantation von Zellen einer anderen Person. Die GvHD entsteht dadurch, dass die transplantierten Immunzellen übermäßig aktiv sind und gesundes Gewebe der Patient*innen schädigen. Forschende der Universitätsklinik Freiburg und des Exzellenzclusters CIBSS der Universität Freiburg haben herausgefunden, dass ein körpereigenes Molekül diese fehlgeleitete Immunreaktion abmildern kann.

Für viele Leukämiepatient*innen ist das Erhalten einer Knochenmark- oder Blutstammzellspende überlebensnotwendig. In fast der Hälfte der Fälle kommt es dabei aber zu Komplikationen: Die transplantierten Immunzellen, insbesondere T-Zellen, greifen dann nicht nur die Krebszellen an, sondern auch gesundes Gewebe. Das führt zu schweren Entzündungsreaktionen, vor allem von Haut und Darm. Auch mit medikamentöser Prophylaxe und Behandlung verläuft die akute GvHD in vielen Fällen tödlich.

Bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Darms, wie etwa der ulzerativen Colitis, geben Epithelzellen des Darms vermehrt das Molekül Humanes beta-Defensin 2 (hBD-2) ab. Dieses Defensin wirkt antimikrobiell und verhindert so das Eindringen von Erregern. Neuere Studien deuten außerdem darauf hin, dass das Molekül ein hemmendes Signal für Immunzellen ist. Ein Team um Juniorprofessorin Dr. **Natalie Köhler**, Forscherin an der Universitätsklinik Freiburg und dem Exzellenzcluster CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies der Universität Freiburg, hat nun untersucht, welchen Einfluss hBD-2 auf die entzündlichen Vorgänge bei der akuten GvHD hat. Sie fanden heraus, dass die Gabe von hBD-2 den Verlauf und die Sterblichkeit von Mäusen mit akuter GVHD deutlich verbesserte. Die vielversprechenden Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift *Science Translational Medicine* erschienen.

Niedrige hBD-2 Level bei Patient*innen mit akuter GvHD

Die Forschenden verglichen zunächst die Mengen von hBD-2 im Darmgewebe von Patient*innen mit akuter GvHD mit denen von Patient*innen mit ulzerativer Colitis sowie gesunden Proband*innen. „Obwohl bei beiden Erkrankungen entzündliche Vorgänge im Darm stattfinden, war hBD-2 nur bei Colitis, aber nicht bei akuter GvHD erhöht“, schildert Köhler die Beobachtungen aus Genexpressionsanalysen und mikroskopischen Untersuchungen.

Geringere T-Zell-Aktivität und weniger Immunzellen im Darm bei Behandlung mit hBD-2

Die Forschenden testeten daraufhin, ob die Verabreichung von hBD-2 einen Effekt auf den Verlauf von akuter GvHD in Mäusen hat. Tatsächlich war die allogene T-Zell-Antwort im Darm geringer, wenn die Mäuse hBD-2 erhielten. Ein Effekt, den die Forschenden darauf zurückführen konnten, dass das Molekül die Signalwege beeinflusst, die die Aktivierung ruhender T-Zellen auslösen. Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass die Gabe von hBD-2 die Zusammensetzung der Bakterienflora im Darm der Mäuse veränderte und dazu führte, dass weniger sogenannte Neutrophile Immunzellen in das Darmgewebe einwanderten und dort zur Entzündungsreaktion beitrugen. „Unsere Studie zeigt also, dass die prophylaktische Behandlung mit hBD-2 die Signale der T-Zell-Antwort hemmt und das intestinale Mikrobiom beeinflusst.“, fasst Köhler die Ergebnisse zusammen. „Dadurch wird die akute GvHD abgemildert. Gleichzeitig bleibt die Wirkung der T-Zellen gegen die Leukämiezellen erhalten.“ Das macht hBD-2 zu einem interessanten Kandidaten für weitere Untersuchungen und klinische Studien als Prophylaxe bei allogener Stammzelltransplantation, so die Forschenden.

Über den Exzellenzcluster CIBSS

Der Exzellenzcluster CIBSS – Centre for Integrative Biological Signalling Studies – hat das Ziel, ein umfassendes

Verständnis von biologischen Signalvorgängen über Skalen hinweg zu gewinnen – von den Wechselwirkungen einzelner Moleküle und Zellen bis hin zu den Prozessen in Organen und ganzen Organismen. Mit dem gewonnenen Wissen lassen sich Signale gezielt kontrollieren und dies wiederum ermöglicht den Forschenden nicht nur Erkenntnisse in der Forschung, sondern auch Innovationen in der Medizin und den Pflanzenwissenschaften.

Publikation:

Tamina Rückert, Geoffroy Andrieux, Melanie Boerries, Kathrin Hanke-Müller, Nadine M. Woessner, Stephanie Doetsch, Christoph Schell, Konrad Aumann, Julia Kolter, Annette Schmitt-Graeff, Marcel Schiff, Lukas M. Braun, Eileen Haring, Sandra Kissel, Benjamin A. Siranosian, Ami S. Bhatt, Peter Nordkild, Jan Wehkamp, Benjamin A. H. Jensen, Susana Minguet, Justus Duyster, Robert Zeiser, Natalie Köhler (2022). Human β-defensin 2 ameliorates acute GVHD by limiting ileal neutrophil infiltration and restraining T cell receptor signaling. In: Science Translational Medicine. DOI: 10.1126/scitranslmed.abp96

Pressemitteilung

18.01.2023
Quelle: Universität Freiburg

Weitere Informationen

- Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- CIBSS Centre for Integrative Biological Signalling Studies