



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Ludwig Boltzmann Institute
Rare and Undiagnosed Diseases

Ce-M-M-
Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences

MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

Pressemitteilung

Wenn Immunzellen nicht bei Sinnen sind: Ein Schlüsselregulator des Aktin-Zytoskeletts stellt die Signalwahrnehmung sicher und verhindert Autoimmunität

(Wien, 09.07.2020). Eine der wichtigsten und beeindruckendsten Eigenschaften des menschlichen Immunsystems ist seine Fähigkeit, zuverlässig zwischen Selbst und Nicht-Selbst zu unterscheiden. Eindringende Krankheitserreger und infizierte oder bösartige Zellen müssen eliminiert werden, während gesunde Zellen geschützt werden müssen. Bis heute sind viele Aspekte dieser fein abgestimmten Regulation ungeklärt. Eine neue Studie hat nun einen grundlegenden und bisher unbekanntem Regulator dieses Prozesses entdeckt. Eine vererbte Mutation, die sich auf den WAVE-Regulationskomplex auswirkt, hat gezeigt, dass das Molekül HEM1 - ein Protein, das für die dynamische Architektur des so genannten Aktin-Zytoskeletts verantwortlich ist - für die richtige Erkennung von Immunzellen entscheidend ist und bei Patienten mit HEM1-Defizienz zu schwerer Autoimmunität führt. Diese Entdeckung weist auf einen neuen Mechanismus hin, der der Autoimmunität beim Menschen zugrunde liegt, und stellt ein potenzielles Ziel für die Entwicklung von Therapien sowohl für Autoimmunerkrankungen als auch für Krebs dar. Die Arbeit wurde im renommierten wissenschaftlichen Journal *Science Immunology* veröffentlicht.

Unter der Leitung von Kaan Boztug, Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung (CCRI), identifizierten WissenschaftlerInnen des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD), des CeMM Forschungszentrums für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und des St. Anna Kinderspitals gemeinsam mit KooperationspartnerInnen aus Teheran, Braunschweig und vom Institute of Science and Technology (IST) Austria diesen neuartigen Krankheitsmechanismus.

Ausgangspunkt der Studie waren zwei Schwestern, die sich den KlinikerInnen von früher Kindheit an mit rezidivierendem Fieber, Infektionen und schwerer Autoimmunität präsentierten - im Wesentlichen eine Krankheit unbekanntem Ursprungs. "Mit Hilfe von Exom-Sequenzierung identifizierten wir eine bisher beim Menschen noch nie beschriebene homozygote Mutation im HEM1-Gen, die mit einem Funktionsverlust des dort kodierten Proteins einhergeht. Unser Ziel war daher zu verstehen, wie der Verlust von HEM1 die Erkrankung verursachen kann", erklärt Samaneh Zoghi, Co-Erstautorin der Studie. "Bis jetzt war die genaue Funktion von HEM1 bei der Entwicklung von Immunzellen unbekannt. Wir setzten moderne Technologien ein, darunter die so genannte Single Cell-RNA-Sequenzierung, um zu verstehen, wie der Verlust von HEM1 die Entwicklung von B-Lymphozyten - und damit die Autoimmunität - schwerwiegend stört", fügt Elisabeth Salzer, Co-Erstautorin der Studie, hinzu. Die ForscherInnen fanden heraus, dass das Fehlen des funktionellen HEM1-Proteins den WAVE-Regulationskomplex destabilisiert und damit während ihrer Entwicklung das Zellschicksal in Richtung Überleben autoreaktiver B-Lymphozyten verschiebt. Diese Entdeckung ist ein großer Schritt vorwärts im Verständnis, wie es zum Verlust des Gleichgewichts im Immunsystem und der Autoimmunität kommen kann. "Normalerweise produzieren Immunzellen laufend mehrere flexible Zellausläufer, um die Umgebung abzutasten. Dieser Prozess ist vom Aktin-Zytoskelett abhängig. Hier konnten wir zeigen, wie die abnorme Zellform die Signalintensität der B-Zellen so beeinflusst, dass die normale Funktion des Immunsystems aufgehoben wird und eine Reaktion gegen den eigenen Körper erfolgt, was schwere Krankheiten verursachen kann. Dies ist ein beeindruckendes Beispiel dafür, wie uns solche 'Experimente der Natur' grundlegende biologische Prinzipien beibringen können", erklärt Seniorautor Kaan Boztug.

Die Diagnose und Behandlung von angeborenen Defekten des Immunsystems bleibt bis heute eine Herausforderung. Durch die Untersuchung eines bisher unbekanntem angeborenen Immundefekts deckten die ForscherInnen HEM1 als einen Schlüsselregulator der Signalstärke der B-Lymphozyten auf, der für die Zellentwicklung und -homöostase entscheidend ist. Angesichts des engen Zusammenspiels zwischen normaler Immunsystemfunktion, Immundysregulation und Krebs-Prädisposition werden die ForscherInnen nun HEM1 und verwandte Proteine als potenzielle Angriffspunkte sowohl gegen Autoimmunität als auch Krebs weiter erforschen.



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Ludwig Boltzmann Institute
Rare and Undiagnosed Diseases

Ce-M-M-
Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences



Publikation:

“The cytoskeletal regulator HEM1 governs B cell development and prevents autoimmunity”

Elisabeth Salzer*, Samaneh Zoghi*, Máté G. Kiss†, Frieda Kage†, Christina Rashkova†, Stephanie Stahnke†, Matthias Haimelt, René Platzer, Michael Caldera, Rico Chandra Ardy, Birgit Hoeger, Jana Block, David Medgyesi, Celine Sin, Sepideh Shahkarami, Renate Kain, Vahid Ziaee, Peter Hammerl, Christoph Bock, Jörg Menche, Loïc Dupré, Johannes B. Huppa, Michael Sixt, Alexis Lomakin, Klemens Rottner, Christoph J. Binder, Theresia E. B. Stradal, Nima Rezaei, and Kaan Boztug§; published in “Science. Immunology 5, eabc3979 (2020), 10 July 2020. doi:.

(*These authors contributed equally to this work, †these authors contributed equally to this work, §Corresponding author)

Förderung:

Die Studie wurde durch den Europäischen Forschungsrat (ERC, Consolidator Grant 820074 “iDysChart”), den österreichischen Wissenschaftsfonds FWF (FWF I2250-B28), die österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (Wissenschaftspreis), die Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG und eine interne Förderung der Helmholtz Gesellschaft gefördert.

Über die St. Anna Kinderkrebsforschung

Die St. Anna Kinderkrebsforschung (St. Anna Children's Cancer Research Institute, CCRI) ist eine internationale und interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die das Ziel verfolgt, durch innovative Forschung sowie diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und weltweit zu verbessern. Dabei wird der Schwerpunkt auf die spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen gelegt, um den jungen Patientinnen und Patienten die bestmöglichen und innovativsten Therapien zur Verfügung stellen zu können. Die Forschungsschwerpunkte der St. Anna Kinderkrebsforschung liegen auf den Gebieten der Tumorgenomik und -epigenomik, der Immunologie, der Molekularbiologie, der Zellbiologie, der Bioinformatik und der klinischen Forschung, um neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärztinnen und Ärzte in Einklang zu bringen und so unser übergeordnetes Ziel zu erreichen, das Wohlergehen der Patientinnen und Patienten nachhaltig zu verbessern. Die St. Anna Kinderkrebsforschung arbeitet in enger Partnerschaft mit dem St. Anna Kinderspital.

Weitere Informationen: www.kinderkrebsforschung.at, <https://science.ccri.at>

Über das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases

Das Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases (LBI-RUD) wurde von der Ludwig Boltzmann Gesellschaft im April 2016 in Zusammenarbeit mit dem CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, der Medizinischen Universität Wien und der St. Anna Kinderkrebsforschung gegründet. Die drei Partnerinstitutionen stellen gemeinsam mit dem CeRUD die wichtigsten Kooperationspartner des LBI-RUD dar, dessen Forschungsschwerpunkt auf der Entschlüsselung von seltenen Erkrankungen des Immunsystems, der Blutbildung, und des Nervensystems liegt – diese Arbeiten bilden nicht nur die Basis für die Entwicklung von personalisierten Therapieansätzen für die unmittelbar Betroffenen, sondern liefern darüber hinaus einzigartige und neue Einblicke in die Humanbiologie. Das Ziel des LBI-RUD ist es, unter Einbeziehung der Expertise seiner Partnerorganisationen ein koordiniertes Forschungsprogramm zu etablieren, das neben den wissenschaftlichen auch gesellschaftliche, ethische und ökonomische Gesichtspunkte seltener Erkrankungen einbezieht und berücksichtigt.

Weitere Informationen: www.rarediseases.at

Über das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien.

Weitere Informationen: www.cemm.at

Über die Medizinische Universität Wien



St. Anna Kinderkrebsforschung
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



Ludwig Boltzmann Institute
Rare and Undiagnosed Diseases

Ce-M-M-
Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 27 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.

Weitere Informationen: www.meduniwien.ac.at

Bildrechte: St. Anna Kinderkrebsforschung

Grafik Beschreibung: Die Kommunikation zwischen Immunzellen ist für eine ordnungsgemäße Funktion unerlässlich. Salzer, Zoghi et al. beschreiben nun einen neuartigen angeborenen Immundefekt, bei dem die Zell-Zell-Kommunikation nicht richtig funktioniert. Aufgrund von fehlendem HEM1, das für das sogenannte Aktin-Zytoskelett wichtig ist, nehmen die Zellen eine abnormale Form an: Sie sind stachelig und können aufgrund der Fehllokalisierung von Rezeptoren nicht effizient mit anderen Zellen kommunizieren. Die Abbildung zeigt, dass eine HEM1-defiziente Zelle (rechte Seite) im Gegensatz zu einer gesunden Zelle (linke Seite) Stacheln aufweist, die infolge eines defekten verzweigten Aktins (Hintergrund) gebildet werden, und die Signalübertragung erschweren.

Bild v.l.n.r.: Dr. Samaneh Zoghi, Assoc. Prof. Dr. Kaan Boztug, Dr. Elisabeth Salzer,

Rückfragehinweis St. Anna Kinderkrebsforschung

Lisa Huto

St. Anna Kinderkrebsforschung / ST. ANNA CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE

1090 Wien, Zimmermannplatz 10

Telefon: +43 1 40470-4006

E-Mail: lisa.huto@kinderkrebsforschung.at