

PRESSEMITTEILUNG

Zur sofortigen Freigabe

Luxemburg, 17. Januar 2022

Ewig jung: eine neue genetische Bremse für ein alterndes Immunsystem

Ein Gen der Parkinson-Krankheit entpuppt sich als Schlüssel zur Veränderung von Krankheiten im Zusammenhang mit der Immunalterung

In einer Welt mit einer immer älter werdenden Weltbevölkerung könnten wir alle eine gute Nachricht gebrauchen, wenn es um die altersbedingte Gesundheit geht. Die neuesten Ergebnisse einer Studie unter der Leitung von Dr. Feng Hefeng vom Luxembourg Institute of Health (LIH), Immune Systems Biology Group, kommen also zum richtigen Zeitpunkt. Sie zeigen überraschende altershemmende Auswirkungen auf das Immunsystem, die aus einem Gendefekt resultieren, der normalerweise die Parkinson-Krankheit verursacht.

Das komplexe Netzwerk von Zellen und Proteinen, aus dem unser Immunsystem besteht, ist dafür verantwortlich, den Körper gegen Infektionen von außen zu verteidigen, einschließlich Bakterien, Toxine und (wenn uns die Pandemie etwas gelehrt hat) Viren. Wenn unser Körper altert, nimmt die Wirksamkeit des Immunsystems im Rahmen eines Prozesses, der als Immunalterung bezeichnet wird, ab, wodurch wir anfälliger für viele Krankheiten wie Krebs und Infektionskrankheiten werden. Dies stellt eine zunehmende Belastung für die medizinische Grundversorgung dar, so dass ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Ursachen und mögliche Präventionsmaßnahmen zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Im Rahmen der Studie untersuchte das Team von Dr. Hefeng ein bestimmtes Protein (DJ-1, auch bekannt unter der Bezeichnung PARK7), dessen Mangel bei der früh einsetzenden genetisch bedingten Parkinson-Krankheit zur Neurodegeneration führt. Auf der Grundlage früherer Beobachtungen des Teams wurde die Hypothese aufgestellt, dass DJ-1 auch eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Immunalterung spielen könnte, was es zu einem interessanten potenziellen Ziel im Kampf gegen viele altersbedingte Krankheiten macht.

Um die Arbeit in vollem Umfang übertragbar zu machen, begannen die Forscher ihre Arbeit mit Patienten, bei denen die Funktion von DJ-1 gestört war. Sie verglichen Merkmale der Immunalterung zwischen einem Patienten mit früh einsetzender Parkinson-Krankheit (dem "Index-Patienten") und den beiden gesunden Geschwistern des gleichen Geschlechts und vergleichbaren Alters. Prof. Rejko Krüger, Director of Transversal Translational Medicine am LIH, der die Neurodegeneration bei dieser DJ-1-vermittelten Form der Parkinson-



Krankheit erforscht, erklärt, dass "diese Daten uns zu der Annahme ermutigten, dass die bei dem Index-Patienten beobachtete verringerte Immunalterung durch den DJ-1-Mangel verursacht wurde" und nicht durch andere Faktoren.

Während die Humanstudie einen starken Hinweis auf die wichtige Rolle von DJ-1 bei der Regulierung der Immunalterung lieferte, wurden die Ergebnisse durch eine Studie an Mäusen mit einem gezielten Schwerpunkt auf seine spezifische Wirkung weiter gefestigt. In diesem Fall wurden Wildtyp-Mäuse während des gesamten Alterungsprozesses mit ansonsten identischen Mäusen verglichen, die gentechnisch so verändert worden waren, dass die Bildung von DJ-1 vollständig unterdrückt wurde. Ab 45 Wochen, was einem mittleren Alter für Mäuse entspricht, zeigten die DJ-1-defizienten Mäuse im Vergleich zu gleichaltrigen Wildtyp-Mäusen deutlich geringere Anzeichen von Immunalterung. Darüber hinaus wiesen eine Reihe von weiteren Daten auf die Mechanismen hin, durch die eine Verringerung von DJ-1 ab einem jungen Alter dazu beitragen könnte, das Immunsystem für die Zukunft jung zu halten.

"Unsere Ergebnisse zeigen einen unerwarteten kausalen Zusammenhang zwischen dem Mangel an einem Schlüsselgen der Parkinson-Krankheit (PARK7/DJ-1) und einem reduzierten Immunalterungsprozess in den T-Zell-Kompartimenten", erklärten die Hauptautoren Dr. Ni Zeng und Dr. Christophe Capelle vom Department of Infection and Immunity des Luxembourg Institute of Health. Der Direktor der Abteilung, Prof. Markus Ollert, hob die Bedeutung der Ergebnisse hervor: "Die Übereinstimmung der Daten sowohl beim Menschen als auch bei Mäusen mit DJ-1-Mangel verspricht eine hochwirksame und neue Strategie zur Beeinflussung oder Modulation der Immunalterung bei verschiedenen komplexen Krankheiten und Infektionskrankheiten".

Einerseits führt ein DJ-1-Mangel zum Absterben von Nervenzellen und damit zum frühen Auftreten der Parkinson-Krankheit. Andererseits zeigen die Autoren aber auch, dass ein DJ-1-Mangel zu einem jugendlicheren Immunsystem führt, das sich positiv auf unseren Körper auswirken könnte, z. B. durch eine bessere Abwehr von Infektionen. Daher könnte DJ-1 der entscheidende Yin-Yang-Punkt sein, der die natürliche Alterung und die Alterung des Immunsystems ausgleicht. Der nächste Schritt bei der Bekämpfung altersbedingter Krankheiten ist die weitere Erforschung und das Verständnis der verschiedenen komplexen Mechanismen, die dem Prozess der Immunalterung zugrunde liegen, und ihrer Beziehungen zu DJ-1. Es besteht jedoch kein Zweifel, dass dies einen wichtigen Schritt nach vorn auf diesem Gebiet darstellt und eine Grundlage bildet, auf der das LIH und andere Forschungsteams nun aufbauen können. Zusammenfassend sagt Dr. Hefeng:

"Unsere Arbeit ebnet den Weg für den Aufbau einer regulatorischen Verbindung zwischen Immunmetabolismus und Immunalterung in den T-Zell-Kompartimenten des Immunsystems über DJ-1. Sie bietet auch ein einzigartiges Tiermodell mit reduzierten Phänotypen der Immunalterung, das es den Forschern ermöglicht, die potenzielle Rolle eines relativ jungen Immunsystems bei immun- und alterungsbedingten Krankheiten zu untersuchen. Das Verständnis der detaillierten molekularen Mechanismen, durch die DJ-1 die Immunalterung reguliert, erfordert jedoch noch weitere Untersuchungen".

Die Studie wurde am 17. Januar 2022 in der Fachzeitschrift EMBO Reports, die zur renommierten EMBO Press gehört, unter dem vollständigen Titel "DJ-1 depletion prevents immunoeating in T-cell compartments" veröffentlicht (DOI: 10.15252/embr.202153302).

Finanzierung und Kooperationen

Diese Studie wurde durch Fördermittel des Fonds National de Recherche de Luxembourg (FNR) im Rahmen des CORE-Programms (CORE/14/BM/8231540/GeDES), des bilateralen FNR AFR-RIKEN-Programms 653 (TregBAR, 11228353, F. Q. H. und M.O.) und des PRIDE-Programms (PRIDE/11012546/NEXTIMMUNE und PRIDE/10907093/CRITICS) unterstützt. Ni Zeng und Christophe Capelle wurden durch das PhD-

Stipendienprogramm über PHD-2015-1/9989160 bzw. PRIDE/2015/10907093 unterstützt. Die Arbeit von Rejko Krüger wurde durch Forschungszuschüsse des Fonds National de Recherche de Luxembourg (FNR) im Rahmen des PEARL Excellence Grant for Research und des National Centre for Excellence in Research on Parkinson's Disease (NCER-PD) unterstützt. Die Arbeit wurde auch teilweise durch eine interne Finanzierung des LIH und des LCSB durch das luxemburgische Ministerium für Hochschulwesen und Forschung (MESR) unterstützt.

Sie wurde in enger Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Partnern durchgeführt, darunter die Universität Luxemburg (UL), das Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), die Japanese Agency for Medical Research and Development, das Odense University Hospital der Southern Denmark University (SDU) und das Universitätsklinikum Essen (UHE).

Über das Luxembourg Institute of Health: Research dedicated to life

Das Luxembourg Institute of Health (LIH) ist ein öffentliches biomedizinisches Forschungsinstitut, das sich auf Präzisionsmedizin ausrichtet, mit dem Ziel eine führende Referenz in Europa für die Umsetzung wissenschaftlicher Spitzenleistungen in einen greifbaren Nutzen für Patienten zu werden.

Das LIH stellt den Patienten in den Mittelpunkt seiner Aktivitäten. Angetrieben von der gemeinschaftlichen Verpflichtung gegenüber der Gesellschaft, sollen Wissen und Technologien, die aus der Forschung an patienteneigenen Daten stammen, genutzt werden, um einen direkten Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung zu haben. Seine engagierten Teams aus multidisziplinären Forschern streben nach Exzellenz und generieren relevantes Wissen im Zusammenhang mit immunbezogenen Krankheiten und Krebs.

Das Institut setzt auf Kooperation, zukunftsweisende Technologien und Prozessinnovationen als einzigartige Möglichkeiten zur Verbesserung der Anwendung von Diagnostika und Therapeutika mit dem langfristigen Ziel, Krankheiten vorzubeugen.

Wissenschaftlicher Ansprechpartner

Dr Feng Q. Hefeng
Immune Systems Biology Group
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health
E-mail: Feng.he@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
Web: www.lih.lu