

## Immunsystem kann durch gezielte Manipulation des Zellstoffwechsels reguliert werden

(Wien, 21-08-2017) Im Rahmen einer schweren bakteriellen Infektionserkrankung, zum Beispiel ausgelöst durch Listerien, kann das Immunsystem bei dem Versuch, diese Infektion zu bekämpfen, derart aktiviert werden, dass die daraus resultierende Entzündungsreaktion und deren Folgen rasch zum Tod führen. WissenschaftlerInnen der Medizinischen Universität Wien und den Max F. Perutz Laboratories von MedUni Wien und Universität Wien unter der Leitung von Gerhard Zlabinger vom Institut für Immunologie konnten nun im Tiermodell nachweisen, dass eine derart überschießende Reaktion des Immunsystems durch eine gezielte Manipulation des Zucker-Stoffwechsels so reguliert werden kann, dass eine Immunantwort mit effizienter Elimination der Erreger ohne schädigende Nebenreaktionen resultiert.

Das wird erreicht, indem man eine spezielle Zuckerverbindung während der Infektion zur Anwendung bringt, die sogenannte 2-Deoxy-D-Glukose (2-DG). Dieses Zuckermolekül unterscheidet sich von Glukose durch das Fehlen einer Hydroxylgruppe, bestehend aus einem Wasserstoff- und einem Sauerstoffatom. Durch die Gabe von 2-DG, welches eine Hemmung der Glykolyse bewirkt, erfolgt eine gesteigerte Ausschüttung von Interleukin 12 (IL-12), einem pro-inflammatorischen Zytokin, während die Produktion von Interleukin 10, einem anti-entzündlich wirkenden Zytokin, gehemmt wird.

Eine der wichtigsten Funktionen von IL-12 ist das Auslösen einer zur zellulären Immunabwehr gehörenden speziellen T-Zellen-Immunantwort, die insbesondere Abwehrmechanismen ankurbelt, die der Elimination von intrazellulären Erregern (wie beispielsweise Listerien) dienen.

„Durch die Gabe von 2-DG ändert sich offensichtlich die Art der Immunantwort und somit auch die Intensität der Entzündungsvorgänge“, erklärt Gerhard Zlabinger, Immunologe von der MedUni Wien. „Die Entzündung wird derart moduliert, dass das Immunsystem wieder in der Lage ist, das Geschehen selbst zu beherrschen, ohne dass es zu einem letalen Ausgang der Infektion kommt. Wir drücken damit sozusagen die Reset-Taste und verhindern dadurch überschießende Entzündungsreaktionen.“

Der zugrundeliegende Mechanismus ist noch nicht bekannt. Eine Rolle dürfte dabei laut Johannes Kovarik, dem Erstautor der Studie, auch die Ausprägung von IL-12 spielen, das von zwei verschiedenen Ketten (p35 bzw. p40) gebildet werden kann. Nach Gabe von 2-DG wird nur p40 hoch reguliert, während kein p35 produziert wird. Dieses modifizierte Zytokinprofil (es kommt gleichzeitig auch zu einer Steigerung der IL-23 Expression) könnte in weiterer

Folge eine geänderte Rekrutierung von Immunzellen bedingen und somit die Ausprägung der Immunreaktion entscheidend beeinflussen.

„Unsere Studie ist ein hervorragendes Beispiel für die Bedeutung des Immunmetabolismus, das heißt der veränderten Verstoffwechslung von essenziellen Nährstoffen durch aktivierte Zellen des Immunsystems“, erklärt MFPL-Gruppenleiter Thomas Decker. „Wir waren zutiefst erstaunt darüber, in welchem Maße Mäuse durch die Inhibition des Glukosestoffwechsels gegen bakterielle Infektionen resistent wurden. Die metabolische Umsteuerung resultiert in einem push-pull Effekt: Erhöhte Ausschüttung aktivierender bei gleichzeitiger Hemmung immunsuppressiver Mediatoren“.

Eine Manipulation des Zuckerstoffwechsels und die damit einhergehende Regulierung des Immunsystems könnten in Zukunft bei speziellen Infektions- und auch Autoimmunerkrankungen neue Behandlungsoptionen eröffnen. Dazu sind natürlich noch weitere Forschungsarbeiten – am Institut für Immunologie der MedUni Wien wurden dazu bereits einige Projekte initiiert – notwendig.

#### **Service: PLOS ONE**

„Fasting metabolism modulates the interleukin-12/interleukin-10 cytokine axis.“

J.J. Kovarik, E. Kernbauer, M.A. Hölzl, J. Hofer, G.A. Gualdoni, K.G. Schmetterer, F. Miftari, Y. Sobanov, A. Meshcheryakova, D. Mechtcheriakova, N. Witzeneder, G. Greiner, A. Ohradanova-Repic, P. Waidhofer-Söllner, M.D. Säemann, T. Decker, G.J. Zlabinger.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180900>.

#### **Rückfragen bitte an:**

Mag. Johannes Angerer  
**Medizinische Universität Wien**  
**Leiter Kommunikation und**  
**Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160 11 501  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

Mag. Thorsten Medwedeff  
**Medizinische Universität Wien**  
**Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160-11505  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

#### **Max F. Perutz Laboratories (MFPL)**

Die Max F. Perutz Laboratories (MFPL) sind ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungszentrum der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien am Vienna Biocenter, einem der größten Life Sciences Cluster in Österreich. An den MFPL sind rund 500 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen in durchschnittlich 60 Forschungsgruppen mit Grundlagenforschung und Lehre im Bereich der Molekularbiologie beschäftigt.

### **Medizinische Universität Wien – Kurzprofil**

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 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.