



SFB: Stoffwechselforschung

Sieben Teams untersuchen an vier österreichischen Universitäten die Stoffwechselprozesse in Immunzellen.

Fresszellen im Immunsystem unter der Lupe

Es ist auch ohne Corona eine bedeutsame Frage: Welche Stoffwechselprozesse spielen sich in unseren Immunzellen ab? Und lassen sich daraus Erkenntnisse gewinnen, um Krankheiten zu bekämpfen? Damit beschäftigen sich insgesamt sieben Teams an der MedUni Wien, Vetmeduni Wien, Med Uni Graz sowie Uni Graz. Österreichs Wissenschaftsfonds FWF hat dazu den neuen Spezialforschungsbereich (SFB) IMMUNOMETABOLISM eingerichtet. Mit einem Gesamtvolumen von mehr als vier Millionen Euro werden in den kommenden vier Jahren sieben Forschungsgruppen gefördert, die sich mit der Rolle des Stoffwechsels für die Funktion von Makrophagen – sogenannter Fresszellen im Immunsystem – befassen. SFB-Koordinator ist Thomas Weichhart von der MedUni Wien, Ko-Koordinatorin Martina Schweiger von der Universität Graz.

Zucker im Fokus

„Immunometabolismus“ ist ein relativ junges Forschungsgebiet, das sich der Rolle von metabolischen Prozessen innerhalb von Immunzellen widmet. Zellen haben verschiedenste Stoffwechselwege zur Verfügung, um zum Beispiel Kohlenhydrate zu verarbeiten, um daraus Energie zu gewinnen. So kann Glukose von Zellen entweder vergärt oder veratmet werden. Neuartige Erkenntnisse zeigen nun, dass die Aktivierung bestimmter Stoffwechselwege direkt die Immunfunktion kontrolliert. Immunzellen, die bei einer bakteriellen Infektion akut aktiviert werden, um die Eindringlinge abzutöten, setzen etwa mehr auf die Vergärung von Zucker. Zellen, die danach den Gewebsschaden reparieren, der durch die Infektion entstanden ist, veratmen den Zucker. Warum das so ist, ist bisher unklar.

Man ist, was man isst

Die bisherigen Erkenntnisse wurden vor allem in der Zellkulturschale beschrieben. Das metabolische Milieu in der Zellkultur unterscheidet sich jedoch gravierend von den Bedingungen in unserem Körper und ist auch in den einzelnen Organen unterschiedlich. Zum Beispiel ist die Konzentration von Glukose in der Lunge zehnmal niedriger als im Blut, Darm und Fettgewebe weisen hingegen ein sehr fettsäurereiches Milieu auf. Wie diese unterschiedlichen Metabolite die Immunfunktion von Makrophagen beeinflussen und wie diese dann die Integrität des jeweiligen Organs sicherstellen, ist komplett ungeklärt. Es wird vermutet, dass die Verfügbarkeit von Nährstoffen in den Geweben die Immunfunktionen direkt steuert – nach der Devise: „Man ist, was man isst“. Darüber hinaus wird angenommen, dass eine Fehlfunktion in diesen

Stoffwechselprozessen, die Grundlage von vielen Erkrankungen des Menschen darstellt. Die pharmakologische Beeinflussung dieser fehlgeleitenden Stoffwechselforgänge in den Immunzellen wird daher auch als neuer therapeutischer Ansatz bei vielen chronischen Erkrankungen angesehen.

Fresszellen

Die Wissenschaftler*innen des Konsortiums wollen nun mit verschiedensten experimentellen Ansätzen genau diese offenen Fragen an bestimmten Immunzellen, den Makrophagen, beantworten. Makrophagen sind evolutionär gesehen die ältesten Immunzellen, welche schon in den ursprünglichsten multizellulären Organismen vorkommen. Sie spielen eine essenzielle Rolle in der Aufrechterhaltung der Gewebeintegrität durch das Phagozytieren („Fressen“) von alten kranken Gewebszellen oder von pathogenen Mikroorganismen und Viren. Dadurch haben sie gelernt, mit vielen Stoffwechselprodukten, die aus den gefressenen Zellen kommen, umzugehen, und stellen somit ein ideales Ziel dar, um die Rolle des Immunmetabolismus im Gewebe zu untersuchen.

Sieben auf einen Streich

In diesem SFB-Gemeinschaftsprojekt werden die sieben ExpertInnen aus Graz und Wien gemeinsam die Rolle von Makrophagen und deren Stoffwechsel für die Aufrechterhaltung der Gewebefunktion erforschen. Vier dieser Forschungsgruppen (Gerda Egger, Arvand Haschemi, Gernot Schabbauer, Thomas Weichhart) sind an der MedUni Wien angesiedelt. Elena Pohl arbeitet an der Vetmeduni Wien. Aus Graz nehmen Martina Schweiger (Uni Graz) und Christine Moissl-Eichinger (Med Uni Graz) teil. Gemeinsam wird das multidisziplinäre Team bestehend aus Expert*innen auf den Gebieten Metabolismus, Immunologie, Biochemie, Epigenetik, Biophysik, und des Mikrobioms die metabolischen Funktionen von Makrophagen speziell im Darm und im Fettgewebe untersuchen. In Tiermodellen, innovativen 3D-Organoidkulturen, aber auch in PatientInnen werden Erkrankungen des Menschen in diesen Geweben untersucht, um neue therapeutische Ansatzpunkte für entzündliche Darmerkrankungen, Krebs, Kachexie, Adipositas oder Diabetes zu finden.

Expertise der zwei Grazer Universitäten

Christine Moissl-Eichinger, Universitätsprofessorin für Interaktive Mikrobiomforschung an der Medizinischen Universität Graz, und Martina Schweiger, Forscherin am Institut für Molekulare Biowissenschaften der Universität Graz, arbeiten daran, die Bedeutung der Makrophagen – sogenannter Fresszellen im Immunsystem – in der Aufrechterhaltung der Gewebeintegrität sowie in der Entstehung entzündlicher Erkrankungen zu verstehen. Damit hängt unter anderem die Kachexie, also mit Krebs einhergehender massiver Verlust von Körpergewicht, zusammen. Die Funktionsweise der Makrophagen ist von der Zusammensetzung ihrer Umgebung im Organ, in dem sie sich befinden, abhängig. Ändert sich ihre Umgebung durch Krankheit oder Gewebeschäden, erkennen die Makrophagen die veränderten chemischen Verbindungen (Metabolite) und werden aktiv, um die Gewebshomöostase – also das metabolische Gleichgewicht im Gewebe – wiederherzustellen.

Metaboliten-Cocktail

Die Teams rund um die beiden Forscherinnen wollen nun herausfinden, welche Verbindungen im Fettgewebe und im Darm für die Aktivierung der Makrophagen im gesunden und kranken Organismus verantwortlich sind. Weiters wollen Martina Schweiger und Christine Moissl-Eichinger untersuchen, welche Rolle das Darmmikrobiom in der Zusammenstellung des Metaboliten-Cocktails für den Darm und für das Fettgewebe spielt. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf nicht nur auf den Bakterien, sondern auch auf den Archaeen (das sind Bakterien) und Pilzen, die ebenfalls wichtige chemische Signalstoffe bilden. Sind diese Mechanismen geklärt, könnte man die Makrophagenfunktion verändern und damit eine Erkrankung bekämpfen.

Textnachweis: MedUni Wien, Jakob Sonnleithner & Uni Graz, Andreas Schweiger



Thursday, 03. December 2020