



## Pressemeldung

# Genmutation im Immunsystem: Anti-Diabetes-Medikamente lassen Immunzellen wieder effektiver arbeiten

(Wien, 31.8.2023) T-Zellen sind ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems - sie bekämpfen fremde Strukturen wie Bakterien und Viren oder krebsbedingte Veränderungen in Zellen. Für diese Abwehrreaktion brauchen sie Energie. Wissenschaftler:innen unter Führung der St. Anna Kinderkrebsforschung und der Marmara Universität Istanbul konnten jetzt erstmals zeigen, dass ein angeborener Defekt im Gen für den Transkriptionsfaktor NFATC1 zu einem Immundefekt mit einer Störung des Stoffwechsel in T Lymphozyten führt. Sie konnten in der Zellkultur auch zeigen, dass diese metabolische Störung der Immunzellen durch die Gabe etablierter Anti-Diabetes-Medikamente verbessert wird. Die Studie wurde nun in der renommierten Fachzeitschrift *Blood* veröffentlicht.

Immunmetabolismus ist ein zentrales Thema der Forschung. Welche Nährstoffe aufgenommen und wie sie verarbeitet werden, wird nicht nur von der Zelle, sondern auch von ihrer Funktion bestimmt. T-Zellen müssen Glukose (Zucker) verarbeiten können, um ihre Arbeit zu verrichten, die für den Menschen lebenswichtige Reaktion auf Krankheitserreger oder Krebszellen. Ist dieser Stoffwechsel gestört, dann können sie diese Leistung nur ungenügend erbringen. Wissenschaftler:innen unter der Leitung der St. Anna Kinderkrebsforschung und der Marmara Universität Istanbul konnten jetzt erstmals zeigen, dass eine in drei betroffenen Patient:innen angeborene Mutation des für die Aktivierung der T-Zellen wichtigen Transkriptionsfaktors NFATC1 einen bislang nicht bekannten Immundefekt verursachen: die Patient:innen leiden unter wiederkehrenden Infektionen und Entzündungen.

Die Erstautorin der nun im Fachjournal *Blood* veröffentlichten Studie, DDr. Sevgi Köstel Bal, eine Postdoktorandin an der St. Anna Kinderkrebsforschung in der Gruppe von Dr. Kaan Boztug, spricht von einer seltenen Erkrankung, die aber ein Modell für den Immunmetabolismus und bewusste Eingriffe in diesen sein kann. Man habe sehr deutlich gesehen, dass eine T-Zelle Energie braucht, sagt sie. Wenn Glukose aber nicht verarbeitet werden könne, dann wird der menschliche Körper krank. Man kann sich das in Form eines Autos vorstellen, das nicht optimal fährt, weil der Treibstoff nicht richtig verarbeitet werden kann. Durch die Gabe eines seit Jahrzehnten bekannten Anti-Diabetes-Medikaments wie Metformin oder Rosiglitazon „griffen die Immunzellen in der Zellkultur verstärkt auf Fette als Energiequelle zurück“, sagt Sevgi Köstel Bal. „Wir haben also die Immunzellen umtrainiert.“

### Die Zellen auf Fett trainiert

Die Medikamente werden für gewöhnlich bei Typ-2-Diabetes verabreicht, um die Aufnahme von Insulin zur Umwandlung von Kohlenhydraten in Energie zu erleichtern. „Wir glauben, dass in dem Feld des Immunmetabolismus ein riesiges Potenzial auch für die Behandlung solcher Defekte liegt. In unserer Studie konnten wir nicht nur einen neuen Immundefekt entdecken, sondern vor allem auch zeigen, dass die Funktion der Immunzellen der Patient:innen wieder verbessert werden konnten - durch eine Normalisierung des Stoffwechsel in den Immunzellen, obwohl es sich um einen angeborenen Immundefekt handelt.“, sagt Kaan Boztug, Letztautor der Studie, Wissenschaftlicher Direktor an der St. Anna Kinderkrebsforschung, Professor an der Medizinischen Universität Wien und Adjunct Principal Investigator am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW).



Ob die Mutation von NFATC1 wie viele andere angeborene Gendefekte des Immunsystems das Krebsrisiko beim Menschen erhöht, müsse noch endgültig geklärt werden, sagt Boztug. Auch die Frage, ob der Defekt eine Autoimmunreaktion, also die Zerstörung körpereigener Zellen durch den menschlichen Körper, verursachen kann, ist noch nicht beantwortet. Im Mausmodell wurde diese Reaktion jedenfalls nachgewiesen. Es sind also noch Forschungen notwendig, um den Gendefekt von NFATC1 und seine Auswirkungen in weiteren Details zu verstehen. Diese Ansicht vertritt auch Safa Baris von der Marmara Universität, Co-Letztautor der Studie, Professor für pädiatrische Allergie und Immunologie. Er leitete die Rekrutierung der Patient:innen.

In Zukunft könnten die Ergebnisse der *Blood*-Studie jedenfalls zu personalisierten Therapien führen, die gezielt auf die molekularen Ursachen von Immunkrankheiten abzielen – mit Hilfe von Immunmodulierung. Die bewusste Beeinflussung des Immunsystems durch Medikamente die Feinabstimmung, ohne eine Überreaktion oder eine Unterdrückung zu verursachen, wäre ein bedeutender Fortschritt bei der Behandlung seltener Erkrankungen wie dieser, sagt Boztug.

## Publikation

### Biallelic NFATC1 mutations cause an inborn error of immunity with impaired CD8+ T-cell function and perturbed glycolysis

Köstel Bal S, Giuliani S, Block J, Repiscak P, Hafemeister C, Shahin T, Nurhan K, Ransmayr B, Miao Y, Van de Wetering C, Frohne A, Jimenez Heredia R, Schuster M, Zoghi S, Hertlein V, Thian M, Bykov A, Babayeva R, Bilgic Eltan S, Karakoc-Aydiner E, Shaw LE, Chowdhury I, Varjosalo M, Argüello RJ, Farlik M, Ozen A, Serfling E, Loïc Dupré L, Bock C, Halbritter F, Hannich JT, Castanon I, Kraakman MJ, Baris S#, Boztug K#

#, contributed equally to this work

Blood, August 31, 2023

## Funding

Diese Studie wurde unterstützt durch: European Research Council Consolidator Grant iDysChart (ERC grant agreement number: 820074). S.B. wurde vom The Scientific and Technological Research Council of Turkey (318S202) unterstützt. C.H. und F.H. vom Alex's Lemonade Stand Foundation for Childhood Cancer (20-17258). M.J.K. vom FWF Lise Meitner Postdoctoral Fellowship (M2013). J.B. vom DOC Fellowship der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) (25590). C.v.d.W. erhielt ein Postdoctoral Fellowship der PT Engelhorn Foundation. B.R. ein PhD fellowship der FFG (879254).

## Über Kaan Boztug

Dr. Kaan Boztug ist Wissenschaftlicher Direktor der St. Anna Kinderkrebsforschung, Oberarzt in der Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Bereichsleiter Immunologie am St. Anna Kinderspital und Professor im Fachbereich Kinderheilkunde und Entzündungsforschung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Wien. Der international anerkannte Experte für seltene Erkrankungen der Blutbildung und des Immunsystems ist zweifacher ERC-Grant-Preisträger (ERC Starting und Consolidator Grant) und wurde für seine wissenschaftliche Tätigkeit mit zahlreichen Preisen ausgezeichnet. Unter seiner Federführung konnten wissenschaftliche Arbeiten in Top-Journalen wie dem *New England Journal of Medicine*, *Blood*, *Nature Immunology*, oder *Nature Genetics* veröffentlicht werden. Kaan Boztugs Forschungsgruppe konzentriert sich auf angeborene Knochenmarksversagenssyndrome und Immundefekte sowie vererbte Veranlagung zu Tumoren im Kindesalter und zielt darauf ab grundlegende Mechanismen der Immunüberwachung zu verstehen, die für die pädiatrische Onkologie sowie Immuntherapie-Ansätze relevant sind. Nach einem Medizinstudium in Düsseldorf und Freiburg sowie London mit anschließender Promotion am Scripps Research Institute in La Jolla, USA, absolvierte Kaan Boztug seine klinische Ausbildung und Postdoktorandenzeit an der Medizinischen Hochschule Hannover. Seit 2011 ist der Arzt und Forscher an der Medizinischen Universität Wien an der Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde tätig sowie als Adjunct Principal Investigator am CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der



St. Anna Kinderkrebsforschung  
CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE



MEDIZINISCHE  
UNIVERSITÄT WIEN

CeMM  
SCIENCE IS OUR MEDICINE

Wissenschaften. Darüber hinaus ist Kaan Boztug auch Direktor des CeRUD Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases an der MedUni Wien und war Direktor des Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases.

### **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 diagnostische, prognostische und therapeutische Strategien für die Behandlung von an Krebs erkrankten Kindern und Jugendlichen weiterzuentwickeln und zu verbessern. Unter Einbeziehung der spezifischen Besonderheiten kindlicher Tumorerkrankungen arbeiten engagierte Forschungsgruppen auf den Gebieten Tumorgenomik und -epigenomik, Immunologie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Bioinformatik und klinische Forschung gemeinsam daran, neueste wissenschaftlich-experimentelle Erkenntnisse mit den klinischen Bedürfnissen der Ärzt:innen in Einklang zu bringen und das Wohlergehen der jungen Patient:innen nachhaltig zu verbessern. [www.ccri.at](http://www.ccri.at)  
[www.kinderkrebsforschung.at](http://www.kinderkrebsforschung.at)

### **Über die 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 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum. Weitere Informationen: [www.meduniwien.ac.at](http://www.meduniwien.ac.at)

### **Über das CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW)**

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, seltene Erkrankungen sowie zelluläre Alterungsprozesse. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. [www.cemmm.at](http://www.cemmm.at)

### **Rückfragehinweis:**

---

#### **Peter Illetschko**

Science Communication Manager

St. Anna Kinderkrebsforschung /

St. Anna Children's Cancer Research Institute - CCRI

1090 Wien, Zimmermannplatz 10

P: +43 664 5477295

E: [peter.illetschko@ccri.at](mailto:peter.illetschko@ccri.at)