

Pressemitteilung

**Von Astrid Bergmeister
CECAD PR & Marketing**

Kölner Wissenschaftler entdecken neuen molekularen Mechanismus des Immunsystems zur Abwehr schwerer bakterieller Infektionen.

Immunreaktionen können Erregern den Weg bereiten um weitere Immunzellen zu eliminieren, ein neu entdeckter Signalweg verhindert dies.

Köln, 19. Oktober 2012. Der Wissenschaftler Nirmal Robinson am Exzellenzcluster CECAD für Alternsforschung, an der Universität zu Köln, erforscht das Immunsystem. Neue Erkenntnisse zeigen, dass ein Pathogen, das einen Wirt befällt, eine schnelle aber unspezifische angeborene Immunreaktion auslöst, die es dem Wirt ermöglicht, den Erreger zu bekämpfen. Diese angeborene Immunreaktion wird von angeborenen Immunzellen wie z.B. den Makrophagen produziert. Diese Zellen sind von Natur aus darauf programmiert, eindringende Erreger durch Erregerabwehr, genannt Phagozytose, zu eliminieren. Allerdings haben Erreger erfolgreich Mechanismen entwickelt, dieser angeborenen Immunreaktion des Wirts zu entkommen. Dies geschieht durch eine Wechselwirkung mit der Immunzellmaschinerie.

Typ I Interferone: Freund oder Feind?

Typ I Interferone sind Proteine, die als eine Zellreaktion auf Infektionen oder Tumore produziert werden. Sie helfen unserem Immunsystem gegen Erreger zu kämpfen und können Tumore zerstören. Daher sind diese Proteine therapeutisch eingesetzt worden, um Infektionen, Tumore und Autoimmun-Erkrankungen wie Multiple Sklerose zu behandeln. Die aktuelle Studie der CECAD Forschungsgruppe dagegen offenbart, dass diese Proteine auch durch Erreger, die innerhalb der Zellen (intrazellulär) leben, genutzt werden, um Infektionen und Erkrankungen auszulösen. Der Kölner Wissenschaftler Robinson und sein Team konnte einen Signalweg

identifizieren, in dem Typ I Interferone, die nach einer Salmonellen-Infektion mit *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (*S. Typhimurium*) durch die Erreger produziert wurden, die Aktivierung und die Interaktion zwischen Rezeptor-Interaktions-Protein 1 und 3 (RIP1 und RIP3) auslösen. Dieser Proteinkomplex löst in Makrophagen, wichtigen Zellen, die unseren Körper vor eindringenden Krankheitserregern schützen, einen Zelltod durch Entzündung aus, genannt Nekroptose.

S. Typhimurium sind Bakterien, die bei Menschen eine Magen-Darm-Entzündung mit Durchfall, begleitet von Fieber und Oberbauchkrämpfen auslösen. Im sog. Modellorganismus wie der Maus verursachen sie eine tödliche Typhus-ähnliche Erkrankung. Dieser Erreger ist einer der häufigsten Gründe für eine Infektion durch Lebensmittel. Für Menschen mit einem durch z.B. Alterung oder Schwangerschaft beeinträchtigten Immunsystem kann eine Salmonelleninfektion mit *S. Typhimurium* tödlich sein. Die Schwere dieser Erkrankung ist auf sehr verstärkte Entzündung zurückzuführen.

In der Erforschung ihres Ziels, die Weiterleitung der Entzündung zu ergründen, stellten die Wissenschaftler fest, dass Typ I Interferone als Reaktion auf die *S. Typhimurium*-Infektion produziert werden, aber dass die Bakterien den nachfolgenden Interferon-Signalweg modifizieren, um Makrophagen, die für die Erregerabwehr zuständig sind, zu eliminieren.

Die Studie basiert auf einem Maus-Modell, dem der Rezeptor fehlt, an den Typ I Interferone andocken können (*Ifnar1^{-/-}* mice). In anderen Worten, diese Maus ist in der Lage Typ I Interferone zu produzieren, aber der Effekt der Proteine ist nicht mehr existent. Bei einer Infektion durch *S. Typhimurium* überleben diese Tiere sehr viel länger als nicht-modifizierte Mäuse, sog. Wildtyp-Mäuse. Zudem war die Bakterien-Konzentration im Gewebe der Maus erheblich reduziert.

Die Kölner Forschergruppe um Nirmal Robinson zeigte durch weitere Forschung am angeborenen Immunsystem, dass die Makrophagen der *Ifnar1^{-/-}* Maus resistent gegen Zelltod sind, der durch *S. Typhimurium* ausgelöst wird. Darüber hinaus stellten die Wissenschaftler bei der Übertragung der Makrophagen von der *Ifnar1^{-/-}* Maus in die Wild-Typ-Maus fest, dass die Mäuse, denen die *Ifnar1^{-/-}* Makrophagen übertragen wurde, sehr viel besser in der Lage waren, die Infektion zu kontrollieren als die Vergleichsgruppe mit den Wild-Typ Makrophagen. Diese Ergebnisse bestätigen sowohl die Bedeutung des angeborenen Immunsystems als auch von Makrophagen für die wirksame Bekämpfung von Infektionen.

S. Typhimurium ist bekannt als ein Auslöser von Zelltod in Makrophagen, aber die Mechanismen, die den Zelltod auslösen, waren bislang nicht gut verstanden. Unter Einsatz verschiedener experimenteller Techniken konnte Robinson und sein Team einen neuen Signalweg

entschlüsseln, in dem ein Typ I Interferon in der Lage ist, die Bildung eines Komplexes zwischen den Proteinen RIP1 und RIP3 zu aktivieren. Das erfolgte als Reaktion auf eine *S. Typhimurium* Infektion. Dieser Komplex löst eine Entzündung und den nekrotischen Zelltod aus, genannt Nekroptose. Robinson konnte beweisen, dass der Wirkstoff Necrostatin-1a, der spezifisch die Aktivität des Proteins RIP1 blockiert (und somit die Komplex-Formation zwischen RIP1 und RIP3 verhindert) in der Lage ist, den bakteriell ausgelösten Zelltod signifikant zu verhindern. Eine weitere Erkenntnis ist, dass Makrophagen von Mäusen mit unzureichendem RIP3 Protein ebenfalls vor einem durch *S. Typhimurium* ausgelösten Zelltod geschützt sind. Abschließend sei angeführt, dass Wild-Typ Mäuse mit übertragenen RIP3-Mangel Makrophagen einen erhöhten Schutz gegen eine *S. Typhimurium* Infektion zeigen. Daher kann die Erforschung von Medikamenten zum Schutz vor Nekroptose eine neue therapeutische Alternative zur Behandlung bestimmter Infektionen sein.

Die Kölner Wissenschaftler schlagen ein Modell vor, in dem *S. Typhimurium* die Reaktion des Wirts auf Typ I Interferon ausnutzt, um Makrophagen zu zerstören um das eigene Überleben zu ermöglichen. Es ist anzunehmen, dass eine anhaltende Kontaminierung mit Typ I Interferonen durch eine Infektion oder eine Therapie den Wirt für bakterielle Infektionen prädisponieren kann.

Kontakt für Rückfragen:

Dr. Nirmal Robinson
Exzellenzcluster CECAD an der Universität zu Köln . Tel. +49 221 478 32034
nirmal.robinson@uk-koeln.de
CECAD PR & Marketing
Astrid Bergmeister . Tel. + 49 (0) 221-470-5287
astrid.bergmeister@uk-koeln.de