



Exzellenzcluster CECAD, Universität zu Köln

PRESSEMITTEILUNG

Mechanismus zur Verhinderung von exzessivem Zelltod und Entzündungen entdeckt

Möglicher Ansatzpunkt für neue Therapien bei Haut- und Darmkrankheiten

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Manolis Pasparakis am Exzellenzcluster CECAD an der Universität zu Köln hat neue Erkenntnisse gewonnen zu Prozessen des Zelltods und wie sie Entzündungen hervorrufen oder verhindern können. Dies eröffnet eventuell neue Behandlungsperspektiven für Patienten mit Darm- und Hauterkrankungen, die durch Entzündungen hervorgerufen werden. Die Ergebnisse wurden gestern (17.08.2014) im renommierten Wissenschaftsjournal Nature erstmals publiziert.

Während der gesamten Lebensspanne eines Organismus sterben Zellen in vielen Geweben auf natürliche Weise ab und werden durch neue Zellen ersetzt. Diese zelluläre Erneuerung ist wichtig für die Funktionalität des gesamten Organismus. Hierbei ist ein Fließgleichgewicht (Homöostase) zwischen Zelltod und Neuproduktion wichtig: „Eine erhöhte Zellproduktion, kombiniert mit verringertem Zelltod kann beispielsweise zur Entwicklung eines Tumors führen. Exzessiver Zelltod andererseits kann die Zerstörung von Gewebe verursachen und zur Entstehung verschiedener Erkrankungen beitragen“, so Prof. Dr. Manolis Pasparakis, Arbeitsgruppenleiter am Exzellenzcluster CECAD (Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases) in Köln.

Die sogenannte Apoptose ist der am meisten untersuchte Prozess des programmierten Zelltods. Hierbei ist der kontrollierte Abbau von absterbenden Zellen sichergestellt und

die Zelle stirbt, ohne das Nachbargewebe zu schädigen. Die Nekroptose dagegen ist eine erst kürzlich identifizierte Form des programmierten Zelltods. Sie führt zur Freisetzung von potentiell schädlichen Zellbestandteilen aus den absterbenden Zellen, was Entzündungen hervorrufen kann.

Die neuen Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Pasparakis und seiner Kooperationspartner zeigen einen neu entdeckten Mechanismus auf, der einen übermäßigen Zelltod und die damit verbundene Schädigung von Gewebe und Entzündungen im Darm und der Haut verhindern kann. Pasparakis und sein Team entdeckten, dass das Enzym RIPK1, das normalerweise in allen Zellen vorhanden ist, einen solchen übermäßigen Zelltod in Epithelzellen der Haut und des Darms verhindert.

Fehlte dieses Enzym in den Epithelzellen des Darms, starben diese Zellen durch Apoptose. Der durch Apoptose verursachte Verlust von Darmepithelzellen führte zu Gewebeschäden und zu einem starken Schwund von Darmzotten, die maßgeblich für die Aufnahme von Nährstoffen im Darm verantwortlich sind. Wurde wiederum die Apoptose dieser Darmepithelzellen verhindert, starben die Zellen durch Nekroptose, was eine Darmentzündung auslöste.

Fehlte RIPK1 in den Zellen der äußeren Hautschicht (Keratinocyten), starben sie sowohl durch Apoptose als auch Nekroptose und es entwickelte sich eine schwere entzündliche Hauterkrankung. Überraschenderweise konnte durch Unterbindung der Nekroptose, ausgelöst durch die Entfernung von RIPK3 oder MLKL – zweier Proteine, die für die Einleitung der Nekroptose essentiell sind – eine entzündliche Hauterkrankung vollständig verhindert werden, obwohl Apoptose weiterhin stattfand.

Maßgeblich auslösend für den Tod derjenigen Darm- und Hautepithelzellen, in denen RIPK1 fehlt, ist TNF, ein Zytokin, das an der Entstehung von entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa) sowie von Psoriasis beteiligt ist. „TNF ist bei der Entstehung zahlreicher Erkrankungen der Haut wie des Darms beteiligt – Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa und Psoriasis. Medikamente, die TNF blockieren, werden bereits erfolgreich in der klinischen Therapie eingesetzt. Unsere Erkenntnisse weisen darauf hin, dass das Enzym RIPK1 möglicherweise durch die Regulierung des TNF-induzierten Zelltodes von Epithelzelle die Entstehung von

entzündlichen Erkrankungen im Darm und der Haut beeinflusst. In Zukunft könnte das ein Ansatzpunkt für neue Therapien sein“, erklärt Prof. Pasparakis.

Originalarbeit:

Dannappel M, Vlantis K, Kumari S, Polykratis A, Kim C, Wachsmuth L, Eftychi C, Lin J, Corona T, Hermance N, Zelic M, Kirsch P, Basic M, Bleich A, Kelliher M & Pasparakis M (2014) RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis. Nature, August 17, 2014