

Auf der Suche nach der rechten Balance im Immunsystem

## Von Microarrays und Mäusen

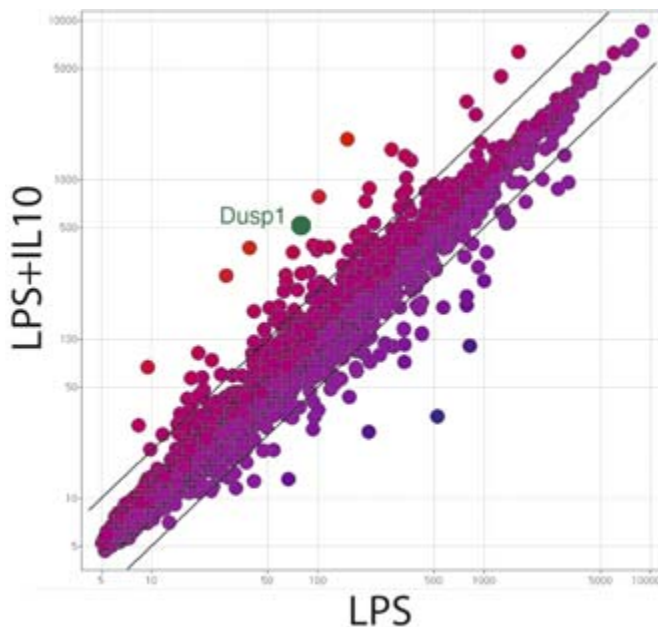
Wie kann das Immunsystem einen effektiven Schutz vor Krankheitserregern aufbauen, ohne dabei selbstzerstörende Kollateralschäden zu verursachen? Am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TUM (Direktor: Prof. Hermann Wagner) untersucht die Arbeitsgruppe von Dr. Roland Lang diese Frage am Beispiel von Makrophagen, Fresszellen des Immunsystems. Dabei wurde vor kurzem eine Phosphatase als wichtige molekulare Bremse einer unkontrollierten Entzündungsreaktion auf mikrobielle Produkte identifiziert.

Normalerweise leben wir friedlich mit einer großen Zahl mikrobieller Nachbarn zusammen, die unsere äußere und innere Körperoberfläche besiedeln. Manchmal überwinden Bakterien, Viren oder Parasiten diese Barriere; dann ist es Aufgabe der in allen Geweben vorhandenen Makrophagen (»große Fresser«), sie zu erkennen und zu beseitigen. Zum Aufspüren infektiöser Gefahr besitzen die Fresszellen »Toll-like«-Rezeptoren, mit denen sie typische mikrobielle Liganden wie das Lipopoly-

saccharid (LPS) aus Bakterien oder virale Nukleinsäuren erkennen (s. TUM Mitteilungen 3-2004, S. 44 f.). Innerhalb von Minuten gelangt das Signal in den Zellkern, wo die für die Abwehr benötigten Gene angeschaltet werden: unter anderem für Botenstoffe wie Chemokine und Zytokine, die weitere Entzündungs- und Immunzellen anlocken. Zum Abtöten der gefressenen Erreger erzeugen die Makrophagen Sauerstoffradikale und Stickoxid. Diese Abwehrreaktionen müssen aber in ihrer Inten-

sität und Dauer begrenzt sein, damit sie nicht auch dem Wirtsorganismus schaden. Die TUM-Arbeitsgruppe will klären, welche Moleküle und Mechanismen die Rückkehr der aktivierten Makrophagen in den Ruhezustand vermitteln und so das angeborene Immunsystem in einer gesunden Balance halten.

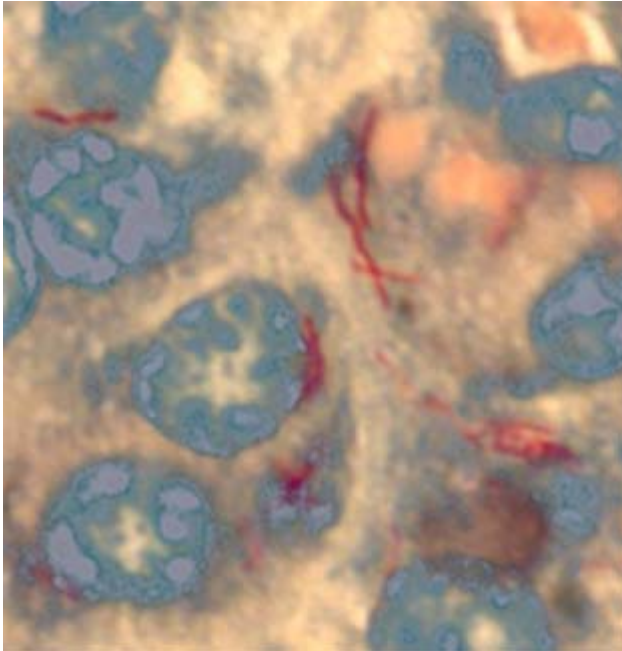
Dabei kommt den Forschern die Microarray-Technologie zu Hilfe: Auf einem einzigen, nur 1.5 cm<sup>2</sup> großen Genchip können sie die Expression fast aller bekannten Gene untersuchen. Mit diesem Netz haben sie nach Genen »gefischt«, die von dem immunsuppressiv wirkenden Zytokin IL-10 in Makrophagen angeschaltet werden. Zum Fang gehört auch die Dual-specificity phosphatase-1 (DUSP1), Mitglied einer Proteinfamilie, die MAPK durch Dephosphorylierung inaktivieren können. MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) gehören auch in Zellen des angeborenen Immunsystems zu den wichtigsten Signalmodulen und werden durch mikrobielle Gefahrensignale aktiviert. DUSP1 war damit als Gegenspieler der Aktivierung ins Spiel gebracht.



DUSP1 wird durch IL-10 angeschaltet. Darstellung der Microarray-Daten im Scatter-Plot: Durch IL-10 verstärkte Gene liegen oberhalb, unterdrückte Gene unterhalb der Diagonalen.

Tatsächlich schwächte die Steigerung der DUSP1-Expression durch IL-10 die Aktivität von MAPK und die Zytokinproduktion ab. Um zu klären, ob DUSP1 ursächlich an der Zügelung von mikrobiell gereizten Makrophagen beteiligt ist, setzten die Forscher in Kooperation mit einer Arbeitsgruppe vom Forschungszentrum Karlsruhe Knockout-Mäuse ein, in denen das DUSP1-Gen ausgeschaltet war. Die kürzlich in einer Fachzeitschrift publizierten Ergebnisse (\*) zeigen eine wichtige Funktion von DUSP1 in der Steuerung der angeborenen Immunreaktion:

\* The Journal of Experimental Medicine, 203: 7-13 (2006)



Überleben von Mykobakterien in Makrophagen. Granulom in der Leber einer infizierten Maus: Die intrazellulär gelegenen Bakterien sind rot angefärbt, die Zellkerne der Makrophagen blau dargestellt.

Makrophagen dieser Mäuse antworten mit einer verstärkten Aktivierung der p38-MAPK und erhöhter Zytokinproduktion. Um die Bedeutung dieser Befunde für die Balance des angeborenen Immunsystems zu klären, wurde der Bakterienbestandteil LPS gegeben und dann die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren im Blut der Mäuse gemessen. Ergebnis: Auf dieses bakterielle Gefahrensignal hin schütten Kontrolltiere vorübergehend Botenstoffe aus und entwickeln grippale Symptome, die nach zwei bis drei Tagen wieder abklingen. War kein DUSP1 vorhanden, stiegen die Zytokinwerte im Blut bis auf das Zwanzigfache. Diese Unfähigkeit, die entzündliche Reaktion wieder abzubremsen, führte bei den DUSP1-Knockout-Mäusen zu einem tödlichen Schock - obwohl nur ein Teil der entzündlichen Botenstoffe unkontrolliert freigesetzt worden war. Dazu gehört auch IL-10, dessen Bremswirkung auf molekularer Ebene zumindest teilweise durch DUSP1 vermittelt scheint. Andere für die Entwicklung eines septischen

Schocks im Tiermodell und beim Menschen wichtige Faktoren werden dagegen offensichtlich nicht durch DUSP1 gehemmt.

Als nächstes wollen die Forscher untersuchen, ob DUSP1 auch bei Infektionen mit Listerien und Mykobakterien eine entscheidende Rolle spielt. Außerdem steht die Frage im Vordergrund, wie DUSP1 die intrazelluläre Signalverschaltung zur Expression von Entzündungsgenen genau beeinflusst. Die Funktion von DUSP1 im Tiermodell und die molekulare Wirkungsweise aufzuklären, ist Voraussetzung, um die Erkenntnisse eventuell medizinisch nutzen zu können.

*Roland Lang*

## Schwebende Raumplastik



Die Übergabe der im Raum schwebenden Plastik im Foyer des Innovationszentrums Therapeutische Medizintechnik (ITEM) GmbH begleiteten Bayerns Wissenschaftsminister Dr. Thomas Goppel, der Künstler Dietrich Förster und Prof. Erich Wintermantel, Ordinarius für Medizintechnik der TUM in Garching (v.l.). Wie ein Kunststoffsegel im Wind, schwebt die Plastik zwischen den beiden Etagen des Innovationszentrums. Hier werden Forschungsprojekte gemeinsam mit der Industrie durchgeführt, um die Forschungsergebnisse schnell verwertbar zu machen.

*Foto: Ulla Baumgart*