

Neuer Signalweg des angeborenen Immunsystems entschlüsselt

Kampf den Pilzen

Pilzinfektionen können unter Umständen tödlich sein, besonders für immungeschwächte Patienten. Um neue Wirkstoffe gegen Pilze zu entwickeln, braucht man mehr Kenntnisse über die Reaktionen des Immunsystems. Einen wichtigen Beitrag hierzu haben Dr. Jürgen Ruland und sein Team von der III. Medizinischen Klinik des TUM-Klinikums rechts der Isar (Prof. Christian Peschel) geleistet: Sie konnten aufklären, wie das angeborene Immunsystem eine Pilzinfektion abwehrt. Die Ergebnisse ihrer Arbeit wurden in der Fachzeitschrift Nature veröffentlicht*.

Zwei Abwehrtruppen schützen den Körper vor fremden Eindringlingen wie Viren, Pilze und Bakterien: das angeborene und das erworbene Immunsystem. Während über das erworbene Immunsystem bereits einiges bekannt ist, weiß man über die Mechanismen des evolutionsgeschichtlichen älteren angeborenen Immunsystems weniger. Es hat sich bereits vor 1,5 Milliarden Jahren entwickelt und greift beispielsweise ein, wenn wir von einer Pilzinfektion heimgesucht werden. Gesunde überstehen eine solche Infektion meist unbeschadet, bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem aber kann sie tödlich verlaufen. Besonders gefährdet sind Tumorpatienten, die eine aggressive Chemotherapie erhalten. Da die Zahl der Pilzinfektionen in den letzten Jahrzehnten auch wegen der Immunschwäche Aids dramatisch angestiegen ist, suchen Mediziner nach neuen Wirkstoffen im Kampf gegen die Pilze.

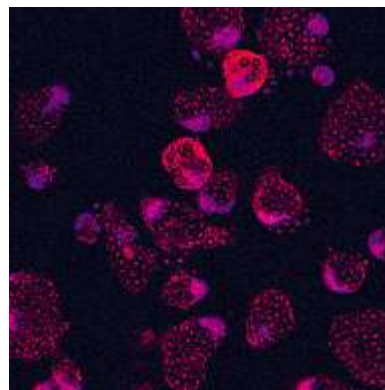
In ihrem von der Deutschen Krebshilfe unterstützten Forschungsprojekt untersuchten Ruland und sein Team an einem Mausmodell, wie die Immunzellen eine Pilzinfektion abwehren. Einen Angriff durch Pilze erkennt die angeborene Immunabwehr unter anderem anhand eines Bestandteils der Zellmembran der

Pilze, des Zymosans. Dafür haben die Immunzellen einen speziellen Rezeptor, den Dectin-1-Rezeptor, der auf das Zymosan-Muster reagiert. Die TUM-Wissenschaftler haben den molekularen Mechanismus identifiziert, über den der Dectin-1-Rezeptor die Immunreaktion auslöst: Als Schlüsselprotein fungiert das Adaptermolekül CARD9, das sich an ein weiteres Molekül ankoppelt, mit diesem einen Komplex bildet und so einen Transkriptionsfaktor reguliert, der schließlich die Immunantwort einleitet. Dieser bisher unbekannte Signalweg agiert unabhängig vom erworbenen Immunsystem. Auf die Idee, sich das Protein CARD9 näher anzuschauen, kamen die TUM-Mediziner, weil sie wussten, dass CARD9 in Patienten mit Lymphknotenkrebs überaktiviert ist.

Das Forscherteam vermutet, dass eventuell auch andere Infektionserreger über den CARD9-Signalweg bekämpft werden können, und dass eine Überaktivierung der Signalkaskade eine Rolle bei der Entstehung bösartiger Immunzelltumoren spielt. »Im Moment versuchen wir noch weitere Details über den CARD9-Sig-

nalweg herauszufinden«, berichtet Jürgen Ruland. »Gelingt uns dies, haben wir die Möglichkeit, gezielt Medikamente zu entwickeln, die Defekte der angeborenen Immunantwort kompensieren und Infektionen verhindern. Darüber hinaus ist es vorstellbar, die Signalkaskade zu blockieren, um das Wachstum von Tumoren zu verhindern.«

red



Das Bild zeigt Dendritische Zellen (BMDCs), die mit dem Hefebestandteil Zymosan stimuliert wurden. Zymosan wird von den Zellen aufgenommen und bewirkt unter anderem die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-kappaB. Rot angefärbt wurde NF-kappaB (RelA), der Zellkern ist blau gefärbt (DAPI). Überlagerung von rot und blau zeigt, dass NF-kappaB vom Zytoplasma in den Zellkern übergetreten ist. Diese Reaktion bleibt in Dendritischen Zellen, denen CARD9 fehlt, aus.

Foto: Andreas Gewies

PD Dr. Jürgen Ruland
III. Medizinische Klinik
Tel.: 089/4140-4112
jruland@lrz.tu-muenchen.de

* Gross, O. et al. »CARD9 controls a non-TLR signalling pathway for innate anti-fungal immunity.« Nature 442, 651-656, 2006