



Pressemitteilung, 18. Dezember 2017

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

 @MPI_Biochem

Tod durch Radikale

Leben oder sterben lassen – kritische Entscheidungsfindungen in Zellen

In gesunden Zellen entstehen bei vielen Prozessen, wie der Zellatmung oder Fettverbrennung geringe Mengen an reaktiven Sauerstoffradikalen, ROS genannt. Während die Zelle mit niedrigen Konzentrationen umgehen kann, führt der übermäßige Anstieg von ROS, zum Beispiel bei einer Virusinfektion, zum Zelltod. Forscher vom Max-Planck-Institut für Biochemie berichten jetzt in *Nature Immunology*, über den neu entdeckten Signalweg der „Oxeiptose“. Dieser misst die ROS-Konzentration und kann dadurch den Zelltod oder das Überleben der Zelle steuern. Da ROS in einer Vielzahl von Erkrankungen gebildet werden, gehen die Forscher davon aus, dass dieser Signalweg bei Krankheiten eine wichtige Rolle spielt.

Leben und Sterben gehört zu den existenziellsten Fragen einer Gesellschaft. Wie das Leben und Sterben in Zellen, der kleinsten Einheit des Lebens geregelt wird, beschäftigt viele Wissenschaftler. Es gibt eine Reihe von gut studierten Signalwegen, welche durch Reize von außer- oder innerhalb der Zelle zum sogenannten programmierten Zelltod führen. Je nach zellulärem Signal, kann es zu einer Immunreaktion kommen oder auch nicht.

Zu bekannten Auslösern des programmierten Zelltodes gehören unter anderem reaktive Sauerstoffradikale (reactive oxygen species, ROS). ROS wird in gesunden und in krankhaft veränderten Zellen gebildet. Hier gilt das Zitat von Paracelsus: „Die Dosis macht das Gift“. Sauerstoffradikale wirken in Zellen nur in hohen Dosen zerstörerisch. Forscher aus der Arbeitsgruppe von Andreas Pichlmair „Angeborene Immunität“ am Max-Planck-Institut für Biochemie zeigen jetzt, dass das Eiweißmolekül KEAP1 die erhöhte Menge an Radikalen erkennen und den kontrollierten Zelltod einleiten kann.





Oxeiptose – Sauerstoffradikale führen zum kontrollierten Zelltod

„Generell war schon bekannt, dass KEAP1 als ROS Sensor fungiert“, erklärt Pichlmair. „Bei niedrigen Konzentrationen von ROS ändert KEAP1 so seine Struktur, dass die Produktion von zelleigene Antioxidantien aktiviert wird. So kann ROS neutralisiert werden“. Durch diesen Mechanismus wird die Menge an intrazellulärem ROS reguliert. „Neu ist, dass KEAP1 bei hohen Mengen an ROS seine Funktion ändert und zu einem Zelltod-Vermittler wird“, so Pichlmair weiter. „Wir konnten Moleküle identifizieren, die in diesem Signalweg wichtig sind“. Wurden Bestandteile aus diesem Signalweg experimentell entfernt, überlebte die Zelle hohe Mengen an ROS. Da es sich hierbei um einen neuen, bisher unbekanntem Signalweg handelt nennen die Wissenschaftler diesen „Oxeiptose“ – Tod hervorgerufen durch Sauerstoffradikale.

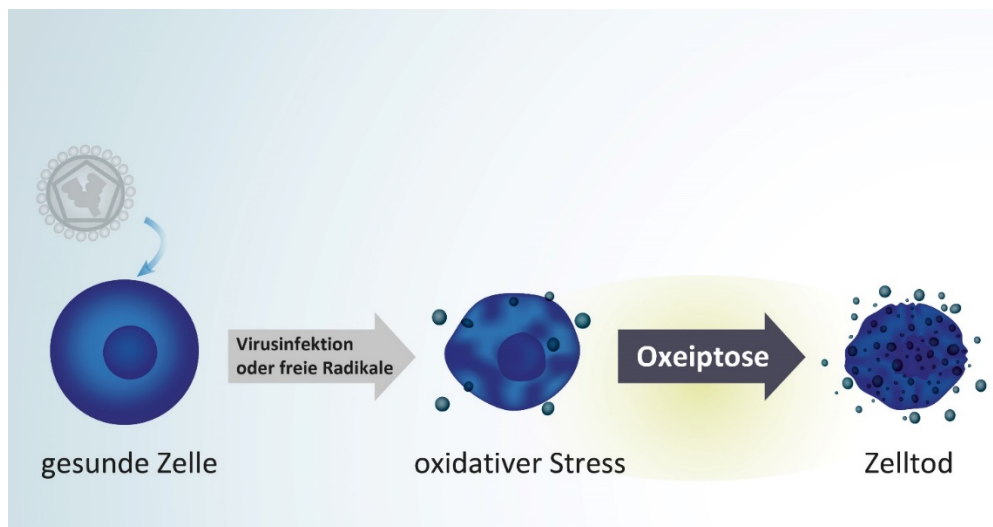
Oxeiptose bei Virusinfektionen

Pichlmair und Kollegen konnten zeigen, dass Oxeiptose auch bei viralen Infektionen aktiviert wird. Wurden Bestandteile des Oxeiptose-Signalsweges ausgeschaltet überlebten Zellen eine Virusinfektion. „Wahrscheinlich hat sich dieser programmierte Zelltod in komplexen Organismen evolutionäre entwickelt, um den Organismus als Ganzes auf Kosten einzelner Zellen zu schützen“, so Pichlmair. Die Bedeutung dieses Zelltodmechanismus wird dadurch unterstrichen, dass evolutionär unterschiedliche Viren entwickelt haben, welche diesen Signalweg aktiv modulieren können.

Wurden Mäuse mit dem Grippevirus Influenza infiziert, zeigten diese Entzündungsprozesse in der Lunge. Wenn in diesen Tieren ein essentieller Teil des Oxeiptose Signalweges fehlte, waren die Entzündungsprozesse hochgradig aggressiver. Bei Oxeiptose handelt es sich demzufolge um einen Zelltod, der entzündungshemmend wirkt. Können Zellen durch krankhafte Veränderungen in kritischen Komponenten diesen Zelltod nicht aktivieren, nimmt ein entzündliches Zelltod-Programm überhand und bewirkt so schwerwiegende Gewebeschäden.

Oxeiptose spielt wahrscheinlich bei vielen Krankhaften Veränderungen eine Rolle. So wurde zum Beispiel bereits beschrieben dass essentielle Bestandteile des Oxeiptose Signalweges bei bestimmten Krebsarten mutiert sind. Die Wissenschaftler erhoffen durch die Identifizierung dieses Signalweges einen möglichen Weg gefunden zukünftig sowohl Infektionskrankheiten als auch entartete Krebszellen gezielt therapeutisch zu behandeln.





Bildunterschrift:

Virusinfizierte Zellen produzieren hohe Konzentrationen an freien Sauerstoffradikalen. Über das Zellsignalprogramm der Oxeiptose wird in diese Zellen in den kontrollierten Zelltod aktiviert.

Monika Krause © Max-Planck-Institut für Biochemie

Originalpublikation

Holze C, Michaudel C, Mackowiak C, Haas DA, Benda C, Hubel P, Pennemann FL, Schnepf D, Wettmarshausen J, Braun M, Leung DW, Amarasinghe GK, Perocchi F, Staeheli P, Ryffel B, and Pichlmair A.: Oxeiptosis, an ROS-induced caspase-independent apoptosis-like cell-death pathway'. *Nature Immunology*, Dezember 2017

Nature Immunology, Dezember 2017

doi:10.1038/s41590-017-0013-y

Über Andreas Pichlmair

Von 1996 bis 2001 studierte Andreas Pichlmair Veterinärmedizin in Wien. Nach seiner veterinärmedizinischen Promotion 2003 am Institut für Virologie an der Universitätsklinik in Freiburg, beendete er seine naturwissenschaftliche Promotion 2008 im immunbiologischen Labor des Institutes für Krebsforschung in London, UK. Weiter Forschungserfahrungen sammelte Pichlmair während seiner dreijährigen postdoktoralen Phase am CeMM, Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, in Wien. 2011 wurde er Leiter der Forschungsgruppe „Angeborene Immunität“ am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried bei München. 2017 nahm er den Ruf der Technischen Universität München an. Seither ist er Professor für „Immunpathologie bei Virusinfektionen“. Pichlmair erhielt unter anderem 2013 den Löffler-Frosch-Preis der Deutschen Gesellschaft für Virologie.





Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbiochemie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). <http://biochem.mpg.de>

Kontakt:

Prof. Dr. Andreas Pichlmair
Forschungsgruppe "Angeborene Immunität"
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
E-Mail: apichl@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/pichlmair

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de

