

Adaptive Immunantwort: Neuer Kofaktor von Roquin identifiziert

Das Protein Roquin hat eine Schlüsselrolle in der adaptiven Immunantwort. So kontrolliert es maßgeblich die Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen und beeinflusst damit entscheidend die Immunabwehr. Jetzt hat ein Wissenschaftlerteam des Helmholtz Zentrums München in Kooperation mit Wissenschaftlern der Ludwig-Maximilians-Universität und dem Helmholtz Zentrum für Umweltforschung in Leipzig NUFIP2, ein Protein mit bislang unbekannter Funktion, als Kofaktor Roquins identifiziert und aufgedeckt, dass NUFIP2 die regulatorische Funktion Roquins verstärkt.

In früheren Studien konnte die Forschergruppe um Prof. Dr. Vigo Heissmeyer, Leiter der Abteilung für Molekulare Immunregulation (AMIR) am Helmholtz Zentrum München und Professor an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in Zusammenarbeit mit Forschergruppen des Instituts für Strukturbiologie (STB) nachweisen, dass Roquin mit seiner ROQ-Domäne an gefaltete Bereiche der 3'UTR bestimmter mRNAs bindet. Dabei wird sowohl eine spontane Aktivierung von T-Zellen vermindert, als auch nach der Aktivierung Differenzierungsentscheidungen gesteuert. Das begrenzt Immunantworten auf spezifische Reaktionen und verhindert Entzündungsreaktionen in Abwesenheit von Erregern. Nun ist klar, dass Roquin diese Aufgaben nicht allein erfüllt. „Wir haben jetzt entdeckt, dass Roquin mit NUFIP2 als neuem Kofaktor den mRNA-Abbau bewerkstelligt“, sagt Heissmeyer. „NUFIP2 verstärkt in seiner Wirkung als Kofaktor von Roquin das Erkennen und Regulieren von mRNA-Transkripten, wodurch weniger kostimulatorische Rezeptoren produziert werden und die Immunantwort gedämpft wird“, fügt Prof. Dr. Dierk Niessing, Arbeitsgruppenleiter am STB hinzu.

„Das von mir in einem Hochdurchsatz-Screen identifizierte NUFIP2 Protein bindet direkt und mit hoher Affinität an Roquin und verändert damit die Roquin-vermittelte Erkennung von Ziel-mRNAs. Diese Bindung stabilisiert im Gegenzug NUFIP2 in der Zelle“ sagt Nina Rehage, frühere Doktorandin des Helmholtz Zentrum München. „Insbesondere für ICOS und Ox40 konnten wir nachweisen, dass der Komplex aus NUFIP2 und Roquin das Erkennen von unkonventionellen Tandemstrukturen in den 3'UTRs verstärkt. ICOS und Ox40 sind kostimulatorische Rezeptoren für T-Zellen und damit wichtig für das Entstehen und die Art einer effizienten Immunantwort. Ihre Regulation ist daher von großer Bedeutung.“ erläutern Elena Davydova, Doktorandin am STB, und Christine Conrad, Doktorandin an der Ludwig-Maximilians-Universität.

Da T-Lymphozyten an vielen Krankheiten, insbesondere Autoimmunerkrankungen, Allergien und chronischen Entzündungsreaktionen beteiligt sind, liegt der Schlüssel zu neuen Therapiemöglichkeiten in der Kenntnis der molekularen Mechanismen. „Wir hoffen mit unserer Forschung einen weiteren Schritt zum besseren Verständnis der Immunantwort und somit auch zu neuen Therapien beitragen zu können“, sagt Heissmeyer.

Weitere Informationen

Original-Publikation:

Rehage, N. et al. (2018) Binding of NUFIP2 to Roquin promotes recognition and regulation of ICOS mRNA. Nature Communications, DOI: 10.1038/s41467-017-02582-1

<https://www.nature.com/search?q=+Binding+of+NUFIP2+to+Roquin+promotes+recognition+and+regulation+of+...>

Die Doktorandinnen Nina Rehage und Elena Davydova sind Teilnehmerinnen der Helmholtz Graduate School Environmental Health, kurz [HELENA](#).

14.12.17 [Feintuning für die Körperabwehr](#)

24.03.16 [Roquin erkennt neu entdecktes RNA-Motiv in Genen](#)

06.10.14 [Immunreaktionen: Neuer Regulationsmechanismus identifiziert](#)

14.07.14 [Molekulare Mechanismen in der Verhinderung von Autoimmunität durch Roquin aufgeklärt](#)

21.07.10 [Helmholtz Zentrum München entschlüsselt molekularen Selbstschutz-Mechanismus](#)

Das [Helmholtz Zentrum München](#) verfolgt als Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt das Ziel, personalisierte Medizin für die Diagnose, Therapie und Prävention weit verbreiteter Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus und Lungenerkrankungen zu entwickeln. Dafür untersucht es das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 2.300 Mitarbeiter und ist Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, der 18 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit rund 37.000 Beschäftigten angehören.

Die [Abteilung Molekulare Immunregulation](#) (AMIR) erforscht molekulare Mechanismen von physiologischen und pathologischen Immunantworten wie z.B. Autoimmunerkrankungen Typ-1-Diabetes und Lupus erythematodes. Das Ziel von AMIR ist, die molekularen Programme in T-Zellen, die die Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen ermöglichen, zu verstehen. Im Fokus stehen post-transkriptionale Genregulationen.

Das [Institut für Strukturbiologie](#) (STB) erforscht die Raumstruktur biologischer Makromoleküle, analysiert deren Struktur und Dynamik und entwickelt NMR-spektroskopie Methoden für diese Untersuchungen. Ziel ist es, molekulare Mechanismen der biologischen Aktivität dieser Moleküle und ihre Beteiligung an Krankheiten aufzuklären. Die Strukturdaten werden als Grundlage für die rationale Entwicklung kleiner Molekülinhibitoren in Verbindung mit Ansätzen der chemischen Biologie angewandt.

Die [LMU](#) ist eine der führenden Universitäten in Europa mit einer über 500-jährigen Tradition. Sie bietet ein breites Spektrum aller Wissensgebiete – die ideale Basis für hervorragende Forschung und ein anspruchsvolles Lehrangebot. Es reicht von den Geistes- und Kultur- über Rechts-, Wirtschafts- und Sozialwissenschaften bis hin zur Medizin und den Naturwissenschaften. 15 Prozent der 50.000 Studierenden kommen aus dem Ausland – aus insgesamt 130 Nationen. Das Know-how und die Kreativität der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bilden die Grundlage für die herausragende Forschungsbilanz der Universität. Der Erfolg der LMU in der Exzellenzinitiative, einem deutschlandweiten Wettbewerb zur Stärkung der universitären Spitzenforschung, dokumentiert eindrucksvoll die Forschungsstärke der Münchener Universität.

Helmholtz Zentrum München

Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt GmbH
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg