

Immunsystem: Mechanismen der Alarmin-Freisetzung aufgedeckt

LMU-Mediziner haben nachgewiesen, dass wichtige entzündungsfördernde Botenstoffe bereits in einem sehr frühen Stadium der Immunreaktion über kleinste Poren in der Zellmembran ins Blut abgegeben werden.

Viele Volkskrankheiten wie Arteriosklerose und Diabetes oder neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer gehen mit Entzündungsprozessen einher. Diese Prozesse besser zu verstehen ist daher ein wichtiger Baustein für die Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten. Eine entscheidende Rolle bei der Initiierung und Aufrechterhaltung von entzündlichen Prozessen im Blut und im Gewebe spielen bestimmte Immunzellen, sogenannte Neutrophile. Diese setzen im Rahmen ihrer Aktivierung bereits in den Blutgefäßen entzündungsfördernde Botenstoffe frei, die dem Körper signalisieren, dass das Immunsystem weiter reagieren muss. Ein Team um Professor Markus Sperandio am Institut für Kardiovaskuläre Physiologie und Pathophysiologie der LMU hat nun erstmals die molekularen Mechanismen aufgedeckt, mit denen Neutrophile bereits in einer sehr frühen Phase der Immunreaktion bestimmte Botenstoffe freisetzen, die als Alarmine bezeichnet werden.

Wie die Forschenden im Fachmagazin Nature Immunology berichten, erfolgt die Freisetzung dieser im Zellinnern befindlichen Alarmine über Gasdermin D Poren in der Zellmembran der Neutrophilen, welche durch die Aktivierung des sogenannten NLRP3 Inflammasoms gebildet werden. Es war bereits bekannt, dass Immunzellen nach längerer Aktivierung diese Poren bilden können. Das LMU Team konnte nun aber, unterstützt durch Kooperationspartner aus Deutschland und der Schweiz, erstmals nachweisen, dass die Porenbildung und Alarmin-Freisetzung bereits in der Blutzirkulation und nicht erst im Gewebe erfolgt.

Schnelle und reversible Porenbildung

Eine weitere Entdeckung des Wissenschaftler-Teams: Der Vorgang ist nicht nur sehr schnell, sondern auch reversibel, die Neutrophilen können die gebildeten Poren also innerhalb weniger Minuten wieder entfernen. Dies verhindert den sonst einsetzenden Zelltod, den man nach Aktivierung des NLRP3 Inflammasoms und der nachfolgenden Porenbildung häufig beobachten kann.

Die vorliegende Arbeit erweitert somit das Wissen über die Funktion des NLRP3 Inflammasoms und eröffnet die Möglichkeit, Entzündungsprozesse in einem sehr frühen Stadium über eine Modulation der an der Alarmin-Freisetzung beteiligten Mechanismen therapeutisch zu beeinflussen.

Originalpublikation:

M. Pruenster et al.: E-selectin-mediated rapid NLRP3 inflammasome activation regulates S100A8/A9 release from neutrophils via transient gasdermin D pore formation. Nature Immunology 2023