

Neue Einsichten in den programmierten Zelltod

Der Forschungsbereich Translationale Entzündungsforschung an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg hat 2021 zwei neue Übersichtsarbeiten veröffentlicht und liefert damit wichtige Erkenntnisse zum programmierten Zelltod (Apoptose) - ein Mechanismus der bei Entzündungs- und Krebserkrankungen gestört ist. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Inna N. Lavrik untersucht die genauen molekularen Vorgänge des programmierten Zelltods und schafft damit die Grundlagen für neue Therapien.

In den letzten Jahren konnte die Forschungsgruppe unter anderem maßgebliche und wichtige Forschungsergebnisse zum Verständnis der Regulation des Rezeptors CD95/Fas im Signalweg des programmierten Zelltods gewinnen. Dieser Rezeptor löst den zellulären Selbstmord aus. Die erste Publikation befasst sich mit Mutationen von CD95 bei dem Autoimmun-Lymphoproliferative Syndrom (ALPS), einer seltenen angeborenen Krankheit, bei der das Abwehrsystem fehlgesteuert und die Anzahl der Lymphozyten erhöht ist. Dabei wurden Mutationen von CD95, sowie deren Einfluss auf die strukturellen Aspekte thematisiert und diskutiert. Diese Übersichtsarbeit wurde in dem Fachjournal „Trends in Immunology“ veröffentlicht. Die zweite Übersichtsarbeit thematisiert die Rolle des Proteins c-FLIP, welches den programmierten Zelltod in Krebszellen reguliert. Dieses Protein ist in Krebszellen in höheren Mengen als in gesunden Zellen vorhanden, was zur Hemmung des programmierten Zelltods führen kann. In dieser Publikation wurden hoch moderne Ansätze präsentiert, wie c-FLIP durch niedermolekulare Verbindungen (sogenannten small molecules), sowie miRNAs oder Histon-Deacetylase (HDAC) Inhibitoren gehemmt werden kann, um Krebszellen effizienter zu töten. Dieser Artikel ist in der renommierten Fachzeitschrift „Trends in Cancer“ erschienen.

Prof. Lavrik erklärt: „Das Verständnis der dreidimensionalen Struktur von Schlüssel-Proteinen innerhalb des programmierten Zelltods wie CD95 und c-FLIP eröffnet neue Wege für die Entwicklung innovativer therapeutischer Strategien. In dieser Hinsicht stellen die neuen Technologien der Strukturmodellierung und des rationalen strukturbasierten Wirkstoffdesigns einen enormen Vorteil dar. Diese Methoden ermöglichen die Entwicklung von 3D-Strukturmodellen und somit Vorhersagen über molekulare Wechselwirkungen innerhalb von Proteinkomplexen. CD95 und c-FLIP übernehmen eine zentrale Rolle bei Entzündungs- und Krebserkrankungen, weshalb die Analyse ihrer molekularen Mechanismen unter strukturellen Gesichtspunkten neue Perspektiven zur Entwicklung therapeutischer Medikamente eröffnet.“

Prof. Dr. Inna Lavrik hat seit 2012 die Professur für Translationale Entzündungsforschung der Medizinischen Fakultät inne und forscht am Center for Dynamic Systems (CDS) der Universität Magdeburg an Mechanismen von Entzündungsprozessen und des programmierten Zelltods. Im CDS entschlüsseln Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und des Max-Planck-Instituts für Dynamik komplexer technischer Systeme Magdeburg gemeinsam komplexe dynamische Systeme. Darunter versteht man abgegrenzte und zeitabhängige Funktionseinheiten, die in einer intensiven Wechselwirkung mit Ihrer Umwelt stehen. Beispiele dafür sind das Wetter, Finanzmärkte, Industrieanlagen, Ökosysteme oder der menschliche Körper mit seinen Organen und aufeinander wirkenden Körperzellen. Um die Komplexität dieser Systeme abzubilden und ihr Verhalten vorhersagen, berechnen und analysieren zu können, sind

mathematische Modelle und Methoden erforderlich, die Hand in Hand mit experimentellen Arbeiten gehen.

Originalpublikation:

Seyrek, K.*, Ivanisenko, N.*, Wohlfrohm, F., Espe, J., Lavrik, I. 'Impact of human CD95 mutations on cell death and autoimmunity: a model'. Trends in Immunology. 2021 Dec 3;S1471-4906(21)00242-8. doi: 10.1016/j.it.2021.11.006.

Ivanisenko, N.*, Seyrek, K.*, Hillert, L., König, C., Espe, J., Bose, K, Lavrik, I. 'Regulation of extrinsic apoptotic signaling by c-FLIP: Towards targeting cancer networks'. Trends in Cancer. In press.