

Neue Erkenntnisse zu lokalen Entzündungsprozessen in der Leber

Präzise Kenntnisse über organspezifische Vorgänge bei Entzündungsprozessen liefern Ansatzpunkte für zielgerichtete Therapien mit weniger Nebenwirkungen. Forscherinnen und Forscher des PEI haben neue Erkenntnisse zu leberspezifischen Entzündungsprozessen gewonnen - hierbei ist der Rezeptor für Interleukin-1 β von Bedeutung. Über die Forschungsergebnisse berichtet das Journal *Frontiers in Immunology* in seiner Online-Ausgabe vom 09.05.2019.

Das Immunsystem mit seinen pro- und antientzündlichen Botenstoffen (Zytokinen) ist aufgrund seiner hohen Komplexität nicht vollständig verstanden. Typ-I-Interferone bilden eine große Gruppe von Botenstoffen, die mehr als 300 Gene beeinflussen und damit erheblich die Aktivität des Immunsystems steuern. In früheren Untersuchungen hatten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Prof. Dr. Zoe Waibler, Leiterin des Fachgebiets Produktprüfung immunologischer Arzneimittel der Abteilung Immunologie des Paul-Ehrlich-Instituts, herausgefunden, wie Typ-I-Interferone die Leber schützen können. Mäuse, bei denen Typ-I-Interferone ihre Effekte nicht vermitteln können (Typ-I-Interferon-Rezeptor (IFNAR)-defiziente Mäuse) entwickelten nach entsprechender Behandlung eine schwere Leberentzündung, Tiere mit IFNAR dagegen nicht. Dies wird mit einem Ungleichgewicht pro- und antientzündlicher Zytokine der Interleukin-1-Familie in Zusammenhang gebracht.

In ihrer aktuellen Untersuchung stellten sich die Forscherinnen und Forscher die Frage, warum bei IFNAR-defizienten Mäusen nur die Leber, nicht aber andere Organe wie beispielsweise die Milz von dieser Schädigung betroffen sind. Um dies herauszufinden, nutzten sie wie in den vorangegangenen Untersuchungen Poly(I:C). Poly(I:C) ist eine künstliche Doppelstrang-RNA, die in der Lage ist, das Immunsystem unspezifisch zu aktivieren, wie dies z.B. auch bei einer viralen Infektion geschieht. Die Forscherinnen und Forscher stellten überrascht fest, dass pro- und antientzündliche Zytokine bei den IFNAR-defizienten Mäusen nicht nur in der Leber, sondern auch in nicht geschädigten Organen wie der Milz in einem Ungleichgewicht sind. Auch andere wichtige Parameter unterschieden sich nicht, wenn Leber und Milz von Mäusen mit oder ohne IFNAR untersucht wurden: Weitere Botenstoffe des Immunsystems waren in geschädigten und intakten Organen weitgehend gleich verteilt, wichtige Immunzellen ebenfalls. Schließlich entdeckten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler den Unterschied: Ein wichtiger Rezeptor wird in den Organen unterschiedlich exprimiert (gebildet): Es handelt sich um den Rezeptor für Interleukin-1 β der in der Leber, nicht aber in der Milz exprimiert wird. Interleukin-1 β ist ein stark entzündungsförderndes Zytokin. Damit kann das in Abwesenheit von Typ-I-Interferon fälschlicherweise gebildete Interleukin-1 β in der Leber zu den Schädigungen führen, nicht hingegen in der Milz, in der der Rezeptor für Interleukin-1 β fehlt. Erkenntnisse zu einer unterschiedlichen Verteilung wichtiger Rezeptoren in verschiedenen Organen liefern einen Beitrag auf dem Weg zu zielgerichteten Therapien mit weniger Nebenwirkungen.

Originalpublikation:

Anzaghe M, Resch T, Schaser E, Kronhart S, Diez C, Niles MA, Korotkova E, Schülke S, Wolfheimer S, Kreuz D, Wingerter M, Bartolomé Rodríguez MM, Waibler Z (2019): Organ-specific expression of

IL-1 receptor results in severe liver injury in type I interferon receptor deficient mice.
Front Immunol May 9 [Epub ahead of print].