

Rheuma-Forschende der Universitätsmedizin Leipzig entdecken neuen Mechanismus

Wissenschaftler:innen der Universitätsmedizin Leipzig forschen seit Jahren intensiv an Zellen des angeborenen Immunsystems, die Auslöser für Entzündungsreaktionen bei rheumatischen Erkrankungen sind. Nun haben sie einen Mechanismus entdeckt, bei dem der gleichzeitige Mangel von Sauerstoff und Glukose eine akute Entzündung auslöst. Das Wissen um diesen Mechanismus bietet neue Forschungsansätze für die künftige Behandlung von Rheuma-Patient:innen. Die aktuellen Studienergebnisse sind im Fachjournal „Science Signaling“ veröffentlicht worden.

Die Zellen des angeborenen Immunsystems und die von ihnen produzierten Botenstoffe spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung von rheumatischen Erkrankungen. Im entzündeten Gewebe verschlechtert sich die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, insbesondere mit Glukose. Die aktuellen Studiendaten zeigen: In Zellen des angeborenen Immunsystems führt dies zu Stoffwechselveränderungen, die die Verankerung von Proteinen in den Zellmembranen beeinträchtigen. Daraus folgt die Aktivierung des sogenannten Inflammasom-Komplexes. Dieser trägt zur Ausschüttung pro-entzündlicher Botenstoffe und zur weiteren Gewebsentzündung bei. Das kann bei rheumatischen Erkrankungen, aber auch bei Infektionen oder im Fettgewebe beim metabolischen Syndrom der Fall sein.

„Wir fanden eine Reihe von spezifischen Veränderungen des Stoffwechsels der Zellen unter den extremen, in Entzündungsgebieten vorliegenden Bedingungen, welche direkten Einfluss auf die Funktion der Immunzellen nehmen. Diese Zusammenhänge unterstützen medizinische Konzepte, die von einem Einfluss des Stoffwechsels auf Immunantworten ausgehen. Darüber hinaus bieten sie möglicherweise das Potential, Immunantworten therapeutisch beeinflussen zu können, gerade bei rheumatischen und Autoimmunerkrankungen“, sagt Studienleiter Prof. Dr. Ulf Wagner, Professor für Experimentelle Rheumatologie an der Universität Leipzig.

Proben von Betroffenen mit seltenen genetischen Erkrankungen untersucht

Für die aktuelle Studie wurden auch Blutproben von Patient:innen mit seltenen genetischen Erkrankungen, sogenannte autoinflammatorische Syndrome, untersucht. Bei diesen Erkrankungen kommt es zu Entzündungen, die scheinbar von selbst auftreten. In der aktuellen Stichprobe fanden die Wissenschaftler:innen eine vermehrte Neigung zu Entzündungen bereits unter relativ milden Bedingungen des Sauerstoffmangels, was zu den häufigen Entzündungsschüben bei diesen Erkrankungen beitragen könnte.

In der wissenschaftlichen Arbeit kam ein breites Spektrum von zell- und molekularbiologischen Methoden sowie moderne mikroskopische Bildgebung zum Einsatz - unter anderem zur parallelen Untersuchung von Stoffwechselmetaboliten und zur genetischen Abschaltung von Schlüsselproteinen in Zellkultur-Experimenten. Die Methoden wurden jeweils unter genau kontrollierten Bedingungen, hinsichtlich der Verfügbarkeit von Sauerstoff und Nährstoffen, durchgeführt.

„Langfristig hoffen wir, dass sich aus den Ergebnissen und insbesondere den neu definierten

Angriffspunkten im Entzündungsstoffwechsel auch neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten ergeben werden. Im nächsten Schritt werden wir den Beitrag der gestörten Verankerung von Proteinen in Zellmembranen zur Entzündungsreaktion von Immunzellen bei rheumatoider Arthritis genauer untersuchen“, so Wagner.

Originalpublikation:

Originalpublikation in Science Signaling: Glucose-oxygen deprivation constrains HMGCR function and Rac1 prenylation and activates the NLRP3 inflammasome in human monocytes. <https://www.science.org/doi/10.1126/scisignal.add8913>
DOI: 10.1126/scisignal.add8913