

Pressemitteilung

Menschliche Immunzellen reagieren empfindlich auf „Stress“**Mainzer Wissenschaftler weisen multiplen DNA-Reparaturdefekt in Monozyten nach**

(Mainz, 19. Januar 2012, rdr) Wissenschaftler um Prof. Bernd Kaina vom Institut für Toxikologie der Universitätsmedizin Mainz haben erstmals nachgewiesen, dass bestimmte im menschlichen Blut zirkulierende Zellen des Immunsystems – die so genannten Monozyten – besonders empfindlich auf reaktive Sauerstoffspezies (ROS) reagieren und klärten gleichzeitig die Ursache dafür auf. ROS sind aggressive Formen des Sauerstoffs, die bei „oxidativem Stress“ entstehen und bei verschiedensten Erkrankungen eine wesentliche Rolle spielen. ROS werden aber auch von Zellen des Immunsystems natürlicherweise zur Bekämpfung von Krankheitserregern gebildet – vor allem von so genannten Makrophagen. Diese wiederum entstehen neben den Dendritischen Zellen im Rahmen der Immunantwort aus den Monozyten. Sowohl Makrophagen als auch Dendritische Zellen sind im Gegensatz zu den Vorläuferzellen, den Monozyten, gegenüber ROS geschützt. Die starke Empfindlichkeit der Monozyten führen die Mainzer Wissenschaftler auf mehrere Defekte in der DNA-Reparatur zurück, die diese Zellen aufweisen. Sie vermuten hinter diesem erstmals entdeckten Phänomen einen ausgeklügelten Mechanismus, um die Immunantwort und überstarke ROS-Produktion im Körper zu regulieren. Ihre Arbeit wurde in der renommierten Fachzeitschrift „Proceedings of the National Academy of Sciences“ veröffentlicht.

Es ist gut bekannt, dass während der Tumorthherapie durch Bestrahlung oder Chemotherapie eine Schädigung des Immunsystems auftritt. Weniger bekannt ist, welche Zellen des Immunsystems besonders empfindlich auf Strahlung und Chemotherapeutika reagieren und welche resistent sind. „Dieser Frage sind wir in unserer aktuellen Arbeit nachgegangen“, erläutert Univ.-Prof. Dr. Bernd Kaina, Direktor des Instituts für Toxikologie an der Universitätsmedizin Mainz. „Wir konnten dabei zeigen, dass menschliche Monozyten besonders empfindlich auf reaktive Sauerstoffspezies (ROS) reagieren, während Makrophagen und Dendritische Zellen, die aus Monozyten durch Zytokingabe gereift wurden, resistent sind.“ Die außerordentlich hohe Empfindlichkeit von Monozyten konnten die Wissenschaftler nach Bestrahlung, Exposition mit Chemikalien und sogar dem oxidierten low-density Lipoprotein (oxLDL), das mit Atherosklerose in Verbindung gebracht wird, beobachten. Alle diese Behandlungen erzeugen in der Zelle ROS und damit Schäden der DNA, die zum Zelltod aber auch zur malignen Entartung führen können. ROS wird im Immunsystem von bestimmten Zellen, vor allem den Makrophagen, gebildet, um eingedrungene Krankheitserreger abzutöten. Sobald dies erfolgt ist, sollte die körpereigene ROS-Produktion eingestellt werden. Auch sollte nicht zu viel ROS gebildet werden, da dieses auch die gesunden Zellen im entzündeten Gewebe schädigt. Tatsächlich stehen chronische Entzündungen, bei denen ständig ROS gebildet wird, häufig mit einer erhöhten Krebsanfälligkeit in Verbindung.

Warum reagieren Monozyten auf ROS so empfindlich? Es gelang der Gruppe um Kaina, die Ursache für die Hypersensitivität von Monozyten gegenüber oxidativem Stress aufzufindig zu machen: Die Monozyten waren nicht in der Lage, durch ROS induzierte Schädigungen ihrer Erbsubstanz DNA zu reparieren. Dies wiederum liegt daran, dass wichtige Reparaturproteine – im Fachjargon XRCC1, Ligase III, PARP-1 und DNA-PK – von den Zellen in nur sehr geringer Menge hergestellt werden. „Damit sind Monozyten faktisch defekt in zwei wichtigen DNA-Reparatursystemen, der Basenexzision und der Reparatur so genannter Doppelstrangbrüche“, erläutert Professor Kaina. „Ein derartiger genereller Reparaturdefekt wurde bisher weder in Zellen des menschlichen Körpers noch in experimentellen *in vitro* Systemen beschrieben.“

Professor Kaina schreibt dem Reparaturdefekt in Monozyten eine wichtige biologische Rolle bei der Regulation der Immunantwort zu: Um im entzündlichen Gewebe eine übermäßige Produktion von ROS durch Makrophagen und eine überschießende Immunantwort zu vermeiden, werden die Monozyten als Vorgängerzellen der ROS-produzierenden Makrophagen vermehrt und gezielt zerstört – schließlich reagieren sie besonders empfindlich auf ROS. Weniger Monozyten wiederum bedeutet weniger Makrophagen und damit weniger ROS – insgesamt also eine ausgeklügelte Regulation des Systems Monozyt/Makrophage/Dendritische Zelle. Die klinischen Implikationen deuten sich an: Insbesondere bei chronischen entzündlichen Erkrankungen ist das System aus der Balance geraten und ROS wird in übermäßiger Menge produziert, was das Erbgut gesunder Zellen schädigt und zur Krebsentstehung beiträgt. Durch das gezielte Abtöten von Monozyten lässt sich dieser Kreislauf möglicherweise unterbinden.

Publikation:

Bauer, M., M. Goldstein, M. Christmann, H. Becker, D. Heymann and B. Kaina (2011) Human monocytes are severely impaired in base and DNA double-strand break repair that renders them vulnerable to oxidative stress, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 21105-21110

Kontakt und Information:

Univ.-Prof. Dr. Bernd Kaina, Direktor des Instituts für Toxikologie,
Tel. 06131 17-9217, E-Mail: kaina@uni-mainz.de

Pressekontakt

Dr. Renée Dillinger-Reiter, Stabsstelle Kommunikation und Presse Universitätsmedizin Mainz,
Telefon 06131 17-7424, Fax 06131 17-3496, E-Mail: pr@unimedizin-mainz.de

Über die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz ist die einzige Einrichtung dieser Art in Rheinland-Pfalz. Mehr als 60 Kliniken, Institute und Abteilungen gehören zur Universitätsmedizin Mainz. Mit der Krankenversorgung untrennbar verbunden sind Forschung und Lehre. Rund 3.500 Studierende der Medizin und Zahnmedizin werden in Mainz kontinuierlich ausgebildet. Weitere Informationen im Internet unter www.unimedizin-mainz.de