

Geplatzte Blutzellen lassen Bakterien sprießen: CeMM/MeduniWien-ForscherInnen entdecken Ursache

Der Zerfall von roten Blutkörperchen, die sogenannte Hämolyse, ist eine schwere Komplikation bei systemischen Entzündungen oder Krankheiten wie Malaria oder Sichelzellanämie. In Folge kommt es häufig zu lebensbedrohlichen bakteriellen Infektionen - die Gründe dafür waren bisher unklar. In der neuesten Ausgabe von *Nature Immunology* zeigen WissenschaftlerInnen des CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften und der Medizinischen Universität Wien warum es zu dem Bakterienbefall kommt. Die Studie räumt nicht nur mit alten Theorien auf und beschreibt den tatsächlichen molekularen Mechanismus - sie liefert auch einen neuen Therapieansatz.

(Wien, der 31.10.2016) Eisen war für die Wissenschaft lange Zeit der Hauptverdächtige: Als zentraler Bestandteil des Häms im Blutfarbstoff Hämoglobin verleiht das Metall den roten Blutkörperchen ihre Farbe und die Fähigkeit, Sauerstoff zu transportieren - doch es ist auch ein wichtiger Nährstoff für Bakterien. Die schweren bakteriellen Infektionen, die häufig nach einer Hämolyse beobachtet werden, führte man daher auf das freiwerdende, eisenhaltige Häm zurück. Diese Theorie konnte nun von einer Forschungsgruppe unter der Leitung von Sylvia Knapp, Direktorin für Medizinische Angelegenheiten am CeMM und Professorin für Infektionsbiologie an der Medizinischen Universität Wien, widerlegt werden: Häm dient nicht als Bakterienfutter, sondern lähmt Immunzellen.

„Wir konnten im Reagenzglas und im Mausversuch zeigen, dass das Bakterienwachstum in den meisten Fällen nicht vom Eisen im Häm abhängt“ erklärt Rui Martins, PhD Student am CeMM und Erstautor der Studie. „Stattdessen fanden wir heraus, dass Häm die Makrophagen bewegungsunfähig macht - diese Fresszellen sind eine der wichtigsten Immunzellarten für die Bakterienabwehr“. Ein bis dahin völlig unbekannter Mechanismus wurde entdeckt: Das Häm-Molekül bringt das Cytoskelett der Makrophagen durcheinander und nimmt den Zellen dadurch ihre Beweglichkeit. Durch die Aktivierung eines genetischen Schalters wächst das Cytoskelett in jede Richtung - die Zelle wird flach, breit und steif. „Es erinnert an einen Muskelkrampf, die Zellen werden innerhalb von drei Minuten komplett bewegungsunfähig“ beschreibt Martins die Wirkung des Häms.

Das Cytoskelett ist für die Beweglichkeit der Fresszellen entscheidend: Es besteht aus langen, verzweigten Fasern, die sich wie ein Gerüst durch die gesamte Zelle ziehen. Durch gezielten Auf- und Abbau dieser Fasern kann die Zelle in bestimmte Richtungen „wachsen“, um sich beispielsweise ein eindringendes Bakterium einzuverleiben. Doch dafür ist ein fein abgestimmtes genetisches Programm nötig, in dem das Protein DOCK8 eine zentrale Rolle spielt. „Durch biochemische Versuche haben wir herausgefunden, dass Häm sich mit DOCK8 verbindet und es dauerhaft aktiviert“ erklärt Sylvia Knapp. Dadurch geht die Kontrolle über das Cytoskelett verloren - die Fasern wuchern in alle Richtungen und legen die Zelle lahm.

Das Resultat: Bakterien können sich praktisch ungehindert vermehren. Eine lebensbedrohliche Situation für Millionen Menschen weltweit, die durch systemische Entzündungen oder Krankheiten wie Sichelzellanämie, Malariainfektionen oder Beta-Thalassämie an Hämolyse leiden. Doch in der nun publizierten Studie konnten die WissenschaftlerInnen um Sylvia Knapp nicht nur die molekulare Wirkungsweise des Häms auf die Makrophagen aufklären, sie fanden auch einen bereits zugelassenen Wirkstoff, der die Makrophagen wieder funktionstüchtig machen kann: „Chinin, das zur Behandlung von Malaria eingesetzt wird und von dem man bereits vermutete, dass es an Häm bindet, blockiert auch die Verbindung mit DOCK8“ sagt Sylvia

Knapp. „Wir zeigen damit, dass es tatsächlich möglich ist Immunzellen zu „re-aktivieren“, und die Immunabwehr gegen Bakterien bei PatientInnen mit Hämolyse wiederherzustellen.“

Die Studie "Heme drives hemolysis-induced susceptibility to infection via disruption of phagocyte functions" erscheint am 31.10.2016 in *Nature Immunology*, DOI: 10.1038/ni.3590

Autoren: Rui Martins, Julia Maier, Anna-Dorothea Gorki, Kilian V. M. Huber, Omar Sharif, Philipp Starkl, Simona Saluzzo, Federica Quattrone, Riem Gawish, Karin Lakovits, Michael C. Aichinger, Branka Radic-Sarikas, Charles-Hugues Lardeau, Anastasiya Hladik, Ana Korosec, Markus Brown, Kari Vaahtomeri, Michelle Duggan, Donscho Kerjaschki, Harald Esterbauer, Jacques Colinge, Stephanie C. Eisenbarth, Thomas Decker, Keiryn L. Bennett, Stefan Kubicek, Michael Sixt, Giulio Superti-Furga, und Sylvia Knapp.

Förderung: Diese Studie wurde vom Wissenschaftsfonds FWF (im Rahmen der InfectERA Initiative) und dem Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank gefördert.

Sylvia Knapp studierte Medizin in Wien und Berlin, absolvierte ihre Facharztausbildung in Innerer Medizin in Wien, bevor sie ein PhD-Studium an der Universität von Amsterdam anschloss. 2006 wurde sie Forschungsgruppenleiterin am CeMM, 2012 trat sie die Professur für Infektionsbiologie an der Medizinischen Universität Wien an. Seit 2015 ist sie Direktorin für Medizinische Angelegenheiten am CeMM.

Das **CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften** ist eine internationale, unabhängige und interdisziplinäre Forschungseinrichtung für molekulare Medizin unter wissenschaftlicher Leitung von Giulio Superti-Furga. Das CeMM orientiert sich an den medizinischen Erfordernissen und integriert Grundlagenforschung sowie klinische Expertise um innovative diagnostische und therapeutische Ansätze für eine Präzisionsmedizin zu entwickeln. Die Forschungsschwerpunkte sind Krebs, Entzündungen, Stoffwechsel- und Immunstörungen sowie seltene Erkrankungen. Das Forschungsgebäude des Institutes befindet sich am Campus der Medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien. www.cemm.at

Die **Medizinische Universität Wien (MedUni Wien)** ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 27 Universitätskliniken und etlichen medizintheoretischen Zentren und hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Forschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Der klinische und forschersche Schwerpunkt der Medizinischen Universität liegt auf den Themen Immunologie, Neurobiologie, Imaging, Onkologie und Herz-Kreislaufkrankungen. www.meduniwien.ac.at

Für **Rückfragen** wenden Sie sich bitte an:

Mag. Wolfgang Däuble
Media Relations Manager

CeMM

Research Center for Molecular Medicine
of the Austrian Academy of Sciences
Lazarettgasse 14, AKH BT 25.3
1090 Vienna, Austria
Phone +43-1/40160-70 057
Fax +43-1/40160-970 000
wdaeuble@cemm.oeaw.ac.at
www.cemm.at