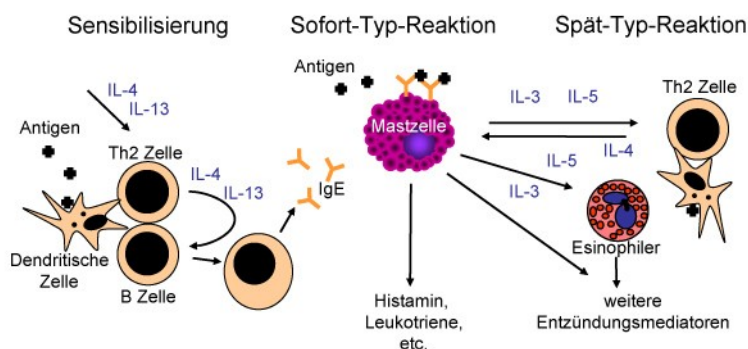


Mastzellen als Dreh- und Angelpunkt des allergischen Geschehens

Die Mastzellen des Immunsystems stehen bei allergischen und vielen entzündlichen Reaktionen im Zentrum des Geschehens. Die Zellen setzen eine Reihe von Substanzen frei. Diese vermitteln als Mediatoren über ein Netzwerk molekularer Reaktionen die Immunantwort. Der Mechanismus der Mediatorfreisetzung ist noch weitgehend unbekannt. Wissenschaftler der Universität Hohenheim erforschen die Zusammenhänge.

Phasen der allergischen Reaktion IgE vermittelte Typ I Reaktion

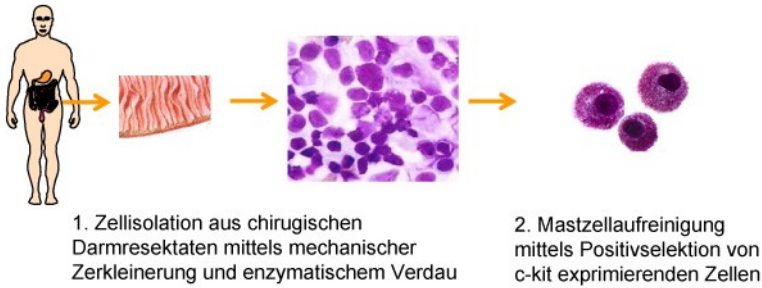


Die Mastzelle steht im Zentrum des Geschehens bei allergischen Reaktionen (hier: IgE-vermittelte Typ I-Reaktion)
 © Lorentz, Uni Hohenheim

Mastzellen gibt es in allen Kontaktgeweben zur Umwelt, in der äußeren Haut ebenso wie zum Beispiel in der Darmschleimhaut. Die allergische Reaktion kommt erst durch die Aktivität von Mastzellen so richtig in Fahrt. Zuvor haben andere Zellen des Immunsystems eigentlich harmlose Substanzen fälschlicherweise als hoch gefährlich erkannt und IgE-Antikörper dagegen produziert, über die dann Mastzellen aktiviert werden. Das hat weitreichende Folgen: In den Mastzellen wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, mit dem einzigen Ziel, bevorratete oder neu synthetisierte Substanzen auszuscheiden. Diese wirken als Mediatoren und vermitteln eine Immunantwort mit all ihren unschönen Nebenwirkungen im Allergiefall. „In den letzten Jahren wurde gezeigt, dass die Mastzellen nicht nur Entzündungsstoffe, sondern auch Wachstumsfaktoren, Zytokine und Chemokine freisetzen“, sagt PD Dr. Axel Lorentz, der an der Universität Hohenheim die Funktion der Mediatorfreisetzung bei Mastzellen erforscht. Er hofft, mit seiner Arbeit die Grundlage zu liefern, um die Freisetzung gezielt zu verhindern und damit allergische Reaktionen im Keim zu ersticken. Die Freisetzung der Mediatoren ist ein hochkomplexer und hochregulierter Prozess. Zunächst werden die freizusetzenden Substanzen innerhalb des Zytoplasma in membranumhüllte Vesikel verpackt. Diese wandern in Richtung Zellmembran. Hier kommen Proteine ins Spiel, die eine Verschmelzung der Vesikelmembran mit der Zellmembran einleiten. Diese Proteine wurden in ähnlicher Funktion erstmals in Nervenzellen gefunden und klassifiziert. Es handelt sich um SNAREs - soluble N-ethyl-maleimide-sensitive factor attachment protein receptors. Ihre Tätigkeit führt letztendlich dazu, dass die Vesikelmembran nach außen gestülpt wird. Bei diesem Exozytose genannten Prozess werden die Mediatoren freigesetzt.

Mediatoren werden per Exozytose freigesetzt

Isolation und Aufreinigung von Mastzellen aus menschlicher Darmmukosa

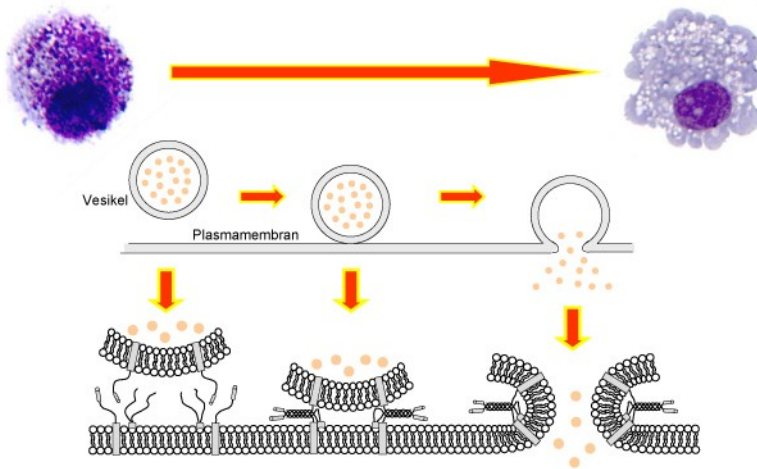


Mastzellen werden aus menschlicher Darmmukosa isoliert und aufgereinigt.
© Lorentz, Uni Hohenheim

SNARE-Moleküle, die in der Vesikelmembran lokalisiert sind, werden als v-SNAREs bezeichnet und die in der Zellmembran als t-SNAREs. „t“ steht für „target“, also Zielmembran, in diesem Fall ist es die Zellmembran. Damit der Exozytose-Vorgang funktioniert, müssen SNARE-Proteine aus beiden Membranen zusammenarbeiten. Sie bilden Komplexe aus schraubenartig miteinander verbundenen Proteinketten. „Es gibt in den Membranen Enzyme, die die Helixbildung katalysieren, wodurch die Membranen räumlich zusammengeführt werden, was die Exozytose einleitet“, erklärt Lorentz. Da es jeweils eine Vielzahl an Isoformen von SNARE-Proteinen gibt, ist die Aufklärung der genauen Funktion ein Geduldsspiel mit den zahlreichen Möglichkeiten. Um genügend Material für seine Untersuchungen zu erhalten, kooperiert Lorentz mit Kliniken, die ihm, mit Einverständnis der Patienten, humane Darmstücke liefern. „Wir sind darauf angewiesen, Gewebeproben zu bekommen. Wenn Patienten mit Darmkrebs ein Stück Darm entfernt wird, ist stets auch etwas gesundes Gewebe dabei und mit diesem können wir gut arbeiten“, so der Forscher.

SNARE-Proteine sind mögliche therapeutische Angriffspunkte

Mastzelldegranulation erfordert die Fusion entgegenwirkender Membranen



Die Mastzelldegranulation mittels Exozytose erfordert die Fusion entgegenwirkender Membranen: der Vesikelmembran und der Zellmembran.
© Lorentz, Uni Hohenheim

Lorentz untersucht die isolierten Mastzellen dann auf SNARE-Proteine und er sucht die Kombinationen, die jeweils zusammenwirken, um die Exozytose einzuleiten. „Wir konnten bereits einige SNARE-Proteine charakterisieren, die in humanen Mastzellen die besagten Komplexe bilden. Auch konnten wir zeigen, dass keine Mediatoren freigesetzt werden, wenn wir die Proteinfunktion ausschalten“, sagt Lorentz. Dafür musste zunächst eine Methode gefunden werden, um die Proteine zu inhibieren oder zu zerstören. „Es gab zwar bereits eine elegante Methode, mit Neurotoxinen zu arbeiten, sie funktionierte jedoch nur bei neuronalen SNAREs“, ergänzt Lorentz. Er setzt nun spezifische Antikörper ein, die an den N-Terminus der SNARE-Proteine binden. Diese sind dann nicht mehr in der Lage sich mit ihrem Gegenpart zu verbinden und die Membranfusion findet nicht statt. Die Abläufe werden noch dadurch komplexer, dass es noch eine Reihe von Adaptermolekülen gibt, die auf unterschiedliche Weise involviert sind und deren Rolle es zum größten Teil noch zu erforschen gilt. Möglicherweise können auch sie einen Ansatzpunkt für ein therapeutisches Eingreifen liefern. „Wir betreiben zwar im Wesentlichen Grundlagenforschung, haben aber stets die Suche nach möglichen Targets zur Therapieentwicklung im Blick“, betont Lorentz.