

Proteine steuern das Überleben von B-Lymphozyten

Forscher des Exzellenzclusters „bioss“ der Universität Freiburg entdecken Komponente für das Überlebenssignal von Immunzellen

Forscher am Zentrum für biologische Signalstudien (bioss) der Albert-Ludwigs-Universität haben einen neuen Signalweg aufgedeckt, der das Überleben und die Differenzierung von B-Lymphozyten steuert. B-Lymphozyten sind ein Typ der Immunzellen. Die Studie, die diese Woche in der jüngsten Ausgabe der Wissenschaftszeitung „Nature Immunology“ erscheint, zeigt, dass Transkriptionsfaktoren der FOXO-Familie wichtige Regulatoren des Überlebens- und Differenzierungsprogramms von B-Lymphozyten sind. Als Transkriptionsfaktoren binden FOXO-Proteine direkt an die DNA der Zelle und können dadurch bestimmte Gene an- oder ausschalten.

Der menschliche Körper besitzt über eine Billion B-Lymphozyten. Nach ihrer Aktivierung und Differenzierung zu Plasmazellen produzieren diese Zellen Antikörper, welche uns vor vielen Infektionen schützen. Damit diese Zellen richtig stimuliert und aktiviert werden können, benötigen sie die Ausprägung eines B-Zellantigenrezeptors (BCR) auf ihrer Oberfläche. Durch ein variables Umlagerungs- und Mutationsprogramm der Gene des Rezeptors unterscheiden sich die Bindungseigenschaften des BCR auf jeder der vielen B-Zellen voneinander. Diese Bindungsvariabilität der B-Zellen ermöglicht es unserem Immunsystem, verschiedene Fremdstoffe und Pathogene zu erkennen. Sie führt allerdings auch häufig zu einer Mutation, welche die Ausprägung eines funktionellen BCR auf der B-Zelloberfläche verhindert. B-Zellen, die keinen BCR ausprägen, sterben sehr schnell ab.

Die Arbeiten der „bioss“-Forscher zeigen, dass Mitglieder der FOXO-Transkriptionsfamilie im Zellkern der B-Zellen ein Differenzierungs- und Todesprogramm auslösen. Damit B-Lymphozyten länger in unserem Körper überleben können, müssen sie verhindern, dass sich die FOXO-Transkriptionsfaktoren im Zellkern ansammeln. Die „bioss“-Forscher konnten zeigen, dass BCR-Moleküle auf der B-Zelloberfläche ständig ein Signal aussenden, welches zur Phosphorylierung der FOXO-Proteine führt. Bei einer Phosphorylierung wird eine Phosphogruppe auf eine Aminosäure übertragen, was die Eigenschaften eines Proteins verändern kann. Die phosphorylierten FOXO-Proteine werden aus dem Kern transportiert und dann abgebaut, das heißt, sie können nicht mehr das Todesprogramm in den B-Lymphozyten auslösen. Verlieren B-Zellen ihren B-

Ihre Ansprechpartner:

Rudolf-Werner Dreier (Leiter)
Eva Opitz
Dr. Eva Maria Wagner
Claudia Wasmer
Melanie Hübner
Lisa Heiny

Kommunikation und Presse
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Fahnenbergplatz
79085 Freiburg
Tel. 0761/203-4302
Fax 0761/203-4278
E-Mail: info@pr.uni-freiburg.de
<http://www.pr.uni-freiburg.de>

Zellantigenrezeptor (BCR), sammeln sich die FOXO-Proteine in ihrem Zellkern an und lösen das Todesprogramm aus. Die B-Lymphozyten können das Überlebenssignal nicht mehr aussenden und sterben. Diese Sicherheitsregulation bewirkt, dass nur B-Zellen mit einem funktionellen Rezeptor in unserem Körper überleben können.

Da die FOXO-Proteine schon seit längerem in anderen Zelltypen als Tumorsuppressoren beschrieben werden, sind sie wahrscheinlich auch an der Verhinderung von menschlichen Bluttumoren wie Leukämien und Lymphomen beteiligt. Die „bioss“-Forscher wollen jetzt aufklären, in wieweit Veränderungen der BCR- Signalleitung und der Verlust der FOXO-Proteine in die Entstehung von menschlichen Leukämien und Lymphomen einwirken. Dies könnte langfristig zu neuen Therapien gegen diese prominenten Tumorerkrankungen des Menschen führen.

Originalveröffentlichung:

Sebastian Herzog¹, Eva Hug¹, Sonja Meixlsperger¹, Ji-Hye Paik², Ronald A DePinho², Michael Reth¹, Hassan Jumaa¹: SLP-65 regulates immunoglobulin light chain gene recombination through the PI(3)K-PKB-Foxo pathway, Nature Immunology 9:623 (2008)

¹Max Planck Institut für Immunbiologie, Stübeweg 51, und Zentrum für Biologische Signalstudien (BIOSS) an der Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs Universität Freiburg, 79108 Freiburg. ²Center for Applied Cancer Science, Departments of Medical Oncology, Medicine and Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA.

Kontakt:

Dr. Hassan Jumaa, Prof. Dr. Michael Reth
Zentrum für Biologische Signalstudien (bioss)
Biologische Fakultät und MPI für Immunbiologie
Stübeweg 51
79108 Freiburg
Tel.: 0761/5108-420
Fax: 0761/5108-423
E-Mail: jumaa@immunbio.mpg.de oder reth@immunbio.mpg.de

Das Zentrum für Biologische Signalstudien (bioss) ist ein Exzellenzcluster der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. In diesem innovativen Forschungsprogramm kooperieren analytisch und synthetisch arbeitende Signalwissenschaftler aus sieben Fakultäten der Universität, des MPI für Immunologie sowie des Fraunhofer PMT Institutes. Ziel der Wissenschaftler ist, neben modernen analytischen Verfahren neue synthetische Methoden zum Studium komplexer Lebensvorgänge anzuwenden. Mit dieser analytisch-synthetischen Strategie wollen die bioss-Wissenschaftler ein tieferes Verständnis der molekularen Prozesse während der dynamischen Signalverarbeitung finden.