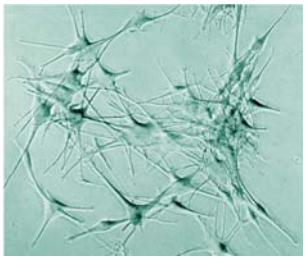
Nationales Genomforschungsnetz

30. November 2006

Pressemitteilung

Nebenwirkung bei der Behandlung von Rheuma: Warum es zu lebensgefährlichen Infektionen kommen kann

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-alpha)-Blocker kommen sehr erfolgreich bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis zum Einsatz. Die Medikation erhöht aber auch das Risiko, an einer schweren Infektion, zum Beispiel mit Listeriose-Erregern, zu erkranken. Forscher des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) haben jetzt herausgefunden, wie diese gefährliche Nebenwirkung entsteht. Sie entdeckten, dass TNFα essenziell für die Bildung von Granulomen und damit der körpereigenen Immunantwort auf eine Infektion mit Listeriose-Erregern ist.



Dendritische Zellen sind Zellen des Immunsystems. Ihren Namen verdanken Sie den typischen bäumchenartigen Ausläufern (lat. *dendriticus* = verzweigt).

Mit der Einkapselung von Krankheitserregern durch Bildung von Abszessen und Granulomen schützt die angeborene Immunabwehr den Körper. Granulome sind knotenartige Gewebeneubildungen, die hauptsächlich aus Fresszellen (Makrophagen) und dendritischen Zellen des Immunsystems bestehen. Die Funktion der Fresszellen bei der Bekämpfung der Bakterien ist bereits bekannt: Sie schließen die Bakterien in ihr Zellinneres ein und isolieren die Krankheitserreger so vom gesunden Gewebe. Wissenschaftler der Universitäten Köln, Gießen und Konstanz haben jetzt herausgefunden, dass auch die dendritischen Zellen eine sehr wichtige Aufgabe haben: Sie bilden eine Ringwand um die Fresszellen und grenzen sie auf diese Weise von einer anderen Klasse von Immunzellen, den T-Zellen, ab. „Nach einer Infektion mit Listeriose-Erregern produzieren die dendritischen Zellen das Enzym Indolamin 2,3 Dioxygenase (IDO)“, erklärt der Leiter der Studie, Professor Joachim L. Schultze von der Universität Köln. „IDO spaltet daraufhin den Eiweißbaustein Tryptophan. Der verstärkte

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung

Projektmanagement NGFN | Projektträger im DLR | Heinrich-Konen-Straße 1 | 53227 Bonn
Tel.: 02 28/38 21-3 31 | Fax: 02 28/38 21-3 32 | E-Mail: pm-ngfn@dlr.de | Internet: www.ngfn.de

Abbau des Tryptophans stoppt wiederum das Wachstum der Bakterien, die das Tryptophan als Nährstoff benötigen oder für die – wie im Fall der Listerien – dessen Abbauprodukte giftig sind.“ Die Tryptophanabbauprodukte haben aber auch noch eine zweite Funktion: Sie hemmen die körpereigenen T-Zellen. Diese Hemmung der T-Zellen ist sehr wichtig, denn T-Zellen erkennen und vernichten infizierte Zellen. Ohne eine Hemmung durch die dendritischen Zellen würden die T-Zellen auch das Granulom vernichten, die darin eingekapselten Erreger im Körper freisetzen und so die Infektion verschlimmern.

Die NGFN-Forscher zeigten, dass die dendritischen Zellen nur dann das Enzym IDO vermehrt bilden, wenn auch der Signalstoff TNFα vorhanden ist. Unterdrücken spezifische Blocker nun TNFα, kann eine Infektion mit Listeriose-Erregern lebensbedrohliche Ausmaße annehmen: Da die T-Zellen nicht gehemmt werden, zerstören diese die schützenden Granulome und die freigesetzten Krankheitserreger überschwemmen den Körper. TNFα-Blocker werden zum Beispiel in der Therapie der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, da TNFα hier entscheidend zu den für diese Krankheit typischen chronischen Gelenkentzündungen beiträgt. Die Forscher empfehlen deshalb, begleitend zur Therapie mit TNF-alpha-Hemmern gegebenenfalls Antibiotika zu verabreichen, um eine Ausbreitung dieser Krankheitserreger im Körper zu verhindern.

Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift *„The Journal of Clinical Investigation“* veröffentlicht worden.
Weitere Informationen im Internet unter: www.ngfn.de oder www.sipage.ngfn.de.

Für weitere Informationen:

Prof. Dr. Joachim L. Schultze
Molekulare Tumorbiologie und Tumorimmunologie
Klinik I für Innere Medizin
Universitätsklinikum Köln
Tel.: 0221 478-3410

Fax: 0221 478-86095
E-Mail: Joachim.Schultze@uk-koeln.de

Projektmanagement NGFN
Projektträger im DLR
Tel.: 0228 3821-331
Fax:0228 3821-332
E-Mail: pm-ngfn@dlr.de
Internet: www.ngfn.de