

## Ausbreitung der rheumatoiden Arthritis geklärt

Publikation von Forschungsergebnissen der Gießener Rheumaforschung in „Nature Medicine“

**E**in für die rheumatoide Arthritis charakteristisches Phänomen, nämlich deren Ausbreitung zwischen verschiedenen Gelenken, scheint zumindest zum Teil aufgeklärt zu sein: Verantwortlich dafür sind die so genannten Fibroblasten. Dies zeigen neueste Forschungsergebnisse des Forscher-Teams der Universitäten Gießen, Münster, Regensburg und Zürich zusammen mit internationalen Partnern aus der Schweiz und den USA. Das internationale Wissenschaftler-Team unter der Leitung von Dr. Elena Neumann und Prof. Dr. Ulf Müller Ladner (Professur für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig-Universität Gießen mit Sitz an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim) veröffentlichte im November unter dem Titel „Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints“ in der renommierten Fachzeitschrift „Nature Medicine“ die Ergebnisse der Versuche. Diese konnten zeigen, dass eine der wichtigsten Zellen des Knorpelabbaus in der rheumatoiden Arthritis, die aktivierten synovialen Fibroblasten in der Gelenkinnenhaut, in der Lage sind, unter Kulturbedingungen und auch im Tiermodell aktiv über weite Strecken zu wandern. Die Migration dieser Zellen findet hierbei durch das Blutgefäß-System statt.

Bisher war die Fähigkeit dieser Zellen, aktiv in das Blutgefäß-System überzutreten und an entfernt liegenden Knorpeln wieder aus dem Blutgefäß-System auszutreten, nicht bekannt. Die Zellen wandern zum Knorpel, heften sich an diesen an und beginnen dann dort mit dem Abbau. Interessanterweise stellte sich bei den Versuchen heraus, dass ein gesundes Gelenk vor der Anheftung der aggressiven Fibroblasten geschützt zu sein scheint. Sobald die Knorpelmatrix aber zugänglich ist, wie dies zum Beispiel durch kleine Knorpelschäden oder durch den Abrieb der Gelenkoberflächen der Fall sein kann, sind die Zellen in der Lage, aktiv zum Knorpel zu wandern und ihn abzubauen.

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung,

die durch den fortschreitenden Abbau von Gelenkknorpeln und -knochen gekennzeichnet ist. Sie beginnt normalerweise in einem oder wenigen Gelenken, kann aber im Verlauf der Erkrankung alle Gelenke betreffen. Bisher waren die Mechanismen, die zur Ausbreitung der Erkrankung zu nicht betroffenen Gelenken beitragen, nicht bekannt. Zentrale Zellen des Knorpelabbaus bei den betroffenen Patienten sind die synovialen Fibroblasten der Gelenkinnenhaut. Dieser Zelltyp ist aktiviert und aggressiv, wodurch die Zellen vermehrt den Gelenkknorpel abbauen können.

Derzeit beschäftigt sich die Arbeitsgruppe aus Gießen zusammen mit verschiedenen Kooperationspartnern mit therapeutischen Ansätzen zur Blockade des Übertritts der synovialen Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis in das Blutgefäß-System. Möglicherweise wird in Zukunft durch entsprechende therapeutische Maßnahmen dann die Ausbreitung der rheumatoiden Arthritis zu nicht betroffenen Gelenkbereichen oder Gelenken verhindert werden können.

online: <http://dx.doi.org/> (DOI-Nummer: 10.1038/nm.2050)

## Mit Mimikry gegen den Zell-Kannibalismus

Wie Bakterien unsere Körperabwehr täuschen und durch Flucht und Verkleidung ihr Überleben sichern

**S**ind die Lebensbedingungen schlecht, müssen auch menschliche Zellen mit besonderen Strategien ihr Überleben sichern. So „recycelt“ eine Zelle unter bestimmten Bedingungen eigene Zellkomponenten, um sich auch in dünnen Zeiten mit Nährstoffen zu versorgen. Diesen natürlichen Prozess des Selbstverdaus der Zelle, der in gewisser Beziehung an Kannibalismus erinnert, nennt man Autophagie. So werden missgefaltete Proteine und Organellen abgebaut, aber auch Bakterien und Viren – sofern diese keine Gegenstrategie entwickelt haben – werden so bekämpft. Wie sich der gefährliche Lebensmittelkeim *Listeria monocytogenes* nun seinerseits wieder vor Autophagie schützt, das hat eine internationale Forschergruppe unter der Leitung von Prof. Dr. Trinad Chakraborty (Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Gießen) und Prof. Dr. Chihiro Sasakawa (Universität Tokio) jetzt entschlüsselt. Die Ergebnisse wurden kürzlich in „Nature Cell Biology“ veröffentlicht.

*Listeria monocytogenes* ist ein humanpathogenes Bakterium, das über kontaminierte Lebensmittel aufgenommen wird und im Verlauf der Infektion in menschliche Zellen eindringt. Gera-

de durch seine Fähigkeit, der Autophagie zu entkommen, gehört es zu den gefährlichsten Lebensmittelkeimen: Bei Infektionen mit diesem Bakterium beträgt die Sterblichkeitsrate bis zu 30 Prozent.

Um der zelleigenen Körperabwehr zu entgehen, wendet *Listeria monocytogenes* zwei effektive Strategien an: Flucht und Mimikry. Zur Flucht benutzt das Bakterium dabei nicht seinen eigenen Bewegungsapparat, sondern es „entert“ wirtszellspezifische Bestandteile des Zellskeletts. Verantwortlich dafür ist das bakterielle Oberflächenprotein ActA, das einen Aktinschweif ausbildet, der wie ein Raketenantrieb wirkt und das Bakterium blitzschnell durch die Zelle bewegt. So entgeht das Bakterium anfänglich dem Autophagie-Prozess innerhalb der Zelle. Wird es aber doch von der Wirtszellabwehr erkannt, versteckt sich das Bakterium mit Hilfe der Wirtszellproteine, die es zur Aktin-vermittelten Bewegung benutzt hat. Es täuscht somit der infizierten Zelle durch seine Aktin-Verkleidung vor, ein Bestandteil der Wirtszelle zu sein.

Mit den kürzlich publizierten Untersuchungen konnten die Mikrobiologen aus Gießen, Japan und den USA erstmals den Zusammenhang zwischen dem

bakteriellen ActA-Protein und der Autophagie-Zellverteidigung zeigen: Bakterien, die kein ActA-Protein besaßen, wurden umgehend durch Autophagie von der Wirtszelle abgetötet. War hingegen der zelleigene Autophagie-Prozess ausgeschaltet, konnten Bakterien ohne ActA-Protein überleben. Die Aufklärung

dieses Mechanismus kann dabei helfen, bakterielle Krankheitsprozesse besser zu verstehen und neuartige Medikamente und Therapien gegen Infektionskrankheiten zu entwickeln.

Yuko Yoshikawa, Michinaga Ogawa, Torsten Hain, Mitsutaka Yoshida, Makoto Fukumatsu, Minsoo Kim, Hitomi Mi-

muro, Ichiro Nakagawa, Toru Yanagawa, Tetsuro Ishii, Akira Kakizuka, Elizabeth Sztul, Trinad Chakraborty & Chihiro Sasakawa: *Listeria monocytogenes ActA-mediated escape from autophagic recognition*. „Nature Cell Biology“, online: <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1967>

## „Intelligentes“ Skalpell unterscheidet gesundes von Tumorgewebe

Sekundenschnelle Analyse über „chemischen Fingerabdruck“ – Förderung durch Europäischen Forschungsrat

Den Prototypen eines Skalpells, das gesundes von krankem Gewebe unterscheiden kann, haben Gießener Wissenschaftler um Dr. Zoltán Takáts aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Bernhard Spengler (Institut für Anorganische und Analytische Chemie) gemeinsam mit Forschern der Budapester Semmelweis-Universität im Rahmen eines Starting Grant-Projekts des Europäischen Forschungsrats (ERC) entwickelt. Dieses Elektroskalpell analysiert und identifiziert das geschnittene Gewebe über die Gase, die beim Schneiden freigesetzt werden. Auf diese Weise zeigt es dem Chirurgen direkt an, ob er in krankem oder in gesundem Gewebe schneidet. Bei herkömmlichen Methoden ist diese Unterscheidung während der Operation oft schwierig.

Bei dem „intelligenten“ Skalpell wird das Gewebe beim Schneiden durch elektrischen Strom zersetzt und teilweise verdampft. Dieses Aerosol wird in ein Massenspektrometer gesaugt und in Sekundenschnelle analysiert. Verschiedene Gewebetypen erzeugen im Massenspektrometer ein charakteristisches Profil, über das sie sich identifizieren lassen. Über diesen „chemischen Fingerabdruck“ kann man gesundes Gewebe von Tumorgewebe unterscheiden. Die Ergebnisse ihrer Forschung haben die Wissenschaftler kürzlich in der Fachzeitschrift „Angewandte Chemie International Edition“ publiziert. Die Zeitschrift „Nature“ hat die Publikation als ein „Research Highlight“ herausgestellt.

Dr. Zoltán Takáts forscht seit September 2008 an der Universität Gießen. Erfahrungen auf dem Gebiet der direkten Untersuchung von Gewebe und le-



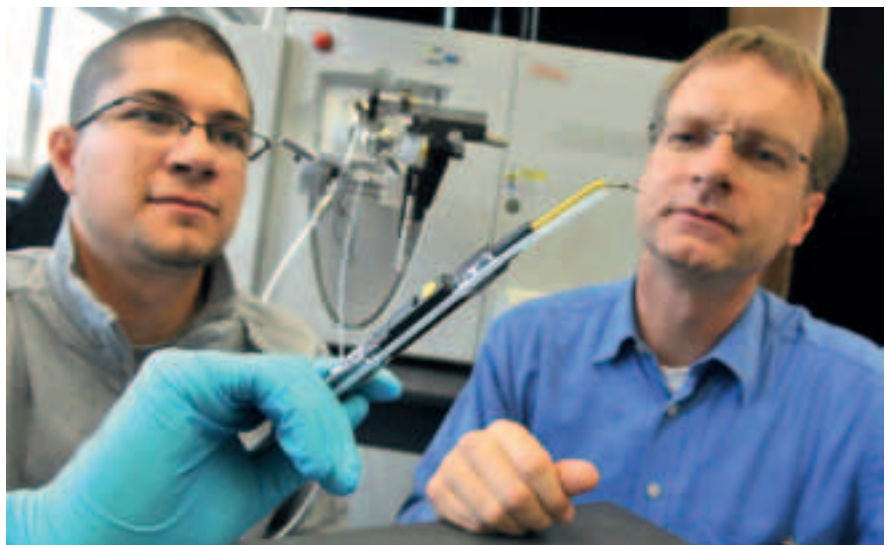
Dr. Zoltán Takáts

benden Objekten hat Takáts bereits während seiner Arbeit als Wissenschaftler an der renommierten Purdue University (USA) gesammelt. Dort entwickelte er die so genannte DESI-Massenspektrometrie (Desorption Electrospray Ionisation). Mit dieser Technik kann man zum Beispiel bei Sicherheits-

kontrollen am Flughafen die Haut verdächtiger Personen auf Sprengstoffspuren untersuchen oder Obst und Gemüse schonend und unmittelbar auf eventuell anhaftende Gifte testen.

Dr. Takáts wurde mit einem der ersten ERC Starting Grants ausgezeichnet, einer Exzellenz-Förderlinie der Europäischen Union, die nur herausragenden Wissenschaftlern zugute kommt. Der ERC ist ein Gremium zur Forschungsfinanzierung, das mit dem 7. Forschungsrahmenprogramm der EU ins Leben gerufen wurde.

Karl-Christian Schäfer, Júlia Dénes, Katalin Albrecht, Tamás Szaniszló, Júlia Balog, Réka Skoumal, Dr., Mária Kátana, Miklós Tóth, Dr., Lajos Balogh, Zoltán Takáts, Dr.: *In Vivo, In Situ Tissue Analysis Using Rapid Evaporative Ionization Mass Spectrometry*, „Angewandte Chemie International Edition“, Volume 48 Issue 44, S. 8240-8242 (DOI: 10.1002/anie.200902546)



Prof. Dr. Bernhard Spengler (rechts) hier mit einem Prototyp des „intelligenten“ Skalpells.