

RINGEN UM DEN TOD

VON MARVIN PETERS

4



DR. MARVIN PETERS (35)
Post-Doktorand im Bereich für Molekulare Medizin des muskuloskelettalen Systems am Universitätskrankenhaus Münster
marvin.peters@uni-muenster.de

HINTERGRUND

Zellen des Bindegewebes (Fibroblasten), die durch bestimmte Botenstoffe (Zytokine) dauerhaft aktiviert worden sind, fördern die Krankheitsentwicklung einer rheumatoiden Arthritis (RA). Im aktiven Zustand haften sie verstärkt an Knorpel und Knochen und produzieren übermäßig viele Enzyme, die Knorpel- und Knochen-substanz abbauen. Zusätzlich weisen Fibroblasten bei einer RA eine übermäßig hohe Lebenserwartung auf. Da der natürliche, programmierte Zelltod (Apoptose), verzögert eintritt, kommt es zu einem unkontrollierten Wachstum in der Gelenkinnenhaut – ein Merkmal der RA.

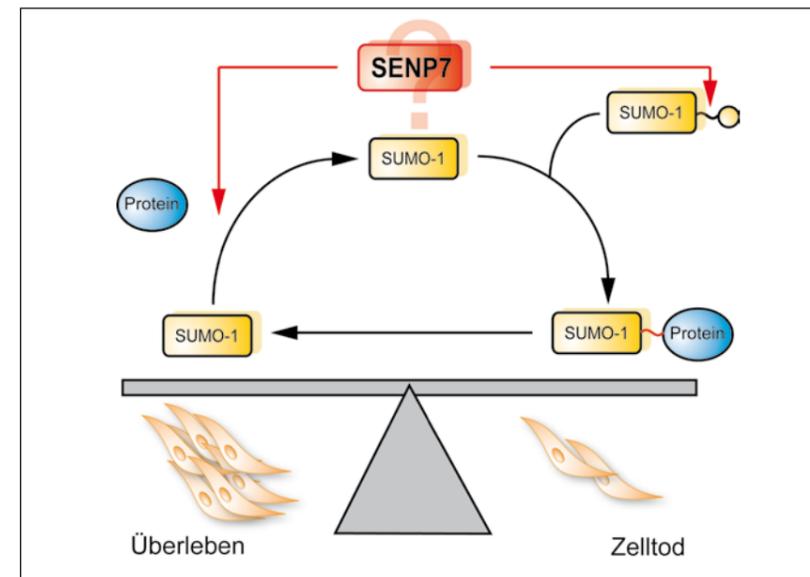
In diesem Projekt wurde nachgewiesen, dass ein besonderes Enzym, die Protease SENP7, eine Rolle dabei spielt, ob der programmierte Zelltod stattfindet oder nicht. In zukünftigen Therapieansätzen könnten Inhibitoren der Protease SENP7 möglicherweise gezielt von außen eingesetzt werden, um aggressive Fibroblasten auszuschalten und damit das Eindämmen der Entzündung zu unterstützen.

WELCHE ROLLE SPIELT SENP7 BEI DER AKTIVIERUNG SYNOVIALER FIBROBLASTEN BEI RA ?

DAS START-UP FORSCHUNGSPROJEKT

Fibroblasten aus der entzündeten Gelenkinnenhaut von Patienten mit RA sind an der Entstehung dieser Erkrankung maßgeblich beteiligt. Bei einer RA sind Fibroblasten aus der entzündeten Gelenkinnenhaut dauerhaft in einem aktivierten Zustand. Ähnlich wie bei einem Tumor bleiben sie aktiviert, selbst wenn entzündungsauslösende Botenstoffe nicht mehr präsent sind. Die Besonderheiten dieser stabil aktivierten Fibroblasten sind neben der verstärkten Haftung an Knorpel, Knochen und einer erhöhten Produktion abbauender Enzyme eine Resistenz gegenüber dem »Selbstmordprogramm« einer Zelle (Apoptose). Ist die Apoptose einer Zelle in Fibroblasten der Gelenkinnenhaut gestört, unterbleibt eine geregelte Erneuerung von Geweben der Gelenkinnenhaut.

In vorausgegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Veränderung von Eiweißmolekülen im Zellkern – ausgelöst durch SUMO-1 – an der Aktivierung von Fibroblasten beteiligt ist. Das Eiweißmolekül SUMO-1 (Small Ubiquitin-related MOdifier) bindet vorübergehend an andere Proteine und wirkt dadurch wie ein Schalter in verschiedenen Körperzellen, so auch in den Fibroblasten der Gelenkinnenhaut. Insbesondere spielen SUMO-1 induzierte Veränderungen eine wichtige Rolle dabei, dass der programmierte Zelltod der Fibroblasten nicht mehr in gere-



Das Enzym SENP7 beeinflusst die SUMO-1 »Schalterfunktion« des programmierten Zelltods.

gelter Weise abläuft und unregelmäßiges Wachstum gefördert wird. Allerdings belegen unsere Daten einen komplexen Mechanismus der zellulären Vorgänge, bei denen neben dem SUMO-Anheftungsprozess (»SUMOylierung«), auch die SUMO-Abspaltung vom Zielprotein (De-SUMOylierungen) eine zentrale Rolle spielt. Diese De-SUMOylierung wird von Enzymen, den SENPs, vermittelt. In diesem Projekt konnte nachgewiesen werden, dass ein besonderes Eiweißmolekül, das Enzym SENP7, die SUMO-1 »Schalterfunktion« entscheidend beeinflusst und vielleicht in Zukunft gezielt von außen zum Abschalten der aggressiven Fibroblasten genutzt werden könnte.

Erst kürzlich wurde die SUMO-Protease SENP7 identifiziert. Einige bisher unveröffentlichte Daten legen nahe, dass das SENP7-Gen auf einem Genort liegt, der mit der RA assoziiert ist. Es konnte gezeigt werden, dass SENP7 in Geweben von Patienten mit RA sowie in deren Gelenk-Fibroblasten stärker produziert wird als in Geweben von Patienten mit anderen

degenerativen Gelenkveränderungen (Arthrose). Es wurde auch festgestellt, dass SENP7 im Zellkern (dort in nukleären Punkten) sowie im Zytoplasma lokalisiert ist. Im Zytoplasma konnte eine Ko-Lokalisation mit dem Golgi-Apparat und dem Zentrosom nachgewiesen werden.

Es wurde SENP7 in Mäusen untersucht, die auf Grund konstitutiv hoher Spiegel an TNF-alpha eine spontane, RA-ähnliche Arthritis entwickeln (hTNFtg Mäuse). Im Einklang mit Daten aus humanen Zellen und Geweben konnte eine erhöhte Expression von SENP7 in Geweben und synovialen Fibroblasten der hTNFtg Mäuse mit RA gezeigt werden. Neueste Daten belegen, dass SENP7 durch TNF-alpha stimuliert werden kann.

Das Start-Up Projekt über die Rolle von SENP7 hat bisher neue Erkenntnisse zur Bedeutung der posttranslationalen Modifikation durch SUMOs und deren De-SUMOylierender Protease SENP7 in der stabilen Aktivierung synovialer Fibroblasten bei RA geliefert. Es konnte auch gezeigt werden, dass SENP7 ein Zielprotein bei der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze darstellen könnte, die nicht nur auf den Entzündungsaspekt der Erkrankung fokussieren, sondern die Fibroblasten vermittelte Gelenkerstörung einbeziehen.

In direkter Fortführung dieses Start-Up Projektes wurde ein DFG-Antrag gestellt zur Finanzierung einer Doktorandenstelle, um die Rolle von SENP7 weitergehend zu beleuchten. Ein weiterer DFG-Antrag wurde gestellt, um die Beteiligung von SUMO-2/3 und der Protease SENP5 bei der Apoptose synovialer Fibroblasten zu untersuchen.

5