

Pressemitteilung

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft

Christina Anders

01.07.2020

<http://idw-online.de/de/news750440>

Forschungsergebnisse, Wissenschaftliche Publikationen
Biologie, Medizin
überregional

MDC MAX-DELBÜCK-CENTRUM
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

Beschützer der B-Zellen

Eine Forschungsgruppe am MDC hat ein Protein entdeckt, das reife B-Lymphozyten vor dem stressbedingten Zelltod bewahrt. Zudem unterstützt es die Immunzellen dabei, wirksame Antikörper herzustellen, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Infektion den Krankheitserreger aufhalten können.

Dringt ein Krankheitskeim in den menschlichen Körper ein, ist das Immunsystem meist sofort zur Stelle, um den feindlichen Angreifer abzuwehren. Eine der wichtigsten Strategien der Körperabwehr besteht darin, dass bestimmte Immunzellen, die B-Lymphozyten, Antikörper produzieren, die den Erreger anpeilen und ihn abschwächen. B-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der erworbenen Immunität und schützen zusammen mit T-Zellen und anderen Bestandteilen des angeborenen Immunsystems den Körper vor fremden Krankheitserregern, Allergenen und Giften.

Viele Forschende aus Berlin waren an der Studie beteiligt

Ein Team um Dr. Michela Di Virgilio, die Leiterin der Arbeitsgruppe „Genomdiversifikation & Integrität“ am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz-Gemeinschaft (MDC), hat jetzt ein Eiweiß namens Pdap1 identifiziert, das die B-Zellen bei ihrer wichtigen Aufgabe unterstützt und sie zugleich vor dem durch Stress ausgelösten Zelltod schützt.

Erstautorinnen der im Fachblatt „Journal of Experimental Medicine“ publizierten Entdeckung sind die beiden Doktorandinnen Verónica Delgado-Benito und Maria Berruezo-Llacuna aus dem Team von Di Virgilio. Darüber hinaus waren an der Studie unter anderem Forscherinnen und Forscher des zum MDC gehörenden Berlin Institute of Medical Systems Biology (BIMSB) und des Experimental and Clinical Research Center (ECRC) beteiligt. Letzteres ist eine gemeinsame Einrichtung des MDC und der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

B-Zellen müssen sich immer wieder neu anpassen

„Eine erfolgreiche humorale Immunantwort, die durch Antikörper hervorgerufen wird, hängt von mehreren Faktoren ab“, erläutert Di Virgilio. Reife B-Zellen müssen ihre Gene, also die Bauanleitungen für die Antikörper, so verändern, dass diese nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zu den Erkennungsmerkmalen auf der Oberfläche des eingedrungenen Krankheitserregers passen. Nachdem ein Antikörper mit dem Erreger zusammentrifft und B-Zellen aktiviert werden, finden somatische Hypermutation statt; jener Teil des Antikörpermoleküls mutiert, der dafür verantwortlich ist, den Erreger zu erkennen.

Im Verlauf der humoralen Immunantwort verwandelt sich ein weiterer Teil der Antikörper, ein Klassenwechsel (Class Switch Recombination, kurz CSR) steht an. Bei diesem Vorgang verändern die B-Zellen den Isotyp der hergestellten Antikörper. An die Stelle von Immunglobulinen vom Typ IgM, die vor allem zu Beginn einer Infektion produziert werden, treten dann beispielsweise IgG-Antikörper. So werden die Antikörper noch effektiver bei der Beseitigung des eingedrungenen Erregers.

Gefunden wurde das Protein mithilfe der Genschere

„Anfangs wollten wir vor allem verstehen, wie der Klassenwechsel funktioniert“, sagt Delgado-Benito. „Dazu haben wir B-Zelllinien von Mäusen mithilfe der Genschere CRISPR/Cas9 genetisch so verändert, dass sie bestimmte Proteine nicht mehr herstellen.“ Auf diese Weise fanden sie und das Team heraus, dass ohne das PDGFA-assoziierte Protein 1 (Pdap1) weniger Klassenwechsel stattfinden.

„Im nächsten Schritt haben wir Mäuse gezüchtet, in deren B-Zellen das Gen für Pdap1 ausgeschaltet war“, berichtet Berruezo-Llacuna. „Nun stellten wir fest, dass dieses Protein auch für die somatische Hypermutation entscheidend ist.“ Ohne das Eiweiß gab es weniger solcher Mutationen in dem Antikörperteil, der den Erreger erkennt. Dies reduzierte die Wahrscheinlichkeit hochspezifische Antikörper-Varianten herzustellen.

Ohne Pdap1 sterben die B-Zellen leichter ab

„Eine besonders überraschende Erkenntnis unserer in-vivo-Experimente war allerdings, dass die B-Zellen von Mäusen, die Pdap1 nicht herstellen können, viel leichter zugrunde gehen als gewöhnlich“, ergänzt Di Virgilio. Ihr Team entdeckte, dass das Protein die B-Lymphozyten vor dem stressbedingten Zelltod schützt. „Der Stress entsteht, wenn die Zellen durch den Kontakt mit dem Krankheitserreger schnell beginnen zu wachsen und sich stark vermehren“, erläutert die Forscherin.

In gewöhnlichen Tieren hilft Pdap1 den B-Zellen offenbar dabei, mit diesem Stress gut umzugehen. Ohne das Eiweiß aber wird ein Programm gestartet, das die Zellen letztendlich in den Tod treibt. „Pdap1 hilft den B-Lymphozyten also nicht nur dabei, stets wirksame Antikörper herzustellen“, sagt Di Virgilio. Es könne durchaus auch als deren Beschützer betrachtet werden.

wissenschaftliche Ansprechpartner:

Dr. Michela Di Virgilio
Leiterin der Arbeitsgruppe „Genomdiversifikation & Integrität“
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Michela.DiVirgilio@mdc-berlin.de

Christina Anders
Redakteurin, Kommunikation
Max Delbrück Centrum für Molekular Medizin
in der Helmholtz Gemeinschaft
+49 (0)30 9406 2118
christina.anders@mdc-berlin.de or presse@mdc-berlin.de

Originalpublikation:

Verónica Delgado-Benito et al (2020): “PDGFA-associated protein 1 protects mature B lymphocytes from stress-induced cell death and promotes antibody gene diversification”, Journal of Experimental Medicine, DOI: 10.1084/jem.20200137

URL zur Pressemitteilung: https://www.mdc-berlin.de/system/files/2020-06/Pdap1Bcells_upload.png Bild downloaden:
Das Protein Pdap1 (rot) befindet sich im Zytoplasma von B-Zellen. Foto: Di Virgilio Lab, MDC

URL zur Pressemitteilung: <https://www.mdc-berlin.de/de/di-virgilio> AG Di Virgilio

URL zur Pressemitteilung:
<https://www.mdc-berlin.de/de/news/news/grundannahmen-der-immunologie-und-dna-reparatur-anfechten>

Grundannahmen in der Immunologie anfechten

D