010/2022 4.2.2022

**Wie unser Körper Entzündungsreaktionen beim Zelltod reguliert   
Team aus Osnabrück und Köln untersucht neue Perspektiven für die Krebsbehandlung**

Wie Botenstoffe bei der Beseitigung geschädigter Körperzellen eine Entzündungsreaktion im Körper auslösen können, hat ein Zellforschungsteam aus Köln und Osnabrück genauer untersucht. Das Team konnte mittels hochauflösender Mikroskopiemethoden zeigen, dass zwei Proteine dynamisch miteinander interagieren und so darüber bestimmen, ob eine sterbende Körperzelle eine Entzündungsreaktion im Körper auslöst.

Der Beitrag der Autorengruppe um Professorin Dr. Ana J. Garcia-Saez (CECAD – Exzellenzcluster für Alternsforschung der Universität zu Köln) und Juniorprofessorin Dr. Katia Cosentino (CellNanOs – Center for Cellular Nanoanalytics der Universität Osnabrück) ist unter dem Titel „The interplay between BAX and BAK tunes apoptotic pore growth to control mitochondrial DNA-mediated inflammation“ in der Fachzeitschrift Molecular Cell erschienen. Link: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.01.008>

Für das Beseitigen von geschädigten Zellen leitet der Körper im Normalfall den sogenannten „programmierten Zelltod“ ein. Das Verständnis, wie dieser Aufräum-Mechanismus auf der molekularen Ebene genau funktioniert, kann entscheidend zur Therapie von Krankheiten beitragen. Beispielsweise werden bei Krebserkrankungen die betroffenen Körperzellen nicht systematisch vom Körper entfernt, sondern können weiterleben und sich ausbreiten. Um diese Zellen zu eliminieren, wird routinemäßig Strahlentherapie eingesetzt, welche jedoch schwere Entzündungsreaktionen im Körper als Nebenwirkung hervorrufen kann. Weltweit wird untersucht, wieso Krebsbehandlungen Entzündungen verursachen und wie Therapieformen entwickelt werden können, die weniger schädliche Nebenwirkungen haben.

Das Forschungsteam vom CECAD und CellNanOs hat sich in der vorliegenden Studie auf zwei Proteine konzentriert, von denen bereits bekannt war, dass sie am Zelltod beteiligt sind. BAX und BAK heißen diese beiden Proteine, die den Zelltod in Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, regulieren. Mittels hochauflösender Bildgebung konnten die Forscherinnen und Forscher erstmals beobachten, wie dynamisch BAX und BAK Strukturen in Mitochondrien ausbilden, die den Zelltod und Entzündungsreaktionen beeinflussen.

Aufgrund ihrer großen Ähnlichkeit wurden BAX und BAK bisher als Zwillingsproteine bezeichnet. Dass sie sich in ihrem Wirkmechanismus systematisch unterscheiden, ist eine zentrale Erkenntnis dieser Studie. Das Forscherteam konnte zeigen, dass sich BAK-Proteine schneller zu kleineren Strukturen organisieren als BAX und dass sich die beiden Proteine gegenseitig beeinflussen.

„Wir konnten unter dem Mikroskop sehen, wie beide Proteine miteinander interagieren, um eine Pore im Mitochondrium zu bilden. Dies hat zur Folge, dass die DNA des Mitochondriums durch die Pore austritt und eine Entzündungsreaktion auslöst“, erklärt Andreas Jenner von der Universität zu Köln. Dieses dynamische Zusammenspiel von BAK- und BAX-Proteinen sei bislang nicht bekannt gewesen, es reguliere aber die Bildung der Pore und damit die Menge an freigesetzter mitochondrialer DNA. Dies wiederum bestimme, ob eine Entzündungsreaktion des Körpers ausgelöst wird.

„Die relative Verfügbarkeit von BAX- und BAK-Proteinen in den Zellen bestimmt das Wachstum der Pore und die Geschwindigkeit, mit der mitochondriale DNA freigesetzt wird. Unsere Erkenntnisse eröffnen möglicherweise neue Perspektiven für die Kontrolle von Entzündungen in der Krebsbehandlung", erklärt Katia Cosentino von der Universität Osnabrück.

„Unsere Ergebnisse verdeutlichen, wie BAX und BAK auf unterschiedliche Weise zum Zelltod beitragen, und legen nahe, dass diese beiden Proteine in der therapeutischen Krebsbehandlung gut ausbalanciert werden sollten“, so Ana J. Garcia-Saez von der Universität zu Köln.

Eine solche Therapie gibt es jedoch noch nicht. Vorerst müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um festzustellen, ob weitere Moleküle zur Dynamik der BAX- und BAK-Porenbildung beitragen und das Wachstum und die Größe der Poren regulieren.

Die Arbeiten für die Studie begannen am IFIB (Interfakultäres Institut für Biochemie) in Tübingen und wurden am CECAD-Forschungszentrum, Institut für Genetik, im Labor von Garcia-Saez in Köln sowie am Center for Cellular Nanoanalytics (CellNanOs) der Universität Osnabrück fertiggestellt.

**Zur Veröffentlichung:** <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.01.008>

**Weitere Informationen für die Redaktionen:**Prof. Dr. Katia Cosentino  
Juniorprofessorin für molekulare Zellbiophysik  
Center for Cellular Nanoanalytics (CellNanOs) der Universität Osnabrück   
E-Mail: [kacosentino@uni-osnabrueck.de](mailto:kacosentino@uni-osnabrueck.de) (English preferred)  
Web: <https://www.biologie.uni-osnabrueck.de/forschung/arbeitsgruppen/molekulare_zellbiophysik>

Prof. Dr. Ana J. Garcia-Saez  
Professorin für Membranbiophysik  
CECAD – Exzellenzcluster für Alternsforschung der Universität zu Köln  
E-Mail: ana.garcia@uni-koeln.de   
Web: <https://garcia-saez.cecad-labs.uni-koeln.de>