

Kurztitel:

Signaltransduktion in Granulozyten

Titel:

„Outside-in“ und „Inside-out“ signalling bei der Aktivierung humaner neutrophiler Granulozyten
Forschungsschwerpunkt / Modul
Wirkungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten / Entzündung

Verantwortliche Wissenschaftler:

Dr. Thomas Grüger
PD Dr. Norbert Schnitzler

Abstract:

Während der Einwanderung von Neutrophilen Granulozyten in entzündetes Gewebe werden diese spezifisch durch Entzündungsmediatoren (TNF α), extrazelluläre Matrix-Proteine (zum Beispiel ICAM-1) oder mikrobielle Chemotaxine (LPS, C5a, fMLP) aktiviert (Outside-in signalling). Diese Aktivierung führt unter anderem zu einer erhöhten Oberflächenexpression, Clusterbildung und erhöhten Affinität (Inside-out signalling) von Mac-1, dem wichtigsten granulozytären Oberflächenrezeptor für die Bindung und Phagozytose von Mikroorganismen im entzündeten Gewebe. In Vorarbeiten konnte bereits gezeigt werden, dass der Aktivierung über den LFA-1 Rezeptor (zum Beispiel durch Bindung von ICAM-1 oder durch den monoklonalen Antikörper TS 1/22) eine besondere Bedeutung zukommt, da die so aktivierten Granulozyten Krankheitserreger schneller und in höherem Maße abtöten können. Darüber hinaus können diese sogar solche Krankheitserreger effektiv phagozytieren und abtöten, die von ruhenden Granulozyten nicht phagozytiert werden können [Schnitzler et al. Nature Medicine, 5 (2) (1999)].

Im Rahmen des Forschungsprojekts soll die gewebespezifische Aktivierung der Neutrophilen Granulozyten durch monoklonale Antikörper simuliert und die daran beteiligten Signaltransduktionsprozesse charakterisiert werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind geeignet, um neue therapeutische Ansatzpunkte zu entwickeln, die auf einer gezielten Beeinflussung der Aktivierung (Infektionskrankheiten) oder Inhibierung (rheumatischer Formenkreis im weitesten Sinne) der Granulozyten basieren. Die mögliche Beeinflussung der Aktivierung durch Arzneimittel ist insbesondere vor dem Hintergrund der bei Mikroorganismen zunehmenden Resistenzentwicklung von klinischer Bedeutung.

Vorgesehene Laufzeit:

2 Jahre

Kooperationspartner:

PD. Dr. med. Dipl. Biol. Gerhard Haase; Institut für Medizinische Mikrobiologie der RWTH-Aachen