



MASTERARBEIT

„Transkriptionsfaktor NRF-1“

NINA BÖHMER

Elitestudiengang „Integrated Immunology“

Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, 2022

NRF-1 und dessen Funktion in Makrophagen

Nina Böhmer hat den Elitestudiengang „Integrated Immunology“ an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg absolviert. In ihrer Masterarbeit hat sie sich am Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin mit der Rolle des Transkriptionsfaktors NRF-1 für die Aktivierung und Immunfunktion von Makrophagen beschäftigt, welche für die angeborene Immunantwort entscheidend sind.

Der Zellstoffwechsel beeinflusst die Immunantwort

Makrophagen können ihren Stoffwechsel je nach Situation anpassen um „Bedrohungen“ schnellstmöglich zu eliminieren. Im Ruhemodus beziehen Makrophagen ihre Energie weitestgehend durch die Herstellung von ATP in der Atmungskette, welche in den Mitochondrien der Zellen abläuft. Wird die Zelle durch einen Krankheitserreger aktiviert, so benötigt sie eine gesteigerte Energiezufuhr. Diese zusätzliche Energie dient der Produktion von Molekülen für die Verteidigung. Um dies zu gewährleisten, schaltet die Immunzelle in den Stoffwechselmodus der aeroben Glykolyse, welche im Zytosol stattfindet.

NRF-1 repräsentiert einen zentralen Transkriptionsfaktor, der die Entwicklung und Aktivität von Mitochondrien fördert. Er bindet an die Promotorregionen verschiedener mitochondrialer Gene, um deren Transkription zu initiieren.

NRF-1 reduziert die entzündungsfördernde Aktivität

In früheren experimentellen Studien konnte demonstriert werden, dass eine eingeschränkte mitochondriale Aktivität zu gesteigerten Immunantworten in Makrophagen führt. Diese überschießende Immunantwort konnte in verschiedenen Krankheitsmodellen als Auslöser von Autoimmunität und Autoentzündlichkeit identifiziert werden. In dieser Masterarbeit wurde untersucht, wie sich die Ab- bzw. Anwesenheit von NRF-1 und die damit assoziierte mitochondriale Aktivität auf die Immunantwort von Makrophagen auswirkt. Hierfür wurden Stoffwechsellmessungen durchgeführt. Im direkten Vergleich zeigten Makrophagen, die NRF-1 exprimierten eine stabilisierte mitochondriale Funktion, im Gegensatz zu Makrophagen deren NRF-1 Gen experimentell ausgeschaltet wurde. Weiterhin zeigte die Messung von verschiedenen Entzündungsmarkern, dass die zuletzt genannte Makrophagenpopulation mehr entzündungsfördernde Zytokine produzieren als Makrophagen deren NRF-1 noch funktionsfähig war.

Makrophagen mit intaktem NRF-1 Gen wiesen wiederum ausgeprägte entzündungshemmende Prozesse auf. Es konnte eine Steigerung der phagozytischen Aktivität, das heißt der Aufnahme von totem Zellmaterial, beobachtet werden. Zudem zeigte sich eine erhöhte Sekretion von IL-10, einem vorwiegend entzündungshemmenden Zytokin.

NRF-1 verhinderte die Überaktivierung von pro-inflammatorischen Makrophagen durch Stoffwechselkontrolle und begrenzte somit übermäßige Makrophagen-Immunreaktionen. Dies ist insofern von Bedeutung, da das Verständnis des genauen Mechanismus der NRF-1-vermittelten Makrophagen-Immunreaktion zu neuen Behandlungsansätzen für autoinflammatorische und Autoimmunerkrankungen führen könnte.

Mehr zum Elitestudiengang:

 www.elitenetzwerk.bayern.de

 <https://www.iimmune.nat.fau.de/>

 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25228902/>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488910002600>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28360914/>