

Forschungsschwerpunkte – Prof. Dr. Jürgen Ruland

Die Zellen unseres Immunsystems patrouillieren alle Gewebe des menschlichen Körpers, um diesen vor Krankheitserregern zu schützen und die Homeostase in den Organen aufrechtzuerhalten. Der Immunologe und Laboratoriumsmediziner Jürgen Ruland erforscht, wie die Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems mikrobielle Pathogene (Viren, Bakterien, Pilze) oder bösartige Tumore erkennen und über welche molekularen Signalmechanismen diese Informationen koordiniert ins Zellinnere übermitteln werden, um die Immunabwehr zu aktivieren und die Integrität des Organismus zu gewährleisten. Dabei versucht er zu verstehen, wie genetische Veränderungen oder exogene Störungen diese Signalleitung außer Kontrolle geraten lassen und so zu Immundefekten, chronischen Entzündungen oder Tumorerkrankungen führen oder diese befördern. Ein Fokus liegt dabei auch auf der Frage, wie normale Immunzellen entarten können und sich zu bösartigen Blutkrebs-(Leukämie-) oder Lymphdrüsenkrebs-(Lymphom-)Zellen entwickeln. Das langfristige Ziel seiner Arbeiten ist es, die Diagnostik und die Therapie von immunologischen Erkrankungen und Krebserkrankungen zu verbessern.

Ausgehend von der funktionellen Charakterisierung genetischer Veränderungen bei Lymphomen des Menschen hat Jürgen Ruland einen lange gesuchten molekularen Mechanismus identifiziert, über den die spezifischen Antigenrezeptoren der T- und B-Zellen den Transkriptionsfaktor NF- κ B aktivieren können. Dabei bilden die Proteine BCL10 und MALT1 in den B- oder T-Lymphozyten Schaltkomplexe, welche nach der Erkennung eines Antigens auf der Zelloberfläche Signale in den Zellkern leiten, um dort die kontrollierte Expansion und Aktivierung der Zelle für die Immunabwehr auszulösen. Zudem konnte Jürgen Ruland schlüssig belegen, dass eine genetische Deregulation dieser spezifischen Signalkaskade bei Lymphomen das kontinuierliche Tumorzellwachstum treibt. Hier konnte Ruland Möglichkeiten für eine therapeutische Durchbrechung dieser fehlgeleiteten Signale aufzeigen und als erster nachweisen, dass eine pharmakologische Inhibition von MALT1 für Lymphomzellen toxisch ist. Kürzlich identifizierte seine Arbeitsgruppe mit der Inaktivierung des Immun-Checkpoint-Proteins PD-1 zudem einen neuen zentralen Weg der Tumorsuppression bei T-Zell-Lymphomen. Aktuelle Arbeiten zielen darauf ab, diese Prozesse umfänglich zu entziffern, um sie therapeutisch für die Krebsbehandlung manipulieren zu können.

Bei der Untersuchung des angeborenen Immunsystems deckte Jürgen Ruland den grundlegenden Mechanismus auf, mit dem der menschliche Organismus Pilzinfektionen abwehrt. In myeloiden Immunzellen wird hierzu das Signalprotein CARD9 als kritischer Faktor benötigt, welcher in Zusammenarbeit mit weiteren zellulären Schaltern (z. B. SYK, BCL10, MALT1, Inflammasomen) die Signale von Muster-Erkennungsrezeptoren für die Auslösung protektiver entzündlicher Immunantworten integriert. Diese Signalwege sind absolut essenziell, um den Organismus gegen Pilze zu schützen. Sie werden auch für die Immunabwehr bestimmter Viren und Bakterien benötigt. Auf dieser Basis wurde weltweit eine Reihe genetischer Immundefekte beim Menschen identifiziert, die zu einer ausgeprägten Infektanfälligkeit gegen Pilze oder andere opportunistische Pathogene führen, und die Diagnostik für diese seltenen Erkrankungen entsprechend angepasst.

Jürgen Ruland entdeckte zudem mit Clec12A den ersten zellmembranständigen Immunrezeptor für Harnsäurekristalle und mit der direkten Interaktion von CARD9 mit dem DNA-Reparaturprotein Rad50 eine bis dato unbekannte Verbindung zwischen der Erkennung von Nukleinsäuren im Zellplasma und der Entzündungsreaktion. Aktuelle Untersuchungen zeigen, dass diese Signalwege im angeborenen Immunsystem nicht nur für die Infektabwehr relevant, sondern auch in der unmittelbaren Umgebung von geschädigten Zellen und von Tumorzellen aktiv sind und damit ebenfalls neuartige Zielstrukturen für Tumorimmuntherapien darstellen können. Auf diesem Gebiet forscht die Arbeitsgruppe aktuell.