

## Proteolyse in der Regulation des nicht-apoptotischen Zelltods

In der Apoptose repräsentiert Caspase-vermittelte Proteolyse *den* primären Mechanismus sowohl für die Initiierung als auch für die Exekution des regulierten Zelltods. Im Gegensatz zur Apoptose ist die Bedeutung von proteolytischen Vorgängen für die Steuerung von nicht-apoptotischen Formen des regulierten Zelltods (z. B. Nekroptose) nur unvollständig verstanden. Wir haben in Vorarbeiten die mitochondriale Serinprotease HtrA2/Omi als Schlüsselkomponente der Tumor Nekrose Faktor (TNF)- und der TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induzierten Nekroptose identifiziert (Sosna *et al.*, Cell Commun Signal 2013; 11:76). Durch Verwendung von viralen Inhibitoren und über Kollokalisationsstudien haben wir gezeigt, dass HtrA2/Omi die Nekroptose aus dem Inneren von Mitochondrien reguliert. Wir haben die Bedeutung dieser Protease durch CRISPR/Cas-knockout und nachfolgende Rekonstitution bestätigt. In Experimenten zur Identifizierung von intramitochondrialen Substraten von HtrA2/Omi haben wir mehrere Faktoren als HtrA2/Omi-Substrate bestätigen können. Derzeit arbeiten wir an der Identifizierung weiterer Kandidaten, die die nekroptotischen Signale von HtrA2/Omi übertragen. Die Untersuchung der Mechanismen und Signalwege, über die HtrA2/Omi Nekroptose induziert, sowie die funktionelle Charakterisierung der identifizierten Kandidaten ist ein Hauptziel in diesem Projekt, und wird letztendlich dazu beitragen, neue Angriffsziele für die therapeutische Induktion von Nekroptose zu erschließen.

Unsere Ergebnisse zeigen außerdem eine Funktion von HtrA2/Omi in Parthanatos, einer eigenen, Mitochondrien-abhängigen Form des nicht-apoptotischen Zelltods. Daher wollen wir die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen als weiteren Aspekt der proteolytischen Regulation von nicht-apoptotischem Zelltod genauer untersuchen.

Um die Rolle der Nekroptose in der A Disintegrin And Metalloproteinase (ADAM)17-vermittelten intestinalen Entzündung zu bestimmen, haben wir ADAM17<sup>ex/ex</sup>/RIPK3<sup>-/-</sup>-Mäuse generiert, in denen keine Nekroptose mehr stattfindet, und sie mit ADAM17<sup>ex/ex</sup>-Mäusen verglichen. Überraschenderweise zeigen unsere Ergebnisse, dass ADAM17<sup>ex/ex</sup>-Mäuse bereits von sich aus vor Nekroptose geschützt sind. Dies spricht für eine neue, bislang nicht beschriebene Rolle der Protease ADAM17 in der Nekroptose (Fuchslocher Chico *et al.*, Oncotarget 2018; 9:12941), die wir weiter untersuchen wollen.

In Untersuchungen zu Nekroptose-relevanten Proteasen haben wir unerwartet eine mögliche Spezies-spezifische Rolle dieser Proteasen in der Regulation der Nekroptose entdeckt. Im Hinblick auf die potentielle Bedeutung für Nekroptose-basierte therapeutische Anwendungen werden wir diese Speziespezifität in zukünftigen Untersuchungen weiter aufklären.