

Asthma: Neuer Wirkmechanismus bremst Entzündungsreaktion

Universität Bonn und Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum entdecken neue Anwendung für synthetisches Peptid

Ein Team der Universität Bonn und des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum (FZB) hat einen bislang unbekannten Wirkmechanismus eines synthetischen Peptids entdeckt, der die überschießende Entzündungsreaktionen bei allergischem Asthma abschwächt. Dabei wird ein zentraler Entzündungsschalter des Immunsystems gezielt gehemmt und eröffnet neue Ansatzpunkte zur Behandlung chronischer Entzündungserkrankungen. Die Ergebnisse wurden nun in der Fachzeitschrift *Advanced Science* veröffentlicht.

Chronische Entzündungen der Atemwege, wie beispielsweise das allergische Asthma, entstehen durch ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Faktoren. Das angeborene Immunsystem gerät dabei aus dem Gleichgewicht und reagiert übermäßig auf eigentlich harmlose Umweltreize. Eine zentrale Rolle bei dieser Fehlregulation spielt das sogenannte NLRP3-Inflammasom. Dieser Proteinkomplex ist eine Art molekularer Entzündungsschalter, der auf Gefahrensignale reagiert und Immunreaktionen auslöst. Bei einer Überaktivierung trägt dieser Mechanismus zur Entstehung chronischer, also dauerhafter, Entzündungsprozesse bei. Das Inflammasom gilt daher als wichtiges therapeutisches Ziel, um chronische Entzündungserkrankungen in Zukunft besser behandeln zu können.

Ein Forschungsteam des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum (FZB) und der Universität Bonn hat in Zusammenarbeit mit Gruppen des Universitätsklinikums Bonn, der Universität Graz und der Queen's University Belfast einen neuen Ansatzpunkt entdeckt, um diese überschießenden Entzündungsreaktionen im menschlichen Körper gezielt zu reduzieren. Im Fokus steht dabei das synthetische Peptid Pep19-2.5. Es gehört zur Klasse der membranaktiven Peptide, die sich gezielt an bakterielle Zellmembranen anlagern können. Die Forschenden zeigen, dass Pep19-2.5 auch an Membranen von menschlichen Immunzellen binden kann. Diese Eigenschaft macht das Peptid besonders interessant für die Kontrolle einer überschießenden natürlichen Immunantwort, da ein entscheidender Schritt der Inflammasom-Aktivierung an inneren Membranen der Immunzellen stattfindet.

Im Rahmen der Studie wurde die Wirkung des Peptids zunächst in vitro an Zelllinien und primären menschlichen Immunzellen untersucht. Dabei standen insbesondere Monozyten und Makrophagen im Fokus, die als Zellen des angeborenen Immunsystems sowohl im Blut als auch in Organen wie der Lunge eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr spielen.

Die Forschenden lösten mit einem Wirkstoff, der wie ein Zündschlüssel die Aktivierung des Inflammasoms in der Zelle startet, gezielt Entzündungsreaktionen aus. Der komplexe Mechanismus der Aktivierung des NLRP3 Inflammasoms wurde dabei Schritt für Schritt auf Angriffspunkte des Peptids abgeklopft. Mit hochempfindlichen biophysikalischen Methoden konnten sie an Modellen der Immunzellmembran und an lebenden Zellen jetzt die Zielstruktur des Peptids Pep19-2.5 in der Immunzelle identifizieren und damit aufklären, wie die Wirkung des Peptids auf die Fettstrukturen in der Zellmembran die Inflammasomaktivierung abbremsen kann. Das dies nicht nur mit der

Modellsubstanz als Auslöser funktioniert, zeigen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Experimenten mit Hausstaubmilbenextrakt, der in Immunzellen starke Entzündungsreaktionen des NLRP3-Inflammasoms auslöst, die bei Hausstaubmilben-Allergikern Atemwegsentzündungen und Asthma auslösen können.

Im zweiten Schritt überprüfte das Team die Wirkung in einem Mausmodell für Hausstaubmilben-Asthma. Dabei wurde das Peptid als Nasenspray über die Atemwege verabreicht. Die Ergebnisse zeigen eindeutig, dass das Peptid die Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms hemmt und das über einen bislang noch nicht beschriebenen Mechanismus. Pep19-2.5 dockt in der Zelle gezielt an ein Markerlipid an, verändert die Eigenschaften der umgebenden Membranlipide und beeinflusst so die Weiterleitung entzündlicher Signale, bevor es zur Aktivierung des Inflammasoms kommt. Dies führte sowohl in menschlichen Immunzellen als auch im Tiermodell zu einer deutlich reduzierten Freisetzung entzündungsfördernder Botenstoffe. Im Tiermodell zeigte sich zudem eine deutlich abgeschwächte Entzündungsreaktion in den Atemwegen sowie eine verbesserte Lungenfunktion.

„Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich zentrale Entzündungsprozesse über die Zellmembran der Immunzellen gezielt beeinflussen lassen. Das eröffnet neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Therapien bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Atemwege“, so Prof. Andra Schromm, Leiterin der Forschungsgruppe Immunbiophysik am Forschungszentrum Borstel, die Mitglied im Exzellenzcluster „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ und im Forschungsschwerpunkt „Kiel Nano, Surface and Interface Science“ ist.

Die Befunde der Studie haben weit über die Wirkung auf durch Hausstaubmilben ausgelöstes Asthma Bedeutung. „Das NLRP3-Inflammasom spielt bei einer ganzen Reihe von altersbedingten chronischen Entzündungserkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Neuroinflammation und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Rolle. Der Einsatz eines Peptids zur Kontrolle des Inflammasoms ist ein pharmakologisch völlig neuer Ansatz“, erklärt Prof. Günther Weindl vom Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn, der Mitglied in den Transdisziplinären Forschungsbereichen „Life & Health“ und „Sustainable Futures“ ist. Der Bedarf nach geeigneten Wirkstoffen ist groß. Bisher konzentriert sich die Suche nach geeigneten Wirkstoffen auf kleine synthetische Moleküle nach dem Schlüssel-Schloss Prinzip. Die Befunde dieser Studie eröffnen mit dem biologienahen Peptid eine interessante neue Alternative.

Über Pep19-2.5

Pep19-2.5, auch bekannt unter dem Namen Aspidasept, wurde am Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum entwickelt, um bei der Therapie systemischer Infektionen, wie einer Sepsis und bei Haut- und Weichteilinfektionen eingesetzt zu werden. Die nun entdeckte Wirkung als Hemmstoff des NLRP3-Inflammasoms eröffnet dem bereits gut erforschten Peptid ein völlig neues therapeutisches Anwendungsfeld. Für diese neu entdeckte Funktion als Inflammasom-Inhibitor wurde nun ebenfalls eine Patentanmeldung eingereicht.

Förderung

Die Studie wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Graduiertenkollegs GRK2873, den Europäischen Forschungsrat (ERC) sowie die Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder im Exzellenzcluster ImmunoSensation gefördert. Zusätzliche Unterstützung kam von der Leibniz-Forschungsallianz „Leibniz Health Technologies“ und der Studienstiftung des deutschen Volkes.

Publikation

Engelhardt J, Kirsch N, Kerfin A, Lunding LP, Ferber D, Buthmann H, Schreier I, Bosio C, Dobbelstein AK, Klawonn A, Coll RC, Bauernhofer L, Keller S, Geyer M, Wegmann M, Schromm AB*, and Weindl G*. Membrane-Active Peptide Protects Against Inflammation by Targeting NLRP3 Activation at the Trans-Golgi Network. Advanced Science. DOI: 10.1002/adv.76587
<https://doi.org/10.1002/adv.76587>