

Eines der letzten Puzzleteile des Zelltodentzündungssignalwegs ist entschlüsselt

Internationale Forschungsgruppe entdeckt das Protein HERC4 als Schlüsselkomponente in Signalwegen des programmierten Zelltods, welcher verantwortlich für die Auslösung von Entzündungserkrankungen ist. Die Entdeckung eröffnet neue therapeutische Ansätze für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Rheuma und Schuppenflechte, sowie für entzündungsbedingte Arten von Krebs / Veröffentlichung in „Nature Structural and Molecular Biology“

Ein internationales Forschungsteam hat einen bisher unbekannten Mechanismus entdeckt, der eine zentrale Rolle in den Signalwegen des programmierten Zelltods spielt. Das Team identifizierte das Protein HERC4 als essenziellen Bestandteil sowohl der TNF-induzierten Nekroptose als auch der Apoptose – zwei Prozesse, die eine entscheidende Rolle dabei spielen das Zellgleichgewicht aufrecht zu erhalten und Entzündungsreaktionen auszulösen. Die Studie „HERC4-mediated ubiquitination licenses RIPK1 to initiate TNF-induced cell death“ wurde in der Fachzeitschrift Nature Structural and Molecular Biology veröffentlicht. Federführend beteiligt waren Professorin Dr. Sudan He, Institut für Systemmedizin der Chinesischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (CAMS) in Suzhou, China, Professor Dr. Henning Walczak, Zentrum für Biochemie der Universität zu Köln und Krebsforschungsinstitut (UCL Cancer Institute) des University College London, Vereinigtes Königreich, und Professor Dr. She Chen vom Nationalen Institut für Biologische Wissenschaften (NIBS), Peking, China.

Der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) ist ein zentraler Botenstoff des Immunsystems, der bei der Steuerung von Entzündungsprozessen und der Abwehr von Krankheitserregern beteiligt ist. Dessen Dysregulation steht jedoch auch in Zusammenhang mit schweren chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis (RA), chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) und Schuppenflechte. TNF löst über den Rezeptor TNFR1 zwei unterschiedliche Arten von Signalen aus. Beide sind in der Lage eine Entzündungsreaktion auszulösen: über einen ersten Komplex, den sogenannten Komplex I, wird die Produktion verschiedener Botenstoffe angeregt. Diese aktivieren dann das Immunsystem. Falls dieses physiologische Entzündungssignal jedoch durch Viren oder Bakterien gestört ist, löst TNF über einen weiteren Proteinkomplex, den sogenannten Komplex II, den Zelltod aus.

Die Gruppe um Professor Walczak konnte bereits in früheren Arbeiten zeigen, dass der über Komplex II eingeleitete Zelltod auf das Immunsystem wie ein Signal zur Generalmobilmachung wirkt. Wenn eine Infektion vorliegt, ist dieser Umschaltprozess essenziell, um infizierte Zellen zu beseitigen und die Infektion durch das Immunsystem zu bekämpfen. Liegt jedoch eine Fehlsteuerung vor, kann der durch TNF ausgelöste Zelltod ganze Organe oder auch Organsysteme durch eine akute oder eine anhaltende Entzündung stark schädigen oder sogar zerstören. Das ist in Krankheiten wie Rheuma, IBD oder Schuppenflechte der Fall. Aus diesem Grund gehören TNF-Hemmer weltweit zu den medizinisch wertvollsten und kommerziell erfolgreichsten Medikamenten der letzten drei Jahrzehnte. TNF-Hemmer sind jedoch keine Tabletten, sondern müssen Patient*innen gespritzt werden.

HERC4 als „missing link“: Vom Überlebens- zum Todessignal

Bislang blieb unklar, wie der TNF-Signalweg von einem Überlebens- auf ein Todessignal für Zellen umschaltet. Die Arbeitsgruppe um He, Walczak und Chen zeigte in der aktuellen Studie, dass das sogenannte E3-Ubiquitin-Ligase-Protein HERC4 diese kritische Schaltstelle darstellt. Auf der Grundlage vorheriger Daten suchte das Team anhand eines sogenannten Knockout-Screens gezielt nach Proteinen, die an der Ubiquitinierung von RIPK1 beteiligt sind. Die Ubiquitinierung ist ein Prozess, bei dem Proteine mit dem kleinen Proteinen Ubiquitin markiert werden, um sie für weitere Abläufe in der Zelle vorzubereiten. RIPK1 ist das zentrale Protein im Komplex I und Komplex II. HERC4 war der einzige bislang unbekannte Kandidat, dessen Knockout zum Überleben der Zellen führte, wenn die Zellen mit einem Wirkstoff-Cocktail behandelt wurden, der zum TNF-induzierten Zelltod führte. Biochemisch fand die Gruppe heraus, dass HERC4 an Kinase-aktives RIPK1 aus dem Überlebenssignalweg (Komplex I) bindet, dieses ubiquitiniert, und so die Bildung des Zelltod-auslösenden Komplex II aus RIPK1, RIPK3, FADD, Caspase-8 und cFLIP initiiert. Abhängig vom relativen Expressionsniveau dieser verschiedenen Proteine, sterben die betroffenen Zellen entweder durch Apoptose oder Nekroptose.

Damit erklärt die Entdeckung nicht nur, warum die Kinase-Aktivität von RIPK1 sowohl für Nekroptose als auch Apoptose erforderlich ist, sondern löst auch ein jahrzehntelanges Rätsel der TNF-Forschung: Wie RIPK1 in Komplex I das Überleben der Zelle sicherstellt, in Komplex II jedoch den Zelltod auslöst.

„HERC4 ist damit nicht nur ein bisher fehlendes Puzzleteil in der TNF-Signaltransduktion“, sagt Sudan He, „sondern auch ein vielversprechender therapeutischer Ansatzpunkt. Denn viele chronisch-entzündliche Erkrankungen entstehen genau dort, wo dieser Signalweg fehlerhaft reguliert ist.“

Therapeutisches Potenzial: Neue Angriffsfläche für Medikamente

In Mausmodellen zeigte sich, dass Mäuse ohne HERC4 vor TNF-induzierten systemischen Entzündungsreaktionen und TNF-vermittelter akuter Leberschädigung geschützt sind. Dies sind unterschiedliche pathologische Entzündungsprozesse, die respektive durch unkontrollierte Nekroptose beziehungsweise Apoptose ausgelöst werden. Die Entdeckung von HERC4 eröffnet somit neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Therapien gegen Rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) und Schuppenflechte (Psoriasis) sowie andere TNF-assoziierte Erkrankungen wie Sepsis oder bestimmte Krebsarten.

„Diese Entdeckung ist ein Meilenstein für das Verständnis von durch Zelltod vermittelten Entzündungsprozessen“, so Henning Walczak. „Sie zeigt, wie grundlagenwissenschaftliche Ergebnisse direkte klinische Relevanz entfalten können – das unterstreicht die große Bedeutung der Grundlagenforschung für die klinische Translation.“

Als Nächstes plant das Team die Entwicklung niedermolekularer HERC4-Hemmer, die oral verabreicht werden können. Die Wissenschaftler*innen mutmaßen, dass HERC4-Hemmer das Wirkspektrum von TNF-Inhibitoren übertreffen könnten, was derzeit untersucht wird.

Originalpublikation:

<https://www.nature.com/articles/s41594-026-01871-y>