

Neuer Wirkstoffkandidat gegen Asthma zeigt Wirkung im Mausmodell

Forschende des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum haben einen körpereigenen entzündungshemmenden Botenstoff so verändert, dass er länger im Körper wirksam bleibt. Im Mausmodell konnte die neue Variante von Interleukin-37 die typischen Merkmale eines allergischen Asthmas deutlich verringern.

Asthma ist durch eine chronische Entzündung der Atemwege gekennzeichnet. Typische Beschwerden sind Atemnot, ein Engegefühl in der Brust, Husten und ein pfeifendes Atemgeräusch, das sogenannte Giemen. Bei der Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Entzündung spielen Zytokine eine wichtige Rolle. Dabei handelt es sich um Botenstoffe des Immunsystems, die Entzündungsreaktionen fördern oder bremsen können. Für eine funktionierende Immunabwehr müssen entzündliche Prozesse rasch aktiviert werden können. Nach erfolgreicher Abwehr müssen sie jedoch auch ebenso rasch wieder beendet werden, um Schäden am eigenen Gewebe zu verhindern. Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Asthma ist dieses Gleichgewicht gestört. Die Entzündungsreaktion bleibt bestehen und schädigt die Atemwege, woraus wiederum die oben genannten Symptome entstehen.

Körpereigener Botenstoff bremst Entzündung

Während zahlreiche entzündungsfördernde Zytokine untersucht und ihre Wirkmechanismen aufgeklärt wurden, ist deutlich weniger über die natürlichen Gegenspieler bekannt. Ein solcher Gegenspieler ist Interleukin-37 (IL-37). Die Forschungsgruppe Lungen-Immunologie des Forschungszentrums Borstel, Leibniz Lungenzentrum untersucht diesen Botenstoff seit mehr als zehn Jahren.

Bereits 2015 konnten die Forschenden zeigen, dass IL-37 bei Mäusen eine allergische Entzündung der Atemwege abschwächen kann. Gleichzeitig fanden sie bei Kindern mit allergischem Asthma geringere Mengen von IL-37 als bei gesunden Kindern⁽¹⁾. „Diese Ergebnisse haben uns zu der Frage geführt, ob sich der natürliche entzündungshemmende Mechanismus von IL-37 möglicherweise für eine Behandlung nutzen lässt“, sagt PD Dr. Michael Wegmann, der die Forschungsgruppe leitet.

In einer weiteren Studie untersuchte das Team genauer, wie IL-37 seine Wirkung entfaltet. Dafür bindet der Botenstoff an bestimmte Strukturen auf beziehungsweise in Zellen. Diese Strukturen werden Rezeptoren genannt. Sie funktionieren vereinfacht gesagt wie eine Art Empfangsstation für Signale. Die Forschenden konnten eben diesen bislang unbekannten Rezeptor identifizieren und weiterhin zeigen, dass IL-37 über ihn entzündungsfördernde Signale abschwächen kann. Dazu gehören Signale der Zytokine IL-1 und IL-33, die ganz wesentlich an der Entstehung allergischer Entzündungsreaktionen der Atemwege beteiligt sind⁽²⁾. Damit liefert die Forschung eine Erklärung dafür, wie ein körpereigenes entzündungshemmendes Signal die überschießende Immunreaktion bei allergischem Asthma begrenzen kann.

Verbesserung der Eigenschaften von IL-37

Für eine mögliche medizinische Anwendung hat natürliches IL-37 allerdings einen Nachteil: Es wird

im Körper relativ schnell abgebaut und bleibt deshalb nur kurz wirksam. Außerdem können sich IL-37-Moleküle untereinander verbinden. Dadurch steht weniger IL-37 für seine eigentliche Funktion zur Verfügung. Gemeinsam mit Forschenden aus Australien hat die Forschungsgruppe Lungen-Immunologie deshalb das menschliche Molekül, das auch in der Maus wirksam ist, gezielt verändert. Sie entwickelten ein IL-37-Fc-Fusionsprotein mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften, so dass es im Körper verfügbar bleibt und seine entzündungshemmende Wirkung länger entfalten kann. Und vor allem ist es im Gegensatz zum natürlichen IL-37 pharmazeutisch nutzbar.

Wirksamkeit im Tiermodell

In der jetzt im Fachmagazin *Allergy* veröffentlichten Studie wurde das veränderte IL-37 im Modell des allergischen Asthmas bei Mäusen untersucht. Das Ergebnis: Nach lokaler Verabreichung verringerte das veränderte IL-37 die wesentlichen Merkmale des experimentellen Asthmas, dabei vor allem die Atemwegsentzündung und die Atembeschwerden. Zugleich zeigte sich diese Wirkung bereits bei einer deutlich geringeren Dosis als beim natürlichen IL-37 ⁽³⁾. „Damit sind die Bemühungen, die entzündungshemmende Wirkung von IL-37 für die Therapie von Patienten mit Asthma nutzbar zu machen, einen großen Schritt weitergekommen. Bis dahin ist es zwar noch ein längerer Weg, aber die Ergebnisse im Tiermodell sind sehr ermutigend.“, erklärt Erstautor Dr. Lars Lunding von der Borsteler Forschungsgruppe.

Quellen:

- (1) Lunding L, Webering S, Vock C, Schröder A, Raedler D, Schaub B, Fehrenbach H, Wegmann M. IL-37 requires IL-18R α and SIGIRR/IL-1R8 to diminish allergic airway inflammation in mice. *Allergy*. 2015 Apr;70(4):366-73. <https://doi.org/10.1111/all.12566>
- (2) Schröder A, Lunding LP, Zissler UM, Vock C, Webering S, Ehlers JC, Orinska Z, Chaker A, Schmidt-Weber CB, Lang NJ, Schiller HB, Mall MA, Fehrenbach H, Dinarello CA, Wegmann M. IL-37 regulates allergic inflammation by counterbalancing pro-inflammatory IL-1 and IL-33. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):856-869. <https://doi.org/10.1111/all.15072>
- (3) Lunding LP, Nold MF, Nold-Petry CA, Wegmann M. Local Delivery of a Bio-Engineered IL-37 Fc-Fusion Ameliorates Experimental Allergic Asthma in Mice. *Allergy*. 2026 Sep 3. doi: 10.1111/all.70509. <https://doi.org/10.1111/all.70509>