

Nützliches vom Hallimasch

Pharmazeuten der Uni Jena entdecken bisher unbekannte Prozesse in Immunzellen bei der Bildung entzündlicher Botenstoffe und öffnen so Türen für neue Behandlungsstrategien von Entzündungen

Zur Abwehr von Fremdkörpern, etwa Mikroorganismen, ist der Mensch mit einem effektiven System ausgestattet. Immunzellen senden Botenstoffe, wie zum Beispiel Leukotriene aus, die das körpereigene Abwehrsystem in Gang setzen. Diese Immunreaktionen können dabei jedoch auch Entzündungen auslösen. Werden kontinuierlich große Mengen dieser Botenstoffe ausgeschüttet, kann die Abwehr auch den eigenen Körper schädigen – chronische Entzündungen und Autoimmunkrankheiten sind die Folge. Eine Methode, um die schädigende Immunreaktion einzugrenzen, ist somit, die Bildung der Leukotriene zu blockieren. Doch dafür muss man zunächst geeignete Angriffspunkte der Botenstoffbildung in den Immunzellen kennen.

Genau diese haben Pharmazeuten der Friedrich-Schiller-Universität Jena jetzt gemeinsam mit Kollegen aus Frankfurt am Main gefunden – und zwar mit einem ungewöhnlichen Werkzeug. Sie nutzten Melleolid – ein hochwirksamer Stoff, der vom Hallimasch gebildet wird. „Ursprünglich wollten wir herausfinden, was passiert, wenn wir dieses Melleolid mit einer menschlichen Immunzelle in Verbindung bringen“, erklärt Prof. Dr. Oliver Werz von der Universität Jena das Vorhaben. „Dabei beobachteten wir, dass der Pilzstoff gezielt mit dem Enzym 5-Lipoxygenase in der Immunzelle reagiert und damit die Leukotrienbildung hemmt.“ Die Jenaer Wissenschaftler konnten sogar die genaue Bindungsstelle identifizieren – nämlich die besonders reaktive Aminosäure Cystein159 der 5-Lipoxygenase.

Blockade zwischen Helferprotein und Cystein159

Und genau diese Bindungsstelle hat erheblichen Einfluss auf die Wirkungsweise der gesamten Immunzelle, wie die Experten der Universität Jena herausfanden. „Um die Botenstoffe zur Aktivierung des Immunsystems bilden zu können, ist die 5-Lipoxygenase auf die Zusammenarbeit mit einem Helferprotein angewiesen. „Wie wir jetzt wissen, spielt bei dieser Interaktion das Cystein159 eine wichtige Rolle“, sagt Werz. „Doch sobald das Melleolid an Cystein159 angedockt hat, blockiert es die Kooperation zwischen 5-Lipoxygenase und dem Helferprotein.“ Das bedeutet also, die Reaktivität der Immunzelle wird erheblich verringert und überschießende Immunreaktionen könnten damit eingedämmt werden.

Zum einen konnten die Jenaer Forschenden somit zeigen, dass das Toxin des Hallimaschs an einem bestimmten Enzym der menschlichen Immunzelle angreift. Zum anderen erfuhren sie, dass das Cystein für die Funktion des Enzyms eine wichtige Rolle spielt. Das im Rahmen der Exzellenz-Graduiertenschule „Jena School for Microbial Communication“ (JSMC) durchgeführte Forschungsprojekt ist also ein voller Erfolg, zumal auch die Pilzexperten um Prof. Dr. Dirk Hoffmeister, der das Projekt initiiert hatte, wichtige neue Informationen erhalten haben. „Die Arbeit war für alle Seiten ein großer Gewinn“, betont Werz.

Mit den gewonnenen Erkenntnissen lassen sich nun neue Arzneimittelentwicklungsstrategien auf den Weg bringen. Mit neuen Wirkstoffen könnten so entzündliche Krankheiten und Autoimmunerkrankungen bekämpft werden.

Originalpublikation:

S. König et al. (2018): Melleolides from Honey Mushroom Inhibit 5-Lipoxygenase via Cys159, Cell Chemical Biology, <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2018.10.010>