

Press release**Universität zu Köln****Eva Schissler**

05/08/2024

<http://idw-online.de/en/news833272>Research results, Scientific Publications
Biology, Chemistry, Medicine
transregional, nationalUNIVERSITÄT
ZU KÖLN**Wie schädliche extrazelluläre Kollagenablagerung bei Fibrose reduziert werden können****Ein Forschungsteam hat eine neuartige Strategie zur Kontrolle zellulärer Prozesse mithilfe von Peptiden entwickelt, die neue therapeutische Ansätze zur Behandlung schwer behandelbarer Bindegewebserkrankungen ermöglichen könnte / Veröffentlichung in „Nature Communications“**

Forschende der Universität zu Köln und des Centre for Genomic Regulation (CRG) in Barcelona (Spanien) haben eine experimentelle Strategie entwickelt, die Peptide als Inhibitoren nutzt, um die Auswirkungen der überschießenden Absonderung von Bindegewebe zu reduzieren. Peptide sind Ketten aus Aminosäuren und die „kleinen Schwestern“ von Proteinen. Die Ergebnisse aus Experimenten mit Zellen von Patient*innen und aus Tierversuchen zeigten, dass der neue Ansatz effektiv und nicht toxisch ist. Die Ergebnisse der Studie „TANGO₁ inhibitors reduce collagen secretion and limit tissue scarring“ sind in der Fachzeitschrift Nature Communications erschienen.

Die extrazelluläre Matrix (extracellular matrix – ECM) ist eine Substanz, die den Raum zwischen den Zellen, den sogenannten Interzellularraum, ausfüllt. Wenn Bindegewebszellen (Fibroblasten) unkontrolliert ECM-Proteine wie etwa Kollagen ausscheiden, kann dies zu Narbenbildung und Fibrose in den betroffenen Organen führen. Dies passiert oft als Folge eines chronisch entzündlichen Prozesses. Die Konsequenz ist ein unkontrollierter Wundheilungsprozess beziehungsweise eine nicht vollständige Regeneration mit Funktionseinbußen des betroffenen Gewebes. Bisher gibt es noch keine befriedigenden Behandlungsmöglichkeiten.

Das Forschungsteam hat die Möglichkeit einer gezielten Kontrolle der Kollagen-Absonderung erforscht. Der Mechanismus der Sekretion von sehr großen Proteinen wie Kollagen aus dem endoplasmatischen Reticulum (ER) – einem Transportsystem unserer Zellen, in dem Proteine gefaltet werden – wurde erst kürzlich auf molekularer Ebene verstanden. Dabei entdeckten Forschende auch die Proteine der sogenannten TANGO₁ Familie, darunter TANGO₁ und das eng verwandte cTAGE₅. Die Interaktion zwischen diesen beiden Proteinen ist einer der Schlüsselschritte bei der Organisation der „Exit-Route“ für Kollagen aus dem ER ins Gewebe. Die Arbeitsgruppen entwickelten in enger Zusammenarbeit Peptide, die in die Zellen gelangen können und eine Protein-Protein-Interaktion zwischen TANGO₁ und cTAGE₅ gezielt ansteuern. Die Peptide können regulieren, wie viel Kollagen abgesondert wird und ins Gewebe gelangt.

Die Peptide wurden in Fibroblasten, bestimmten Hautzellen, von Patient*innen mit Sklerodermie, einer komplexen Autoimmunerkrankung, getestet. Diese Erkrankung ist durch eine Fibrose der Haut und vieler anderer Organe gekennzeichnet. „Tatsächlich führte die Behandlung mit den Peptiden zu einer signifikanten Reduktion der Kollagensekretion in den kultivierten Zellen. Das lässt vermuten, dass diese Peptide erfolgreich die TANGO₁/cTAGE₅ Interaktion unterdrücken und sich somit die Aktivität der Fibroblasten normalisieren lässt“, sagt Professorin Dr. Ines Neundorff vom Institut für Biochemie der Universität zu Köln. Auch weitere Studien in Zebrafisch, einem üblichen Modellorganismus, um Gewebeentwicklung und Wundheilung zu untersuchen, zeigten eine sichtbare Kollagenreduktion in den betroffenen Bereichen.

Insgesamt ergab die Studie, dass die Aktivität der beiden Proteine TANGO₁ und cTAGE₅ durch ihr präzises Ansteuern mit Peptiden spezifisch kontrolliert werden kann. Außerdem können mit Hilfe der hier entwickelten zellgängigen Peptide der ER-Export spezifischer Proteine der extrazellulären Matrix reguliert werden. Professorin Neundorf ist überzeugt: „Die Ergebnisse dieser Studie sind grundlegend für die Entwicklung zukünftiger therapeutischer Interventionen bei schwer behandelbaren fibrotischen Erkrankungen, die durch eine übermäßige Proteinproduktion der extrazellulären Matrix gekennzeichnet sind.“

contact for scientific information:

Professorin Dr. Ines Neundorf
Department für Chemie, Institut für Biochemie
+49 221 470 8847
ines.neundorf@uni-koeln.de

Original publication:

<https://www.nature.com/articles/s41467-024-47004-1>