



Ein bahnbrechendes Protein bietet neue Hoffnung für die Behandlung der Lungensarkoidose

Scripps Research Institute Apr 7 2025

Lungensarkoidose ist eine Lungenerkrankung, die durch Granulome gekennzeichnet ist - winzige Klumpen von Immunzellen, die sich als Reaktion auf eine Entzündung bilden. Sie ist die entzündlichste der interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD), einer Familie von Erkrankungen, die alle mit einem gewissen Grad an Entzündung und Fibrose oder Narbenbildung in der Lunge einhergehen. In den USA sind etwa 200.000 Patienten von pulmonaler Sarkoidose betroffen. Die Ursache ist unbekannt, und in den letzten 70 Jahren wurden keine neuen Behandlungsmethoden eingeführt.

In einer am 12. März 2025 in der Zeitschrift Science Translational Medicine veröffentlichten Arbeit haben Wissenschaftler von Scripps Research und aTyr Pharma ein Protein, HARSWHEP, charakterisiert, das die mit Sarkoidose verbundene Entzündung durch Regulierung der weißen Blutkörperchen lindern kann. Die Verringerung der Entzündung verlangsamt das Fortschreiten der Krankheit und führt zu einer geringeren Narbenbildung. Eine klinische Studie der Phase 1b/2a mit Efozotimod, einer therapeutischen Form von HARSWHEP, zeigte vielversprechende Ergebnisse.

Zusammengenommen bestätigen diese Ergebnisse einen neuen Ansatz für die Immunregulierung bei chronischen Lungenerkrankungen“.

Paul Schimmel, Professor für molekulare Medizin und Chemie bei Scripps Research und Hauptautor der Studie.

Die Stärke des Medikaments liegt in seiner sanften Natur. „Es ist kein Hammer; es unterdrückt das Immunsystem nicht übermäßig. Es stupst das Immunsystem nur auf eine bestimmte Weise an“, erklärt Leslie A. Nangle, Vizepräsidentin für Forschung bei aTyr Pharma und Erstautorin der Studie. „Und wenn man die Entzündung beruhigen kann, kann man den Zyklus der fortschreitenden Fibrose stoppen.“

HARSWHEP gehört zu einer alten Klasse von Proteinen, die als Aminoacyl-tRNA-Synthetasen (aaRSs) bekannt sind. Typischerweise spielen aaRSs eine Schlüsselrolle bei der Proteinsynthese. „Sie befinden sich in jeder Zelle unseres Körpers. Sie sind in jedem Organismus auf dem Planeten zu finden“, sagt Nangle. Im Laufe der Zeit sind neue Versionen, so genannte Spleißvarianten, entstanden, die an Rezeptoren an der Außenseite der Zellen binden und verschiedene Ereignisse im Körper auslösen.

Eine solche Variante, HARSWHEP, tauchte vor etwa 525 Millionen Jahren auf. Nangle und Schimmel untersuchten mehr als 4.500 Rezeptoren und waren überrascht, dass HARSWHEP nur an den Rezeptor Neuropilin-2 (NRP2) bindet. Dieser Rezeptor ist bekannt für seine Rolle bei der Entwicklung des Lymphsystems - dem Kreislaufsystem, durch das Immunzellen wandern - und nicht für seine Immunfunktion. Die Forscher fanden jedoch heraus, dass, wenn kleine, zirkulierende weiße Blutkörperchen, so genannte Monozyten, als Reaktion auf eine Entzündung in ein Gewebe eindringen und sich zu größeren, spezialisierteren weißen Blutkörperchen, den Makrophagen, entwickeln, diese Zellen beginnen, hohe NRP2-Werte zu exprimieren.

„Wir hatten ein Protein mit einer unbekanntenen Funktion. Wir hatten einen Rezeptor, der etwas auf Immunzellen tat, das noch nie charakterisiert worden war. Wir hatten also einige Dinge, die wir miteinander in Einklang bringen mussten“, sagt Nangle.

Das Team fand heraus, dass die Bindung von HARSWHEP an NRP2 den Makrophagen physikalisch umwandelt. „Es entsteht eine neue Art von Makrophagen, die weniger entzündlich ist und tatsächlich dazu beiträgt, Entzündungen zu beseitigen“, erklärt Nangle.

Um den Wirkmechanismus von HARSWHEP zu charakterisieren, verabreichte das Team das Protein Mäusen und Ratten und stellte fest, dass es die Lungenentzündung und das Fortschreiten der Fibrose reduzierte.

In separat veröffentlichten klinischen Studiendaten konnte das Team eine positive Wirkung bei Patienten feststellen, die mit Efzofitimod behandelt wurden und gleichzeitig orale Kortikosteroide absetzten. Eine Langzeitbehandlung mit Steroiden, die derzeit die erste Wahl ist, geht mit einer erheblichen Gewichtszunahme und Organschäden einher, und die immunsuppressive Wirkung macht die Patienten anfällig für Infektionen.

Das Team untersuchte auch die zirkulierenden Immunzellen der Patienten vor und nach der Behandlung mit Efzofitimod. Sie stellten fest, dass der Wirkstoff Schlüsselindikatoren für die Entzündung, die die Sarkoidose auslöst, wie die Konzentration von Makrophagen und anderen entzündlichen Immunzellen, reduziert.

Während sie zunächst die Sarkoidose untersuchen, ist Efzofitimod eine mögliche Behandlung für viele interstitielle Lungenerkrankungen, erklärt Nangle. Das aTyr-Team plant, die Behandlung andererILDs zu erforschen und führt derzeit eine klinische Studie fürILD im Zusammenhang mit Sklerodermie durch.

Die Arbeit hebt Makrophagen als mögliches Ziel für die Behandlung vonILD hervor, und das Versprechen von HARSWHEP könnte das therapeutische Potenzial anderer aaRS vorwegnehmen.

Nangle beschreibt diese Arbeit als einen Schritt „vom Konzept zur Klinik“. Schimmel hat während seiner gesamten Zeit bei Scripps Research an aaRSs gearbeitet. aTyr Pharma wurde aus Schimmels Labor ausgegründet; sein ehemaliger Doktorand Nangle war der erste Mitarbeiter des Unternehmens, als es 2006 seine Labors eröffnete.

Die ursprüngliche Arbeit bei Scripps brachte uns auf die Idee, dass dies eine neue Klasse von therapeutischen Molekülen sein könnte“, sagt Nangle. „Wir haben es jetzt bis zur klinischen Entwicklung gebracht. Es ist ein Proof of Concept für diese ganze Klasse von Molekülen und die Arbeit, die Paul geleistet hat.“

Quelle: Scripps Research Institute

Referenz in der Zeitschrift: Nangle, L. A., et al. (2025). Eine menschliche Histidyl-tRNA-Synthetase-Spleißvariante zielt therapeutisch auf NRP2 ab, um Lungenentzündung und Fibrose zu beheben. *Science Translational Medicine*. doi.org/10.1126/scitranslmed.adp4754.



https://www.news-medical.net/news/20250407/Breakthrough-protein-offers-new-hope-for-pulmonary-sarcoidosis-treatment.aspx?utm_source=news_medical_newsletter&utm_medium=email&utm_campaign=ophthalmology_and_optometry_newsletter_17_april_2025;19.04.2025

Breakthrough protein offers new hope for pulmonary sarcoidosis treatment

Scripps Research Institute Apr 7 2025

Pulmonary sarcoidosis is a lung disease characterized by granulomas-tiny clumps of immune cells that form in response to inflammation. It's the most inflammatory of the interstitial lung diseases (ILDs), a family of conditions that all involve some level of inflammation and fibrosis, or scarring, of the lungs. In the U.S., pulmonary sarcoidosis affects around 200,000 patients. The cause is unknown, and no new treatments have been introduced in the past 70 years.

In a paper published in *Science Translational Medicine* on March 12, 2025, scientists at Scripps Research and aTyr Pharma characterized a protein, HARS^{WHEP}, that can soothe the inflammation associated with sarcoidosis by regulating white blood cells. Reducing inflammation slows the disease's progression and results in less scarring. A phase 1b/2a clinical trial of efzofitimod, a therapeutic form of HARS^{WHEP}, showed promising results.

Taken together, these results validate a new way to approach immune regulation in chronic lung disease."

Paul Schimmel, professor of molecular medicine and chemistry at Scripps Research and study's senior author

The drug's power lies in its gentle nature. "It's not a hammer; it's not overly suppressing the immune system. It's just nudging the immune system in a certain way," explains Leslie A. Nangle, Vice President of Research at aTyr Pharma and the paper's first author. "And if you can quiet the inflammation, you can stop the cycle of ongoing fibrosis."

HARS^{WHEP} is part of an ancient class of proteins known as aminoacyl-tRNA synthetases (aaRSs). Typically, aaRSs play a key role in protein synthesis. "They're in every cell in your body. They're in every organism on the planet," Nangle says. Over time, new versions known as splice variants have emerged that bind to receptors on the outsides of cells and initiate different events throughout the body.

One such variant, HARS^{WHEP}, entered the picture about 525 million years ago. Nangle and Schimmel screened more than 4,500 receptors and were surprised to find that HARS^{WHEP} will bind only to the receptor neuropilin-2 (NRP2). This receptor is known for its role in development of the lymphatic system—the circulatory system through which immune cells travel—not immune function. But the researchers found that when small, circulating white blood cells known as monocytes enter a tissue in response to inflammation and develop into larger, more specialized white blood cells known as macrophages, those cells start to express high levels of NRP2.

"We had a protein with an unknown function. We had a receptor that was doing something on immune cells that had never been characterized. So we had a couple things we had to match up," Nangle says.

The team found that HARS^{WHEP} binding to NRP2 physically transforms the macrophage. "It's creating a new type of macrophage that is less inflammatory and actually helps to resolve inflammation," Nangle explains.

To characterize HARS^{WHEP}'s mechanism of action, the team administered the protein in mice and rats and found that it reduced lung inflammation and the progression of fibrosis.

In separately published clinical trial data, the team saw a positive impact on patients who were treated with efzofitimod while tapering off of oral corticosteroids. Long-term steroid treatment, currently the first-line option, is associated with significant weight gain and organ damage, and the immunosuppressive effects leave patients vulnerable to infection.

The team also characterized patients' circulating immune cells before and after efzofitimod treatment. They saw that it reduced key indicators of the inflammation that drives sarcoidosis, such as the concentration of macrophages and other inflammatory immune cells.

While they're exploring sarcoidosis first, efzofitimod is a potential treatment for many interstitial lung diseases, Nangle explains. The aTyr team plans to explore treating other ILDs and is running a clinical trial now for scleroderma-related ILD.

The work highlights macrophages as a possible target for treating ILDs, and the promise of HARS^{WHEP} could foretell other aaRSs' therapeutic potential.

Nangle describes this work as moving "from concept to clinic." Schimmel has worked on aaRSs throughout his tenure at Scripps Research. aTyr Pharma spun out of Schimmel's lab; his former graduate student Nangle was the company's first employee upon opening their labs in 2006.

"Original work that happened at Scripps gave rise to the idea that this could be a new class of therapeutic molecules, Nangle says. "We have now moved it all the way to clinical development. It's a proof of concept for this whole class of molecules and the work Paul has done."

Source: Scripps Research Institute

Journal reference: Nangle, L. A., *et al.* (2025). A human histidyl-tRNA synthetase splice variant therapeutic targets NRP2 to resolve lung inflammation and fibrosis. *Science Translational Medicine*. doi.org/10.1126/scitranslmed.adp4754.