



Zeichnung: Shirley (12-17), Canada:
Iron Lungs, ZENECA Limited

Erkenntnisse aus der Molekularbiologie

Neue Therapieansätze für allergisches Asthma

Beitrag der
Redaktion *

Neue Erkenntnisse über die molekularen und zellulären Mechanismen von Asthma haben das Verständnis dieser verbreiteten Atemwegserkrankung verändert und verbessert. Um dieses Wissen in die Entwicklung neuer und effizienter Therapien umzusetzen, arbeiten Wissenschaftler, Kliniker und Pharmazeuten im Wettlauf um die Eindämmung der Epidemie Asthma weltweit zusammen.

* nach einem Artikel von Corry, D. B. in Nature Reviews 2002

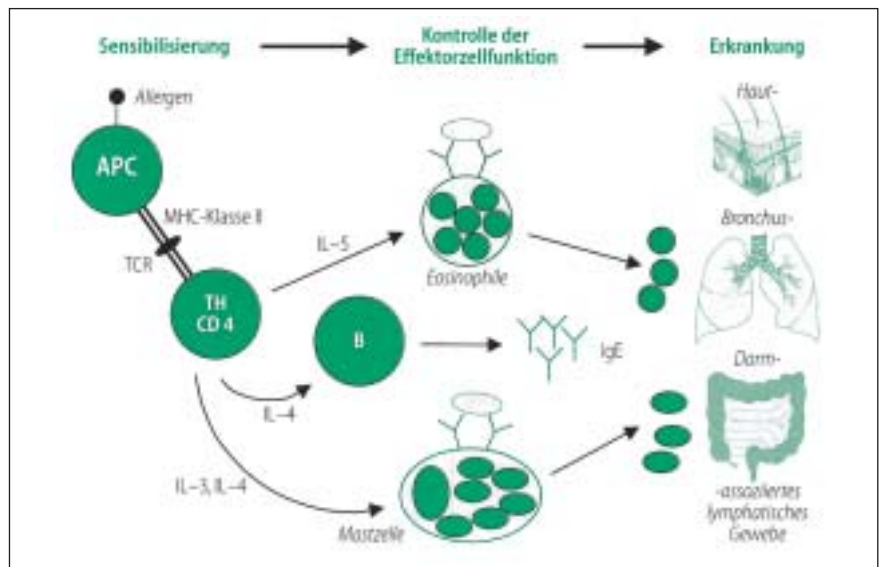
Ein Paradigma der modernen molekularbiologischen Forschung ist, dass die molekularen Ursachen von Krankheiten verstanden werden müssen. Erst wenn man weiß, was die biologische Ursache einer Krankheit ist, kann gezielt in die molekularen Mechanismen eingegriffen werden. Bei der Suche nach effektiven Therapien für das allergische Asthma verfolgt man den gleichen Weg.

Vom Verständnis molekularer Grundlagen hin zur Therapie

Wenn allergisches Asthma entsteht, verändern sich die Struktur und Funktion der Atemwege. Eine wichtige Erkenntnis aus Experimenten an Tiermodellen ist, dass eine verbreitete und gefährliche Form des Asthma (allergisches oder atopisches Asthma) seine Ursache in einer gestörten Immunantwort hat. Diese Immunantwort wird durch eine ganz bestimmte Zelle des Immunsystems, die T-Helferzelle Typ 2 (kurz T_H2 -Zelle), hervorgerufen. Cytokine wie Interleukin-4 und Interleukin-13 sind Signalstoffe, die von T_H2 -Zellen abgegeben werden. Diese wirken zum einen indirekt über die Produktion eines Antikörpers, dem Immunglobulin E (IgE), der zu einer Entzündungsreaktion führt. Zum anderen wirken sie auch direkt an der glatten Muskulatur und dem Epithel der Atemwege und rufen so eine Verengung der Atemwege hervor. Entsprechend stehen potenzielle Therapieansätze im direkten Zusammenhang mit diesen Immunfaktoren.

Die Bösewichte eliminieren

Eine Funktion der T_H2 -Zellen ist der Schutz gegen bestimmte Arten von Darmparasiten. In den industrialisierten Gesellschaften sind diese Darmparasiten aber sehr selten geworden, dagegen hat allergisches Asthma die statistischen Charakteristika einer Epidemie. Eine Möglichkeit einer



Mechanismus des Entzündungsgeschehens bei Asthma bronchiale

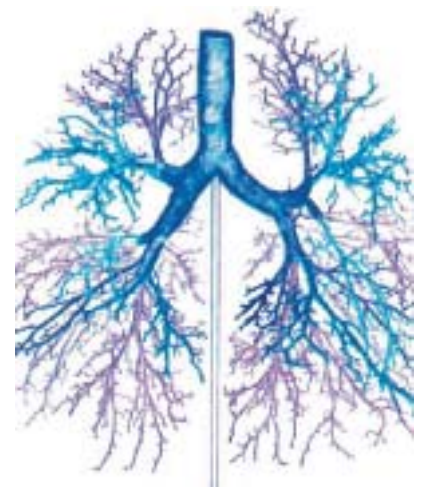
Quelle: Spezialbericht Allergien, 2000

Asthma-Therapie wäre es daher, T_H2 -Zellen selektiv zu neutralisieren, ohne dabei die allgemeine Gesundheit des Patienten zu gefährden. Verschiedene molekulare Angriffspunkte werden zur Zeit untersucht. T_H2 -Zellen müssen über einen T1-Rezeptor in der Zelloberfläche aktiviert werden, um allergisches Asthma auszulösen. Nun könnte man diesen Rezeptor durch spezifische Antikörper blockieren, um eine Aktivierung der T_H2 -Zellen zu verhindern. Allerdings weiß man inzwischen, dass es gleich mehrere solcher Rezeptoren mit ähnlichen Funktionen gibt. Das eröffnet die Möglichkeit, zwischen verschiedenen molekularen Ansatzpunkten zu wählen. Experimente im Tiermodell haben bereits gezeigt, dass die Blockierung bestimmter Rezeptoren Asthma verhindern kann.

Den Weg abschneiden

Damit eine T_H2 -Zelle Asthma auslösen kann, muss sie zunächst in die Lunge wandern. Hier bietet sich ein weiterer Ansatzpunkt für eine effektive Therapie. Wenn man die molekularen Faktoren identifiziert, die für diesen aktiven Transport erforderlich sind, kann man Strategien entwickeln, um die T_H2 -Zellen von der Lunge fernzuhalten. Drei Molekülfamilien spielen dabei als Lotsen eine zentrale Rol-

le: Adhäsionsmoleküle vermitteln Zell-Zell- und Zell-Matrix-Kontakte, die für eine Einwanderung in das Gewebe der Lunge erforderlich sind. Chemokine, die zweite Molekülfamilie, wirken wie Leuchtfueher, auf die sich die T_H2 -Zellen zu bewegen. Die dritte Familie bilden die Chemokin-Rezeptoren auf der Oberfläche der T_H2 -Zellen, mit denen die Leuchtfueher erkannt werden. In Tiermodellen wird derzeit getestet, wie T_H2 spezifische



Modell einer Säugetierlunge: Auf einer Fläche von 140 Quadratmetern findet in der menschlichen Lunge der Gasaustausch statt. Diese Fläche steht gleichzeitig in direktem Kontakt mit der Umwelt und bietet damit gute Angriffsmöglichkeiten für inhalede Fremdstoffe.

Foto: Holger Schulz

Neue Therapieansätze für allergisches Asthma

Cytokine und deren Rezeptoren an der aktiven Wanderung der Zellen beteiligt sind. Bei der Übermittlung extrazellulärer Signale in das Innere der Zelle werden intrazelluläre Moleküle aktiviert. Das geschieht zum Beispiel dadurch,



Neue molekularbiologische Ansätze in der Therapie von allergischem Asthma bronchiale lassen auch sie neue Hoffnung schöpfen: Zwei berühmte Sportler, die angeblich unter Asthma leiden, Claudia Pechstein und Ian Ullrich.

Fotos: DIZ München GmbH, Süddeutscher Verlag Bilderdienst

dass durch Tyrosin-Kinasen Phosphatgruppen an Proteine im Zellinneren angehängt werden. T_H2 -spezifische Tyrosin-Kinasen, die für das Wachstum und die normale Entwicklung dieser Zellen erforder-

lich sind, wurden bereits identifiziert. Diese Tyrosin-Kinasen sind ein weiterer möglicher Angriffspunkt für Asthmatherapien.

Die Signale ausschalten

Die zentrale Rolle der Cytokine Interleukin-4 und Interleukin-13 beim Auslösen des Asthma wurde bereits angesprochen. Möglicherweise könnte ein Therapieansatz, bei dem gleichzeitig verschiedene Cytokine angegriffen werden, zu einer effektiveren Bekämpfung von Asthma führen. Allerdings erhöht sich dabei auch das Risiko der Nebenwirkungen. Darüber hinaus besteht natürlich die Möglichkeit, Cytokin-Rezeptoren beispielsweise mit spezifischen Antikörpern zu blockieren. Inhibitoren des Interleukin-4 wurden bereits entwickelt und könnten bei der Therapie des allergischen Asthma zur Anwendung kommen.

Es lässt sich heute erst schwer abschätzen, welche der genannten Kandidaten schließlich für effiziente pharmazeutische Behandlungen des allergischen Asthma zum Erfolg führen werden. Moleküle, die die Einwanderung von T_H2 -Zellen in die Lunge kontrollieren, könnten dabei vielversprechende An-

griffspunkte für therapeutische Behandlungen sein. Allerdings werden entsprechende Therapien weder T_H2 -Zellen eliminieren noch ihre Aktivierung verhindern, auch wenn dies entfernt von der Lunge geschieht. Eine effizientere Methode zur Therapie könnte die selektive Eliminierung oder Inaktivierung von T_H2 -Zellen sein, die eine Langzeitkontrolle des allergischen Asthma bewirken kann. Dies ließe sich mit Hilfe von Immunotoxinen verwirklichen, die spezifische Moleküle auf der T_H2 -Zelloberfläche erkennen und diese Zellen selektiv eliminieren.

Um solche oder ähnliche Therapien zu entwickeln, müssen bestehende Unklarheiten in der Biologie der T_H2 -Zellen und der Pathogenese des Asthma weiter intensiv erforscht werden. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse müssen dann konsequent durch klinische Tests in eine nachhaltige Bekämpfung von Asthma überführt werden.

Literatur:

Corry, D.B. (2002): Emerging Immune Targets for the Therapy of Allergic Asthma – Nature Reviews – Drug Discovery Vol. 1: 55–64

