

Entzündliche Lungenerkrankungen

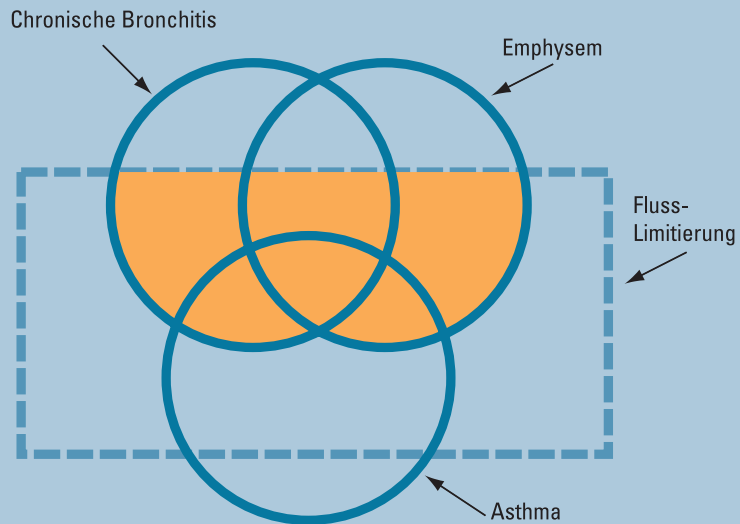
Chronische Bronchitis und andere Atemwegserkrankungen können auch durch inhalierte Partikel hervorgerufen werden. Die Klinische Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ der GSF analysiert in Zusammenarbeit mit den Asklepios-Fachkliniken die Mechanismen der Pathogenese. Mit ihrer Arbeit erschließt die Gruppe neue Wege für die Diagnostik und Therapie entzündlicher Lungenerkrankungen.

In Gauting bei München hat die GSF auf dem Gelände der Asklepios-Fachkliniken die Klinische Kooperationsgruppe (KKG) „Entzündliche Lungenerkrankungen“ angesiedelt. Die KKG war die erste ihresgleichen, die Erkenntnisse aus dem Labor in die klinische Praxis überführte und umgekehrt klinische Ergebnisse in ihre weitere Grundlagen-

forschung einbaute. Sie ist dem GSF-Institut für Inhalationsbiologie angegliedert und arbeitet eng mit den Ärzten der Fachkliniken für Pneumologie und Thoraxchirurgie zusammen. Dadurch können die Forscher zum Beispiel Untersuchungsmaterial von Lungenspatienten der Klinik erhalten.

Im Fokus der Gautinger KKG „Entzündliche Lungenerkrankungen“ steht die umweltbedingte, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, kurz COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Es bestehen Überschneidungen zu anderen Krankheitsbildern wie chronischer Bronchitis, Asthma und Emphysem. Die orangefarbenen Bereiche werden der COPD zugeordnet.

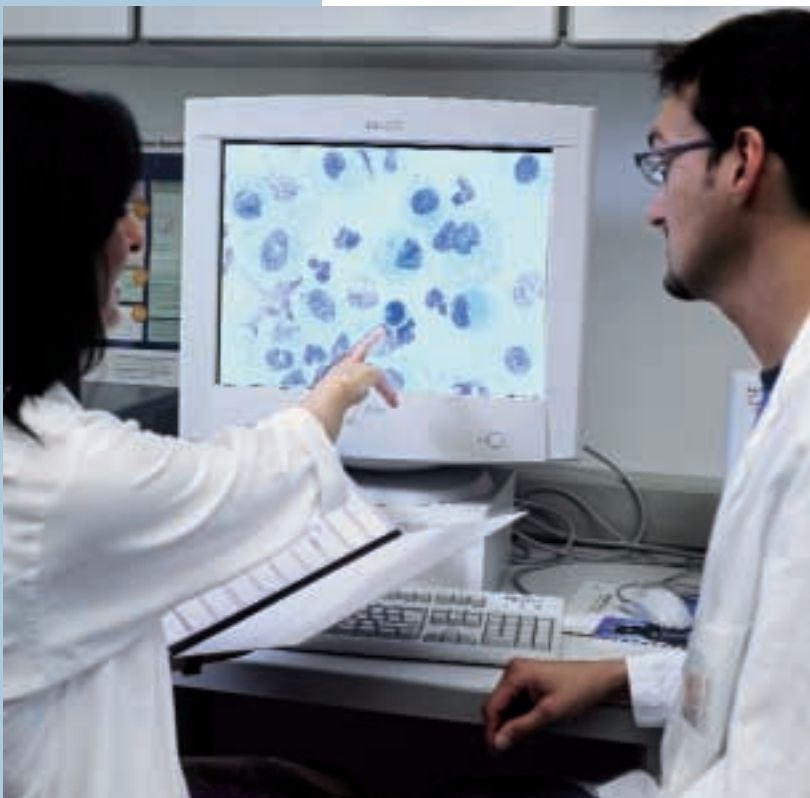
Chronic obstructive pulmonary disease = COPD



Fatale Folgen feiner Teilchen

Im Fokus der KKG steht die umweltbedingte chronisch obstruktive Lungenerkrankung, kurz COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Hierzu gehören die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem.

Beim Emphysem wird Alveolargewebe abgebaut, was dazu führt, dass sich die für den Gasaustausch wichtige innere Oberfläche der Lunge verkleinert. COPD zählt zu den weltweit häufigsten Erkrankungen und war im Jahr 2001 die vierthäufigste Todesursache in Deutschland. Das Fatale an diesem Leiden: Derzeit angewandte Therapieformen lindern lediglich die Symptome, den Krankheitsverlauf können sie nicht stoppen. Auch die Diagnose COPD ist schwierig zu stellen. Die meisten Patienten mit COPD zeigen alle drei Symptome: Chronische Bronchitis, Emphysem und Schleimüberproduktion.



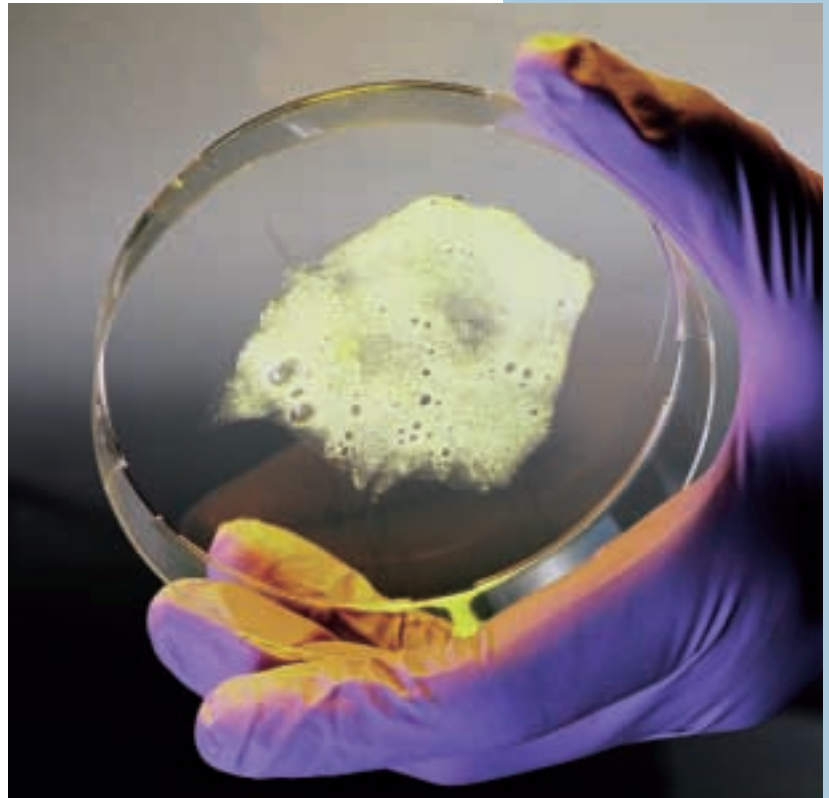
Im Bronchialsekret von COPD-Patienten wies die Klinische Kooperationsgruppe eine Makrophagen-Population nach, deren Zellen kleiner als die bisher bekannten Makrophagen sind und daher kleine Sputummakrophagen genannt werden. Der Anteil dieser Population macht normalerweise nur etwa zehn Prozent aller Makrophagen aus, kann bei COPD-Patienten aber auf bis zu 90 Prozent ansteigen. Die am Bildschirm zu erkennenden Zellen werden aus den Sputumproben isoliert und durch Zentrifugieren auf einen Objektträger aufgebracht. Mit Hilfe einer Pappenheim-Färbung können die zellulären Strukturen sichtbar gemacht werden, so dass auch eine morphologische Differenzierung vorgenommen werden kann.

Kleine Sputummakrophagen verweisen auf COPD

Die KKG erforscht den Einfluss von Partikeln auf die Mechanismen der Entstehung von COPD und will neue Diagnose- und Therapieverfahren entwickeln. Dr. Marion Frankenberger, Leiterin der Kooperationsgruppe und ihr Team analysierten zu diesem Zweck Lungenzellen von COPD-Patienten und wurden fündig: Die Wissenschaftler wiesen im Bronchialsekret der Patienten eine Makrophagen-Population nach, deren Zellen kleiner als die bisher bekannten Makrophagen sind und daher kleine Sputummakrophagen genannt werden. Bei gesunden Menschen stellen Makrophagen die Hauptpopulation aller weißen Blutkörperchen in diesem Kompartiment dar. Ganz anders ist ihr Anteil in den Proben der erkrankten Patienten: Hier nimmt ihre Population nur 15 Prozent ein, circa 80 Prozent der Zellen sind neutrophile Granulozyten. Der Anteil der kleinen Sputummakrophagen, die normalerweise nur etwa zehn Prozent aller Makrophagen ausmachen, kann bei COPD-Patienten auf bis zu 90 Prozent ansteigen. „Auch Asthma können wir auf diese Weise von COPD abgrenzen, da bei Asthmatikern die Konzentration der kleinen Sputummakrophagen nur wenig erhöht ist“, erklärt Marion Frankenberger.

Entzündungsfördernde Gene aktiviert

Makrophagen spielen in den Atemwegen und in der Peripherie der Lunge, den Alveolen, eine zentrale Rolle: Sie nehmen körperfremde Bakterien, Viren und auch Aerosolpartikel auf. Die bei COPD-Patienten gehäuft vorkommenden kleinen Sputummakrophagen produzieren große Mengen des Tumornekrose-Faktors (TNF). Dieses Zytokin fördert Entzündungsreaktionen und trägt so dazu bei, dass die chronische obstruktive Bronchitis entsteht und aufrechterhalten bleibt. „Wir vermuteten, dass luftgetragene Partikel bestimmte Gene dieser Makrophagen aktivieren“, so Frankenberger. Die Analyse der Genexpression bestätigte diese Annahme: Dieselruß- und Kohlenstoffpartikel bewirken hier, dass in der Makrophagen-ähn-



lichen Zelllinie (Mono Mac 6) das Gen COX-2 vermehrt abgelesen wird. Zykllooxygenase-2, so der vollständige Name des Enzyms, das nach dem Bauplan des COX-2-Gens synthetisiert wird, ist an Oxidationen in der Lunge beteiligt. Sind viele COX-2-Enzyme aktiv, so entsteht eine große Anzahl oxidativ reaktiver Substanzen, die zunächst die Entzündungsreaktion in der Lunge verstärken. Daraufhin werden weitere Botenstoffe wie Leukotrien B4 (LTB4) und Prostaglandin E2 (PGE2) aktiviert, die ebenfalls die Entzündung beeinflussen. Dabei wirkt LTB4 stimulierend, während PGE2 eher dazu beiträgt, dass der Entzündungsprozess zum Stillstand kommt. Ob dies tatsächlich gelingt, hängt von der Verteilung dieser biologischen Signalstoffe und ihrer Empfänger-moleküle, den Rezeptoren ab. „In einer Entzündungsreaktion greifen viele verschiedene Schritte ineinander“, so Frankenberger. „Wie dieses Netzwerk genau aufgebaut ist, wissen wir noch nicht. Fest steht aber, dass irgendwann in dieser Kette auch das Zytokin TNF aktiviert wird, das seinerseits den Entzündungsstatus in der Zelle aufrechterhält.“ In der untersuchten Zelllinie Mono Mac 6 fördern ultrafeine Partikel also die Genexpression entzündungsfördernder

Proben von induziertem Sputum ermöglichen auf nicht-invasivem Wege, zelluläres Material aus der Lunge zu gewinnen. Die Ergebnisse können Aufschluss über den Entzündungsstatus in der Lunge geben. Eine neu in der KKG angewandte Methode, die Untersuchung von Exhalat - Luft, die beim Ausatmen aus der Lunge strömt - bereitet den Patienten noch weniger Unannehmlichkeiten.

Auf der Suche nach wirksamen Therapieansätzen für COPD setzen Marion Frankenberger und ihre klinische Kooperationsgruppe große Hoffnung auf Vitamin A. Es nimmt direkten Einfluss auf die Enzyme von Makrophagen und kann so Schäden an Lungengewebe stoppen.



und entzündungshemmender Mediatoren der Lunge. Ob die kleinen Teilchen auch Gene in Zellen von COPD-Patienten und in gesunden Probanden aktivieren, will die Gruppe um Frankenberger in Zukunft untersuchen. Irgendwann hoffen die Forscher, mit diesem Wissen entzündungsfördernde Gene stilllegen oder entzündungshemmende Prozesse verstärken zu können.

Vitamin A gegen den Gewebeabbau

Um den Verlauf von Entzündungserkrankungen in der Lunge zu verfolgen, müssen Ärzte und Wissenschaftler regelmäßig Entzündungsmarker kontrollieren. Bisher bereiteten invasive Methoden und auch die Entnahme von Sputum Patienten mit weit fortgeschrittener COPD große Unannehmlichkeiten. Doch damit ist nun Schluss: Die Kooperationsgruppe in Gauting kontrolliert anhand von Markern im Exhalat – in der Luft, die beim Ausatmen aus der Lunge strömt –, ob beispielsweise eine Cortisontherapie anschlägt. Nehmen Zytokine und Lipidmediatoren wie LTB4 und PGE2 während der Therapie ab, ist die Entzündung in der Lunge ebenfalls zurückgegangen.

Mittels Markern im Exhalat wollen die Forscher der KKG in Zukunft auch kontrollieren, ob Vitamin A Gewebeschäden stoppen kann, die zu Emphysemen in den Alveolen führen. Zunächst transferierten die Wissenschaftler

in Zellkulturtests Vitamin A, verpackt in kleine Fetttropfchen, den Liposomen, gezielt in die Makrophagen. Deren Enzyme sind dafür bekannt, dass sie Lungengewebe abbauen. Beim gesunden Menschen sind die Protease MMP9 (Matrix Metalloproteinase 9) und ihr Inhibitor TIMP1 (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase) in gleichen Konzentrationen in den Makrophagen vorhanden. Auf diese Weise ist sichergestellt, dass gerade soviel Lungengewebe abgebaut wird, wie neues gebildet wird. Bei COPD-Patienten dagegen liegt ein Ungleichgewicht vor: Das abbauende Enzym MMP9 kommt hier in viel höheren Konzentrationen vor als sein Gegenspieler TIMP1. „Klar, dass in diesem Fall die Lunge immer weiter verdaut wird“, sagt Frankenberger. Ein Rettungsanker könnte in diesem Prozess Vitamin A sein: Es senkt in Zelllinien die Protease MMP9 und aktiviert gleichzeitig den Inhibitor TIMP1. Zweifach fördert Vitamin A so den Schutz des Gewebes. „Wir planen derzeit entsprechende Phase-II-Studien und hoffen, dass sich unsere bisherigen Ergebnisse darin bestätigen“, so Frankenberger. COPD-Patienten wäre damit sehr geholfen: Durch gezielte Vitamin A-Therapie wären Gewebe abbauende Mechanismen in der Lunge herunterreguliert und inhalierte Partikel könnten weniger Schaden anrichten.

Am 8. März 2006 wurde der Erfindung ein Europäisches Patent für ein „Mittel zur Behandlung von Erkrankungen des Tracheen-Bronchialtraktes, insbesondere der COPD“ zugeteilt.



Kontakt

Dr. Marion Frankenberger

GSF – Institut für Inhalationsbiologie

KKG „Entzündliche Lungenerkrankungen“

Tel.: 089/893237-30

frankenberger@gsf.de