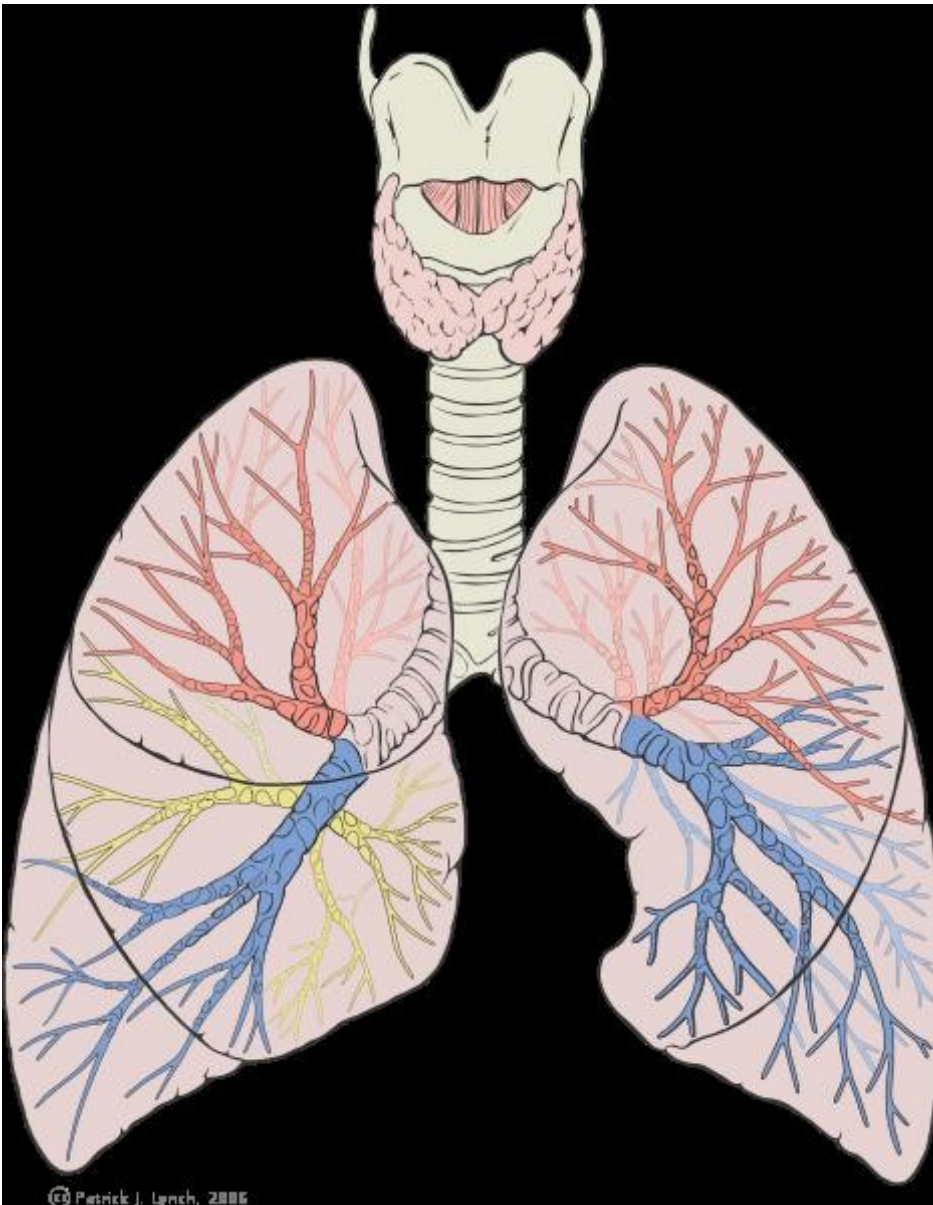


Asthma und COPD – Entzündungsherde in den Griff kriegen

Immer noch gibt es für einen Teil der an Asthma erkrankten Patienten keine adäquate Behandlung. Die chronische Atemwegserkrankung COPD ist sogar unheilbar. Neue Ansätze für die Therapie dieser Lungenerkrankungen untersuchen die Forscher um den unabhängigen Gruppenleiter PD Dr. Marco Idzko an der Universitätsklinik Freiburg. So haben sie beispielsweise herausgefunden, dass das vom Körper als Energiespeicher eingesetzte Molekül ATP das Entzündungsgeschehen in der Lunge beeinflusst und damit zu entzündlichem Asthma oder einer COPD beitragen kann. Es stellt sich folgende Frage: Lassen sich Hemmstoffe entwickeln, die die Signalübertragung von ATP ins Gleichgewicht zurückbringen und somit als Therapeutikum Anwendung finden können?

Bei der Überreaktion des Immunsystems in der Lunge von Asthmatikern spielen sogenannte dendritische Zellen eine wichtige Rolle, da sie nach einer Reizung mit Allergenen wie etwa Hausstaubmilben über die Freisetzung von verschiedenen Entzündungssignalen die spezifische asthmatische Entzündungsreaktion auslösen und unterhalten. Idzko und seine Mitarbeiter haben schon vor Jahren in humanen Zellkulturen festgestellt, dass diese Alarmreaktion durch das Molekül ATP ausgelöst wird. Dieses Molekül wird vom Körper normalerweise als Energiespeicher verwendet. Es stellt aber auch ein Gefahrensignal dar, das der Körper freisetzt, wenn etwa Fremdstoffe in die Lunge gelangen. ATP regt die als dendritische Zellen bezeichneten Immunzellen an, „Alarm zu schlagen“ und die Immunreaktion in Gang zu bringen. ATP vermittelt seine Wirkung über sogenannte purinerge Rezeptoren (P2-Rezeptoren), welche auf der Oberfläche sämtlicher Körperzellen anzutreffen sind. Bindet ATP an diese Rezeptoren, werden die Zellen aktiviert und setzen beispielsweise Entzündungsmediatoren frei.

Ein Energieträger als Krankheitsfaktor?



Das Bronchensystem des Menschen.
© Patrick J. Lynch

„Spielt endogen freigesetztes extrazelluläres ATP über die Bindung an seine P2-Rezeptoren eine Rolle bei der Entstehung der asthmatischen Entzündung?“, fragte Idzko zu Beginn des Projektes. Experimente in Humanzellen und verschiedenen Mausmodellen halfen ihm und seinen Kollegen, diese Frage zu beantworten.

Die Freiburger Wissenschaftler stellten zum Beispiel fest, dass in Lungenzellen von „asthmatischen“ Mäusen die Anzahl der ATP-Rezeptoren erhöht ist – damit sind sie schon von Haus aus sensibler gegenüber ATP. Außerdem bewirkt die Entzündungsreaktion in der Lunge die Herunterregulation von Enzymen, die normalerweise extrazelluläres ATP abbauen. Damit ist die Menge des Moleküls in den durch Hausstaub oder andere Fremdstoffe gereizten Regionen viel höher und schürt die Überempfindlichkeit des Immunsystems. „In unseren Mausmodellen haben wir außerdem gesehen, dass die Entzündung verschwindet, wenn wir die Menge der ATP-Abbauenzyme erhöhen“, sagt Idzko. „Das Gleiche passiert, wenn wir die ATP-Rezeptoren blockieren.“ Sind also Hemmer für ATP-Rezeptoren oder die ATP-Abbauenzyme Medikamente der Zukunft? Prinzipiell ist genau das die Idee. Aber noch wissen Idzko und Co. zu wenig. Eine ihrer aktuellen Fragen ist daher: „Welche der vielen Subtypen von ATP-Rezeptoren sind die entscheidenden?“

Therapieoptionen für die Zukunft?



Ein neutrophiler Granulozyt (gelb) im Rasterelektronenmikroskop kämpft gegen Anthrax-Bakterien.
© Volker Brinkmann

Einen ähnlichen Ansatz verfolgen die Freiburger auch bei ihrer Forschung rund um die COPD. Bei dieser Erkrankung, welche in unseren Breiten vor allem durch den Zigarettenkonsum bedingt ist, kommt es ebenfalls zu einer chronischen Entzündung der Atemwege. Und auch hier ist, wie Idzko und sein Team feststellen konnten, die ATP-Signalweiterleitung maßgeblich beteiligt. Allerdings wirkt ATP hier vor allem auf die sogenannten neutrophilen Granulozyten - jene Zellen des Immunsystems, die nicht auf die üblichen Glucocorticoid-Medikamente ansprechen. Die Forscher um Idzko stellten fest, dass die verschiedenen Schweregrade der Erkrankung mit der Menge an ATP in der Lunge übereinstimmen: Je schlechter der Zustand des Patienten, desto mehr ATP konnte in der Lunge mittels Lungenspülung nachgewiesen werden. Außerdem führt die Inhalation von Zigarettenrauch unmittelbar zu einem Anstieg der ATP-Spiegel in der Lungenspülung. Schließlich scheint ATP das Fortschreiten der COPD zu fördern: So führt zum Beispiel die Zugabe des Moleküls in die Lunge von Mäusen zu einer erhöhten Anzahl der neutrophilen Granulozyten. Zudem weisen diese Neutrophile bei Patienten mit einer COPD auch eine erhöhte Anzahl von P2-Rezeptoren auf, sodass diese Zellen sogar noch sensibler auf ATP reagieren als die Abwehrzellen von Gesunden.

In Mausmodellen, die nach Zigarettenrauchinhalation Entzündungsreaktionen zeigten, konnten Idzko und sein Team die Zusammenhänge bestätigen. Wurde etwa die Menge der ATP-Abbauenzyme in der Lunge dieser Mäuse erhöht, konnte dadurch die rauchinduzierte Entzündung reduziert werden. Den gleichen Effekt hatte auch eine direkte Blockade der P2-Rezeptoren in der Lunge. Bei chronisch erkrankten Mäusen, bei denen das Lungengewebe bereits ernsthaft angegriffen war, gingen sogar die Lungenschäden zurück. Auch bei der COPD würde also eine gezielte Behandlung mit Hemmstoffen für ATP oder seine Rezeptoren Linderung verschaffen. „Die Pharmaindustrie testet schon heute P2-Rezeptor-Inhibitoren, jedoch in erster Linie für andere chronisch entzündliche Erkrankungen“, sagt Idzko. „Allerdings unterhielten wir auch schon erste Kooperationen mit der Industrie, bei denen diese Inhibitoren auch als Therapieoption für das Asthma und die COPD getestet wurden. Es ist aber nicht so einfach, den richtigen Stoff zu finden. Noch ist zu wenig über die einzelnen P2-Rezeptorsubtypen und ihre Bedeutung bei den beiden Erkrankungen bekannt.“ Idzkos Forschung wird Licht ins Dunkel bringen und in Zukunft hoffentlich auch neue Therapieoptionen schaffen.

Fachbeitrag

04.03.2010

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

PD Dr. Marco Idzko

Emmy-Noether-Gruppenleiter

COPD & Asthma Researchgroup (CARG)

Abteilung für Pneumologie

Universitätsklinikum Freiburg

Killianstraße 5

79106 Freiburg

Tel.: +49-761-270-3726/3266/6363

Fax: +49-761-270-7437

Mobil: +49-179-7933056E-Mail: marco.idzko(at)uniklinik-freiburg.de

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Atemwegserkrankungen - Stau auf den Atemwegen