

Therapie der Zystischen Fibrose wird langsam erwachsen

Vor 30 Jahren galt die Zystische Fibrose (CF), die früher auch als Mukoviszidose bezeichnet wurde, noch als reine Kinderkrankheit. Kaum jemand, der an dieser erblichen Stoffwechselerkrankung litt, erreichte damals das frühe Erwachsenenalter. Inzwischen hat sich die Therapie - und damit die Lebenserwartung der Betroffenen - dramatisch verbessert. Der Tübinger Mikrobiologe Professor Dr. Gerd Döring erforscht nun die Entstehungsmechanismen der bei CF-Patienten typischen Atemwegsinfekte, um daraus neue Behandlungsstrategien abzuleiten.

Bei Kindern mit einer Zystischen Fibrose fällt zunächst oft nur ein salziger Geschmack der Haut oder ein verspäteter Abgang des ersten Stuhlgangs nach der Geburt auf. Später kommen schwere Durchfälle mit Gedeihstörungen und Entzündungen der Leber und Bauchspeicheldrüse hinzu.



Professor Dr. Gerd Döring erforscht die Entstehungsmechanismen chronischer Atemwegsinfekte bei der Zystischen Fibrose.
© privat

Chronische Infektionen der Atemwege und immer wiederkehrende Lungenentzündungen haben eine unaufhaltsame Zerstörung des Lungengewebes zur Folge, was dazu führte, dass noch vor drei Jahrzehnten kaum eines der betroffenen Kinder das frühe Erwachsenenalter erreichte.

„In der Medizin war die Ursache für das komplexe Krankheitsbild der Zystischen Fibrose lange Zeit ein Mysterium“, berichtet Professor Döring vom Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsforschung am Universitätsklinikum Tübingen. Erst 1983 konnte gezeigt werden, dass der erblichen Stoffwechselerkrankung eine Störung des zellulären Chloridtransports zugrunde liegt - eine Entdeckung, die mit der Identifikation des verantwortlichen Gens im Jahr 1989 bestätigt wurde. Denn Mutationen im sogenannten CFTR-Gen - die Abkürzung steht für Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator - führen zur Bildung eines fehlerhaften Proteins, das normalerweise in der Zellmembran von Epithelzellen als Chloridkanal fungiert, aber bei der Zystischen Fibrose schnell abgebaut wird. „Diese Entdeckung hat die CF-Forschung enorm vorangebracht“, so Döring.

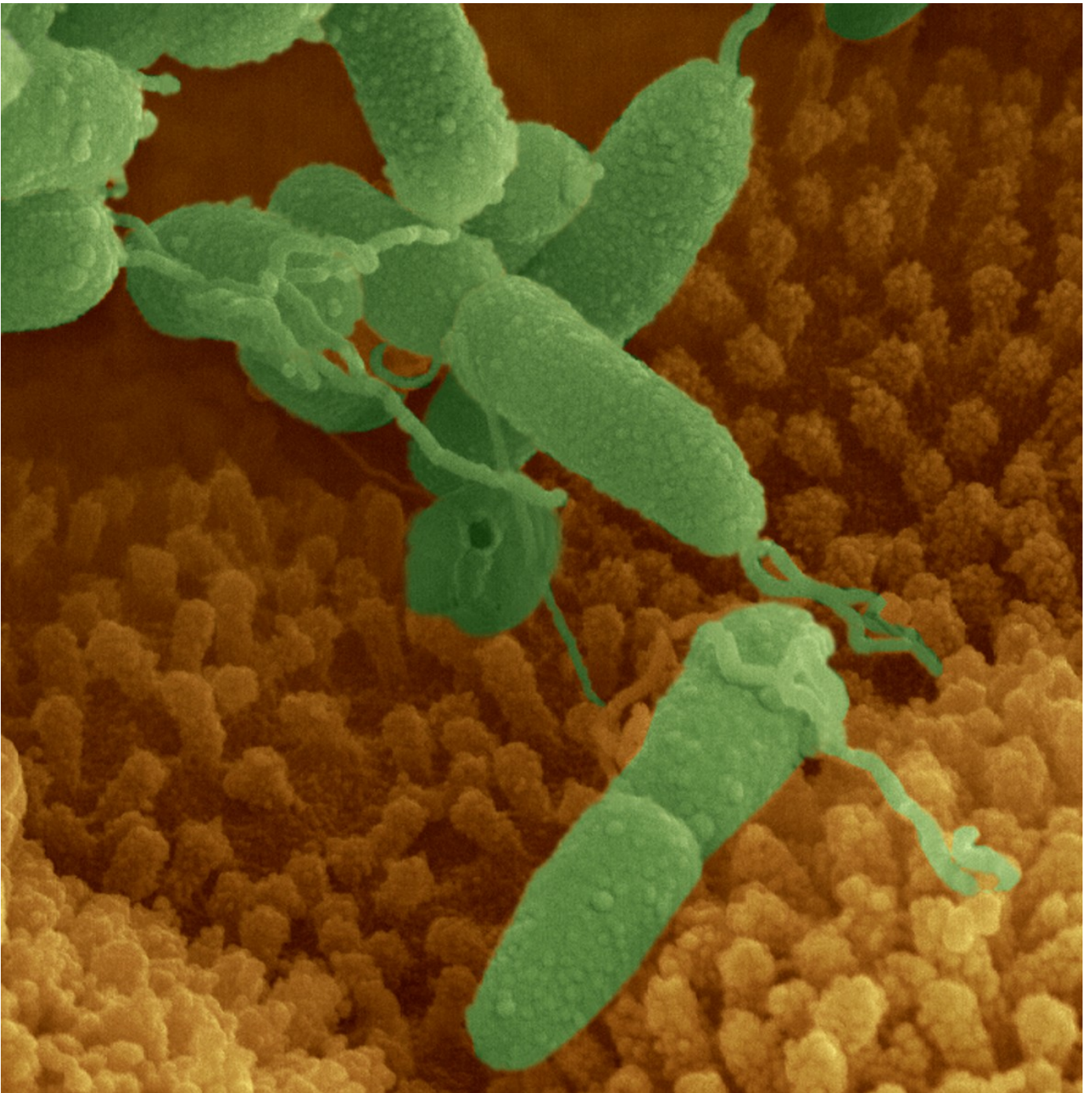
Zäher Schleim begünstigt bakterielle Infektionen

Inzwischen weiß man, dass in Abwesenheit des Chloridkanals der Transport von Chlorid-Ionen aus der Zelle hinaus verhindert wird. Das hat zur Folge, dass Wasser osmotisch in der Zelle gehalten wird, wodurch sich der Wassergehalt zahlreicher im Körper gebildeter Sekrete dramatisch erniedrigt. „Diese werden so zäh und dickflüssig“, berichtet der Wissenschaftler, dass es beispielsweise in den Ausführungsgängen der Bauchspeicheldrüse zu einer Verstopfung kommt, womit Verdauungsenzyme nur unzureichend in den Darm abgegeben werden können. Probleme bei der Nahrungsverwertung sind die Folge.

Noch dramatischer aber sind die Auswirkungen auf die Atemwege. Der zähe Schleim, der sich in den Bronchien von CF-Patienten bildet, kann nur sehr schwer abgehustet werden und bildet einen idealen Nährboden für Bakterien wie *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Letzterer fühlt sich bei diesen Bedingungen besonders wohl. „Denn *Pseudomonas* kann auch in einer anaeroben Umgebung, wie sie in diesem Schleim gegeben ist, überleben“, erklärt der Wissenschaftler. Kommt der Erreger anschließend wieder mit Sauerstoff in Berührung, vermehrt er sich derart rasant, dass es im Gewebe zu einer massiven Entzündungsreaktion kommt.

Gleichzeitig haben die Patienten, die an der Zystischen Fibrose leiden, große Schwierigkeiten, den Erreger mit den körpereigenen Waffen zu bekämpfen. Zum einen behindert das zähe Sekret die mukoziliäre Reinigung, indem es die feinen Flimmerhärchen verklebt, die Bakterien und andere Eindringlinge aus den Atemwegen wieder hinausbefördern. Zum anderen stört es die Wanderung der für die Immunabwehr verantwortlichen Zellen zum Infektionsherd.

Biofilm schützt Problemkeim



Der Erreger *Pseudomonas aeruginosa* (hier abgebildet auf menschlichem Nasenepithel) gehört zu den typischen Problemkeimen bei Patienten mit Zystischer Fibrose.

© G. Döring, M. Ulrich und J. Berger

Inzwischen weiß man, dass mit einer frühen Antibiotikatherapie in dieser Situation noch sehr viel zu retten ist. „Früher hat man mit der Behandlung viel zu lange gewartet“, erklärt Döring, „ist die Infektion aber erst einmal chronisch geworden, kann man kaum noch etwas ausrichten.“ Der Grund ist die Fähigkeit von *Pseudomonas*, einen sogenannten Biofilm zu bilden. „Die Bakterien hüllen sich in eine Kapsel aus Zuckermolekülen - da kommt man mit den heute zur Verfügung stehenden Antibiotika nicht mehr durch“, so Döring. Mit seiner Arbeitsgruppe versucht der Mikrobiologe jetzt herauszufinden, welche Signale und Stoffwechselwege *Pseudomonas* dazu bringen, diese Schutzhülle auszubilden. „Erst wenn die molekularen Mechanismen der Biofilm-Bildung verstanden sind, kann man sich auf die Suche nach gezielten Gegenmaßnahmen machen“, so der Wissenschaftler, der sich seit fast 30 Jahren mit diesem pathogenen Keim beschäftigt.

Doch der zähe Schleim ist nicht das einzige Problem bei der Zystischen Fibrose. Der fehlende Chloridkanal führt auch zu pH-Verschiebungen in den Atemwegszellen. Das hat zur Folge, dass zahlreiche Enzyme nicht mehr optimal arbeiten. In einer aufsehenerregenden Arbeit, an der auch Döring beteiligt war und die 2008 in Nature Medicine publiziert wurde, konnten die Autoren nachweisen, dass es durch die pH-Verschiebung in den Atemwegen von CFTR-defizienten Mäusen zur vermehrten Bildung von Ceramid, einem zu den Lipiden zählenden Baustein der Zellmembran, kommt.

Überschießende Entzündungsreaktion

Diese erhöhte Ceramid-Bildung begünstigt das Auftreten bakterieller Infektionen, weil sie in den betroffenen Zellen einen verstärkten Zelltod induziert. „Der damit einhergehende Zelluntergang führt zur Ablagerung von DNA“, so Döring, „und das wiederum ist ein hervorragendes Adhäsionsmaterial für Bakterien.“ Die Verabreichung eines Enzyms, das diese DNA-Ablagerungen abbauen kann – die sogenannte DNase – konnte die DNA-Ablagerungen in CF-Mauslungen verhindern und damit auch die Zahl der Pseudomonas-Bakterien in diesen Tieren reduzieren. Auch die Gabe eines bereits auf dem Markt befindlichen Medikaments, des Amitriptylins, das die Ceramidbildung hemmt, verspricht einen interessanten neuen Therapieansatz.

„Ceramid kann aber auch bestimmte Zytokine aktivieren, die eine entzündungsfördernde Wirkung haben“, so der Wissenschaftler. „Das bedeutet, dass ein überschießendes Entzündungsgeschehen in Gang gesetzt wird, das nicht an die Anwesenheit von Bakterien gekoppelt ist“, erklärt Döring. Die Entwicklung geeigneter entzündungshemmender Wirkstoffe für Patienten mit Zystischer Fibrose ist deshalb von dringender Bedeutung.

Neue Therapien in Aussicht

Ein weiterer Silberstreif am Horizont sind Ansätze, die Restfunktion des defekten Chloridkanals zu aktivieren. Bei einigen Mutationen, die eine mildere Form der CF bedingen, konnten damit bereits aufsehenerregende Erfolge erzielt werden. Bestimmte chemische Substanzen können das CFTR-Protein so weit stabilisieren, dass es zu einer Normalisierung der Chlorid-Sekretion kommt. Das funktioniert zwar noch nicht bei jenen Patienten, die gar kein CFTR-Protein mehr bilden. Doch Döring weiß: „Dass dieses Prinzip grundsätzlich funktioniert, macht Hoffnung für die Zukunft.“

Aber auch mit den in den letzten Jahren entwickelten Therapien hat sich die Lebenserwartung der CF-Patienten bereits mehr als verdoppelt. „Sie liegt inzwischen bei ungefähr 40 Jahren“, berichtet der Wissenschaftler. Um dem Rechnung zu tragen, hat die Universitäts-Kinderklinik in Tübingen jetzt zusammen mit der Lungenfachklinik Schillerhöhe des Stuttgarter Robert-Bosch-Krankenhauses das Südwestdeutsche Mukoviszidose-Zentrum Tübingen-Stuttgart gegründet. Damit ist nun eine altersgerechtere medizinische Betreuung der Patienten gewährleistet. Dem Zentrum gehören neben dem Interfakultären Institut für Mikrobiologie und Infektionsforschung des Universitätsklinikum Tübingen noch weitere Stuttgarter und Tübinger Forschungseinrichtungen an. Gemeinsam wollen die beteiligten Ärzte und Wissenschaftler nun die der Zystischen Fibrose zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen im Detail entschlüsseln. Denn Döring weiß: „Davon wird die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien entscheidend abhängen.“

15.03.2010

sb

BioRegio STERN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Gerd Döring

Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsforschung
Universitätsklinikum Tübingen

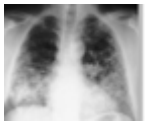
Wilhelmstraße 31

72074 Tübingen
Tel.: 07071 29-82069

Fax: 07071 29-3011

E-Mail: [gerd.doering\(at\)med.uni-tuebingen.de](mailto:gerd.doering@med.uni-tuebingen.de)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Atemwegserkrankungen - Stau auf den Atemwegen