Mukoviszidose & COPD: Zäher Schleim programmiert Immunzellen um und fördert Entzündungen der Atemwege

Forscherinnen und Forscher vom Deutschen Zentrum für Lungenforschung am Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) und am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) haben herausgefunden, wie die Verstopfung der Atemwege mit zähem Schleim Entzündungsreaktionen fördert, die bei Mukoviszidose und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zum Krankheitsbild gehören. Das Forschungsteam zeigte an Mäusen, dass Schleim in den Atemwegen bestimmte Zellen des Immunsystems – sogenannte Makrophagen – umprogrammiert und damit ihre Funktionen stört, so dass sie entzündungsfördernde Eigenschaften entwickeln. In der Zukunft könnten Atemwegsmakrophagen zum Ziel neuer Therapien zur Behandlung von Mukoviszidose und COPD werden.

Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose und COPD gehen mit einer starken Verschleimung und chronischen Entzündung der Atemwege einher. Normalerweise sind Entzündungsreaktionen ein wichtiger Teil des Heilungsprozesses. Bei Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose und COPD treten jedoch anhaltende Entzündungen auf, die Infektionen verstärken und zu einer fortschreitenden Zerstörung des Lungengewebes führen. Forscherinnen und Forscher konnten sich die Ursache der chronischen Atemwegsentzündungen bisher nicht erklären. „Selbst junge Kinder mit Mukoviszidose, bei denen keine Infektion der Lunge mit Krankheitserregern nachgewiesen werden kann, haben bereits chronisch entzündete Atemwege. Wir fragten uns also, wie diese chronischen Entzündungen ausgelöst werden und hatten den Schleim selbst in Verdacht", sagt Marcus Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und Co-Letztautor der Veröffentlichung.

Zäher Schleim verändert Eigenschaften von Atemwegsmakrophagen

Die TLRC Forscher am Universitätsklinikum Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) testeten, inwieweit die Verstopfung der Atemwege mit zähem Schleim bestimmte Immunzellen – die Makrophagen – verändert. Makrophagen werden auch als „Fresszellen" bezeichnet: Sie beseitigen zum Beispiel Bakterien, Viren oder abgestorbene Zellen und wirken damit eigentlich Entzündungen entgegen. Überraschenderweise beobachteten die Forscher aber, dass Makrophagen aus den Atemwegen kranker Mäuse mit stark verschleimten Atemwegen entzündungsfördernde Eigenschaften besitzen.

Die kranken Mäuse waren genetisch so verändert worden, dass sie vermehrt Schleim produzieren. Sie dienen damit als Tiermodell für die Erforschung von Mukoviszidose und COPD beim Menschen. „Die Makrophagen aus den Lungen dieser Mäuse erfüllten ihre Funktion als Fresszellen nicht mehr, stattdessen produzierten sie entzündungsfördernde Botenstoffe", erklärt Michelle Paulsen, Co-Erstautorin der Arbeit. Diese Ergebnisse wurden durch weitere Experimente bestätigt, bei denen Makrophagen gesunder Mäuse mit Schleim behandelt wurden. In Folge des Kontakts zeigten die Atemwegsmakrophagen die gleichen Veränderungen wie die aus den Lungen der genetisch veränderten Mäuse.

Epigenetische Veränderungen programmieren Atemwegsmakrophagen um

Um zu erklären, warum Atemwegsmakrophagen, die in Kontakt mit zähem Schleim gekommen sind, andere Eigenschaften aufweisen, als Makrophagen aus gesunden Atemwegen, schauten sich die Forscherinnen und Forscher das Erbgut der Immunzellen genau an. Dabei legten sie besonderes Augenmerk auf die Struktur der DNA im Zellkern. „Wir konnten zeigen, dass bestimmte Abschnitte der Makrophagen-DNA so verändert waren, dass Gene für entzündungsfördernde Botenstoffe vermehrt abgelesen werden", fasst Christoph Plass, Abteilungsleiter am DKFZ und Co-Letztautor der Veröffentlichung zusammen. Bei den Veränderungen der DNA handelte es sich nicht um Veränderungen in der DNA-Sequenz, sondern um sogenannte epigenetische Veränderungen, die die Struktur der DNA beeinflussen. Die beobachteten Veränderungen an der Makrophagen-DNA bewirkten eine Lockerung der DNA-Struktur.

Atemwegsmakrophagen als Angriffspunkt für neue Therapien

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass die starke Verschleimung der Atemwege durch eine Umprogrammierung von Atemwegsmakrophagen zur chronischen Entzündung der Atemwege beiträgt und die Symptome von Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose und COPD verschlimmert. Dies unterstreicht die Bedeutung schleimlösender Therapien zur Behandlung beider Lungenerkrankungen. „Zukünftig könnten die veränderten Atemwegsmakrophagen auch als Angriffspunkt für die Entwicklung neuer Therapien für Mukoviszidose und COPD dienen", postuliert Joschka Hey, Wissenschaftler am DKFZ und Co-Erstautor der Arbeit.

Publikation

Joschka Hey, Michelle Paulsen, Reka Toth, Dieter Weichenhan, Simone Butz, Jolanthe Schatterny, Reinhard Liebers, Pavlo Lutsik, Christoph Plass & Marcus A. Mall. Epigenetic reprogramming of airway macrophages promotes polarization and inflammation in muco-obstructive lung disease. (2021). *Nature Communications*. DOI: 10.1038/s41467-021-26777-9

Pressemitteilung

16.11.2021
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum