

## **Projektförderung 2010 der Novartis-Stiftung für Spitzenvorhaben der therapeutischen Forschung**

### **Eine Strategie – gegen zwei Krankheiten**

*Was die Mukoviszidose und die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung verbindet – und wie sich das therapeutisch nutzen lässt – erforschen Privat-Dozent Dr. Dominik Hartl und Prof. Dr. Matthias Griese vom Klinikum der Universität München*

Mukoviszidose und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung sind zwei völlig verschiedene Krankheiten. Vordergründig gesehen. „Doch bei genauerer Betrachtung ähneln sich viele Mechanismen der Krankheitsentstehung“, sagt Privat-Dozent Dr. Dominik Hartl vom „Dr. von Haunerschen Kinderspital“ des Klinikums der Universität München. Zusammen mit Prof. Dr. Matthias Griese hat der Mediziner jetzt die Projektförderung 2010 der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung erhalten. Das Ziel ist klar gesteckt: Neue Therapie-Optionen für beide Erkrankungen zu ebnen.

Unter dem Begriff chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) subsumieren Mediziner eine Gruppe von Erkrankungen, die meist durch Rauchen, zuweilen aber auch ohne erkennbare Ursache im Lauf des Lebens erworben wurden. Sie sind gekennzeichnet durch Husten, Atemnot, vermehrten Auswurf und Probleme beim Ausatmen. Die Mukoviszidose, zum anderen, ist die häufigste Erberkrankung in der westlichen Welt. Ein fehlerhaftes Gen auf Chromosom 7 sorgt dafür, dass die Zellen der Bronchienwände die im Bronchiensekret enthaltenen Natrium- und Chlorid-Ionen ausscheiden anstatt sie, wie bei gesunden Menschen, zu resorbieren. Die Folge: Zäher Schleim legt sich über die Lungen, nährt Viren und vor allem Bakterien – was zu einer chronischen Infektion und einer Entzündung führt, die das Organ nach und nach zerstören. Dem Immunsystem der Patienten gelingt es nicht, die gefährlichen Bakterien zu beseitigen. Dominik Hartl hat eine der molekularen Ursachen dafür entdeckt. Im Zuge der bakteriellen Infektion wandern bestimmte weiße Blutkörperchen, die neutrophilen Granulozyten, in die Atemwege ein. Normalerweise fressen sie Bakterien regelrecht auf – nicht so in den Lungen der Mukoviszidose-Patienten.

Offenbar kommt zu einem fatalen Kreislauf. Ausgangspunkt ist die Infektion, die zur Ausschüttung des Botenstoffs Interleukin-8 (IL-8) führt. Auf dessen Signal hin werden die neutrophilen Granulozyten scharenweise in die Atemwege gelockt. In der gesunden Lunge treibt IL-8 den Kampf der Fresszellen gegen die Bakterien an, indem es an den „CXCR-1-Rezeptor“ auf den Granulozyten bindet. Doch bei den Mukoviszidose-Kranken reichern sich kontinuierlich Fresszellen in den Atemwegen an und sterben ab, was zu einer ungerichteten Freisetzung bestimmter Enzyme führt. Diese Proteasen sind in niedrigen Konzentrationen unschädlich oder sogar nützlich; in hohen Konzentrationen spalten sie den Rezeptor CXCR-1. Durch die Spaltung wird er von den Granulozyten abgekoppelt. Folge: Das frei lösliche Molekül treibt die Entzündung weiter an. Das resultiert in einer erneuten Ausschüttung von IL-8, was den Kreislauf neu ankurbelt. „Damit kann IL-8 die antibakterielle Funktion der Granulozyten nicht aktivieren“, sagt Dominik Hartl.

Das Team des Mediziners hat bei der COPD ähnliche Mechanismen nachgewiesen. Auch hier kommt es schon früh in der Krankheitsentstehung zu einer bakteriellen Kolonisation; auch hier wandern neutrophile Granulozyten ein; auch hier entwickelt sich eine chronische Entzündung mit den beschriebenen Mechanismen um den CXCR-1-Rezeptor und dessen Freisetzung, an der offenbar ein Enzym entscheidend beteiligt ist, das auch bei der Alzheimerschen Erkrankung eine wichtige Rolle spielt. Die Mechanismen sind inzwischen so weit charakterisiert, dass Hartl schon in wenigen Jahren mit molekularen Ansatzpunkten für neue Wirkstoffe rechnet, um die fatale Entwicklung in den Lungen der Patienten zu stoppen. Dann sind auch aufwändige Versuche mit Schweinen geplant, deren Lungen dem menschlichen Organ weitaus mehr ähneln als die Lungen von Mäusen.

Zudem will Hartl mit der Projektförderung der Novartis-Stiftung einen anderen Ansatz vorantreiben. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass neutrophile Granulozyten Netze aus DNA-Fäden um sich herum auswerfen. Die Funktion dieser „NETs“ ist noch nicht einwandfrei geklärt. Manche Forscher meinen, damit würden Bakterien gefangen, um sie anschließend zu vernichten. „Auch in den Atemwegen von Mukoviszidose-Mäusen finden wir jede Menge dieser NETs“, sagt Hartl. Doch hier scheinen sie mehr zu schaden als zu nützen, weil sie die kranken Lungen zusätzlich verstopfen. Verhindern die Münchener Mediziner die Netz-Bildung, „verbessert sich die Lungenfunktion der Mäuse.“ Offenkundig wird die Bildung der Netze durch den CXCR-2-Rezeptor vermittelt. Auch an dieser Stelle öffnen sich vielleicht mittel- bis langfristig neue Wege, um den Prozess zu stoppen – und die Therapie von Mukoviszidose- und COPD-Patienten entscheidend zu verbessern.