

Signalübermittlung in Abwehrzellen der Lunge von CF-Patienten (1604)

Projektleiter:	Dr. Melanie Albrecht, Paul-Ehrlich-Institut Langen
Beteiligte Wissenschaftler:	PD Dr. Anna-Maria Dittrich, Prof. Dr. Gregor Warncke, Prof. Dr. Burkhard Tümmler, Prof. Dr. Danny Jonigk; Medizinische Hochschule Hannover Prof. Dr. Christian Taube, Ruhrlandklinik Essen Prof. Dr. Pieter Hiemstra, Universitätsklinik Leiden
Laufzeit:	36 Monate; 01. 01.2017 – 31.12-2019 kostenneutral verlängert bis 31.07.2020
Fördervolumen:	58.212 €

Ziele:

In dem Projekt ging es darum, bei Patienten mit Mukoviszidose die Regulation der überschießenden Immunreaktion zu verstehen. Viele publizierte Forschungsarbeiten der letzten Jahre lassen vermuten, dass bei Mukoviszidose-Patienten durch bestimmte Abwehrzellen (sogenannte T-Helferzellen) bestimmte Signalstoffe, die Zytokine IL-17A und IL-22, verstärkt ausgeschüttet werden und zu der CF-typischen überschießenden Entzündungsreaktion beitragen. Mehrere Publikationen belegen einen deutlichen Anstieg von IL-17A oder IL-17A-produzierenden Zellen in der Lunge von Mukoviszidose-Patienten und eine zeigen einen Zusammenhang mit Verschlechterungen der Lungenfunktion. Eine bei Mukoviszidose-Patienten vermehrte Zytokin IL17-A und IL-22 Antwort könnte dazu führen, dass ein Entzündungsprozess permanent aufrechterhalten wird und dass eine Regeneration des Gewebes, die Wundheilung, gestört wird. Die bei Mukoviszidose typischen Bakterien, *Pseudomonas aeruginosa*, könnten ursächlich sogar dazu beitragen, die Abwehrreaktion und Wundheilung aus dem Gleichgewicht zu bringen. Im Rahmen dieses Projektes wurden zwei Ziele verfolgt:

- a) Es sollte aufgeklärt werden, ob noch andere Immunzellen IL-17A und IL-22 in der Lunge von Mukoviszidose-Patienten produzieren.
- b) Der Einfluss von IL-17A und IL-22 auf die Wundheilung und Barrierefunktion von Atemwegszellen sollte überprüft werden.

Ergebnisse:

An Gewebe von Mukoviszidose-Patienten (Lungengewebe und Lymphknoten aus explantierten Lunge) wurde untersucht, ob die Zytokine IL-17A und IL-22 verstärkt ausgeschüttet werden und welche Immunzellen die Quelle sind. Zum Vergleich wurden Gewebeproben von Patienten mit Fibrose oder Emphysem herangezogen. Die Ergebnisse belegen, dass bei Mukoviszidose-Lungen eine verstärkte Ausschüttung von IL-17A und weiteren damit assoziierten Mediatoren festgestellt werden kann. Neben den T-Helferzellen konnten zusätzlich andere Immunzellen als Quellen dieser Zytokine identifiziert werden. Um den Einfluss von IL-17A und IL-22 auf bronchiale Epithelzellen zu untersuchen, wurde auf zwei Zelllinien zurückgegriffen, die einen funktionierenden CFTR (16HBE14o-) oder die DeltaF508 Mutation im CFTR tragen (CFBE41o-). Mit diesen Zellen wurde *in vitro* im Wundheilungsmodell der Einfluss der beiden Zytokine allein und in Kombination

untersucht. Die so gewonnenen Daten legen nahe, dass möglicherweise Atemwegszellen bei einer Mukoviszidose eine verringerte Empfänglichkeit für die, die Wundheilung beschleunigenden, Effekte von IL-22 haben und dass IL-17A möglicherweise die Regeneration des Gewebes verlangsamt. Zusammenfassend stellt eine gezielte Ausschaltung von IL-17A und/oder dessen zellulären Produzenten als spannendes Möglichkeit für einen anti-entzündlichen Therapieansatz in der Mukoviszidose dar.