

Infektabwehr als Balanceakt

Neue Strategien zur Therapie von Lungeninfektionen

Von Susanne Herold und Jürgen Lohmeyer

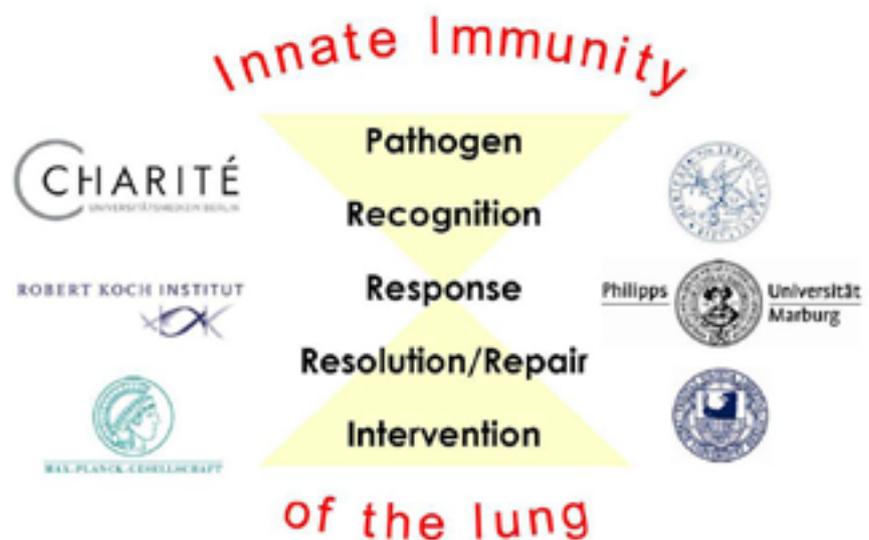


Die Lungenentzündung ist die häufigste Infektionserkrankung weltweit und auch in Deutschland eine Volkskrankheit von großer sozio-ökonomischer Relevanz. Mit Einführung der antibiotischen Therapie in den 40-er Jahren des vorigen Jahrhunderts hat sich die Letalität der Pneumonie um absolut 20 % reduzieren lassen. Seitdem hat es in der Behandlung der Pneumonie jedoch keinen substanziellen Fortschritt mehr gegeben. Seit 70 Jahren ist die Letalität bei schwerer Pneumonie unverändert. Selbst der durch Antibiotika erreichte Therapiestandard ist zunehmend bedroht durch die Resistenzentwicklung von Erregern sowohl bei ambulant, aber ganz besonders bei im Krankenhaus erworbenen Pneumonien sowie durch die stagnierende Antibiotika-Entwicklung. Vor diesem Hintergrund untersucht der neu eingerichtete Transregio-Sonderforschungsbereich die „Angeborene Immunität der Lunge: Mechanismen des Pathogen-Angriffs und der Wirtsverteidigung bei Pneumonie“ (Abb.1).

Wissenschaftler aus Berlin, Marburg und Gießen untersuchen im Sonderforschungsbereich „Angeborene Immunität der Lunge: Mechanismen des Pathogen-Angriffs und der Wirtsverteidigung bei Pneumonie“ (SFB/TRR 84) gemeinsam die Rolle des angeborenen Immunsystems der Lunge mit dem Ziel aus dem molekularen Verständnis der organspezifischen Wechselwirkung zwischen Erreger und Wirt neue Nicht-Antibiotika basierte Therapiestrategien zu entwickeln. Hierbei wird langfristig das Konzept verfolgt, Wirtsmoleküle und Signalwege zellspezifisch so zu beeinflussen, dass die Abwehrkompetenz erhöht, der entzündliche Gewebsschaden hingegen vermindert und die Gewebsreparatur beschleunigt wird.

Pneumonie – eine Volkskrankheit

Die Lungenentzündung oder Pneumonie ist eine Volkskrankheit mit hoher Morbidität und Mortalität. In Deutschland erkranken jährlich etwa 700.000 Patienten an einer ambulant erworbenen Pneumonie, von denen rund 240.000 Patienten und damit mehr Patienten als mit Schlaganfall oder Herzinfarkt stationär behandelt werden müssen (Abb. 2). Ca. 14 % der stationär aufgenommen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie versterben. Weitere 200.000 Patienten, die wegen anderer Erkrankungen ins Krankenhaus kommen, erkranken dort zusätzlich an so genannten nosokomialen Pneumonien, die häufig durch multiresistente Keime verur-



■ Abb. 1: Logo des SFB/TRR 84 (erste Förderphase 2010-2014)

sacht werden und an denen insbesondere Patienten mit einer Beatmungsassoziierten Pneumonie zu 30 % sterben. In den Entwicklungsländern versterben jedes Jahr über zwei Millionen Kinder unter fünf Jahren an einer Lungenentzündung.

Therapeutischer Stillstand

Der häufigste Erreger der ambulant erworbenen Pneumonie, *S. pneumoniae*, ist zumindest in Deutschland

noch sehr gut sensibel auf Antibiotika aus der Gruppe der Penicilline. Doch auch bei zeitgerechter und adäquater Penicillingabe verschlechtert sich das Krankheitsbild bei einem Teil der Patienten in wenigen Tagen dramatisch mit Beatmungspflichtigkeit und Schocksymptomen, was die nach wie vor hohe Gesamtsterblichkeit von 14 % bei ins Krankenhaus aufgenommenen Patienten mit ambulant erworbenen Pneumonien bedingt (Abb. 3). Die zellulären und molekularen Me-

chanismen, die bei diesen Patienten eine überschießende Entzündungsreaktion mit Gewebsschädigung und Ödembildung in den Lungenbläschen auslösen, sind noch weitgehend unverstanden.

Vor diesem Hintergrund werden Behandlungsansätze, die über die Gabe von Antibiotika hinausgehen, dringlich benötigt. Das hierfür zwingend notwendige molekulare und zellbiologische Verständnis der Interaktion zwischen Erreger und Wirt in der Lunge soll in insgesamt 14 Teilprojekten und zwei Zentralprojekten des Sonderforschungsbereiches TRR 84 erarbeitet werden. Der Antrag basiert auf drei ineinander greifenden Themenbereichen: Projektbereich A „Pathogenerkennung in der Lunge und Initiierung der angeborene Immunantwort“, Projektbereich B „Humorale und zellbasierte bronchoalveoläre Verteidigungsmechanismen“ und Projektbereich C „Kontrolle der Wirtsantwort im pulmonalen Kompartiment und Strategien der Intervention“.

Das Methodenspektrum der Projekte ist weit gespannt und umfasst morphologische, biochemische, molekularbiologische, bioinformatische, zell- und organphysiologische Verfahren sowie tierexperimentelle Infektionsmodelle. Die Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in erste innovative therapeutische Ansätze („Translation“) wird insbesondere im Projektbereich C verfolgt. Auf Gießener Seite sind die Institute für Medizinische Mikrobiologie, Medizinische Virologie, Biochemie, Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin und die Medizinische Klinik II beteiligt. Die durch den SFB/TRR 84 geschaffene Forschungsstruktur bietet insbesondere dem akademischen Nachwuchs (sieben Teilprojektleiter sind unter 35 Jahren) ausgezeichnete Entwicklungsperspektiven und stärkt außerdem

DIE AUTOREN

Susanne Herold, Jahrgang 1975, 1995-2002 Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität Gießen, 2002 Promotion zum Dr. med.,



Foto: Franz E. Möller

2002-2004 Ärztin im Praktikum, 2003-2006 Internationales Graduiertenprogramm „Molecular Biology and Medicine of the Lung“ als Teil der „Giessen Graduate School of the Life Sciences“ (GGL), 2008 PhD, seit 2004 Assistenzärztin am Zentrum für Innere Medi-

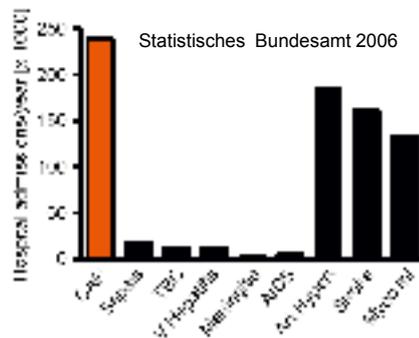
zin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM); seit 2010 Fachärztin für Innere Medizin. Seit 2010 ist Dr. Susanne Herold Teilprojektleiterin im SFB/TRR 84.

Jürgen Lohmeyer, Jahrgang 1952, studierte von 1970 bis 1977 an den Universitäten Bonn und Gießen Medizin; 1978 Promotion bei Prof. Hans Klenk, 1978-1981 Forschungsstipendium der DFG, 1981-1988 Assistenzarzt am Klinikum der Universität Gießen, 1987 Habilitation und Facharzt für Innere Medizin. 1988-2003 Oberarzt. Seit 2004 Universitätsprofessor für Innere Medizin mit Schwerpunkt Klinische Infektiologie. Seit 2006 Koordinator des Projektbereiches F „Infection, Inflammation and Control of Barrier Function“ im Ex-



Foto: Franz E. Möller

zellen- Cluster 147 Cardiopulmonary System, seit 2007 Sprecher der Klinischen Forschergruppe 01 KI 1004, seit 2010 Koordinator des Projektbereiches „Infektiöse entzündliche Lungenerkrankungen“ im LOEWE-Zentrum UGMLC, seit 2010 stellvertretender Sprecher und Standortkoordinator des SFB/TRR 84.



■ Abb. 2: Die ambulant erworbene Pneumonie wird am häufigsten durch Pneumokokken verursacht („Lobärpneumonie“) und ist eine Volkskrankheit mit über 200.000 stationären Einweisungen pro Jahr.

durch die Doktorandenstellen in den Teilprojekten die Graduierten-Kollegs der „Gießen Graduate School of the Life Sciences“ (GGL).

Effektive Infektabwehr bei kontinuierlicher Erhaltung des Gasaustausches

Die 80m² große Gasaustauschfläche Lunge ist ständig den mit 11.000 Litern Luft pro Tag inhalierten Mikroorganismen ausgesetzt, die durch eine effektive Wirtsabwehr kontrolliert werden müssen. Diese Interaktion zwischen Mikroben und pulmonaler Abwehr ist molekular weitgehend unverstanden. Die präzise Detektion einer kritischen Erregerpräsenz im Lungengewebe benötigt Sensoren, die die gesamte Breite der Pathogene abdecken, welche Pneumonien auslö-

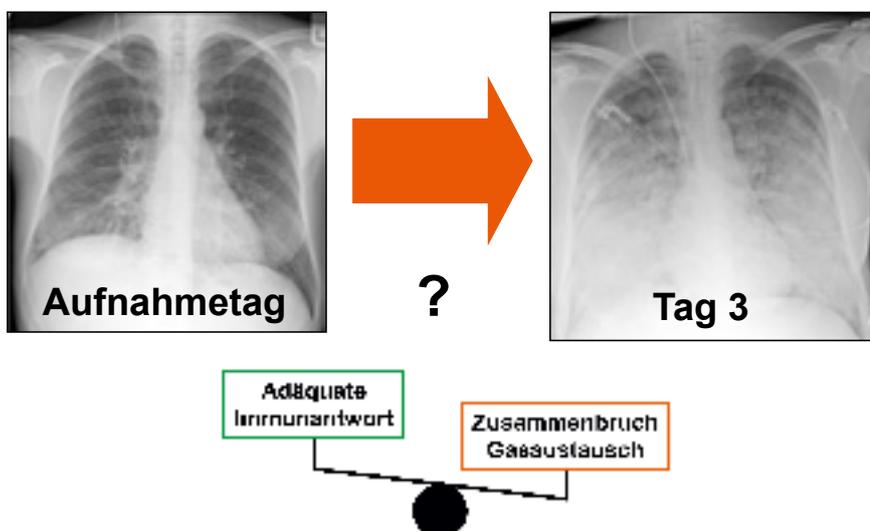
sen: Viren, extrazelluläre und intrazelluläre Bakterien sowie Pilze. Einer Vielzahl molekularer Pathogenmuster steht hierbei eine begrenzte Anzahl von Muster-Erkennungsrezeptoren („Pattern Recognition Rezeptoren, PRR) gegenüber, die multiple intrazelluläre Signale generieren, die zu einer fein abgestimmten Wirtsantwort integriert werden. Die Topographie dieser Detektionssysteme in der Lunge, ihre Aktivierungsschwellen und

■ Abb. 3: Akutes Lungenversagen mit Flüssigkeitseinstrom in den Alveolarraum (‘weiße Lunge’) als lebensbedrohliche Komplikation im Pneumonieverlauf: fehlende Balance zwischen Erregerabwehr durch Entzündung und vital notwendiger Organfunktion.

die Vernetzung der nachgeschalteten Signalpfade sind bislang nur unzureichend definiert. Darüber hinaus haben Krankheitserreger Strategien entwickelt, um sich zu tarnen und der Erkennung und Bekämpfung durch die Wirtsabwehr zumindest teilweise zu entziehen.

Die durch Pathogen-Sensing in der Lunge aktivierten Signalwege induzieren eine regionale Entzündungsantwort, die zur raschen Rekrutierung von Immunzellen in das Lungengewebe führt. Die Entzündungsreaktion ist essenziell für die Erregerabwehr, besitzt aber auch ein hohes Gewebeschädigendes Potenzial für die fragilen Organstrukturen des Gasaustauschkompartmentes. Hierbei scheint insbesondere die Induktion des so genannten programmierten Zelltods (Apoptose) in Alveolarepithelzellen durch Effektormoleküle aus der TNF-Superfamilie, wie TNF, FasL und TRAIL, eine zentrale Rolle zu spielen.

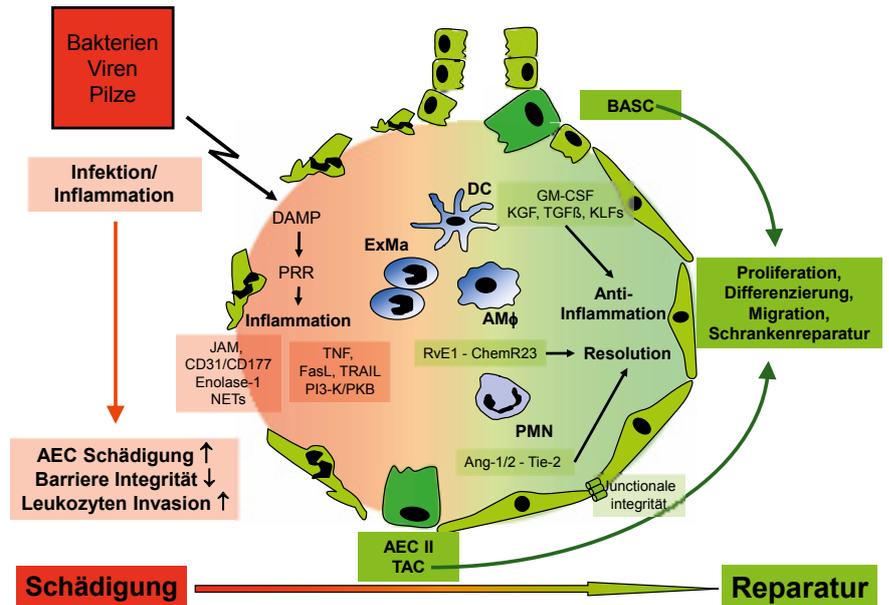
Während der Pathogen-Wirt-Aus-einandersetzung muss die Gasaustausch-Funktion der Lunge kontinuierlich erhalten bleiben, d. h. die Aktivität der angeborenen Immun- und Entzündungsantwort in der Lunge muss räumlich und zeitlich strikt kontrolliert ablaufen. Die Balancierung der für die Erregerabtötung notwendigen Entzündungsreaktion ist von entscheidender Bedeutung für das Überleben. Die Kenntnisse dieser Lungen-spezifischen Immunphysio-



logie, die den Schwellenwert der Immunaktivierung und das Ausmaß der Abwehrreaktion kontrolliert, sind bislang äußerst lückenhaft.

Begrenzung des Gewebsschadens, Terminierung der Entzündung und Reparatur als aktive Prozesse

Auch nach massiver pneumonischer Entzündungsreaktion (Prototyp: Pneumokokkenpneumonie) erfolgt in den meisten Fällen eine vollständige Auflösung des Entzündungsinfiltrates mit kompletter Wiederherstellung des intakten Lungengewebes (Abb. 4). Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Abschaltung der Entzündungsreaktion ein aktiver Prozess ist, der bereits in der frühen Phase der Auseinandersetzung zwischen Erreger und Wirt in Gang gesetzt wird. Die Gene, Genprodukte und zellulären Wechselwirkungen, die die Entzündungsreaktion beenden, zur Auflösung des pneumonischen Entzündungsinfiltrates führen und das geschädigte Lungengewebe vollständig regenerieren, sind aber weitgehend unbekannt. Kandidaten hierfür sind unter anderem Lipidmediatoren, wie Resolvin E1 und Protectin D1, aber auch Transkriptionsfaktoren aus der Familie der so genannten Krüppel-like Factors (KLFs), deren Rolle und differenzielle Beeinfluss-



barkeit in verschiedenen Infektionsmodellen im Rahmen des Sonderforschungsbereiches TRR 84 untersucht wird. Darüber hinaus wird der Beitrag Lungen-residenter und -rekrutierter Stammzellen zur Reparatur der hochsensiblen Lungenbläschenstruktur in mehreren Projekten untersucht.

Gezielte Eingriffe in die Organspezifische Infektabwehr als neue Therapieoption

Das Forschungsprogramm des SFB/TRR 84 verfolgt das Konzept, dass Infektion und Inflammation in der Lunge Kompartiment-spezifischen Regeln un-

■ Abb. 4: Erregerabwehr an der Gasaustauschfläche der Lunge zur Erregerelimination mit entzündlichem Gewebsschaden, aktive Beendigung der Entzündungsreaktion und Reparatur der Alveole: Mustererkennungsrezeptoren (‘Pattern recognition receptors, PRR) erkennen die Anwesenheit von Mikroben und alarmieren die angeborene Immunabwehr. Lokale und einwandernde Immunzellen eliminieren Pathogene aus dem Alveolarraum, schädigen aber gleichzeitig die Epithelzellen der Lungenbläschen unter anderem durch programmierten Zelltod (Apoptose). Die koordinierte Freisetzung von Signalen zur Beendigung des Entzündungsprozesses (z.B. RvE1) und zur Gewebereparatur (GM-CSF, KGF, KLFs) durch lokale Stammzellen (AECII, BASC, TAC) ist für den Heilungsprozess entscheidend.

■ Abb. 5: Projektleiter des neu eingerichteten Sonderforschungsbereichs „Angeborene Immunität der Lunge“ (SFB/TRR 84), Sprecher: Prof. Dr. Nobert Suttorp, Berlin, Stellvertretender Sprecher: Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer, Gießen) vor der Begutachtung an der Charité.



terliegt, u. a. weil die Pathogenabwehr zeitlich und örtlich so fein abgestimmt werden muss, dass die Organfunktion (kontinuierliche Gewährleistung des Gasaustausches auf Minuten-Basis) nicht zusammenbricht. Langfristiges Ziel ist es, die für den klinischen Verlauf relevanten Interaktionen zwischen Erreger und Wirt im Kontext der organspezifischen Besonderheiten der Lunge molekular zu definieren und über die Entschlüsselung der molekularen Pathogenese neue Diagnose- und Behandlungsstrategien für die Pneumonie zu entwickeln. Hierbei bestehen für die Lunge spezielle therapeutische Zugangswege: einerseits über die Atemwege (Inhalationstechnologien), andererseits durch die Tatsache, dass die Mikrozirkulation der Lunge nach Injektion in die Vene als erste passiert wird. Hierbei ist insbesondere die Applikation von so genannten siRNAs zur selektiven Suppression der Expression definierter Gene ein attraktiver Ansatz für zielgerichtete Therapieverfahren pulmonaler Infektionen und Entzündungsprozesse.

Der neue SFB/TRR 84 (Abb. 5) vernetzt exzellente klinische Lungenforschung mit Infektions- und Immunbiologie in Berlin, Marburg und Gießen und bietet eine langfristige Forschungsperspektive – Ziel ist eine Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft über einen Zeitraum von zwölf Jahren – mit dem Anspruch, die Erkenntnisse zur molekularen Pathogenese in innovative Behandlungskonzepte der Volkskrankheit Pneumonie umzusetzen.

KONTAKT

Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer
 UKGM Zentrum fuer Innere Medizin
 Medizinische Klinik II
 Klinikstraße 36, 35392 Gießen
 Telefon: 0641 99-42654
 juergen.lohmeyer@innere.
 med.uni-giessen.de

Erlesener Schmuck: Gold, Platin, Silber



Seit Jahren präsentiert die Goldschmiede Scriba in Gießen mit ihrer eigenen Meisterwerkstatt Schmuck in Gold, Platin und Silber. Zum umfangreichen Angebot gehören somit auch Anfertigungen und Änderungen nach den eigenen Wünschen der Kunden.

Ludwigsplatz 13 • Gießen
Tel. 06 41/7 75 05

GOLDSCHMIEDE
 SCRIBA

- Anzeige -