

Diana Treis
Dr. med.

Präventive Amilorid-Therapie reduziert Morbidität und Mortalität in einem Mausmodell für die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose

Geboren am 06.10.1981 in Danderyd, Schweden
Staatsexamen am 08.05.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. A. Mall

In den Atemwegen von CF-Patienten liegt ein Defekt der CFTR-vermittelten Cl^- -Sekretion sowie eine gesteigerte ENaC-vermittelte Na^+ -Resorption vor. Hierdurch kommt es zur Dehydratation des Atemwegsoberflächenfilms und zu einer Beeinträchtigung der Zilienfunktion mit verzögerter mukoziliärer Clearance. Es entsteht ein zähflüssiger, stark adhäsiver Schleim. Schon früh treten Mukusobstruktionen und eine chronische Atemwegsentzündung auf.

Ein transgenes Mausmodell, welches die β -Untereinheit von ENaC in den Atemwegen überexprimiert und so durch Na^+ -Überresorption eine CF-ähnliche Lungenerkrankung mit Mukusobstruktion, chronischer Atemwegsentzündung und hoher pulmonaler Mortalität entwickelt, eignet sich zur präklinischen Untersuchung pharmakologischer Behandlungen dieser Lungenerkrankung. Wir verwendeten dieses Mausmodell, um die Wirksamkeit des ENaC-Blockers Amilorid für die Behandlung der CF-Lungenerkrankung in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium zu untersuchen. β ENaC-überexprimierende Mäuse und ihre Wildtyp-Geschwistertiere wurden entweder präventiv ab dem ersten Lebenstag oder nach Manifestation der Lungenerkrankung zwei Wochen lang durch intranasale Instillationen mit Amilorid oder Vehikel behandelt.

Durch die präventive Amilorid-Therapie konnte bei den β ENaC-überexprimierenden Mäusen die Mortalität um ca. 70% gesenkt werden. Die Mukusobstruktion und Becherzellmetaplasie konnten signifikant verringert und die Epithelhyperplasie verhindert werden. Auch die Atemwegsentzündung wurde signifikant reduziert, was sich an einer geringeren Anzahl von eosinophilen Granulozyten und einer reduzierten Konzentration des Zytokins IL-13 in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit zeigte.

Im Gegensatz zur präventiven Amilorid-Therapie hatte die Amilorid-Intervention bei einer etablierten Lungenerkrankung (Behandlungsbeginn im Alter von fünf Tagen oder vier Wochen) keinen therapeutischen Effekt auf Mukusobstruktion, Becherzellmetaplasie oder Atemwegsentzündung. Dies entspricht den Beobachtungen, die in früheren klinischen Studien zur Wirkung von Amilorid-Inhalationen bei CF-Patienten mit etablierter Lungenerkrankung gemacht wurden.

Unsere Ergebnisse zeigen erstmals in einem krankheitsrelevanten Mausmodell, dass die präventive Hemmung der gesteigerten Na^+ -Resorption durch Amilorid *in vivo* signifikante therapeutische Effekte auf die CF-ähnliche Lungenerkrankung hat, und legen eine Überprüfung dieser präventiven Strategie in klinischen Studien nahe.