

Stefanie Diemer  
Dr. med.

## **Die Rolle der Makrophagenelastase in der Pathogenese des Lungenemphysems in einem Mausmodell**

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Prof. Dr. med. M. A. Mall

Die  $\beta$ ENaC-überexprimierende Maus ist ein Modell für die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF). Die atemwegsspezifische Überexprimierung des epithelialen  $\beta$ ENaC-Kanals mit Hilfe eines Clara-Zell-spezifischen Promotors führt zu einer erhöhten Natriumabsorption mit nachfolgender Volumendepletion der Atemwegsoberflächen und einer gestörten mukoziliären Clearance, wie dies typisch bei der CF Lungenerkrankung ist. Die  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäuse entwickeln durch die Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance innerhalb der ersten Lebensstage eine chronische Atemwegsentzündung und eine Mukusmetaplasie, die mit einer hohen Mortalitätsrate von fast 50% aufgrund der Mukusobstruktion mit nachfolgender Asphyxie einhergeht. Die überlebenden  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäuse entwickeln darüber hinaus innerhalb der ersten Lebenswochen ein spontanes Lungenemphysem. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Pathogenese des Lungenemphysems der  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Maus genauer zu untersuchen.

In der Pathogenese des Lungenemphysems spielt ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen neben Hyperinflation und Alveolarisationsdefekten eine wichtige Rolle. Aus murinen Studien war bereits bekannt, dass eine Überexprimierung von proinflammatorischen Mediatoren wie TNF- $\alpha$  und IL-13 zu einer Proteasen- und Antiproteasen Imbalance und zu einem Lungenemphysem führt. Da diese Mediatoren sowie Neutrophile und aktivierte Makrophagen in den Atemwegen der  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Maus erhöht zu finden waren, wurde zunächst ein Screening von Proteasen und Antiproteasen in der Lunge von  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen durchgeführt. Dabei fand sich eine deutliche Überexpression der Makrophagenelastase (MMP12). Um den Zeitpunkt der Lungenemphysementstehung genauer zu terminieren, wurden longitudinale Studien durchgeführt. Der mittlere Alveolardurchmesser sowie die Expression von MMP12 in der Lunge der  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Maus wurden bestimmt. Bereits am 7. Lebenstag fand sich ein Lungenemphysem, das mit einer signifikant erhöhten Expression von MMP12 korrelierte.

Um die Rolle von MMP12 in der Lungenemphysempathogenese der  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Maus genauer zu untersuchen, wurden zwei verschiedene Ansätze angewandt: ein genetischer Ansatz und ein pharmakologischer Ansatz.

In der genetischen Studie wurden  $\beta$ ENaC-überexprimierende Mäuse mit MMP12-defizienten Mäusen gekreuzt. Am 14. Lebenstag zeigten die  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäuse ein deutlich ausgeprägtes Lungenemphysem, begleitet von einer chronischen Atemwegs-entzündung und einer Mukuszellmetaplasie. Bei den MMP12-defizienten  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen zeigte sich, sowohl in der Histologie als auch in der Messung des mittleren Alveolardurchmessers, eine signifikante Reduktion der Emphysementstehung. Die Atemwegs-entzündung sowie die Mukuszellmetaplasie und die dadurch verursachte Mortalität waren vergleichbar mit den  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen.

In der pharmakologischen Studie wurden  $\beta$ ENaC-überexprimierende Mäuse in den ersten 14 Lebenstagen täglich mit GM6001, einem MMP-Inhibitor, subkutan behandelt. Die mit GM6001 behandelten  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäuse wiesen am 14. Lebenstag nur vereinzelt vergrößerte Alveolen sowie einen signifikant reduzierten Alveolardurchmesser im Vergleich zu den mit Vehikel behandelten  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen auf. Durch die Behandlung mit GM6001 konnte zusätzlich die chronische Atemwegs-entzündung, sichtbar an der Reduktion der Eosinophilen sowie der Makrophagenaktivität, verringert werden. Dagegen hatte GM6001 keinen Effekt auf die Mukusobstruktion und die Mortalität  $\beta$ ENaC-überexprimierender Mäuse.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass MMP12 eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Lungenemphysems bei  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen spielt. Sowohl der genetische Ansatz, mit MMP12-defizienten  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäusen, als auch der pharmakologische Ansatz mit Behandlung der  $\beta$ ENaC-überexprimierenden Mäuse mit dem MMP Inhibitor GM6001, führten zu einer signifikanten Reduktion des Lungenemphysems. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit GM6001 protektiv auf ein sich spontan entwickelndes Lungenemphysem wirkt. Diese Ergebnisse legen nahe, dass MMP12 ein neuer, Erfolg versprechender Behandlungsansatz für die Therapie des Lungenemphysems bei CF und anderen chronischen Lungenerkrankungen sein könnte.