

Charlotte Marguérite van Bodegom  
Dr. med.

## **Gestörte mukoziliäre Clearance exazerbiert die Atemwegshyperreagibilität und pulmonale Entzündung im juvenilen Allergiemodell**

Fach/Einrichtung: Immunologie

Doktorvater: apl. Prof. Dr. med. Benedikt Fritzsching

Die Typ2-geprägte Immunantwort spielt eine wichtige Rolle beim allergischen Asthma und bei anderen chronischen Atemwegserkrankungen wie der zystischen Fibrose oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Über Mechanismen und Risikofaktoren, die bei diesen Krankheitsbildern zur pulmonalen Typ2-Entzündung führen, ist noch wenig bekannt. Dabei gibt es Anzeichen, dass eine gestörte mukoziliäre Clearance eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der allergischen Atemwegserkrankung spielt. So weisen juvenile *Scnn1b*-transgene Mäuse mit eingeschränkter mukoziliärer Clearance eine spontane Atemwegsentszündung auf, die sich nach Allergenbehandlung weiter verschlimmert und eine Typ2-Immunantwort vermuten lässt.

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit war unbekannt, welche genauen Auswirkungen die gestörte mukoziliäre Clearance auf die Atemwegsfunktionalität und die pulmonale sowie systemische Entzündung in juvenilen *Scnn1b*-transgenen Mäusen nach Allergenexposition haben.

Vor diesem Hintergrund wurden juvenile *Scnn1b*-transgene sowie Wildtyp-Kontrollmäuse intratracheal mit *Aspergillus fumigatus* Allergen behandelt. Anschließend wurden nach Metacholin-Provokation die Atemwegshyperreagibilität mittels invasiver Lungenfunktionsmessung bestimmt und Immunzellen des Lungen- und Milzgewebes in der 11-Farbendurchflusszytometrie quantifiziert.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass juvenile *Scnn1b*-transgene Mäuse mit gestörter mukoziliärer Clearance basal und nach Allergenexposition eine Atemwegshyperreagibilität aufweisen. Dies gelang durch erfolgreiche Applikation einer technisch aufwendigen und bisher nicht etablierten invasiven Lungenfunktionsmessung in sehr kleinen *Scnn1b*-transgenen Mäusen.

IL-13 steigert die Bronchokonstriktion und Atemwegshyperreagibilität und ist ein typisches Merkmal einer Typ2-Entzündung, sodass potenziell sezernierende Zellen des Interleukin 13 in der juvenilen *Scnn1b*-transgenen Maus bestimmt wurden. Im Lungengewebe

zeigten sowohl T-Zellen als auch Innate Lymphoid Cells Typ 2 basal und verstärkt nach Allergenexposition eine deutliche gesteigerte Interleukin 13-Sekretion.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal einer Typ2-Entzündung sind eosinophile Granulozyten, die im gesamten Lungengewebe der juvenilen *Scnn1b*-transgenen Maus vermehrt sind.

Entsprechend einer Typ2-dominanten Immunantwort waren T-Helferzellen vom Typ 1, vom Typ 17 und neutrophile Granulozyten sowie immunregulierende T-Zellen vom Typ 1 und Interleukin 10<sup>+</sup>T-Zellen im Lungengewebe der allergenexponierten *Scnn1b*-transgenen Maus nicht relevant erhöht.

Wichtige Zellen für die Regulation des Immunsystems sind FoxP3<sup>+</sup>-regulatorische T-Zellen, die sowohl vor als auch nach Allergenexposition bei gestörter mukoziliärer Clearance im Lungengewebe akkumulierten. Bei allen Untersuchungen des Milzgewebes zeigte sich, dass bei gestörter mukoziliärer Clearance in dem in vivo Mausmodell die Entzündung lokal auf die Lunge begrenzt ist und eine systemische Entzündung nicht sehr ausgeprägt vorhanden war.

Die vorliegende Arbeit bestätigte nicht nur das Vorliegen eines „Typ2-Shifts“ der pulmonalen Immunantwort in juvenilen *Scnn1b*-transgenen Mäusen, sondern identifizierte wesentliche Interleukin 13-Quellen der adaptiven und natürlichen Immunantwort.

Es wurde zum ersten Mal in einem in vivo Modell gezeigt, dass die reduzierte mukoziliäre Clearance basal und nach Allergenexposition in einem genetisch nicht-modifiziertem Immunsystem ein Risikofaktor für die pulmonale Typ2-Entzündung ist und die Funktionalität der Atemwege durch eine messbare Atemwegshyperreagibilität beeinflusst.

Unsere Beobachtungen einer sekundären Immundelevation, die altersabhängig in der *Scnn1b*-transgenen Maus entsteht, legen die Vermutung nahe, dass sich das Immunsystem in Asthma- und CF-Patienten durch eine Mukostase sekundär verändert und zur Atemwegsentzündung beiträgt.

Mögliche therapeutische Ansätze wurden bereits erfolgreich in Mausmodellen zur Verbesserung der gestörten mukoziliären Clearance als effektive Therapiestrategie überprüft. Damit besteht die Grundlage für eine zukünftige therapeutische Anwendung bei Patienten mit CF- oder Asthma bronchiale.