

Pamela Millar Büchner

Dr. sc. hum

The role of the epithelial Cl<sup>-</sup> channel in the murine airway epithelium

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. Marcus A. Mall

Der alternative Cl<sup>-</sup> Kanal SLC26A9, Mitglied der SoLute Carrier 26 Proteinfamilie, wird als wichtiger genetischer Modulator in der Pathogenese der muko-obstruktiven Lungenerkrankung wie Mukoviszidose (CF), allergischen Erkrankungen und diffusen Non-CF-Bronchiektasien diskutiert. *In-vivo*-Experimente an einem Mausmodell mit induzierter Th2-Inflammation belegen, dass SLC26A9 die SLC26A9-vermittelte Chloridsekretion entscheidend ist, um eine Obstruktion des Atemwegsschleims zu verhindern, was den möglichen Beitrag von SLC26A9 zur Oberflächenhydratation der Atemwege im Atemwegsepithel unterstützt. Diese Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von SLC26A9 als vielversprechende therapeutische Zielstruktur und Krankheits“modifikator“, um die durch eine Mutation von CFTR verringerte Cl<sup>-</sup> Leitfähigkeit auszugleichen und den Mukutransport in Patienten mit CF und auch möglicherweise anderen muko-obstruktiven Lungenerkrankungen zu verbessern. Dennoch ist die Rolle von SLC26A9 unter physiologischen Bedingungen *in vivo* wenig verstanden. Deshalb wurde in dieser Arbeit die Funktion von SLC26A9 longitudinal untersucht, indem der pulmonale Phänotyp von *Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäusen charakterisiert wurde. Darüber hinaus wurde evaluiert, inwiefern die genetische Deletion von *Slc26a9* die Mortalität vom βENaC-Tg Mäusen, die eine CF- ähnliche Lungenerkrankung aufweisen, beeinflusst.

Neugeborene *Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäuse wiesen aufgrund des muko-entzündlichen Phänotyps eine schwere akute Atemnot auf, die zu einer signifikanten Mortalität führte. Das Muko-obstruktion in den neugeborenen *Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäusen war in der gesamten Lunge. Die Experimente zeigten auch, dass die Muko-obstruktion die Ventilation bei neugeborenen *Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäusen einschränkt und eine durch Neutrophile-vermittelte Entzündung auslöst, etwa über eine epitheliale hypoxische Nekrose, die IL-1α freisetzt. Interessanterweise wurde dieser muko-obstruktive Phänotyp im Jugend- und Erwachsenenstadium nicht beobachtet. Die neutrophile Entzündung bleibt jedoch in der Lunge überlebender *Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäuse bis zum Erwachsenenalter bestehen. Die Entzündungsparameter nehmen jedoch im Laufe der Entwicklung ab, was darauf

hindeutet, dass überlebende *Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäuse den anfänglichen muko-entzündlichen Phänotyp überwinden. Das Monitoring der doppelmutanten  $\beta$ ENaC-Tg/*Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäuse ergab, dass die Deletion von *Slc26a9* die Mortalität von  $\beta$ ENaC-Tg-Mäusen signifikant erhöht.

Zusammenfassend zeigen die Daten erstmals, dass die SLC26A9-vermittelte Cl<sup>-</sup>/sekretion für die Lungengesundheit bei der Geburt besonders relevant ist. Diese Ergebnisse legen nahe, dass SLC26A9 eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Flüssigkeitszufuhr auf der Atemwegsoberfläche und der mukoziliäre Clearance bei der Anpassung an die Atmung spielt. Die longitudinale Charakterisierung der *Slc26a9*<sup>-/-</sup> Mäuse ergab eine altersabhängige Auflösung des initialen muko-inflammatorischen Phänotyps. Die Auswirkungen dieses Auflösungsprozesses für Atemwegserkrankungen auf die Pathogenese von mukoobstruktiven Lungenerkrankungen, einschließlich CF, sind jedoch noch nicht klar. Weiterhin deuten die Ergebnisse daraufhin, dass die Deletion von SLC26A9 im CF-Mausmodell die Mortalität weiter erhöht und SLC26A9 damit im pathogenetischen Kontext von mukoobstruktiven Lungenerkrankungen relevant ist. Schließlich könnte die Aufklärung der Funktion von SLC26A9 bei der Pathogenese von mukoobstruktiven Lungenerkrankungen zu einer Verbesserung der nicht-CFTR-gerichteten Therapien für Patienten mit CF führen.