

Franca Deicher

Dr. med.

Immunkontrolle fibrotischer Fibroblasten durch zytotoxische Lymphozyten in pulmonaler Fibrose

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Merkt

Interstitielle Lungenerkrankungen können bei verschiedenen Erkrankungen, wie zum Beispiel Systemische Sklerose, Rheumatoide Arthritis oder COVID-19, auftreten. Hierbei kommt es zu fibrotischen Umbauvorgängen in der Lunge, welche zu einer Gewebeversteifung führen. Patient*innen leiden unter Husten, Luftnot und eingeschränkter Belastungsfähigkeit, und können sogar an den Folgen der Lungenfibrose versterben. Bis heute sind therapeutische Mittel nur sehr eingeschränkt verfügbar. Sie führen im besten Fall zu einer symptomatischen Verbesserung der Lungenfibrose, können jedoch die Umbauvorgänge nicht reversieren. Es besteht also ein großer Bedarf an weiteren therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten der Lungenfibrose.

Es konnte gezeigt werden, dass es bei der Lungenfibrose zu einer Akkumulation von seneszenten Myofibroblasten kommt, welche für die zunehmende Gewebeversteifung verantwortlich sind. Seneszenz ist ein Zell-Status, welcher unter anderem durch Zellzyklusarrest und verlängertes Überleben charakterisiert wird. Im physiologischen Zustand werden senescente Zellen unter anderem durch zytotoxische Immunzellen, wie zum Beispiel natürliche Killer (NK)-Zellen, eliminiert. Da es bei der Lungenfibrose zu einer Akkumulation dieser Zellen kommt, kann vermutet werden, dass dieses NK-Zell-Killing insuffizient ist. Die zytotoxischen Immunzellen befinden sich in einem ständigen Gleichgewicht aus Aktivierung und Inhibition, und werden unter anderem durch Zell-Zell-Interaktionen mit Zielzellen reguliert. Es konnte gezeigt werden, dass therapeutische Eingriffe in diese Regulation möglich sind und zu einer verstärkten Zytotoxizität der NK-Zellen gegenüber Zielzellen führen können. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese besagt, dass durch Inhibition des inhibierenden NK-Zell-Rezeptors NKG2A mithilfe des Checkpoint-Inhibitors Monalizumab die NK-Zellen verstärkt aktiviert werden können, was in der Folge zu einer verstärkten Zytotoxizität derselben führen kann. Zur Bestätigung der Präsenz von NK-Zellen in der fibrotischen Lunge wurde bronchoalveolare Lavage von Patient*innen mit Interstitiellen Lungenerkrankungen gesammelt. Dabei stellte sich auch die Frage, ob pulmonale Immunzellen von Patient*innen mit Interstitieller Lungenerkrankung im Vergleich zu Zellen gesunder Proband*innen

Unterschiede aufzeigen, welche Hinweise zu Ursachen oder Mechanismen des möglicherweise insuffizienten NK-Zell-Killing liefern könnte.

Um die Zell-Zell-Interaktionen zwischen pulmonalen Fibroblasten und NK-Zellen zu untersuchen, wurde ein Kokultur-Modell verwendet. Zur Seneszenzinduktion wurden die Fibroblasten mit Röntgenstrahlung bestrahlt. Durchflusszytometrisch wurden mit CD107A die Degranulation der NK-Zellen und mit Annexin V und Propidiumiodid die Zahl toter Fibroblasten gemessen. Verschiedene NK-Zell-Stimulanzien wie Interleukin-2 und Monalizumab konnten die Degranulation der NK-Zellen verstärken, während die Bestrahlung der Fibroblasten darauf keinen Einfluss hatte. Auch das Abtöten von Fibroblasten konnte durch NK-Zell-Stimulation mit Monalizumab verstärkt werden, insgesamt wurden die bestrahlten Fibroblasten jedoch signifikant schlechter abgetötet als die unbestrahlten Fibroblasten. In der bronchoalveolären Lavage konnten lebende NK-Zellen gefunden werden. Spektral-durchflusszytometrische Analysen zeigten, dass sich die NK-Zellen aus der Lunge von denen im Blut unterschieden und eher NK-Zellen aus arthritischem Gelenkpunktat ähnelten. Außerdem deuteten die Muster der exprimierten Oberflächenmarker phänotypisch auf eine verstärkte Aktivierung hin.

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass Monalizumab in der Lage ist, das NK-Zell-Killing gegenüber bestrahlten und unbestrahlten pulmonalen Fibroblasten zu verstärken. Dass die bestrahlten Fibroblasten insgesamt schlechter abgetötet worden sind, lässt darauf schließen, dass es (Escape-) Mechanismen der fibrotischen Fibroblasten in der Lunge gibt, welche ein Abtöten durch NK-Zellen verhindern. Die Bestätigung der Präsenz von NK-Zellen mit dem Rezeptor NKG2A in den Atemwegen von Lungenfibrose-Patient*innen stellt eine wichtige Grundlage für den Einsatz des Checkpoint-Inhibitors Monalizumab in diesem Kontext dar. Die weitergehende Charakterisierung der pulmonalen Immunzellen legt die Interpretation nahe, dass es in den fibrotischen Lungen zu einer Einwanderung von Immunzellen kommt, diese zunächst zytotoxisch wirken, jedoch mit der Zeit erschöpfen und funktionell weniger stark wirken können.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Monalizumab als therapeutischer Ansatz im Kontext der Lungenfibrose weiterverfolgt und einer möglichen Zulassung nähergebracht werden sollte. Hinsichtlich möglicher (Escape-) Mechanismen von pulmonalen Fibroblasten und der funktionellen Auswirkungen des hier gefundenen Phänotyps der pulmonalen Immunzellen sollte es weitere Untersuchungen geben. Gemeinsam mit den vorliegenden Daten können diese für ein besseres Verständnis der Lungenfibrose sorgen und dazu beitragen, neue Therapien dafür zu entwickeln.