



Asthma bronchiale: Den Umbau der Schleimhaut stoppen

Ref. 2017-02

Originaltitel: A novel auto-regulatory mechanism causing drug resistance of airway wall remodeling and mitochondrial activity in asthma

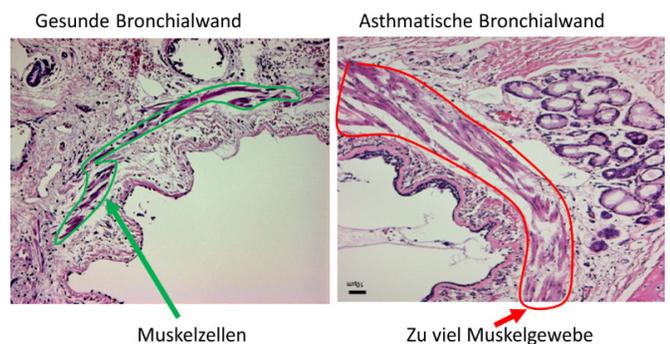
Antragsteller: Prof. Michael Roth, Universitätsspital Basel
Prof. Michael Tamm, Universitätsspital Basel
Prof. Daiana Stolz, Universitätsspital Basel

Zusammenfassung

Einmal aktiviert, wird der ganze Prozess zum «Selbstläufer».

Asthma bronchiale ist eine der häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen. Die chronische Entzündung führt mit der Zeit zu Veränderungen der Schleimhaut der Atemwege. Dieser Umbau der Schleimhaut lässt sich im Gegensatz zur Entzündung nicht behandeln.

Das Hitzeschockprotein 60 (HSP60), das von Schleimhautzellen abgesondert wird, stimuliert den Umbau der Schleimhaut. Das HSP60 wird seinerseits durch ein Enzym (PRMT1) aktiviert.



Zu viel Muskelzellen im asthmatischen Bronchus verengen die Luftwege und behindern die Atmung

Hintergrund – die nicht-therapierbare Komponente von Asthma

Asthma bronchiale ist eine chronische Entzündung der Atemwege, die meist allergisch bedingt ist. Die Entzündung kann man mit Medikamenten behandeln – den Umbau der Schleimhaut der Atemwege nicht.

Im Jahr 2017 postulierte die «American Thoracic Society», dass Asthma geheilt werden könnte, wenn man die Ursachen für die Umgestaltung der Atemwege verstehen würde. Die Forschergruppe um Prof. Roth konnte bereits früher zeigen, dass die Schleimhautzellen der Atemwege von Asthmapatientinnen und -patienten weniger Wachstumskontrollproteine (C/EBP-alpha) besitzen als gesunde Menschen. Asthmapatientinnen und -patienten setzen deshalb mehr entzündungsfördernde Stoffe frei, was den Umbau der Schleimhaut fördert.

Methoden – den Schleimhautumbau verstehen

Die Forscher haben mit Zellen von Asthmapatientinnen und -patienten den molekularbiologischen Mechanismus charakterisiert, der zur Wachstumsempfindlichkeit der Schleimhautzellen in den Atemwegen beiträgt.

Resultate und Bedeutung – den Teufelskreis unterbrechen

Das vorliegende Projekt hat gezeigt, dass Schleimhautzellen von Asthmapatienten ein Stressprotein (Hitzechockprotein 60, HSP60) freisetzen, das andere Zellen der Atemwegswand stimuliert. Das geschieht durch Aktivierung von Mitochondrien (Energieproduzenten in den Zellen), was die Freisetzung von entzündungsfördernden Stoffen fördert und damit das Zellwachstum verstärkt.

Der Effekt des HSP60 führt zur Hochregulation eines Proteins (C/EBP-beta), das mit dem Wachstumskontrollprotein (C/EBP-alpha) konkurriert. In der Folge wird ein Enzym (PRMT1) exprimiert, das seinerseits C/EBP-beta weiter hochreguliert und so den Kreis schließt. Auf diese Weise wird der Umbau der Schleimhaut zum «Selbstläufer». Unglücklicherweise reagiert dieser Mechanismus nicht auf Asthmapatienten und kann derzeit nur durch eine Wärmetherapie (Bronchialthermoplastik) unterbrochen werden: Wärme stoppt die Bildung von HSP60. Diese Behandlung wird aber nur bei Patientinnen und Patienten mit sehr schwerem Asthma angewendet.

Ausblick – gezielter therapieren

Diese Studie liefert eine neue molekularbiologische Erklärung für die positive Wirkung der Bronchialthermoplastik bei schwerem Asthma.

Die Überwachung des HSP60-Spiegels im Blut oder in der Lungenflüssigkeit von Betroffenen könnte hilfreich sein, um die jeweils beste Therapie zu finden.

Literatur

Fang L, Wang X, Sun Q, Papakonstantinou E, S'ng C, Tamm M, Stolz D, Roth M. IgE Down-regulates PTEN through MicroRNA-21-5p and Stimulates Airway Smooth Muscle Cell Remodeling. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb; 20(4):875.

Sun Q, Fang L, Roth M, Tang X, Papakonstantinou E, Zhai W, Louis R, Heinen V, Schleich FN, Lu S, Savic S, Tamm M, Stolz D. Bronchial thermoplasty decreases airway remodeling by blocking epithelium-derived heat shock protein-60 secretion and protein arginine methyltransferase-1 in fibroblasts. *Eur Respir J.* 2019 Dec 4;54(6).