

Asthma: Forschende identifizieren Schlüsselfaktor für schwere Krankheitsschübe nach Virusinfektionen

Warum führen Virusinfektionen bei manchen Asthmabetroffenen zu gefährlichen Krankheitsschüben, während andere kaum Beschwerden haben? Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum (FZB) haben nun den zugrunde liegenden Mechanismus entschlüsselt und einen Biomarker gefunden, der schwere Verläufe vorhersagen und neue Therapieoptionen ermöglichen könnte. Die Ergebnisse wurden nun in der Fachzeitschrift *Allergy* veröffentlicht.

Virusinfektionen der Atemwege stellen viele Patientinnen und Patienten mit Asthma vor eine große Herausforderung, denn diese rufen nicht nur einen grippalen Infekt oder eine Bronchitis hervor, sondern bei manchen auch eine akute Verschlimmerung der Asthma-Symptome. Für die Betroffenen bedeutet diese akute Exazerbation bestenfalls, dass der Verlust der medikamentös erreichten Symptomkontrolle durch eine Anpassung der Medikamentendosis wiedererlangt werden kann. Schlimmstenfalls ist die Exazerbation so schwer, dass die zu behandelnde Person im Krankenhaus versorgt werden muss oder gar lebensrettende Maßnahmen ergriffen werden müssen. Erschwerend kommt hinzu, dass es zum einen bislang möglich nicht ist, diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die zu solchen Exazerbationen neigen. Zum anderen steht keine spezielle Therapie der Exazerbation zur Verfügung, so dass darauf zurückgegriffen werden muss, die Dosis der verfügbaren Medikamente in der Hoffnung auf Besserung zu erhöhen, was in schweren Fällen häufig nicht gelingt. Dies ist darin begründet, dass die Frage, wie die Exazerbation tatsächlich entsteht, derzeit nicht geklärt ist, denn eine Exazerbation tritt nicht bei jedem Infekt und nicht bei jedem Patienten auf.

Die Forschungsgruppen „Epigenetik chronischer Lungenerkrankungen“ und „Lungenimmunologie“ am FZB haben zusammen einen neuen Mechanismus entdeckt, der eine Antwort auf diese Frage geben und sowohl diagnostische als auch therapeutische Perspektiven eröffnet: In einem Mausmodell für die akute Asthma-Exazerbation zeigte sich, dass unter allen Zytokinen das Interleukin (IL) 6 dasjenige ist, das in Reaktion auf den Exazerbationsauslöser am frühesten und in größter Menge freigesetzt wird. Tatsächlich ging es der Maus umso schlechter, je mehr IL-6 gebildet wurde. Fehlt jedoch einer Maus das IL-6 (z.B. durch einen gentechnischen knock-out) oder wird es an seiner Funktion gehindert (z.B. durch Gabe eines Antikörpers), ist sie vor der Auslösung der Exazerbation geschützt. Die hohe Freisetzung von IL-6 ist demnach unbedingt notwendig für die Exazerbation – aber wie kommt es dazu?

Um diese Frage zu beantworten haben die Forschenden nun Atemwegsepithelzellen, die das Ziel aller respiratorischen Viren sind und die auf Infektionen mit der Freisetzung von IL-6 reagieren, in vitro – also im Labor – wiederholt mit Rhinoviren infiziert. Tatsächlich reagierten diese Zellen mit einer immer höheren Freisetzung von IL-6, je häufiger sie infiziert wurden. Interessanterweise ist diese gesteigerte Produktion epigenetisch durch ein bestimmtes Methylierungsmuster des IL6-Gens fixiert, so dass sie eine Art Gedächtnis bildet und erinnert werden kann. Damit gelang zum einen die Übertragung des Konzepts der sog. „trained immunity“ auf strukturbildende Epithelzellen.

Zum anderen wurden diese Methylierungsmuster auch in einer Gruppe von Asthmapatienten gefunden, bei denen sie nicht nur mit einer hohen Expression von IL-6 und dem Bedarf an

Notfallmedikamenten korrelierte, sondern auch prädiktiv ist für zukünftige Exazerbationen. Damit ist ein erster Schritt getan, um diejenigen Asthmapatienten mit hohem Exazerbationsrisiko zu identifizieren, die darüber hinaus eventuell auch von einer antikörper-basierten Anti-IL-6-Therapie profitieren könnten.

Originalpublikation:

Lunding, L. P., Weckmann, M., Zissler, U. M., Jakwerth, C. A., Bodenstein-Sgró, R., Webering, S., Vock, C., Ehlers, J. C., Fernandez Ceballos, R. A. M., Nemani, S. S. P., Reddy, K. D., Oliver, B., Vermeulen, C., Van den Berge, M., Ober, C., Künstner, A., Busch, H., König, I., Garbers, C., Schmidt-Weber, C., Nold-Petry, C. A., Bahmer, T., Heyckendorf, J., Hansen, G., von Mutius, E., Rabe, K., Dittrich, A., Schaub, B., Brinkmann, F., Kopp, M., & Wegmann, M. (2025). Immune training of the interleukin-6 gene in airway epithelial cells is central to asthma exacerbations.

Allergy. <https://doi.org/10.1111/all.70070>