

Den Teufelskreis durchbrechen: Dreifachtherapie stärkt Barrierefunktion der Nasenschleimhaut

Bei Kindern mit Mukoviszidose verbessern sich unter der Therapie mit den CFTR-Modulatoren Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor die angeborenen Abwehrkräfte in der Nasenschleimhaut, ebenso nahmen dort Entzündungsreaktionen ab. Das zeigen Forschende der Charité - Universitätsmedizin Berlin in einer Studie mit Epithel- und Immunzellen aus den oberen Atemwegen.

Die seit 2020 auch in Europa zugelassene Dreifachtherapie mit den CFTR-Modulatoren Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor für Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist wirksam und sicher. Das belegen mittlerweile auch Langzeitstudien von bis zu drei Jahren. Ebenso ist mittlerweile bekannt, dass sich die Funktion des bei CF betroffenen Ionenkanals *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) unter der Behandlung wieder erholt. Forschende an der Charité - Universitätsmedizin Berlin haben nun an einzelnen Zellen aus der Nasenschleimhaut von Kindern mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren gezeigt, dass die Entzündungsreaktionen der Immunzellen in den oberen Atemwegen unter der Dreifachtherapie abnimmt und sich außerdem die angeborenen Abwehrkräfte erholen.

Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial der CFTR-Modulatoren, den Teufelskreis von Infektion, Entzündung und fortschreitender Lungenschädigung bei Mukoviszidose zu stoppen und die epitheliale Homöostase und Immunabwehr wiederherzustellen, insbesondere wenn die Behandlung frühzeitig beginnt, schreiben die Autoren um Dr. Saskia Trump, die die Arbeit zusammen mit Dr. Simon Gräber und Prof. Marcus Mall leitete.

Das Epithel ist die oberste Zellschicht der Schleimhaut und spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung eines stabilen inneren Milieus im Körper, der sogenannten Homöostase. Es dient dabei als Barriere, die reguliert, welche Substanzen in den Körper gelangen.

Aktivität tausender Gene gleichzeitig analysiert

Das Forscherteam untersuchte, welche Gene in Immun- und Epithelzellen aus der Nasenschleimhaut von Kindern aktiv sind. Die Zellproben analysierten sie einmal zu Beginn und nach der Dreifachtherapie und verglichen sie mit Proben aus der Nasenschleimhaut von gesunden Kindern. Dabei setzten sie die Einzelzell-Transkriptomik ein, mit der sie gleichzeitig die Aktivität von tausenden Genen messen konnten.

Laut Trump und ihre Kollegen sind nun weitere Studien nötig, die CF-Patienten verschiedener Altersgruppen und mit unterschiedlichen Stadien der Lungenerkrankung einschließen. Damit wollen die Forschenden unter anderem feststellen, ob sich die Dreifachtherapie auch bei älteren Patienten mit einer schwereren Lungenerkrankung positiv auf die Zellen der oberen Atemwege auswirkt.

Originalpublikation: Loske J, Völler M, Lukassen S, et al. Pharmacological Improvement of CFTR Function Rescues Airway Epithelial Homeostasis and Host Defense in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online January 23, 2024.
doi: [10.1164/rccm.202310-1836OC](https://doi.org/10.1164/rccm.202310-1836OC)

Zäher Schleim durch genetische veränderten Ionenkanal

Bei Mukoviszidose ist das Gen für einen Ionenkanal an der Oberfläche von Zellen verändert. Der betroffene Ionenkanal heißt *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Über 2.000 unterschiedliche genetische Veränderungen, also Mutationen, im *CFTR*-Gen sind bekannt. Normalerweise transportiert der Kanal Chlorid-Ionen aus der Zelle raus. Bei Mukoviszidose kann er dies entweder gar nicht oder nur eingeschränkt, weshalb auch mehr Wasser in den Zellen verbleibt und die Zelloberflächen austrocknen. Dadurch bildet sich ein zäher Schleim, der die Atemwege der Lunge und innere Organe wie den Darm verklebt. Charakteristisch für die Erkrankung ist außerdem ein erhöhter Salzgehalt im Schweiß.

Kürzlich entwickelte sogenannte *small molecule* CFTR-Modulatoren ermöglichen es, bestimmte Ursachen der Mukoviszidose zu behandeln, dazu gehört auch die *F508del-CFTR*-Mutation, die bei gut 90 Prozent aller Patienten vorliegt. Diese Modulatoren aktivieren vorhandene Kanäle und unterstützen, dass der CFTR-Kanal richtig hergestellt wird.