

Einzelner Transkriptionsfaktor für idiopathische Lungenfibrose verantwortlich

Geringe FoxO3-Aktivität programmiert Bindegewebszellen um und löst die Erkrankung aus

Die molekularen Zusammenhänge der Lungenfibrose sind bislang noch wenig bekannt. Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim konnten nun zeigen, dass eine zu geringe Aktivität eines als FoxO3 bezeichneten Transkriptionsfaktors bei der Entstehung der Erkrankung eine wichtige Rolle spielt. In Untersuchungen an Mäusen ließ sich die Krankheit aufhalten, wenn die FoxO3-Aktivität pharmakologisch gesteigert wurde. Die Wissenschaftler hoffen deshalb, einen Ansatz für eine Therapie gefunden zu haben.

Bei der sogenannten idiopathischen Lungenfibrose handelt es sich um eine bislang unheilbare Lungenerkrankung, die mit dem Verlust der Fähigkeit einhergeht, ausreichend Sauerstoff aufnehmen zu können. Zwar weist das Wort „idiopathisch“ auf eine unklare Ursache für die Krankheit hin, jedoch sind vor allem frühere und aktive starke Raucher vorwiegend ab dem 50. Lebensjahr betroffen.

Im Zentrum der idiopathischen Lungenfibrose stehen Bindegewebszellen, sogenannte Fibroblasten. Diese bilden das Stützgewebe für die Lungenbläschen. Während der Entwicklung der Erkrankung kann man bei diesen Fibroblasten eine typische Veränderung beobachten: „Die Fibroblasten verändern sozusagen ihre Persönlichkeit. Bei Lungenfibrose -Patienten beinhalten diese Zellen zunehmend Proteine, die zum Beispiel bei Muskelzellen deren Funktion ausmachen, sogenannte kontraktile Proteine“, erklärt Soni Pullamsetti, Gruppenleiterin am Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung. Die in diesem Zustand als Myofibroblasten bezeichneten Bindegewebszellen sind für die veränderte Struktur des Bindegewebes verantwortlich. Mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung lösen sich die Lungenbläschen zunehmend auf und es kommt zu einer Schädigung der Blutgefäße in der Lunge. Die Patienten leiden dann an Atemnot.

Geringe FoxO3-Aktivität

Die Bad Nauheimer Wissenschaftler haben nun nach einem Faktor gesucht, der für die Veränderung der Fibroblasten verantwortlich ist. Dieser könnte dann zum Schlüssel für eine mögliche Therapie werden. Dazu haben Pullamsetti und ihr Team zunächst Bindegewebszellen von Gesunden mit denen von Lungenfibrose-Patienten verglichen. „Uns fiel ein als FoxO3 bezeichneter Transkriptionsfaktor auf: Dieses Protein war in Patientenzellen etwas weniger vorhanden als in den Kontrollproben. Noch deutlicher war das Ergebnis, als wir die Aktivität von FoxO3 untersuchten: Diese war bei den Fibroblasten der Patienten viel niedriger als bei den Kontrollzellen“, sagt Pullamsetti.

Aufgrund dieser Daten konzentrierten sich die Max-Planck-Forscher im nächsten Schritt auf ein [Erkrankungsmodell](#) in der [Maus](#). Und tatsächlich war bei Mäusen mit einer Lungenfibrose die FoxO3-Aktivität niedriger. Bei Mäusen, bei denen durch einen genetischen Eingriff zusätzlich FoxO3 fehlte, war der Effekt noch viel stärker ausgeprägt: „Diese Mäuse entwickelten die idiopathische Lungenfibrose noch viel schneller als die Kontrolltiere, so dass wir die Versuchsdauer sogar begrenzen mussten“, erklärt Pullamsetti.

Kranke Mäuse sprechen auf Behandlung an

Ein therapeutischer Ansatz könnte deshalb sein, FoxO3 bei Patienten mit Lungenfibrose zu reaktivieren. Bei Mäusen führt dies zum Erfolg: Werden Mäuse mit einer Lungenfibrose mit UCN-01 behandelt, bilden sich die Symptome zurück, und die Lungenfunktion verbessert sich. Der Effekt bleibt hingegen bei Mäusen ohne FoxO3 aus. UCN-01 ist eine Substanz, die FoxO3 aktiviert und derzeit in klinischen Studien zur Tumorthherapie getestet wird.

„Unsere Studie zeigt, dass bei der Entwicklung der idiopathischen Lungenfibrose niedrige FoxO3-Aktivität eine wichtige Rolle spielt, und dass FoxO3 gleichzeitig einen guten Anknüpfungspunkt für die Behandlung der Erkrankung darstellt“, sagt Seeger. In weiteren Studien sollen die Zusammenhänge weiter untersucht werden, um anschließend erste Untersuchungen an Patienten durchführen zu können.

Originalveröffentlichung

H.M. Al-Tamari, S. Dabral, A. Schmall, P. Sarvari, C. Ruppert, J. Paik, R.A. DePinho, F. Grimminger, O. Eickelberg, A. Guenther, W. Seeger, R. Savai, S.S. Pullamsetti
FoxO3 an important player in fibrogenesis and therapeutic target for idiopathic pulmonary fibrosis. EMBO Mol. Med.; December 7, 2017

Kontakt

Prof. Dr. Werner Seeger

[Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim](#)

+49 6032 705-380 werner.seeger@mpi-bn.mpg.de

Dr. Matthias Heil

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

[Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim](#)

+49 6032 705-1705 matthias.heil@mpi-bn.mpg.de