MedWiss.Online

Neue Therapieoption bei idiopathischer Lungenfibrose

Team aus der Gießener Lungenforschung entdeckt zentrale Rolle des RNA-bindenden Proteins Fused in Sarcoma (FUS)

Fibrosierende Lungenerkrankungen (Interstitial Lung Diseases – ILD) sind seltene Krankheiten, die durch vielfältige Ursachen – von Staub, Strahlung, Entzündungen bis hin zu unbekannten Faktoren – entstehen. Sie führen regelhaft zu einer fortschreitenden Vernarbung der Lunge. Anfangs bemerken Betroffene Atemnot bei Belastung oder einen trockenen Reizhusten; im weiteren Verlauf nimmt die Belastbarkeit erheblich ab und erlaubt im Endstadium nur noch minimale Aktivitäten. Die meisten Erkrankten sterben an den Folgen der Vernarbungen der Lunge, oft in Form von akuten Verschlimmerungen, die eine stationäre Behandlung notwendig machen.

Eine typische und besonders schwere Form der ILD ist die idiopathische Lungenfibrose (Idiopatische Pulmonale Fibrose – IPF). Sie verläuft sehr schnell. Die Ursache liegt vermutlich in einer Kombination aus genetischen Faktoren und schädlichen Umwelteinflüssen, die zu einem vorzeitig ausgelösten, programmierten Zelltod der alveolären Epithelzellen Typ II (AEC2), den Deckzellen der Lungenbläschen, führen. In den letzten zehn Jahren wurden drei antifibrotische Medikamente – Nintedanib, Pirfenidon und zuletzt Nerandomilast – klinisch getestet. Sie verlangsamen zwar den Krankheitsverlauf, stoppen ihn jedoch nicht vollständig. Für ausgewählte Patientinnen und Patienten bleibt daher die Lungentransplantation die einzige Chance auf Heilung.

An dieser Stelle setzt eine Studie aus der Lungenforschung der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) an, die jetzt in dem angesehenen „Nature“ Journal „Signal Transduction and Targeted Therapy“ veröffentlicht wurde. An der Professur für Diffus parenchymatöse und Seltene Lungenerkrankungen unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Günther werden diese Erkrankungen seit 20 Jahren konsequent und auf international kompetitivem Niveau beforscht. Privatdozentin Dr. rer. nat. Poornima Mahavadi leitet in diesem Rahmen die translationale Forschungsgruppe „Alveolär-epitheliale Schädigung und mesenchymale Aktivierung in ILDs“. Im Rahmen der von Prof. Günther und Dr. Mahavadi betreuten Doktorarbeit von Bhavika Brahmanand Katariya wurden Studien zur Rolle eines RNA bindenden Proteins namens Fused in Sarcoma (FUS) bei der Lungenfibrose durchgeführt.

FUS bindet RNA und reguliert damit deren Stabilität und die Signalwege, die von dieser RNA gesteuert werden. Wie das Gießener Team herausfand, ist der FUS-Gehalt im Zytoplasma der Zellen von IPF-Patienten deutlich höher als bei gesunden Menschen. In den Bindegewebszellen der Lunge (Fibroblasten) führte die Überexpression von FUS zu einer Verstärkung der Vernarbungsprozesse; umgekehrt senkte ein Gen knockdown, also die gezielte Abschaltung des FUS Gens, die Aktivität dieser Prozesse, insbesondere die Zellvermehrung der Fibroblasten, die im Wesentlichen für die Vernarbung verantwortlich sind. Eine Untersuchung der Wirkung der beiden bereits zugelassenen antifibrotischen Medikamente, Nintedanib und Pirfenidon, zeigte, dass deren Wirksamkeit zumindest teilweise von FUS abhängt.

Durch hochmoderne Analyseverfahren konnten in IPF-Lungenfibroblasten die durch FUS gebundene RNA und die hierdurch regulierten Signalwege identifiziert werden – darunter etliche, die bekanntermaßen an der Vernarbungsreaktion beteiligt sind. Mit der bereits in anderen klinischen Studien an neurodegenerativen Erkrankungsbildern getesteten Substanz ION363 konnten die

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de

Forscher das Protein FUS in IPF Fibroblasten sowie in lebenden IPF Gewebe, das in 3 D Kulturen angelegt war, gezielt herabsetzen. Gleichzeitig wurden normale Stoffwechsel und Funktionsprozesse der alveolären Epithelzellen Typ II (AEC2) wiederhergestellt, besonders die Produktion eines Lipoproteinkomplexes namens Surfactant, der die Atmung unter normalen Druckverhältnissen im Brustkorb grundsätzlich ermöglicht. Zudem zeigt sich, dass das Herabsetzen von FUS die Regenerationsfähigkeit des Lungenepithels deutlich stärkte.

„Wir haben in dieser Studie zum ersten Mal erfolgreich ein neues Therapieprinzip präklinisch getestet, das nicht nur die Vernarbung stoppt, sondern zugleich die Schutzschicht der Lungenepithelzellen schützt und deren Regeneration fördert“, betont Prof. Günther. Privatdozentin Dr. Mahavadi ergänzt: „Die konsequente Nutzung von humanem, kultiviertem Lungengewebe und isolierten Zellen von IPF-Patienten mit IPF lässt hoffen, dass sich die Übertragbarkeit solcher präklinischen Ergebnisse auf die Situation am Patienten verbessern lässt und zukünftig mehr klinische Studien erfolgreich sind.“

Originalpublikation:

Bhavika B. Katariya, Shashipavan Chillappagari, Lisa Arnold, Stefan Guenther, Yash Dasadia, Afshin Noori, Ekaterina Krauss, Trushnali Jiyani, Christoph Wrede, Jan Hegermann, Saverio Bellusci, Ludger Fink, Clemens Ruppert, Christian Mühlfeld, Alberto Benazzo, Konrad Hoetzenecker, Clemens Aigner, Andreas Guenther & Poornima Mahavadi. Targeting fused in sarcoma (FUS): a novel antisense strategy for treating idiopathic pulmonary fibrosis.
Sig Transduct Target Ther 11, 70 (2026).
https://doi.org/10.1038/s41392-026-02585-9
https://www.nature.com/articles/s41392-026-02585-9

Alle Rechte: © MedWiss.Online / HealthCom | MWI | www.medwiss.de