

Was steckt hinter schwerem Asthma?

Datum: 18.12.2018

Original Titel:

Multitissue Transcriptomics Delineates the Diversity of Airway T Cell Functions in Asthma.

MedWiss - Gerade bei schwerem Asthma hilft Kortison nicht immer. Doch was steckt dahinter? Mögliche Antworten fanden britische Forscher bei der Untersuchung der Entzündungsvorgänge bei Asthma auf der Ebene der Genaktivität. Denn nicht nur welche Gene man hat, sondern auch wie aktiv sie sind, kann einen Unterschied machen.

Asthma entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel von Entzündungsvorgängen in verschiedenen Geweben und Zellen des Immunsystems. Doch wie genau sieht dieses Zusammenspiel aus? Und gibt es Unterschiede, je nachdem wie schwer das Asthma wird?

Um das herauszufinden, haben britische Forscher Gewebeproben und Auswurf von Menschen mit und ohne Asthma untersucht. Sie schauten, welche Gene im Gewebe und in den Immunzellen der Teilnehmer aktiv waren. Ihr besonderes Augenmerk lag dabei auf der Rolle von T-Zellen.

T-Zellen patrouillieren durch den Körper, auf der Suche nach Auffälligkeiten

T-Zellen sind bestimmte weiße Blutkörperchen (Leukozyten). Sie patrouillieren durch den Körper und führen „Sicherheitskontrollen“ durch: Zeigen andere Zellen auf ihrer Oberfläche bestimmte Eiweiße, können die T-Zellen erkennen, dass etwas mit dieser Zelle nicht in Ordnung ist. Das kann z. B. bei einer Infektion mit Viren oder Fehlern im Erbgut der Zelle der Fall sein. Dann werden die T-Zellen aktiv. Je nachdem, welches Signal sie empfangen haben, können T-Zellen verschiedene Aufgaben übernehmen. Als Killer-T-Zelle sorgen sie dafür, dass die mit Viren befallene Zelle zerstört wird, als T-Helferzelle schüttet sie Botenstoffe aus, die weitere Immunzellen zum Ort des Geschehens locken – ein wichtiger Mechanismus bei Entzündungen. Aber es gibt auch T-Zellen, die helfen das Immunsystem unter Kontrolle zu halten. Diese werden dann regulatorische T-Zellen genannt. Wenn etwas mit der Steuerung der T-Zellen schief läuft, kann das aber auch zu Krankheiten führen.

Proben aus der Oberfläche der Atemwege und dem ausgehusteten Auswurf

Die britischen Forscher nahmen für ihre Untersuchung Proben von 19 Menschen ohne Asthma und von 46 Menschen mit Asthma. Darunter waren sowohl Patienten mit mildem, moderatem als auch schwerem Asthma. Die Untersuchung im Labor zeigte, dass bestimmte Gene in den Proben der Asthmapatienten aktiver waren als bei den Teilnehmern ohne Asthma.

Bei Asthmapatienten sind manche Gene aktiver als bei gesunden Teilnehmern

So waren bei den Asthmapatienten Gene stärker aktiv, die auf eine Aktivierung der Zellen durch den Botenstoff Interleukin 13 reagieren. Interleukin 13 spielt vermutlich eine Hauptrolle bei allergischen Entzündungen in vielen Geweben. Ebenfalls waren Gene, die für bestimmte Botenstoffe der

Mastzellen codieren, hochreguliert. Die Botenstoffe der Mastzellen sind wichtige Vermittler bei Entzündungen und Allergien. Auch aktiver war ein Gen, das den Bauplan für ein Enzym enthält, das Stickoxid herstellt. Stickoxid hat ebenfalls Botenstofffunktionen im Körper, es steuert z. B. die Spannung der glatten Muskulatur in den Atemwegen. Stickoxid in der Ausatemluft gilt außerdem als Anzeichen für Entzündungen in den Atemwegen. Die Forscher fanden weiter eine verstärkte Aktivität von Genen für Cystatine. Was diese Eiweiße für Aufgaben erfüllen, ist bisher noch nicht abschließend geklärt.

Kortison kann regulierend eingreifen und so gegen Asthma helfen

Wurden die Asthmapatienten mit Kortison (Kortikosteroide) behandelt, waren nur noch die Gene für die Cystatine hochreguliert. Kortison wirkt entzündungshemmend und bremst das Immunsystem. Die Wirkung von Kortison beruht dabei ebenfalls auf der Steuerung bestimmter Prozesse, die Gene an- und ausschalten.

Bei Teilnehmern mit schwerem Asthma, vorwiegend mit einer erhöhten Anzahl neutrophiler Granulozyten im Blut, waren mehrere andere Prozesse verändert, als bei Patienten mit mildem oder moderatem Asthma. Neutrophile Granulozyten sind bestimmte weiße Blutkörperchen. Sie helfen bei der Immunabwehr, in dem sie z. B. als Fresszellen Bakterien vertilgen. Auch bei Entzündungen sind Neutrophile wichtig. Läuft etwas bei der Steuerung der Neutrophilen schief, können dauerhafte Entzündungen entstehen.

Schweres Asthma zeigte nochmals anderes Muster

Bei Patienten mit schwerem Asthma fanden die Forscher eine höhere Aktivität von Genen, die eine starke Vermehrung der neutrophilen Granulozyten bewirken, die für die Produktion von Schleimstoffen wichtig sind und die Stressantworten im Gewebe steuern. Einen Großteil der Veränderungen in der Genaktivität bei schwerem Asthma fanden die Forscher dabei im Erbgut von T-Zellen, im Vergleich zu den T-Zellen von gesunden Teilnehmern. So waren in den T-Zellen Gene verstärkt aktiv, die für die Produktion von Immunzellen anlockenden Botenstoffen (Chemokine) zuständig sind. Darunter auch solche, die mehr neutrophile Granulozyten, T-Zellen und Monozyten anlocken. Außerdem fanden die Forscher Hinweise darauf, dass in den entnommenen Gewebeproben von Patienten mit schwerem Asthma Prozesse ablaufen, die normalerweise bei einer Infektion mit Bakterien für die Verteidigung des Körpers sorgen. Hierbei spielt das sogenannte angeborene Immunsystem mit verschiedenen Rezeptoren eine wichtige Rolle.

T-Zellen scheinen wichtige Rolle bei schwerem Asthma zu spielen

Die Forscher fassen daher zusammen, dass ihre Ergebnisse darauf hindeuten, dass T-Zellen eine wichtige Rolle bei schwerem Asthma spielen. Die Aktivierung von Signalwegen des angeborenen Immunsystems legt nahe, dass aktivierte T-Zellen eine vor allem durch neutrophile Granulozyten verursachte Entzündung starten, bei der der Botenstoff Interleukin 17 vermittelt. Im Gegensatz zum Botenstoff Interleukin 13 können die Signalwege von Interleukin 17 nicht mit Kortison reguliert werden. Die Ergebnisse der britischen Forscher könnten somit erklären, warum bei manchen Asthmapatienten Kortison nicht hilft, die Erkrankung zu kontrollieren. Sie geben außerdem Hinweise darauf, welche Angriffspunkte für die Behandlung von schwerem, unkontrolliertem Asthma geeignet sein könnten.

Referenzen:

Singhania A, Wallington JC, Smith CG, Horowitz D, Staples KJ, Howarth PH, Gadola SD, Djukanović R, Woelk CH, Hinks TSC. Multitissue Transcriptomics Delineates the Diversity of Airway T Cell Functions in Asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Feb;58(2):261-270. doi: 10.1165/rcmb.2017-0162OC.