

## Wenn die „Putzkolonne“ der Lunge streikt: Forschungsteam entdeckt neue Ursache für PCD

**Chronischer Husten, wiederkehrende Nasennebenhöhlen- und Lungenentzündungen, Schädigung der Bronchien: So lauten die unschönen Symptome der seltenen, angeborenen Erkrankung Primäre Ziliäre Dyskinesie (PCD). Bei ihr ist die Bewegung der Flimmerhärchen (Zilien) gestört, die die Atemwege reinigen. Ein internationales Forschungsteam der Medizinischen Fakultät der Universität Münster und der Harvard Medical School in Boston hat die bisher wenig beachtete Transitionszone an der Basis jeder Zilie untersucht - und dabei eine neue Krankheitsursache entdeckt. Die Studie wurde jetzt in der renommierten Fachzeitschrift Science veröffentlicht.**

Chronischer Husten, wiederkehrende Nasennebenhöhlen- und Lungenentzündungen, Schädigung der Bronchien: So lauten die unschönen Symptome der seltenen, angeborenen Erkrankung Primäre Ziliäre Dyskinesie (PCD). Bei ihr ist die Bewegung der Flimmerhärchen (Zilien) gestört, die die Atemwege reinigen. Ein internationales Forschungsteam der Medizinischen Fakultät der Universität Münster und der Harvard Medical School in Boston hat die bisher wenig beachtete Transitionszone an der Basis jeder Zilie untersucht - und dabei eine neue Krankheitsursache entdeckt. Die Studie wurde jetzt in der renommierten Fachzeitschrift Science veröffentlicht.

Bewegliche Flimmerhärchen kleiden die Atemwege aus und transportieren Schleim, Erreger und Partikel aus der Lunge. Sie bilden damit eine erste „Verteidigungslinie“, die Infektionen vorbeugt und die Atemwege freihält. Bei der PCD ist genau dieser Reinigungsmechanismus gestört: Indem der Transport der Zilien eingeschränkt ist, staut sich der Schleim.

Die meisten bekannten Gene, denen ein Zusammenhang mit PCD nachgewiesen wurde, kodieren für Proteine, die den Zilienschlag erzeugen oder steuern. Doch bei rund 25 Prozent der klinisch diagnostizierten Patientinnen und Patienten findet sich in keinem dieser bekannten Gene eine ursächliche Veränderung. „Das ist ein Hinweis darauf, dass wichtige Bauteile der Zilien noch unentdeckt sind“, erläutert Prof. Dr. Heymut Omran, Direktor der münsterschen Uniklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, der das Forschungsteam mit Prof. Alan Brown aus Boston leitet. „Wir vermuteten, dass eine Übergangszone an der Basis jeder Zilie, die Transitionszone, eine bislang unterschätzte Rolle spielen könnte. Diese Struktur reguliert wie ein Kontrolltor, welche Proteine in die Zilie hinein- und herausgelangen.“

Mit ihrer Vermutung lag die Arbeitsgruppe richtig: Die Forschenden konnten mithilfe modernster bildgebender Verfahren einen bisher unbekannten Multiproteinkomplex in menschlichen Atemwegszellen identifizieren; dieser wird „Linker“ genannt, da er die Mikrotubuli, also winzige röhrenförmige Strukturen innerhalb der Transitionszone, verbindet. Bei vier von 500 untersuchten Personen mit Verdacht auf PCD konnte das Team Mutationen in den Genen ECT2L und DZANK1 feststellen, die diese Proteinkomplexe mitkodieren. Neben den typischen PCD-Symptomen wiesen die Personen auch Atemwegszellen mit einer gestörten Transitionszone, abnorm geschwollenen Zilienspitzen und einer beeinträchtigten Reinigungsfunktion auf - exakt diese strukturellen und funktionellen Defekte zeigten sich ebenfalls, als man das Gen ECT2L in Laborversuch mit Zellkulturen ausschaltete.

„Die Ergebnisse liefern erstmals einen direkten genetischen Beweis dafür, dass Defekte der Transitionszonen-Linker zu Erkrankungen beweglicher Zilien beim Menschen führen können“, resümiert Heymut Omran. „Sie verdeutlichen außerdem, wie strukturbiochemische Methoden direkt am biologischen Ausgangsmaterial neue Krankheitsmechanismen aufdecken können, und liefern einen vielversprechenden Erklärungsansatz für einen Teil der bislang ungeklärten Fälle von PCD.“ Auch jenseits der aktuellen Fragestellung seien die Ergebnisse von Bedeutung, so der Mediziner: „Das gilt für den gesamten Bereich der Biologie, denn die untersuchten Strukturen sind vom Einzeller bis hin zum Menschen evolutionär konserviert.“

### **Originalpublikation:**

Haixia Zhou et al. „In situ structure of the human ciliary transition zone links linker defects to primary ciliary dyskinesia.“ Science. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aei5957>