

Untersuchung zur epigenetischen Regulation der Entzündungsresolution bei CF

Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Olaf Eickmeier, Christiane Herzog CF- Zentrum für Kinder und Jugendliche, KKJM, UKF, Frankfurt a.M., Prof. Dr. rer. nat. Ralf Schubert, Pneumologisch-immunologisches Labor, KKJM, UKF, Frankfurt a.M. Cand. med. Nadine De Bernardi, Pneumologisch-immunologisches Labor, KKJM, UKF, Frankfurt a.M.

Projektnummer: 1801

Laufzeit: 12 Monate; August 2018 – Mai 2019

Beantragte Kosten: 20.000 €

Ziele des Projekts:

Pulmonale Entzündung in der CF Lunge und die fehlende Rückbildung (Resolution) tragen wesentlich zur Lungenzerstörung bei. Resolution wird durch aktive Lipidmediatoren gefördert, die sich von den Fischölen (Omega-3 FS) aber auch Omega-6- Fettsäuren (FS) ableiten. Resolvin D1 (RvD1) ist ein aktiver Lipidmediator der Omega-3-FS Docosahexaensäure (DHA) und an der Auflösung der Entzündung sowie der epigenetischen Regulation von microRNAs (miRNAs) beteiligt. Diese miRNAs erlangen zunehmende Aufmerksamkeit als Schlüsselfaktoren bei der Progression chronischer Erkrankungen. Wir untersuchten in einem Pilotprojekt mögliche endogene Kontrollmechanismen von RvD1, da wir vermuteten, dass die Expression spezifischer miRNAs im induziertem Sputum und Blut von CF-Patienten im Zusammenhang mit der gestörten Resolution und damit der Lungenzerstörung steht.

Ergebnisse:

Es wurden insgesamt 22 CF-Patienten und 20 Kontrollen untersucht. Wie erwartet, zeigten die CF-Patienten eine schlechtere Lungenfunktion im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Entzündungstreibende Botenstoffe (pro-inflammatorische Mediatoren wie IL-1 β und IL-8) waren im Sputum bei den CF-Patienten deutlich gegenüber den Kontrollen erhöht. Ebenso fand sich eine deutliche Erhöhung der RvD1-Konzentration im Sputum bei den Patienten im Vergleich zu den Kontrollen, während im Blutplasma dieser Unterschied nicht nachgewiesen wurde. Im Sputum korrelierte die Konzentration von RvD1 mit der IL-8 Konzentration. In Bezug auf die Expression der miRNAs konnten wir eine Abweichung bei 122 miRNAs im Vergleich der beiden Gruppen (CF-Patienten vs gesunde Kontrollen) feststellen. Davon waren 43 miRNAs hochreguliert und 79 miRNAs herunterreguliert. Eine miRNA war besonders stark

herabreguliert und somit sehr auffällig. Analysen in Datenbanken ergaben, dass genau diese miRNA hemmend auf eine Signalkaskade (TGF β - Pathway) wirkt, die an der Regulation von Entzündung und Wundheilung beteiligt ist. Das bestätigt Ergebnisse von vorangegangenen Studien, wo diese miRNA ebenfalls einen negativ-regulatorischen Effekt auf die TGF β -Rezeptoren zeigte. Eine verminderte Expression dieser miRNA geht mit einer gestörten Entzündungsrückbildung, also der Resolution einher, welche zur Schädigung der Lunge bei CF-Patienten führt.

Wir vermuten nun, dass als gegenregulatorischer Prozess der anti-entzündliche und die Resolution unterstützende Lipidmediator RvD1 vermehrt gebildet wird, um die Reparatur der Atemwegszerstörung zu fördern. Auch diese Prozesse werden epigenetisch über miRNAs kontrolliert. In unserem Projekt konnten wir bereits einige miRNAs finden und mit der RvD1 Antwort verknüpfen. Unsere Ergebnisse legen die Grundlage für weitere Untersuchungen der epigenetischen Regulation der Resolution von Entzündung bei CF. Gerade auch vor dem Hintergrund neuer effektiver Modulationstherapie bleiben zwei Fragen:

- Wird Entzündung durch diese neuen Medikamente ausreichend reguliert?
- Ist der Einsatz von miRNAs eine Option anti-entzündlicher Therapiestrategien?