

Lungentransplantation von Makrophagen als zellbasierte Therapie zur Behandlung chronischer Infektionen in der Mukoviszidose-Lunge (1905)

Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Antje Munder, Prof. Dr. Nico Lachmann, Medizinische Hochschule Hannover, Dr. Manuel Nietert, Institut für Medizinische Statistik der Universität Göttingen, Prof. Mitchell L. Drumm, Prof. Craig Hodges, Kinderklinik der Universität Cleveland (Ohio; USA)

Laufzeit: 36 Monate, 01. Oktober 2019 – 31. Dezember 2023

Fördervolumen: 199.570€

Ziel des Projekts:

Bei der Mukoviszidose (CF) tritt in der Lunge übermäßig viel zäher Schleim auf und bietet so ein Milieu, in dem gefährliche Krankheitserreger leicht gedeihen können. Zur Behandlung chronischer Lungeninfektionen, werden CF-Patienten häufig mit Antibiotika behandelt. Dies erhöht das Entstehen multiresistenter Stämme und bedingt die dringende Entwicklung alternativer Behandlungsmethoden. Alveolarmakrophagen, die die erste Barriere gegen bakterielle Krankheitserreger bilden, sind bei Mukoviszidose in ihrer bakteriziden Kapazität beeinträchtigt. Das Ausmaß der Beteiligung von Makrophagen am Krankheitsverlauf der CF ist bis heute nicht abschließend geklärt und Gegenstand wiederkehrender wissenschaftlicher Diskussionen. Daher befasste sich dieses Projekt mit zwei kritischen Aspekten der Untersuchung und Behandlung von CF-Lungeninfektionen.

Eines der größten Hindernisse bei der Untersuchung von CF-Makrophagen ist das Fehlen einer standardisierten Zellquelle. Es wurden deshalb humane induziert pluripotente Stammzellen (iPSC) sowohl eines CF-Patienten als auch eines gesunden Spenders verwendet, um daraus Makrophagen (sogenannte iMac) zu differenzieren. An diesen iMac wurde der Einfluss eines mutierten CFTR vergleichend zu einem gesunden CFTR auf die Fähigkeit der Abwehrzellen untersucht, Bakterien, hier *Pseudomonas aeruginosa*, zu bekämpfen. Angesichts des dringenden Bedarfs an neuartigen nicht-antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten zur Bekämpfung bakterieller chronischer Lungeninfektionen bei CF wurde in einem weiteren Teil des Projekts die Eignung eines direkten Transfers von gesunden Wildtyp (WT) Makrophagen in die Lungen von CF-Mäusen als zellbasierte Immuntherapie geprüft.

Ergebnis:

Es wurden humane iPSC-Linien von einem gesunden Spender (WT), einem CF-Patienten (p.Phe508del homozygot) und einer isogenen heterozygot korrigierten Linie zu Makrophagen differenziert und funktionell untersucht. Alle untersuchten iMacs zeigten eine ähnliche Morphologie und Expression von Oberflächenmarkern. Im Vergleich zu WT-iMacs zeigten CF-iMacs jedoch eine deutlich geringere Fähigkeit, Bakterien zu eliminieren und auch eine verringerte Ansäuerung in ihren Lysosomen. Diese Ergebnisse zeigen die Eignung von iMacs als Zellquelle für weitere Untersuchungen der intrinsischen bakteriziden Defekte von CF-Makrophagen.

Des Weiteren untersuchten wir einen neuartigen Behandlungsansatz für bakterielle Lungeninfektionen, der auf dem direkten Transfer von WT-Makrophagen in die Lungen von CF-Mäusen beruht. Zum Nachweis der Wirksamkeit dieser Zelltherapie wurden WT-Mausmakrophagen aus dem Knochenmark intratracheal in die Lungen von CF-Mäusen appliziert, und zwar präventiv oder therapeutisch, also vor bzw. nach einer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. In beiden Fällen verringerte der pulmonale WT-Makrophagen-Transfer die Zahl der Bakterien 24 Stunden nach der Infektion. Allerdings verhinderte nur der präventive Ansatz eine infektionsbedingte Schädigung der Lungen.