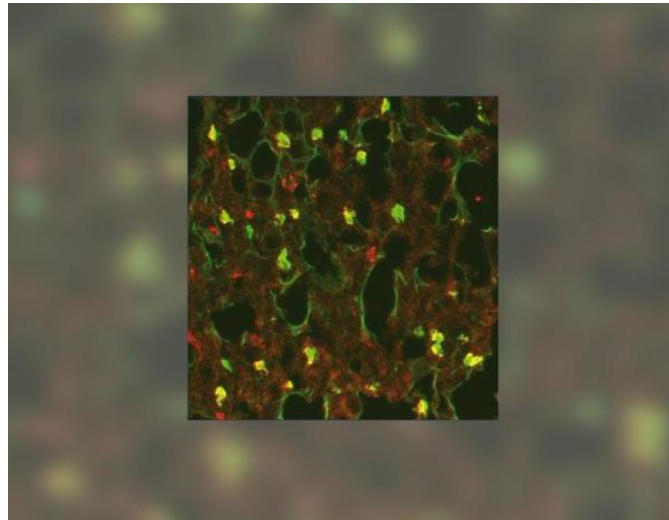


COPD: Ionenkanal reguliert krankheitsförderndes Molekül

München, 14.01.2022



Immunfluoreszenzbild von Lungengewebe mit TRPML3 (grün) und Makrophagen (rot). Bild: Barbara Spix

Bei der Lungenerkrankung COPD ist das Recycling eines krankheitsfördernden Moleküls durch einen bestimmten Ionenkanal beeinträchtigt, wie Forschende aufzeigen.

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, kurz COPD, ist eine der häufigsten Lungenerkrankungen. Weltweit sind fast 300 Millionen Menschen betroffen, von denen jedes Jahr etwa drei Millionen sterben. COPD ist ein Sammelbegriff für chronisch obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem und entsteht vor allem als Reaktion auf Umweltschadstoffe – insbesondere Zigarettenrauch – oder aufgrund von Gendefekten. Der LMU-Pharmakologe Prof. Christian Grimm vom Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie konnte nun in Kooperation mit Prof. Martin Biel (Department Pharmazie) und Dr. Ali Önder Yildirim (Helmholtz Zentrum München) nachweisen, dass bestimmte Ionenkanäle in Immunzellen entscheidend an dem entzündlichen Geschehen beteiligt sind. Möglicherweise könnten diese Ionenkanäle nach Ansicht der Wissenschaftler Angriffsziele für neue Therapien sein.

Alveolarmakrophagen sind Immunzellen, die auf der Oberfläche der Lungenbläschen vorkommen. Sie sekretieren verschiedene Entzündungsmediatoren, darunter die sogenannte Makrophagenelastase MMP12. Von diesem Molekül war bereits bekannt, dass es die Entwicklung von Lungenemphysemen fördert, wenn es im Überschuss vorliegt. Wie die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nun in zwei unabhängigen Mausmodellen zeigen konnten, spielt der Ionenkanal TRPML3 bei der Regulation von MMP12 eine wesentliche Rolle: Der Kanal kommt in der Lunge fast ausschließlich in Alveolarmakrophagen vor. Wurde er ausgeschaltet, zeigten die entsprechenden Knockout-Mäuse erhöhte MMP12-Level in der Lunge. Lungenfunktionstests bestätigten daraus folgende Lungenschäden, die sich durch die Behandlung mit Tabakrauch oder Elastase – beides fördert COPD – verschlimmerten.

Ungenügendes Recycling

Mithilfe verschiedener Methoden untersuchten die Forscher daraufhin die Expression und Funktion von TRPML3 in der Lunge, um aufzuklären, wie die MMP12-Konzentration reguliert wird. „Zu unserer Überraschung fanden wir, dass bei COPD nicht die Sekretion von MMP12 beeinträchtigt ist, sondern die Endocytose. Durch die Entzündung wird also nicht mehr MMP12 ausgeschüttet, sondern die Wiederaufnahme von überschüssigem MMP12 durch TRPML3

funktioniert nicht genügend“, sagt Grimm. „Dazu passt auch, dass wir mithilfe der Patch-Clamp-Technologie nachweisen konnten, dass der Kanal vor allem in den sogenannten frühen Endosomen exprimiert wird, deren Funktion es ist, Partikel aufzunehmen.“

Der Vergleich von Proben menschlicher Patienten mit und ohne COPD zeigte, dass TRPML3 bei COPD-Patienten sehr stark hochreguliert ist, also verstärkt gebildet wird. Die Wissenschaftler gehen davon aus, dass der Körper auf diese Weise versucht, schädlichen Einflüssen entgegenzusteuern, indem möglichst viel von dem schädlichen MMP12 abgebaut wird. Insgesamt deuteten diese Ergebnisse demnach darauf hin, dass TRPML3 ein wichtiger Regulator der MMP12-Aufnahme durch Alveolarmakrophagen ist und als therapeutisches Ziel für COPD dienen könnte.

Anmerkung:

Die für dieses Projekt essenziellen subtypenselektiven TRPML-Modulatoren EVP-77 (= ML3-SA1) und EVP-169 (= ML1-SA1) wurden im Arbeitskreis Bracher entwickelt und synthetisiert.

Barbara Spix, Elisabeth S. Butz, Cheng-Chang Chen, Anna Scotto Rosato, Rachel Tang, Aicha Jeridi, Veronika Kudrina, Eva Plesch, Philipp Wartenberg, Elisabeth Arlt, Daria Briukhovetska, Meshal Ansari, Gizem Günes Günsel, Thomas M. Conlon, Amanda Wyatt, Sandra Wetzels, Daniel Teupser, Lesca M. Holdt, Fabien Ectors, Ingrid Boekhoff, Ulrich Boehm, Jaime García-Añoveros, Paul Saftig, Martin Giera, Sebastian Kobold, Herbert B. Schiller, Susanna Zierler, Thomas Gudermann, Christian Wahl-Schott, Franz Bracher, Ali Önder Yildirim, Martin Biel, Christian Grimm: **Lung emphysema and impaired macrophage elastase clearance in mucopolipin 3 deficient mice.** [Nature Communications 2022](#)