

GENOMFORSCHUNG

Feinstaub bewirkt entzündliche Reaktion in der Lunge

Nach 24-stündiger Inhalation von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln sind in der Mauslunge Gene der Akutphase-Antwort des Immunsystems oder der Entzündungsreaktion aktiv. Die Abbildung zeigt immunhistologische Färbungen von Lungenschnitten mit Alveolarmakrophagen (AM), dem Lumen der Lungenbläschen (AS, engl.: alveolar space) und Epithelzellen (SC, engl.: septal cells). Die Protein-Expression ist durch Rotfärbung der Alveolarmakrophagen (Osteopontin und Galectin-3) beziehungsweise der Epithelzellen (Lipocalin-2) deutlich zu erkennen. Lungenschnitte von Reinluft exponierten Kontrolltieren zeigen keine Färbung (ohne Abb). Balken = 10 µm.

Bereits kurzzeitige Belastung mit Feinstaub führt zu entzündlichen Veränderungen in der Lunge, wie eine Studie des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) zeigt. In der Lunge von Mäusen, die über 24 Stunden Feinstaubpartikel eingeatmet hatten, sind verstärkt Gene und Proteine aktiv, die entweder an der Akutphase-Antwort des Immunsystems oder an der Entstehung von Entzündungen beteiligt sind.

Luftschwebeteilchen stellen einen bedeutenden Teil der Luftverschmutzung dar. Man unterteilt die Schwebeteilchen (Particulate Matter, PM) nach ihrem aerodynamischen Durchmesser in grobe (PM_{10} , $d < 10 \mu m$), feine ($PM_{2,5}$, $d < 2,5 \mu m$) und ultrafeine ($< 0,1 \mu m$) Partikel. Zum Vergleich: Ein menschliches Haar ist etwa $100 \mu m$ dick. Grobe Partikel werden großteils von den Schleimhäuten des Nasen/Rachenraums beziehungsweise den Härchen im Nasenbereich zurückgehalten. Partikel, deren Durchmesser unter $2,5 \mu m$ liegt, – also die feinen und ultrafeinen Luftschwebeteilchen – gelangen in die Lunge und bilden den so genannten Feinstaub. Hauptverursacher des anthropogenen Anteils am Feinstaub in Deutschland sind laut Bundesumweltministerium (Stand 2001) die Industrie (35 %), die Privathaushalte und Kleinverbraucher (19 %) und der Straßenverkehr (Dieselruß, 17 %), wobei bedingt durch lokale Gegebenheiten deutliche Variationen möglich sind. In zahlreichen epidemiologischen Stu-

dien wurden erhöhte Luft-Konzentrationen von feinen und ultrafeinen Umweltstäuben mit Lungen- und Herz-Kreislaufkrankungen in Zusammenhang gebracht. Gerade wegen ihrer hohen Lungengängigkeit stehen die ultrafeinen Partikel in Verdacht, beim Menschen Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen zu verursachen.

Erkenntnisse der letzten Jahre weisen außerdem darauf hin, dass ultrafeine Partikel – bei gleicher Massenkonzentration – ein höheres toxisches Potential besitzen als feine Partikel [1, 2]. Der aus Partikel-Zellinteraktion resultierende oxidative Stress, übertragen durch in der Zelle freigesetzte reaktive Sauerstoffspezies, gilt als initialer Verursacher der Entzündungsreaktion in der Lunge [3]. Die molekularen Mechanismen, die zur Auslösung beziehungsweise Verschlimmerung der jeweiligen Krankheitsbilder führen, sind jedoch bislang weitgehend unbekannt.

In einer vom Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) geförderten Studie wurden gesunde

Mäuse für vier beziehungsweise 24 Stunden ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln ausgesetzt [4]. Die Partikelmenge entsprach der 10- bis 100-fachen Massenkonzentrationen, die in belasteten Großstädten gemessen wird.

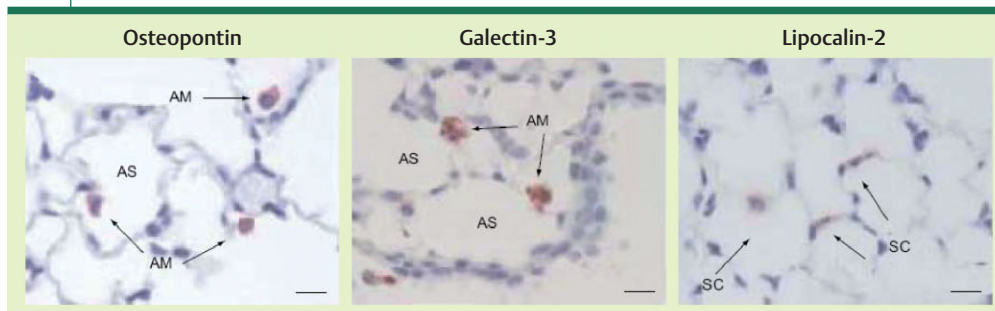
Eine Expressionsanalyse der Gene in den partikelexponierten Lungen ergab, dass die durch Feinstaub verursachte Reaktion in zwei Phasen verläuft.

Erste Phase: Bei Mäusen, die vier Stunden lang ultrafeine Partikel eingeatmet hatten, waren Gene aktiv, die für so genannte Hitzeschockproteine (heat shock proteins) der Hsp70-Familie codieren. Dies sind Eiweißstoffe, die andere Proteine in Extremsituationen funktionsfähig halten. Sie gelten als Anzeichen einer ersten Stressreaktion von Zellen. Man geht davon aus, dass die Verwundbarkeit der entsprechenden Zellen durch die Hsp70-Stressantwort reduziert wird und sich der Organismus dadurch zumindest kurzzeitig schützt.

Zweite Phase: Hatten Mäuse die Staubpartikel 24 Stunden lang eingeatmet, war die Hsp70-Antwort abgeklungen, aber Gene der Akutphase- und Entzündungsreaktion waren aktiv. Als Akutphasereaktion bezeichnet man die erste unmittelbare unspezifische Antwort, mit der der Körper auf einen lokalen Entzündungsreiz reagiert. Zu den Genen, die durch die Feinstaubpartikel aktiviert wurden, gehörten beispielsweise das Serum Amyloid A 3, Lipocalin 2 (Lcn2), Interleukin 1 beta, Osteopontin (Opn) und Galectin 3 (Gal3).

Serum Amyloid Proteine repräsentieren im Reich der Wirbeltiere die bedeutendsten Ausgangsstoffe der Akutphase, sowohl für die Antwort des Organismus auf Infektionen, auf Verletzungen als auch auf Entzündungsreaktionen. Sie werden sowohl vom Epithel als auch von den Fresszellen des Immunsystems (Makrophagen) synthetisiert und freigesetzt.

ABB. | PROTEIN-EXPRESSION IN DER MAUSLUNGE



Das Lipocalin-2 (Lcn2, 24p3) ist ein kleines Protein, welches das Wachstum von Bakterien hemmt. Es wird von Makrophagen, von den schleim-produzierenden Goblet-Zellen der Bronchien und von den Deckzellen der Lungenbläschen (Typ II Pneumozyten) beispielsweise als Reaktion auf akute Blutvergiftung (Sepsis) in großen Mengen gebildet.

Interleukin 1 beta ist ein entzündungsfördernder Signalstoff des Immunsystems. Das Protein erzeugt Fieber (Akutphasereaktion), aktiviert verschiedene Zellen des Immunsystems und fördert die Bildung und Reifung der Blutzellen.

Galectin-3 (Gal-3) ist ein galaktosidische Zucker bindendes Protein, das besonders von aktivierten Makrophagen und anderen Entzündungszellen exprimiert wird. Gerade beim Asthma setzen die Fresszellen der Lungenbläschen (Alveolarmakrophagen) und die Bronchialepithelzellen während der allergischen Entzündungsreaktion in der Lunge große Mengen Gal-3 frei.

Osteopontin ist ein von Immunzellen freigesetztes, saures Phosphoprotein. Es unterdrückt beispielsweise die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), einem für die Abtötung von Bakterien wichtigen Radikal. Es spielt aber auch bei der Regulation der Immunbalance eine wichtige Rolle (siehe unten).

Eine immunhistologische Analyse ergab einen deutlichen Anstieg der mRNA- und Protein-Expression für Lcn2 in den Epithelzellen der Lungenbläschenwand und für Opn und Gal3 in den Alveolarmakrophagen (siehe Abbildung).

Die Alveolarmakrophagen vertilgen Fremdpartikel wie beispielsweise Staub oder Bakterien. Aktuelle Untersuchungen an gesunden Kindern ergaben, dass die Lungenfunktion beeinträchtigt sein kann, wenn der Gehalt an aufgenommenen Kohlenstoffpartikeln

in den Alveolarmakrophagen hoch ist [5].

Dem Monozyten/Makrophagen-System als Beschützer der Lungenbläschen/Blut-Grenzfläche kommt eine bedeutende Rolle bei der Regulation der Balance von entzündungsauslösenden und -hemmenden Schritten zu. Die Makrophagen beginnen die Entzündungsreaktion einerseits durch Freisetzen von Signalstoffen, die wiederum bestimmte Entzündungszellen (insbesondere neutrophile Granulozyten) in das Lungenbläschen locken, aber sie tragen andererseits auch zur Auflösung der Entzündungsreaktion bei, indem sie die Granulozyten durch ein Selbstmordprogramm (Apoptose) töten und durch Auffressen (Phagozytose) beseitigen, ohne dass dabei giftige Substanzen aus dem Cytoplasma abgetöteter Zellen freigesetzt werden. Osteopontin, das nach Einatmung von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln hochreguliert wird (siehe oben), verschiebt die Immunbalance, indem es die Freisetzung von Interleukin-10 (einem entzündungshemmenden Signalstoff) unterdrückt und die Freisetzung des entzündungsauslösenden Interleukin-12 induzieren kann [6].

In Übereinstimmung dazu war in der vorliegenden Studie nach 24 Stunden Partikelinhalation die Opn-Proteinkonzentration in Lungenspülproben von exponierten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant erhöht, die von Interleukin-10 dagegen reduziert und die von Interleukin-12 wiederum erhöht.

Es ist daher denkbar, dass das Einatmen von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln zu einer Verschiebung der Immunbalance und zu einer Entzündungsreaktion führt, die wiederum Allergien auslöst. Feinstaub, z.B. Dieselruß, steht schon länger im Verdacht, allergisch bedingtes Asthma zu verschlimmern. Eine Studie von Francesca Alessandrini [7] unterstützt

diese Vermutung. Alessandrini beobachtete bei Mäusen, die erst Feinstaub und dann einem Allergen ausgesetzt waren, einen Anstieg der Entzündungsmarker, eine erhöhte Schleimproduktion und sich verkrampfende Atemwege. Die umgekehrte Reihenfolge – wenn die Tiere zunächst mit dem Allergieauslöser und dann mit Feinstaub in Berührung kamen – verursachte dagegen nur eine mäßige Entzündungsreaktion.

- [1] G. Oberdörster, R. M. Gelein, J. Ferin, B. Weiss, *Inhal. Toxicol.* 1995, 1, 111–124.
- [2] T. Stoeger, C. Reinhard, S. Takenaka, A. Schroeppel, E. Karg, B. Ritter, J. Heyder, H. Schulz, *Environ Health Perspect.* 2006, 114(3), 328–33.
- [3] F. Tao, B. Gonzalez-Flecha, L. Kobzik, *Free Radic. Biol. Med.* 2003, 35(4), 327–340.
- [4] E. Andre, T. Stoeger, S. Takenaka, M. Bahnweg, B. Ritter, E. Karg, B. Lentner, C. Reinhard, H. Schulz, M. Wjst, *Eur Respir J.* 2006, 28(2), 275–85.
- [5] N. Kulkarni, N. Pierse, L. Rushton, J. Grigg, *Engl. J. Med.* 2006, 355(1), 21–30.
- [6] S. Ashkar, G. F. Weber, V. Panoutsakopoulou, M. E. Sanchirico, M. Jansson, S. Zawadeh, S. R. Rittling, D. T. Denhardt, M. J. Glimcher, H. Cantor *Science* 2000, 4, 287(5454), 860–4.
- [7] F. Alessandrini, H. Schulz, S. Takenaka, B. Lentner, E. Karg, H. Behrendt, T. Jakob, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 117(4), 824–30.

*Tobias Stöger, Holger Schulz
GSF-Institut für Inhalations-
biologie
Neuberberg/München*

PROJEKTE DES NGFN: UNTERSUCHUNGEN ZUR LUNGENFUNKTION

Im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes wurde 2001 die Deutsche Mauslinik unter der Leitung von Prof. Dr. Martin Hrabé de Angelis (GSF-IEG) gegründet, in der verschiedene Mausmodelle auf Fehlbildungen, physiologische Veränderungen sowie Verhaltensauffälligkeiten untersucht werden. Insgesamt vierzehn Stationen durchlaufen die Mäuse innerhalb von vier Monaten, dabei werden über 240 unterschiedliche Parameter untersucht. So können Tiermodelle für genetisch bedingte menschliche Krankheiten identifiziert werden. Auch die Untersuchung der Lungenfunktion gehört zu den Stationen der Mauslinik.

Weitere Informationen im Internet unter www.ngfn.de, www.gsf.de/ieg und www.gsf.de/ihb

