

Die molekularen Mechanismen der Kortikosteroid-Resistenz bei COPD und Untersuchung alternativer anti-inflammatorischer Wirkstoffe in klinisch-relevanten Zellkulturmodellen

Atemwegs- und systemische Inflammation sind entscheidend für die COPD Pathogenese. Der Verlauf der COPD Erkrankung ist irreversibel und kann durch geeignete Medikation nur verlangsamt aber nicht aufgehalten werden. Erschwerend für die COPD-Therapie ist, dass die chronische Atemwegsinflammation in der stabilen COPD weitestgehend resistent gegenüber der anti-inflammatorischen Wirkung von Kortikosteroiden ist. Mechanistisch ist diese Resistenz auf eine reduzierte Expression und Aktivität von Histondeacetylasen (HDAC) zurückzuführen. HDACs sind essentiell für Suppression der Transkription NF- κ B-gesteuerter inflammatorischer Gene durch aktivierte Glucokortikoid-Rezeptoren. Unklar ist jedoch, welche immunreaktiven Zelltypen an der Kortikosteroid-Resistenz in der COPD beteiligt sind und welche inflammatorischen Mediatoren betroffen sind. Dieses Wissen ist aber notwendig, um therapeutische Alternativen für die COPD finden zu können, die entweder die Kortikosteroid-Resistenz in den entsprechenden Zelltypen aufheben oder deren anti-inflammatorische Wirkung auf einem grundlegend anderen Mechanismus beruht.

Als mögliche Alternativen untersuchen wir u. a. das Naturprodukt Resveratrol, das über ausgeprägte anti-inflammatorische Eigenschaften verfügt, die immunmodulierenden Eigenschaften des Antibiotikums Moxifloxacin und Proteinkinase-Inhibitoren, die ein enges Spektrum von Proteinkinase-Familien blockieren (*narrow spectrum protein kinase inhibitors*).

Publikationen der Arbeitsgruppe zum Thema:

Knobloch J, Jungck D, Kronsbein J, Stoelben E, Ito K, Koch A. LABAs and p38MAPK Inhibitors Reverse the Corticosteroid-Insensitivity of IL-8 in Airway Smooth Muscle Cells of COPD. *J Clin Med* 2019; 8: pii: E2058.

Knobloch J, Jungck D, Charron C, Stoelben E, Ito K, Koch A. Superior anti-inflammatory effects of narrow-spectrum kinase inhibitors in airway smooth muscle cells from subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1122

Knobloch J, Yakin Y, Körber S, Grensemann B, Mat Z, Boyaci N, Gallert WJ, Yanik S, Jungck D, Koch A. Simvastatin requires activation in accessory cells to modulate T-cell responses in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol* 2016; 788: 294-305.

Gerlach K, Köhler-Bachmann S, Jungck D, Körber S, Yanik S, Knoop H, Wehde D, Rheinländer S, Walther JW, Kronsbein J, Knobloch J, Koch A. Endothelin receptor-antagonists suppress lipopolysaccharide-induced cytokine release from alveolar macrophages of non-smokers, smokers and COPD subjects. *Eur J Pharmacol* 2015; 768: 123-130.

Knobloch J, Wahl C, Feldmann M, Jungck D, Strauch J, Stoelben E, Koch A. Resveratrol attenuates the release of inflammatory cytokines from bronchial smooth muscle cells exposed to lipoteichoic acid in chronic obstructive pulmonary disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 114: 202-209.

Knobloch J, Hag H, Jungck D, Urban K, Koch A. Resveratrol impairs the release of steroid-resistant cytokines from bacterial endotoxin-exposed alveolar macrophages in COPD. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011; 109: 138-143.

Schild K, Knobloch J, Yakin Y, Jungck D, Urban K, Müller K, Koch A. IL-5 release of CD4+ non-effector lymphocytes is increased in COPD - modulating effects of moxifloxacin and dexamethasone. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 444-448.

Knobloch J, Sibbing B, Jungck D, Lin Y, Urban K, Stoelben E, Strauch J, Koch A. Resveratrol impairs the release of steroid-resistant inflammatory cytokines from human airway smooth muscle cells in COPD. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 788-798.

Kooperationen:

- C. Charron, Respivert Ltd., London, UK
- K. Ito, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, UK
- D. Jungck, Department for Internal Medicine II, Pulmonology, Allergology and Respiratory Medicine, Bethel Teaching Hospital, Berlin
- A. Koch, Zürcher RehaZentren Davos, 7272 Davos-Clavadel, Switzerland; Ludwig-Maximilians-University of Munich (LMU) and DZL (German Center of Lung Science)
- E. Stoelben, Department of Thoracic Surgery, Lungenklinik Merheim, Kliniken der Stadt Köln GmbH, Cologne