

Immunabwehr gegen bakterielle und virale Atemwegsinfektionen bei COPD und Asthma: Molekulare Pathologien in der angeborenen und adaptiven Immunantwort als therapeutische Targets zur Reduktion von Exazerbationsraten und -dauer bei obstruktiven Lungenerkrankungen.

Bakterielle und virale Atemwegsinfektionen können zu einer Verstärkung der Atemwegs- und systemischen Inflammation bei COPD und Asthma und damit zu Exazerbationen führen. Exazerbationen verursachen akute und anhaltende Zustandsverschlimmerungen der Erkrankung, die über normale Variationen hinausgehen, und erfordern eine Intensivierung der Therapie, die momentan für COPD und verschiedene Ausprägungen des schwergradigen Asthmas unzureichend ist. Unser Ziel ist es therapeutische Strategien gegen Exazerbationen zu entwickeln.

Mitentscheidend für die Häufigkeit und Dauer von Exazerbationen ist, dass Asthma- und COPD-Erkrankte jeweils anfälliger für virale und bakterielle Infektionen sind als lungengesunde Nie-Raucher. Wir untersuchen daher die zellulären und molekularen Ursachen (relevante Immunzelltypen und intrazelluläre Signalmechanismen) für die erhöhte Anfälligkeit von Asthma- und COPD-Erkrankten gegenüber Atemwegsinfektionen. Damit beabsichtigen wir molekulare Targets zur Stärkung der Immunantwort zu identifizieren und letztendlich therapeutische Strategien entweder zur Prävention oder zur effektiven Bekämpfung von Atemwegsinfektionen bei obstruktiven Lungenerkrankungen zu entwickeln.

In diesem Zusammenhang interessieren uns vor allem Veränderungen in der Zytokinantwort von lokalen und zirkulierenden Immunzellen auf Bakterien und Viren bzw. auf *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs, wie z. B. Lipopeptide, Lipopolysaccharide und Lipoteichonsäure) bei Asthma und COPD. Eine reduzierte Zytokinantwort suggeriert eine geschwächte Immunantwort und daraus folgend eine unvollständige und/oder verlangsamte Beseitigung der Pathogene, eine erhöhte Zytokinantwort kann direkt zur Verstärkung inflammatorischer Prozesse führen. Beides ist kritisch und kann Exazerbationen der Erkrankungen verursachen oder verstärken. Darüber hinaus untersuchen wir die molekularen Pathologien, die für die veränderten Zytokinantworten ursächlich sind, um putative therapeutische Targets zu identifizieren. Im Fokus stehen u.a. Toll-like Rezeptor (TLR) Signaltransduktion und Zytokin-Rezeptor Signalwege. Für die Untersuchungen werden Primärzellkulturen aus Patientenmaterial angelegt.

Publikationen der Arbeitsgruppe zum Thema:

Knobloch J, Panek S, Yanik SD, Jamal Jameel K, Bendella Z, Jungck D, Bürger P, Bühlhoff E, Struck B, Giannakis N, Rupp J, Kronsbein J, Peters M, Koch A. The monocyte-dependent immune response to bacteria is suppressed in smoking-induced COPD. *J Mol Med (Berl)* 2019; 97: 817-828.

Witzke KE, Rosowski K, Müller C, Ahrens M, Eisenacher M, Megger DA, Knobloch J, Koch A, Bracht T, Sitek B. Quantitative Secretome Analysis of Activated Jurkat Cells using Click Chemistry-Based Enrichment of Secreted Glycoproteins. *J Proteome Res* 2017; 16: 137-146

Knobloch J, Chikosi SJ, Yanik S, Rupp J, Jungck D, Koch A. A systemic defect in toll-like receptor 4 signaling increases lipopolysaccharide-induced suppression of IL-2-dependent T-cell proliferation in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: L24-39.

Mat Z, Grensemann B, Yakin Y, Knobloch J, Koch A. Effect of lipoteichoic acid on IL-2 and IL-5 release from T lymphocytes in Asthma and COPD. *Int Immunopharmacol* 2012; 13:184-191.

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, Schild K, Jungck D, Urban K, Müller K, Schweda EK, Rupp J, Koch A. The T-helper cell type 1-immune response to gram-negative bacterial infections is impaired in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 204-214.

Koch A, Knobloch J, Dammhayn C, Raidl M, Ruppert A, Hag H, Rottlaender D, Müller K, Erdmann E. Effect of bacterial endotoxin LPS on expression of INF-gamma and IL-5 in T-lymphocytes from asthmatics. *Clin Immunol* 2007; 125: 194-204.

Kooperationen:

- T. Bracht & B. Sitek, Department of Clinical Proteomics, Medical Proteome-Center, University of Bochum
- M. Edwards, National Heart & Lung Institute, Imperial College in London
- T. Grunwald, Department of Immunology, Fraunhofer-Institute for Cell Therapy and Immunology, Leipzig, Germany
- 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)
- M. Peters, Department of Experimental Pneumology, University of Bochum
- J. Rupp, Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Lübeck
- E. K. H. Schweda, Clinical Research Centre, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden
- M. Tenbusch, Department of Clinical and Molecular Virology, University Hospital Erlangen