

# Diffus Parenchymatöse Lungenerkrankungen

GOLDnet

➤ **Diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) sind Erkrankungen des Lungenbindegewebes (Interstitium oder Parenchym). Sie repräsentieren eine Gruppe von mehr als 100 verschiedenen Entitäten, an deren Ende oft eine schwergradige Lungenfibrose steht.**

DPLD treten in Verbindung mit Systemerkrankungen wie Kollagenosen (Bindegewebserkrankungen) und Vaskulitiden (entzündlich-rheumatischen Erkrankungen) auf oder werden durch Medikamente oder inhalative Noxen, also schädigende Stoffe, die über die Atmung in den Körper gelangen, ausgelöst. In vielen Fällen ist die Ursache jedoch nach wie vor unbekannt.

Erkrankungen des Lungenbindegewebes haben häufig eine ungünstige Prognose. Die Ursachen und zugrunde liegenden Pathomechanismen sind noch weitgehend unbekannt. Bislang fehlte es an Patientenregistern, Biomaterialbanken sowie Plattformen zum Wissenstransfer zwischen Wissenschaftlern und behandelnden Ärzten.

## Zielsetzung

Die im GOLDnet gebündelten Aktivitäten führen zu einem besseren Verständnis der Pathomechanismen dieser Erkrankungen und stellen eine wichtige Grundlage für die Bearbeitung weiterer wissenschaftlicher Fragestellungen dar. Die Implementierung eines Registers mit angeschlossener Biomaterialbank für alle Formen dieser Erkrankung, in dem auch sehr seltene Fälle gesammelt werden, erlaubt erstmals klinische Beschreibungen größerer DPLD-Kollektive sowie Untersuchungen mit gezieltem Einsatz von Biomaterialien.

Grundsätzliche Mechanismen der Entstehung und des Fortschreitens einer Fibrose werden untersucht, wie zum Beispiel die „alternative Makrophagenaktivierung“ und der programmierte Zelltod (Apoptose) in Oberflächenzellen der Lungenbläschen (sogenannte „alveoläre Typ II Epithelzellen, AECII“). Ebenfalls werden sowohl neue tierexperimentelle Modelle, als auch diagnostische und therapeutische Verfahren präklinisch geprüft und somit langfristig die Grundlage für eine bessere klinische Versorgung von DPLD Patienten geschaffen.

## Meilensteine

In den grundlagenwissenschaftlichen Projekten wurde unter anderem die Rolle des Zelltods (Apoptose) der AECII-Zellen in verschiedenen DPLD untersucht. Der Verbund konnte feststellen, dass die experimentelle Schädigung von AECII-Zellen so genannten Endoplasmatischen Retikulum-Stress (ER-Stress) auslöst. Dabei häufen sich im Endoplasmatischen Retikulum, einem Netzwerk aus Kanälen, das durch die ganze Zelle verläuft, un- oder fehlgefaltete Eiweiße an und das ER gerät in „Stress“, da es nicht mehr in der Lage ist, seine physiologischen Aufgaben zu erfüllen. Es versucht zunächst, über die Aktivierung von speziellen Signalwegen den Ausgangszustand wiederherzustellen. Wenn das nicht gelingt, wird mit Hilfe des Transkriptionsfaktors CHOP (CCAAT/-enhancer-binding protein homologous protein) das Absterben der epithelialen Zellen eingeleitet. Dieser Mechanismus konnte nicht nur in interstitieller, also das Lungenbindegewebe betreffender pulmonaler Fibrose (IPF) sondern auch in fibrotischer Pneumonie (NSIP) und Patienten mit



Untersuchungen an explantierten kranken Lungen bieten eine Möglichkeit der Erforschung von Krankheitsursachen.

chronischer allergischer Alveolitis beobachtet werden. Daraus folgern die Wissenschaftler, dass ER-Stress als Auslöser der Apoptose ein weiter verbreitetes Phänomen bei DPLD ist als zunächst angenommen.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Erforschung von möglichen Signalpfaden, die den Zelltod verhindern oder eine Regeneration geschädigter Zellen anregen. Hier konnte die differentielle Regulierung des Notch-Signalpfades in mehreren DPLD gezeigt und eine starke Ausprägung dieses Signalweges in AECII-Zellen festgestellt werden. Der Notch-Signalpfad ermöglicht die Kommunikation benachbarter Zellen und ist besonders wichtig während der Embryonalentwicklung (Embryogenese), aber auch für die Zelldifferenzierung in ausgereiften Organen.

## Ausblick

Auch nach Ablauf der BMBF-Förderung werden die Forschungsstränge weiter verfolgt. Dies wird durch die Integration des Forschungsvorhabens in das Deutsche Zentrum für Lungenforschung mit Standort an der Universität Gießen gewährleistet. Basierend auf diesen Aktivitäten ist das Motto des GOLDnet: „Weniger Luftnot und eine bessere Lebensqualität für Patienten mit DPLD!“.



Der Lungenfunktionstest ist ein gängiges Untersuchungsverfahren zur Überprüfung der Lungenfunktion und somit zur ersten Erkennung von Lungenkrankheiten.

## TEILPROJEKTE:

- Mutationen des ABCA3 als Ursache diffus parenchymatöser Lungenerkrankungen (DPLD): neue pathogenetische Modelle und Therapieoptionen (Prof. M. Griese, München)
- Rolle der Toll-like-Rezeptoren bei der Granulomentstehung im Rahmen der Sarkoidose (PD Dr. A. Prasse, Freiburg)
- Alternativ-aktivierte Makrophagen bei fibrosierenden Lungenerkrankungen (Prof. G. Zissel, Freiburg)
- Stellenwert der epithelialen Apoptose bei der Lungenfibrose (Prof. A. Günther, Gießen) Differentiell regulierte Signaltransduktionspfade bei zellulärer NSIP, fibrosierender NSIP & IPF als Ursache unterschiedlicher histologischer Muster und differierender klinischer Verläufe (Prof. A. Günther, Gießen)
- Neue diagnostische Ansätze und Identifizierung Phänotyp-assoziiierter molekularer Unterschiede zwischen der Sarkoidose und der chronischen Berylliose (PD Dr. K. Gaede, Borstel)
- Deutsches Register für diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (Prof. A. Günther, Gießen)
- Deutsche Biobank für diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen (Prof. M. Griese, München; Prof. A. Günther, Gießen)
- Management des "Deutschen Netzwerks für diffus parenchymatöse Lungenerkrankungen" (Prof. A. Günther, Gießen)

## KOORDINATION:

**Prof. Dr. Andreas Günther**  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Med. Klinik u. Poliklinik II  
Klinikstr. 33  
35392 Gießen

**Phone:** +49 (0)641 985 42502

**Fax:** +49 (0)641 985 42508

**E-Mail:** andreas.guenther@innere.med.uni-giessen.de

**Internet:** www.dpld.de

