

MDR-Tuberkulose: Veränderte immuno- logische Signalwege in den Kavernen

Dheda K et al. Spatial Network Mapping of Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis Cavities Using RNA Sequencing. Am J Respir Crit Care Med 2019; doi:10.1164/rccm.201807-1361OC

Histologische Untersuchungen deuten auf eine mangelnde Immunkontrolle von Mycobakterium tuberculosis in Lungenkavernen hin. Wo in den Kavernen die Immunabwehr versagt und welche Veränderungen dem zugrunde liegen, wurde anhand von Biopsien von Patienten mit Multi-drug-resistenter Tuberkulose (MDR-Tbc) detailliert untersucht.

Zwischen 2012 und 2013 analysierten K. Rheda et al. Biopsien von 14 MDR-Tbc-Patienten mit Lungenresektionen nach erfolglosen Chemotherapien. Als Vergleich dienten Gewebeproben von Patienten, die nicht an Tuberkulose erkrankt waren und sich aus anderen Gründen einer Lungenoperation unterzogen hatten. Die Tbc-Biopsien stammten aus 8 unterschiedlichen Arealen:

- normal erscheinendes Lungengewebe, 2–5 cm vom fibrotischen Rand der Kaverne entfernt
- perifibrotischer Rand der Kaverne
- Zentrum der Kavernenwand
- luminaler Rand der Kavernenwand
- Übergang/Grenze von Luft und verkästem Gewebe
- Luftwege $\geq 2,5$ cm distal
- proximal des Kavernenrands
- Sputum

Für jedes dieser Areale wurden RNA-Sequenzierungen, Immunhistochemie und Bestimmungen der bakteriellen Last vorgenommen.

zu 14% aus Neutrophilen und zu 20% aus Gewebsmakrophagen. Mycobacterium tuberculosis ließ sich überall in den Kavernen und im normal erscheinenden Gewebe nachweisen und kultivieren. Die höchste Bakterienlast bestand am Übergang/an der Grenze von Luft und verkästem Gewebe. Das Lungengewebe der Kontrollpatienten war histologisch normal, und es ließ sich kein Mycobacterium-tuberculosis-Wachstum nachweisen. Die Ergebnisse der RNA-Sequenzierungen konnten 19049 Genen zugeordnet werden, bei denen es sich zu 31% um Splicing-Varianten handelte. In der Kavernenwand war die Genexpression für mehrere proinflammatorische Signalwege hochreguliert. Dagegen waren am Übergang/an der Grenze von Luft und verkästem Gewebe 53% der Signalwege herabreguliert. Dazu gehörten neuroendokrine Signalwege sowie die Signalwege von Kalzium, TREM-1 (Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 1), der Produktion von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies, von Retinsäure-vermittelter Apoptose und des RIG-1-like-Rezeptors (RIG-1 = Retinoic Acid Inducible Gene 1). Der höchste lineare Zusammenhang (Korrelationskoeffizient $r > 6$) mit der Bakterienlast ergab sich für neuroendokrine Signalwege, Signalwege der Proteinkinase C-theta und TREM-1 sowie für die Makrophagen- und Neutrophilenanzahl.

FAZIT

In tuberkulösen Lungenkavernen von Patienten mit MDR-Tbc war in dieser Untersuchung eine ausgeprägte Herabregulierung mehrerer Immunsignalwege nachweisbar. Ein Teil dieser Signalwege ist bisher nicht mit der Immunpathogenese der Tuberkulose in Verbindung gebracht worden.

Matthias Manych, Berlin

Deutlich veränderte Signalwege

In 20% der Biopsieareale war die Kavernenwand fibrotisch und in 35% chronisch-entzündlich verändert. Die Zellpopulationen der Kavernenwand bestand