

## Weitere Belege für die Assoziation der Eisenregulation in der Lunge mit Asthma

Ali MK et al. Crucial role for lung iron level and regulation in the pathogenesis and severity of asthma. *Eur Respir J* 2020; doi:10.1183/13993003.01340-2019

**Die Hinweise mehren sich, dass bei entzündlichen Erkrankungen der Lunge die Eisenregulation eine Rolle spielt. Mit klinischen und experimentellen Untersuchungen bestärken Md Khadem Ali von der Abteilung für Pneumologie und Intensivmedizin der Stanford University in Kalifornien und Kollegen aus Australien und Großbritannien diese Belege für eine Rolle des Eisens sowohl für die Pathogenese als auch die Krankheitschwere von Asthma.**

Im klinischen Teil ihrer Untersuchungen bestimmten die Autoren den Eisengehalt von Zellen aus der bronchoalveolären Lavage (BAL) von 11 Patienten mit mildem bis moderatem und 12 Patienten mit schwerem Asthma sowie von 13 gesunden Kontrollen. Von allen Studienteilnehmern konnten auch Atemwegsbiopsien ausgewertet werden. In weiteren Kohorten mit je 10 Personen in denselben 3 Gruppen maßen die Wissenschaftler kalorimetrisch das zellfreie, nicht an Häm gebundene Eisen. Alle Patienten wurden einer spirometrischen Lungenfunktionsuntersuchung unterzogen und zu Asthmasymptomen befragt. In beiden Untersuchungskohorten kategorisierten die Forscher die Asthmaschwere nach dem forcierten expiratorischen Einsekundenvolumen in % vom Sollwert und der Schwere der Asthmasymptome am Tag und in der Nacht.

Außerdem wurden von 29 Patienten mit mildem bis moderatem und 39 Patienten mit schwerem Asthma sowie 40 gesunden Kontrollen im Rahmen der

U-BIOPRED-Studie bronchiale Abstriche genommen, in denen das Transkriptom von Eisen-regulierenden Faktoren analysiert wurde.

## Assoziation von Eisen und Asthma sowie Asthmaschwere

In der BAL zeigte sich bei Asthmapatienten ein geringerer Eisengehalt im Überstand als bei gesunden Kontrollen. Dabei war der Eisenspiegel noch einmal niedriger, wenn die Patienten unter einem schweren Asthma litten. Der zellfreie Eisenspiegel in der BAL korrelierte mit der FEV<sub>1</sub>, nicht aber mit dem Verhältnis von FEV<sub>1</sub> zu forcierter Vitalkapazität (FEV<sub>1</sub>/FVC). Die Zahl eisenbeladener Zellen zeigte das umgekehrte Verhältnis: Sie war in der BAL von Asthmapatienten höher als bei den Kontrollen und korrelierte mit einem niedrigeren FEV<sub>1</sub>/FVC.

Die Expressionsanalyse der Atemwegsabstriche zeigte eine gegenüber gesunden Kontrollen erhöhte Expression der Eisenabscheidungsmoleküle divalenter Metalltransporter 1 (DMT1) und Transferrinrezeptor 1 (TFR1) bei den Asthmapatienten. Die TFR1-Expression korrelierte mit einer schlechteren Lungenfunktion und stärker ausgeprägten Typ-2-inflammatorischen Antworten der Atemwege.

## Bestätigung im Mausmodell und in vitro

Im Asthma-Mausmodell fanden die Forscher eine Bestätigung für einen pathophysiologischen Einfluss von Eisen auf Asthma. Das mithilfe von Hausstaubmilben induzierte experimentelle Asthma zeigte eine Assoziation mit einer vermehrten TFR1-Expression im Atemwegsgewebe ähnlich wie beim Menschen. Hauptsächlich exprimierten Makrophagen dieses Eisentransportmolekül. TFR1-positive Makrophagen zeigten auch eine erhöhte Interleukin (IL)-13-Expression.

Die Erhöhung des Eisenspiegels im Medium von humanen Zellen und Fibroblasten führte zu einer verstärkten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-6 und IL-8) und einer proinflammatorischen Reaktion der extrazellulären Matrix humaner Atemwegsmuskelzellen und Fibroblasten. In vivo führte ein erhöhter Eisenspiegel in den Atemwegen zu typischen Asthmasymptomen wie einer Atemwegshyperreagibilität, einer zunehmenden Fibrosierung und einer inflammatorischen T2-Antwort.

### FAZIT

Die klinischen und experimentellen Daten unterstützten die bisherigen Belege, dass veränderte Eisenspiegel und eine veränderte Eisenregulation in der Lunge für Asthma von Bedeutung sind. Die Hypothese der Autoren ist, dass die erhöhte Eisenausscheidung über TFR1 möglicherweise ein Schutzmechanismus bei erhöhten extrazellulären Eisenspiegeln oder Inflammation in den Atemwegen ist und in einer T2-Antwort mündet, die eine Schlüsselrolle für die Pathogenese des Asthmas spielt.

Friederike Klein, München