

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 *Mycobacterium 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.

Deutlich veränderte Signalwege

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

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