

Untersuchung der molekularen Wirkmechanismen von Glukokortikoiden für die immunmodulative Therapie der Tuberkulose mit Hilfe von CRISPR/Cas9 gene editing

Roland Elling

Tuberkulose gehört unverändert zu den häufigsten Infektionserkrankungen weltweit, mit ca. einer Million Neuerkrankungen bei Kindern jährlich stellt die Erkrankung auch nach wie vor ein großes pädiatrisches Problem dar.

Es ist gut etabliert, dass die Mortalität und Morbidität der Erkrankung nicht nur durch die Virulenz des Erregers, sondern wesentlich durch Schädigungen im Rahmen der Immunantwort des Wirts vermittelt wird. Um diese Immunpathologie zu reduzieren, stellen Glukokortikoide neben Tuberkulostatika einen zentralen Bestandteil der Therapie der Tuberkulose dar, insbesondere der tuberkulösen Meningitis, Perikarditis und komplizierten Verlaufsformen der pulmonalen Tuberkulose. Die molekularen Details der immunmodulierenden und –supprimierenden Wirkung von Glukokortikoiden sind aber trotz ihres breiten klinischen Einsatzes nur bruchstückhaft verstanden. Auf subzellulärer Ebene ist es hierbei insbesondere unklar, welche zellulären Proteine Glukokortikoide benötigen, um diesen immunsuppressiven Effekt zu vermitteln.

Ziel dieses Projekts soll es sein, die molekularen Signalwege zu entschlüsseln, die für die antiinflammatorische Wirkung von Glukokortikoiden auf Immunzellen notwendig sind. Methodisch soll dies mit Hilfe des CRISPR/Cas9 gene editing untersucht werden. Diese neue Methode der „Genchirurgie“ erlaubt es, in nur kurzer Zeit die Basensequenz jedes beliebigen Gens hochspezifisch zu verändern. Somit können in Zellkultur im Hochdurchsatzverfahren Nullmutanten beliebiger Gene hergestellt werden um dann die biologischen Konsequenzen des Verlusts („Knockout“) eines Gens auf die Glukokortikoidwirkung zu untersuchen.

Ein besseres Verständnis der immunmodulierenden Wirkung von Glukokortikoiden könnte somit dazu beitragen besser zu verstehen, was die molekulare Basis dafür ist, dass die Unterdrückung der Immunantwort im Kontext von Infektionen vorteilhaft sein kann. Das Projekt hat damit auch das Potential, zur Identifikation neuer zellulärer Zielstrukturen (drug targets) für die Entwicklung von neuen immunmodulierenden Medikamenten beizutragen.