

Einfluss des Atemwegmikrobioms auf Immunantworten und Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* bei Zystischer Fibrose

Beteiligte Wissenschaftler:	Prof. Dr. A. Dalpke, Technische Universität Dresden Dr. S. Boutin, Universitätsklinik Heidelberg PD Dr. O. Sommerburg, Universitätsklinik Heidelberg
Projektnummer:	1805
Laufzeit:	2 Monate; 01. März 2019 – 28. Februar 2021 kostenneutral verlängert bis 30. April 2021
Fördervolumen:	100.000 €

Ziel des Projekts:

In den letzten Jahren konnte mit neuen Sequenzieretechniken gezeigt werden, dass Infektionen der Atemwege bei Patienten mit Mukoviszidose polymikrobieller Natur sind, d.h. häufig sind viele verschiedene Keime in unterschiedlicher Zusammensetzung zu detektieren. Es hat sich gezeigt, dass Patienten, bei denen Keime, die sich natürlicherweise im Mund-Rachenraum befinden, auch das Mikrobiom in den Atemwegen dominieren, einen besseren klinischen Verlauf bezüglich der Lungenfunktion und weniger Entzündung durch klassische Pathogene wie z.B. *Pseudomonas aeruginosa* haben. Daraus ist die Hypothese entstanden, dass diese, sog. kommensalen Erreger, möglicherweise sogar eine schützende Funktion vor Infektionen oder Entzündung durch *P.aeruginosa* haben könnten. Dies sollte in dem geförderten Projekt in drei Arbeitspaketen geprüft werden:

- (i) Kommensale Erreger sollten hinsichtlich der Beeinflussung von Wachstum und Immunstimulation durch *P. aeruginosa* untersucht werden.
- (ii) Einflüsse des Mikrobioms auf Entzündungsreaktionen der Atemwege bei Mukoviszidose Patienten sollten untersucht werden.
- (iii) Eventuelle vorhandene schützende Effekte von kommensalen Bakterien sollten in einem Organoidmodell auch in komplexeren biologischen Situationen näher untersucht werden.

Es wurden 147 kommensale Bakterien aus Atemwegsproben von Patienten mit Mukoviszidose isoliert und für weitere Untersuchungen asserviert. Diese wurden dann auf die Inhibition des Wachstums von *P. aeruginosa* in vitro untersucht. Es zeigte sich, dass speziell Stämme von *Streptococcus mitis*, *S. oralis* und *S. cristatus* das Wachstum des Lungenpathogens *P. aeruginosa* hemmen konnten. Ein inhibitorischer Effekt konnte auch auf weitere Lungenpathogene beobachtet werden. Mechanistisch zeigte sich, dass der Hemmeffekt über lösliche Substanzen übertragen werden konnte und dass pH Veränderungen und reaktive Sauerstoffmetaboliten beteiligt sind. Weiter zeigte sich, dass einige der o.a. kommensalen Stämme auch die Immunstimulation, welche *P. aeruginosa* auf bronchialen Epithelzellen macht (entzündungsfördernde Zytokine und Chemokine), durch

die Kokultivierung unterdrücken konnten. Diese Befunde konnten im Modell der sog. Lungenpräzisionsschnitte bestätigt werden, auch dort zeigte sich eine Reduktion der Immunstimulation durch Kokultivierung. In Atemwegsproben von Mukoviszidose Patienten konnten wir beobachten, dass sich die mikrobiellen Gemeinschaften in sogenannte Ökotypen zusammenfassen ließen und dass Ökotypen, die dominiert waren durch kommensale Bakterien, mit niedrigeren Entzündungsparametern im Sputum korrelierten. Somit können kommensale Bakterien direkt und indirekt mit *P. aeruginosa* und den durch letzteres Bakterium ausgelösten Entzündungsreaktionen interferieren.