

Modulation von CF-Atemwegskeimen durch kurzkettige Fettsäuren, die von Kommensalen produziert werden (2203)

Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Andrew Tony-Odigie, Prof. Dr. Alexander Dalpke, Universitätsklinikum Heidelberg

Laufzeit: 6 Monate; 01. November 2022 – 31. Mai 2023

Fördervolumen: 20.000 €

Ziel des Projekts:

Das Vorhandensein von Krankheitserregern in den Atemwegen in Verbindung mit einer überschießenden Immunreaktion ist charakteristisch für die CF-Lungenerkrankung. Daher sollte eine wirksame Mukoviszidose-Therapie nicht nur das Wachstum dieser Krankheitserreger hemmen, sondern auch die Entzündung lindern. In einem früheren, vom Mukoviszidose Institut finanzierten, Forschungsprojekt untersuchten wir kommensale Streptokokken-Isolate aus dem Mikrobiom der Atemwege von Mukoviszidose-Patienten. Kommensale Bakterien leben im Wirt ohne diesen zu schädigen. Wir identifizierten Kommensalen, welche in der Lage waren, sowohl das Wachstum von *P. aeruginosa* zu hemmen als auch die durch *P. aeruginosa* ausgelöste Entzündung in menschlichen Beas2B-Zelllinien (vom Bronchialepithel abgeleitete Zelllinie) und murinen Präzisions-Lungenschnitten (mPCLS) zu verringern – sie zeigten somit gleich zwei schützende Wirkungen.

In dieser Studie stellten wir die Hypothese auf, dass von Streptokokken produzierte kurzkettige Fettsäuren (SCFAs) diese schützenden Wirkungen in den CF-Atemwegen haben könnten. Die Ziele dieses Projektes waren daher die Messung und Analyse von SCFAs und deren Wirkung auf bakterielle Atemwegserreger (Modulation von Bakterienwachstum und Entzündung). Das Projekt wurde in zwei Arbeitspakete unterteilt:

1: Messung der SCFA-Zusammensetzung in den Überständen von 65 kommensalen Isolaten

2: Beobachtung des Einflusses ausgewählter SCFAs auf das mikrobielle Wachstum verschiedener klassischer CF-Erreger

Ergebnis:

In dieser Studie wurde das SCFA-Profil von Überständen aus kommensalen Isolaten, die das Wachstum von *P. aeruginosa* hemmen, mit nicht hemmenden Überständen verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass alle hemmenden Überstände Acetat und Isovalerat mit niedrigen pH-Werten enthielten, wobei der pH-Wert für die

Vermittlung wachstumshemmender Wirkungen von entscheidender Bedeutung war. Acetat hemmte das Wachstum von *P. aeruginosa* und *S. maltophilia*, während Valerat und Isovalerat das Wachstum einer breiteren Palette von Mukoviszidose-Erregern hemmten, darunter *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *A. xylooxidans*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli* und *S. aureus*. Allerdings waren diese Effekte in einem besonderen Anzuchtmedium, welches die Bedingungen in CF-Sputum nachstellt, anders: hier zeigte Acetat keine Wirkung gegenüber *P. aeruginosa*, Valerat und Isovalerat hingegen hemmten weiterhin das Wachstum. Acetat scheint in dem Zusammenspiel von SCFA, Wirtszellen und Erreger eine wichtige Rolle zu spielen. So modulierte Acetat die von *P. aeruginosa* ausgelöste Entzündungsreaktion in den untersuchten Atemwegszellen und in dem untersuchten Lungengewebe von Mensch und Maus. Diese Studie zeigt, dass SCFAs zur Veränderung der lokalen Mikroumgebung eingesetzt werden können, um die Besiedlung mit Pathogenen zu verhindern.