

## Fibrolyse in Zystischer Fibrose (2104)

<b>Beteiligte Wissenschaftler:</b>	Prof. Dr. rer. nat. Markus Weckmann, Universität Lübeck, Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie Prof. Dr. med. Anna-Maria Dittrich, Medizinische Hochschule Hannover Prof. Dr. med. Alexander Möller, Universitätskinderhospital Zürich Dr. med. Andreas Jung, Universitätskinderhospital Zürich
<b>Laufzeit:</b>	12 Monate; 20.05.2020 – 19.05.2021 kostenneutral verlängert bis 30.09.2022
<b>Fördervolumen:</b>	<b>20.000 €</b>

### **Ziel des Projekts:**

In Zystischer Fibrose (CF) ist die Beteiligung der Lunge eine Kernsymptomatik, die entscheidend die Lebensqualität der Patienten verringert. Ein Teufelskreislauf aus Verlegung der Atemwege mit Mukus, Entzündung und wiederkehrenden bakteriellen Infektionen führen zu Fibrose, pulmonalen Umbauprozessen und stetig abnehmender Lungenfunktion. Obwohl die CF eine monogenetische Erkrankung ist, besteht eine beträchtliche Heterogenität in der Krankheitssymptomatik, die sowohl auf weitere prädisponierende Genetik als auch Umwelteinflüsse zurückgeführt wird. Bei den Umwelteinflüssen stehen insbesondere die chronischen bakteriellen Infektionen im Vordergrund. Sowohl prädisponierende Genetik als auch diese Umwelteinflüsse stehen im Verdacht nicht nur individuelle, molekulare Treiber der Progression, sondern auch Indikatoren für Therapieansprechverhalten darzustellen. Insbesondere die Umbauprozesse und damit verbunden die Verschlechterung der Lungenfunktion stellen schwierig zu quantifizierende Prozesse dar. Neuartige Technologien, wie z.B. serologische, Neo-Epitopbiomarker (NeoBs), die Degradierungsprodukte der extrazellulären Matrix der Lunge in peripherem Blut erfassen können, stellen möglicherweise ein wertvolles Instrument zur Patientenstratifizierung für die Therapie dar.

Ziel dieser Arbeit war es, in sehr gut charakterisierten CF-Patienten die Stabilität, Messbarkeit und klinische Relevanz von NeoBs zu bestimmen.

### **Ergebnisse:**

Die von uns getesteten NeoBs zeigten durchweg eine Verringerung der Serumkonzentration bei erhöhter Lagerdauer. Zwei Ausnahmen bildeten dabei Fragmente des C-reaktiven Proteins und Elastin. Im Vergleich zu Serum konnten organspezifisch einige der NeoBs nicht nachgewiesen werden. Bestimmte Kollagenfragmente sowie Abbauprodukte des Calprotectins waren trotz Proteinanreicherung nicht nachweisbar. Ein Kollagen 4 Fragment, welches bei einer klinisch hochrelevanten Komorbidität (broncho-pulmonale, allergische Aspergillose) nachweislich erhöht im Serum von CF Patienten vorlag (Weckmann et al. 2021),

zeigte keine Nachweiskraft in Proben, die direkt aus Lungenspülflüssigkeit gewonnen wurde. Da Serum ein leichter zugängliches Medium darstellt, mindert dieses Ergebnis die Anwendbarkeit bei ABPA nicht. Die Assoziation mit ABPA war außerdem unabhängig von Alter und Geschlecht der CF-PatientIn und trotz hoher Lagerdauer aussagekräftig. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine Markerkombination aus Kollagenabbaufragmenten mit der Besiedelung bzw. einer vorausgegangenen Eradikation von *Pseudomonas aeruginosa* assoziiert ist. Beide Ergebnisse stellen nun Optionen dar, die Lungenumbauprozesse durch individualisierte Therapie gezielter zu charakterisieren. Insbesondere eine Triple-Modifikator-Therapie und die Langzeiteffekte auf Lungenumbauprozesse scheint unter diesen Aspekten besonders interessant.