

Auswirkungen der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor auf das Einzelzelltranskriptom von nativen Atemwegsepithel- und Immunzellen bei Patienten mit Mukoviszidose (2206)

Beteiligte Wissenschaftler: **Dr. med. Simon Gräber**
Charité-Universitätsmedizin, Berlin

Dr. rer. nat. Saskia Trump
Berlin Institute of Health at Charité, Molecular
Epidemiologie, Berlin

Laufzeit: 27 Monate; 01. Oktober 2022 – 31. März 2025

Fördervolumen: **188.000 €**

Ziel des Projekts:

Mukoviszidose (CF) ist eine schwere, die Lebenserwartung verkürzende Erkrankung, die durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht wird. Das defekte CFTR-Protein führt zu gestörtem Salz- und Wassertransport in den Atemwegen, wodurch zäher Schleim entsteht, Infektionen begünstigt werden und Entzündungen fortschreiten.

Die Kombinationstherapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) bietet für etwa 85 bis 90 % der Betroffenen erstmals eine hochwirksame Behandlung. Obwohl auf Gruppenebene deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion und Schweißchlorid-Werte erreicht wurden, zeigen einzelne Patientinnen und Patienten sehr unterschiedliche Therapieerfolge. Unser Ziel war es daher, auf Einzelzellebene zu untersuchen, wie ETI die Genaktivität und Funktion von Schleimhaut- und Immunzellen in den Atemwegen von Mukoviszidose Erkrankten beeinflusst.

Hierzu führten wir Einzelzell-RNA-Sequenzierungen (scRNAseq) von Nasenzellen von 6- bis 11-jährigen Kindern vor und nach Beginn der Therapie durch und verglichen diese mit gesunden Kindern. Zusätzlich untersuchten wir gezielt Unterschiede in der Genaktivität zwischen Erwachsenen mit starkem und schwachem Therapieansprechen, charakterisiert anhand ihrer Schweißchlorid-Konzentration, um molekulare Muster zu identifizieren, die mit der individuellen Wirksamkeit der Behandlung zusammenhängen.

Ergebnis:

Unsere Untersuchungen zeigten, dass ETI die Funktion der Atemwegsschleimhaut auf molekularer Ebene deutlich verbessert. Bereits drei Monate nach Therapiebeginn stellten wir fest, dass wichtige Zelltypen wie Club- und Becherzellen wieder vermehrt das CFTR-Protein enthielten, was für die Wiederherstellung eines gesunden Salz- und Wasserhaushalts in den Atemwegen essenziell ist. Zudem konnten wir eine Reaktivierung wichtiger Immunwege beobachten, die bei den Kindern mit CF vor Therapiebeginn eingeschränkt waren. Insbesondere die Abwehr durch das Atemwegsgewebe gegenüber Viren wurde hier deutlich verbessert. Auch die Entzündungsaktivität von Immunzellen wie Makrophagen und neutrophilen Granulozyten nahm unter ETI signifikant ab, was auf eine verbesserte Immunlage der Atemwege hindeutet. Allerdings blieben einige molekulare Störungen, insbesondere in bestimmten Zelltypen, weiterhin bestehen, was auf einen möglichen Bedarf zusätzlicher bzw. effektiveren Therapien hinweist. In vorläufigen Analysen konnten wir Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit starkem und schwachem Therapieansprechen aufdecken. Dabei zeigte sich, dass Personen mit geringerem Therapieansprechen erhöhte Entzündungszeichen aufwiesen und spezialisierte T-Zellpopulationen reduziert waren. Diese Ergebnisse liefern wichtige Erkenntnisse darüber, wie ETI auf zellulärer Ebene wirkt, und helfen, künftig gezielt personalisierte Behandlungsstrategien für Menschen mit Mukoviszidose zu entwickeln.