

Projekttitle: **T-Zell-Regulierung bei Cystischer Fibrose**

Projektnummer: **A01/10**

Beteiligte

Wissenschaftler: Dr. Andreas Jung (1, 2), Dr. Thomas Eiwegger (2, 3), Anja Treis (2), Kerstin Tieringer (3), Prof. Dr. Cezmi Akdis (2), Prof. Dr. Thomas Frischer (3), weitere Autoren

1) Kinderspital der Universität Zürich

2) Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung Davos (SIAF)

3) Kinderspital der Medizinischen Universität Wien

Laufzeit: **01.11.2009 bis 30.04.2011**

Projektabschluss: **10.01.2013** (Publikation der Ergebnisse)

Fördervolumen: **50.000 Euro**; Co-Förderung durch Österreichische Nationalbank und Christine Kühne-Center für Allergy Research and Education (CK-CARE)

Publikation

Kerstin Tieringer, Angela Treis, Petra Fucik, Mia Gona, Saskia Gruber, Sabine Renner, Eleonora Dehlink, Edith Nachbaur, Friedrich Horak, Peter Jaksch, Gerd Döring, Reto Cramer, Andreas Jung, Mascha K. Rochat, Marcus Hörmann, Andreas Spittler, Walter Klepetko, Cezmi A. Akdis, Zsolt Szépfalusi, Thomas Frischer, and Thomas Eiwegger. A Th17- and Th2-skewed Cytokine Profile in Cystic Fibrosis Lungs Represents a Potential Risk Factor for Pseudomonas aeruginosa Infection. Am J Respir Crit Care Med Vol 187, Iss. 6, pp 621–629, Mar 15, 2013.

Ziel des Projekts:

Die bronchiale Entzündung bei CF ist primär durch eine Entzündung von neutrophilen Granulozyten in den Atemwegen gekennzeichnet. In der Atemwegsschleimhaut und dem Lungengewebe können jedoch erhebliche Ansammlungen von einer weiteren Gruppe an Immunzellen, den T-Lymphozyten (T-Zellen) gefunden werden. Bisher ist man davon ausgegangen, dass diese T-Zellen bei CF in erster Linie zu den T-Helfer-Zellen Typ 1 und vor allem Typ 2 (Th2-Zellen) gehören. Eine neu entdeckte Population von T-Zellen, die T-Helfer-Zellen Typ 17 (Th17-Zellen) sind bekannt dafür, dass sie eine von neutrophilen Granulozyten gekennzeichnete Entzündung vermitteln. Die Th17-Zellen produzieren u.a. den Mediatorstoff Interleukin-17 (IL-17), welcher entzündungsfördernd wirkt und zu einer Einwanderung der Granulozyten in das Entzündungsgewebe und in der Folge zu einer Induktion von weiteren entzündungsfördernden Mechanismen führt. Hierdurch kann der Organismus bestimmte Bakterien und Pilzinfektionen wirkungsvoll bekämpfen. Th17-Zellen könnten auch bei der CF-Lungenerkrankung eine wesentliche Rolle spielen, was potentiell für diagnostische Zwecke und therapeutische Interventionen ausgenutzt werden könnte.

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der Th17-vermittelten Entzündungsreaktion in der CF-Lungenerkrankung genauer zu untersuchen und den Einfluss der assoziierten Entzündungsmediatoren auf die Infektion mit Pseudomonas (P.) aeruginosa zu klären.

Ergebnisse:

Die Studie untersuchte zunächst die Produktion von IL-17 und anderen assoziierten Botenstoffen in der Bronchiallavage-Flüssigkeit (BALF) von Kindern mit stabiler CF-Lungenerkrankung. IL-17 und assoziierte Mediatoren war bei CF deutlich erhöht. Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-17-Konzentration und den Atemwegssymptomen, der neutrophilen Entzündung und dem Nachweis von *P. aeruginosa*. Außerdem konnte erstmals gezeigt werden, dass der Schweregrad der CF-Lungenerkrankung, gemessen mittels Computertomographie der Lunge, mit höheren BALF-Konzentrationen von IL-17 zunimmt. Durch Analysen von explantiertem Lungengewebe und Blut von CF-Patienten konnte gezeigt werden, dass die erhöhte IL-17-Produktion bei CF maßgeblich durch Th17-Zellen verursacht wird. Somit wurde der Nachweis erbracht, dass TH17-Zellen eine wesentliche Rolle in der CF-Lungenerkrankung spielen und maßgeblich an entzündlichen Prozessen insbesondere bei mit *Pseudomonas* infizierten Patienten beteiligt sind. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage für weitere Studien, bei denen eine medikamentöse Beeinflussung der TH17-Entzündung bei CF untersucht werden soll.

Interessanterweise zeigte sich außerdem, dass Patienten ohne *Pseudomonas*-Besiedlung ein stark erhöhtes Risiko für eine spätere Infektion mit dem Keim haben, wenn sie bereits hohe Konzentrationen von Th17- und Th2-assoziierten Botenstoffen in den Atemwegen aufweisen. Somit wurde erstmals ein spezifisches Profil an Entzündungsmediatoren beschrieben, durch welches potentiell eine drohende Lungeninfektion mit *P. aeruginosa* vorhergesagt werden kann, was künftig zu diagnostischen Zwecken im Rahmen einer Früherkennung ausgenutzt werden könnte.