

12 Short and clear report on the results of the project appropriate for publication on our webpage (therefore preferred German language)

Projekttitle:	Azithromycin als Behandlung virus-assoziiertes pulmonaler Exazerbationen bei CF Patienten
Projektnummer:	S05/12
Beteiligte Wissenschaftler:	Prof. Dr. med. Thomas Geiser, Dr. Marco P. Alves, Aline Schögler, Prof. Dr. med. Nicolas Regamey
Laufzeit:	24 Monate
Datum Projektabschluss:	30.04.2014
Fördervolumen:	130`000 Euro

Ziel des Projekts: (bitte max. 1.500 Zeichen)

Respiratorische Viren spielen eine grosse Rolle in der pulmonalen Morbidität von Patienten mit zystischer Fibrose (CF). Pulmonale Exazerbationen in CF-Patienten werden in beinahe der Hälfte aller Fälle durch respiratorische Viren verursacht. Das Rhinovirus wird in solch akuten Phasen am häufigsten nachgewiesen. Allerdings gibt es nur wenige therapeutische Möglichkeiten um virus-assoziierte pulmonale Exazerbationen in CF-Patienten zu behandeln. Untersuchungen von Atemwegsepithelzellen, die mit respiratorischen Viren infiziert wurden, haben gezeigt, dass die Virusreplikation in Zellen von CF-Patienten deutlich erhöht ist im Vergleich zu gesunden Zellen. Einige Langzeitstudien haben aufgezeigt, dass das Makrolid-Antibiotikum Azithromycin die Lungenfunktion von CF-Patienten verbessert und zu weniger pulmonalen Exazerbationen führt. Ausserdem besitzt es antivirale Eigenschaften in Atemwegsepithelzellen von gesunden Probanden. Das Ziel des Forschungsprojektes ist es daher zu untersuchen, ob die Zugabe von Azithromycin die defekte Viruskontrolle in den Atemwegsepithelzellen von CF-Patienten zu korrigieren vermag und welche Wirkungsmechanismen der verbesserten Viruskontrolle durch Azithromycin zugrunde liegen. Erweist sich diese Strategie als erfolgreich, könnte ein gezielter Einsatz von Azithromycin zur Prävention oder Therapie von virus-assoziierten pulmonalen Exazerbationen in CF-Patienten getestet werden.

Ergebnisse: (bitte max. 1.500 Zeichen)

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes konnte nachgewiesen werden, dass die Viruskontrolle in Atemwegsepithelzellen von CF-Patienten defekt ist im Vergleich zu gesunden Zellen. Desweiteren konnten wir zeigen, dass die Zugabe von Azithromycin die Replikation des Rhinovirus in Atemwegsepithelzellen von CF-Patienten signifikant reduziert. Der antivirale Wirkungsmechanismus von Azithromycin in den CF Atemwegsepithelzellen ist laut unserer Studie auf eine erhöhte Expression und Produktion von Interferonen zurückzuführen. Diese vermehrte Ausschüttung von Interferonen nach Azithromycin-Zugabe induziert die Expression von Interferon-stimulierten Genen, was zu einer Produktion von antiviralen Effektoren führt. Laut unserer Studie ist die erhöhte Expression der Interferone und Interferon-stimulierten Gene nach Zugabe von Azithromycin in CF Atemwegsepithelzellen möglicherweise durch eine vermehrte Expression der Rezeptoren, welche die Erkennung des Rhinovirus in der infizierten Atemwegsepithelzelle vermitteln, verursacht. Diese Ergebnisse zeigen, dass Azithromycin *in vitro* antivirale Effekte in primären CF Atemwegsepithelzellen hat, möglicherweise durch die Interferonkaskade vermittelt. Unsere Studie unterstreicht das Potential von Azithromycin als neue Behandlungsmethode von virus-assoziierten pulmonalen Exazerbationen in CF-Patienten.