

Jonas Herth

Dr. med.

Effekte des Interleukin-1 Rezeptorantagonisten Anakinra auf die Atemwegsinfektion und chronische *Pseudomonas*- Infektion im Mausmodell mit Mukoviszidose-ähnlicher Lungenerkrankung

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall

Die Cystische Fibrose (CF) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multisystemerkrankung mit erheblich reduzierter Lebenserwartung, die weltweit über 90,000 Menschen betrifft. Die Ursache für Morbidität und Mortalität bei CF ist hauptsächlich durch die chronische Lungenerkrankung bedingt. Bereits in jungen Jahren wird diese durch Mukusobstruktion, erhöhte Anfälligkeit für chronische Infektionen und exzessive neutrophile Entzündung der Atemwege geprägt, gefolgt von fortschreitender struktureller Lungenschädigung mit diffuser Bronchiektasie und Zerstörung des Lungenparenchyms. Lange Zeit wurde die chronische neutrophile Entzündung durch eine sekundäre Infektion mit CF Krankheitserregern wie *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* erklärt. Neue Studien legen allerdings nahe, dass Schleimverstopfungen sterile Entzündungen, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern mit CF, bereits vor dem Einsetzen chronisch bakterieller Infektionen auslösen. Es wird vermutet, dass es durch die Schleimverstopfungen zur hypoxischen Nekrose von Atemwegsepithelzellen mit Freisetzung von IL-1 α und Rekrutierung von Neutrophilen durch Aktivierung des IL-1-Rezeptor-Signalweg kommt. Die Relevanz dieser Pathogenese konnte erstmals in Studien an β ENaC-Tg Mäusen gezeigt werden. Durch die Blockierung des IL-1-Rezeptor-Signalwegs durch den IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra gelang es sowohl die Neutrophilie, als auch die Schleimobstruktionen sowie die strukturellen Schädigungen der Lunge zu verringern. Die Auswirkung einer Inhibierung des IL-1-Rezeptor-Signalweg auf die Atemwegsinfektion und die antibakterielle Wirtsabwehr, insbesondere im Zusammenhang mit einer PA Infektion, wurde bisher nur unzureichend untersucht. Dabei muss das Ziel sein, die Aktivierung der Neutrophilen zu dämpfen, ihre Rekrutierung jedoch nicht vollständig zu unterbinden, was zu einer ineffizienten Abwehr von Bakterien- und Pilzinfektionen führen würde. Das Ziel dieser Arbeit war es, die therapeutische Wirkung des rekombinanten IL-1RA Anakinra auf die neutrophile Entzündung der Atemwege und die antibakterielle Abwehr des Wirts bei Wildtyp (WT) und β ENaC-Tg Mäusen mit einem CF-ähnlichen Phänotyp zu untersuchen. Dafür wurde ein Modell einer chronischen Infektion mit PA bei erwachsenen

β ENaC-Tg Mäusen, nach modifiziertem Protokoll von Marcella Facchini und C. Martin, etabliert und die Auswirkung von Anakinra bei erwachsenen Mäusen mit einer chronischen *P. aeruginosa* Infektion untersucht. Außerdem wurde die Auswirkung einer präventiven Anakinragabe auf die Atemwegsentzündung und die spontane bakterielle Infektion bei neugeborenen β ENaC-Tg Mäusen untersucht.

In der vorgelegten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Blockierung des IL-1-Rezeptor-Signalwegs durch Anakinra bei β ENaC-Tg Mäusen eine vorliegende Infektion nicht verschlimmert. Bei erwachsenen β ENaC-Tg Mäusen mit induzierter chronischer PA Infektion führte die Behandlung mit Anakinra zu keiner Abnahme der neutrophilen Granulozyten und damit potentiell erhöhter Infektanfälligkeit. Auch eine Exazerbation der Infektion durch eine erhöhte Bakterienzahl in der BALF der Mäuse konnte nicht nachgewiesen werden. Es gelang sogar das Überleben der Mäuse signifikant zu verbessern. Bei neugeborenen β ENaC-Tg Mäusen, die eine spontane Atemwegsinfektion entwickeln, führte eine präventive Anakinragabe zu einem Rückgang der Entzündung in der Lunge. Es konnte eine signifikante Reduktion der Neutrophilie in der BALF der Mäuse gezeigt werden, ohne dass dabei die bakterielle Wirtsabwehr beeinträchtigt war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Blockierung des IL-1-Rezeptor-Signalwegs durch Anakinra einen vielversprechenden anti-inflammatorischen Behandlungsansatz bei CF darstellt. Es besteht das Potential einen ansonsten anhaltenden Kreislauf aus Hypersekretion von Schleim mit Schleimverstopfungen sowie Entzündungen und wiederkehrenden Infektionen schon in jungen Jahren zu unterbrechen. Wir konnten zeigen, dass auch bei vorliegender Infektion, die jederzeit in den Atemwegen von CF Patienten auftreten kann, eine Therapie mit Anakinra die Infektion nicht verschlimmert und sogar Patienten mit etablierter CF Lungenerkrankung Vorteile bieten könnte.