

## Zusammenfassung

Simon Fraumann

Dr. med.

### **Conditional *Nedd4-2*<sup>-/-</sup> mice show peripheral airway remodeling and amelioration of pulmonary fibrosis upon pirfenidone treatment**

Fach/Einrichtung: Zentrum für Translationale Lungenforschung

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. Marcus Mall

Idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist eine unheilbare Lungenerkrankung, die durch eine chronisch fortschreitende Vernarbung des Lungengewebes gekennzeichnet ist. Trotz intensiver Forschung sind viele Aspekte der Pathogenese dieser Krankheit noch immer unklar. Jüngste Studien haben MUC5B als einen wichtigen Faktor in der Pathogenese der IPF identifiziert, was darauf hindeutet, dass eine gestörte Funktion im Epithel der distalen Atemwege wesentlich zur Krankheitsentwicklung beiträgt. Es wurde gezeigt, dass *Nedd4-2* ein entscheidender Faktor für die Homöostase des Lungenepithels ist, indem es die ENaC-Oberflächenexpression, die Surfactant Protein C Biosynthese und die Beendigung der intrazellulären TGF $\beta$ -Signalübertragung reguliert. Die Verwendung eines neuen Modells für die konditionale Deletion von *Nedd4-2* in den Epithelzellen der distalen Atemwege wird dazu beitragen, die langfristigen Folgen einer Funktionsstörung des distalen Atemwegsepithels für die Entwicklung einer IPF-ähnlichen Erkrankung zu untersuchen.

Zur detaillierten histologischen Charakterisierung der Erkrankung wurden konditionale *Nedd4-2*<sup>-/-</sup> Mäuse drei Monate nach der Induktion untersucht. Die numerische Dichte von Muc5b+, Muc5ac+ sowie von Becher-, Keulen- und Flimmerzellen wurde entlang des Bronchialbaums bestimmt. Die Daten wurden mit den Lungen von  $\beta$ ENaC-Tg-Mäusen verglichen, einem etablierten Modell für mukoobstruktive Atemwegserkrankungen. Lungenschnitte von adulten *Nedd4-2*<sup>-/-</sup> Mäusen zeigten eine fleckige interstitielle Fibrose, einen epithelialen Umbau der distalen Atemwege und eine epitheliale Muc5b-Überexpression, die den bei IPF-Patienten beobachteten Veränderungen sehr ähnlich sind. Im Gegensatz dazu wiesen  $\beta$ ENaC-Tg-Mäuse eine Muc5b-Überexpression nur in den proximalen Atemwegen auf und zeigten keine Anzeichen einer interstitiellen Fibrose.

Um zu testen, ob *Nedd4-2<sup>-/-</sup>* Mäuse für die In-vivo-Evaluierung von antifibrotischen Medikamenten verwendet werden können, wurden erwachsene *Nedd4-2<sup>-/-</sup>* Mäuse über einen Zeitraum von 4 Wochen mit Pirfenidon behandelt und mit unbehandelten *Nedd4-2<sup>-/-</sup>* Mäusen. Die Behandlung erwachsener *Nedd4-2<sup>-/-</sup>* Mäuse mit Pirfenidon zeigte positive Auswirkungen auf Lungenfunktion, Fibrose, TGF- $\beta$ -Expression und Entzündung.

*Nedd4-2<sup>-/-</sup>* Mäuse entwickeln eine spontane chronisch-progrediente Lungenfibrose, die wichtige Merkmale mit IPF teilt, wie z. B. den Umbau der distalen Atemwege, wabenförmige strukturelle Lungenschäden, eine erhöhte Expression von Muc5b und das Ansprechen auf eine antifibrotische Therapie mit Pirfenidon.

Mechanismen, die wahrscheinlich zur Krankheitsentstehung in *Nedd4-2<sup>-/-</sup>* Mäusen beitragen, sind eine beeinträchtigte mukoziliäre Clearance in den kleinen Atemwegen und eine gesteigerte Aktivierbarkeit des TGF- $\beta$ -Signalwegs. Dieses Modell ist somit ein wertvolles Instrument zur Untersuchung der Pathogenese und zur Entdeckung neuer therapeutischer Strategien für diese verheerende Krankheit.