

## Dreifachtherapie wirkt bis in die Zellen der Atemwege

**Was passiert in den Atemwegen, wenn Kinder mit Mukoviszidose eine CFTR-Modulatortherapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI/Kaftrio) beginnen? Und warum profitieren Betroffene trotz gleicher oder ähnlicher CFTR-Mutation nicht immer gleich stark von der Behandlung? Mit diesen Fragen startete im Jahr 2023 ein vom Mukoviszidose e.V. gefördertes Forschungsprojekt der Arbeitsgruppen um Dr. med. Simon Gräber, Charité - Universitätsmedizin Berlin, und Dr. rer. nat. Saskia Trump, Berlin Institute of Health at Charité.**

Die Ergebnisse dazu wurden bereits hochrangig publiziert und von Dr. Saskia Trump kürzlich auf dem vom Mukoviszidose e.V. organisierten Scientific Meeting (ScieM) vorgestellt: Die Untersuchungen zeigen, dass ETI auf zelluläre Prozesse der Atemwege einwirkt und dadurch Prozesse der Immunabwehr positiv beeinflussen kann.

### **Einzelzellanalysen zeigen Effekte von ETI auf Schleimhaut, Immunabwehr und Entzündung bei Kindern mit Mukoviszidose**

Bereits drei Monate nach Beginn der ETI-Therapie zeigten sich bei Kindern (6-11 Jahre) mit Mukoviszidose deutliche Veränderungen in der Atemwegsschleimhaut: Bestimmte Epithelzellen näherten sich hinsichtlich der CFTR-Expression gesunden Vergleichswerten an, Signalwege der angeborenen Immunabwehr wurden teilweise reaktiviert und entzündliche Aktivitätsmuster in Immunzellen gingen zurück. Damit liefert die Studie wichtige Hinweise darauf, wie ETI auf zellulärer und molekularer Ebene wirkt – und wo trotz hochwirksamer Therapie weiterer Forschungsbedarf besteht.

### **Einzelzellanalysen machen Therapieeffekte sichtbar**

Die CFTR-Modulatortherapie mit ETI zählt für viele Menschen mit bestimmten CFTR-Mutationen zu den bislang wirksamsten Behandlungsansätzen. Klinische Verbesserungen, etwa bei Lungenfunktion und Schweißchloridwerten, sind gut belegt. Weniger klar war bislang jedoch, welche Veränderungen ETI direkt in der Atemwegsschleimhaut auslöst und wie einzelne Zelltypen auf die Therapie reagieren. Dieser Blick ist besonders relevant, weil Betroffene trotz gleicher oder ähnlicher CFTR-Mutation unterschiedlich stark auf die Behandlung ansprechen können.

Um diese Veränderungen genauer zu untersuchen, analysierten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler das Transkriptom – also die Gesamtheit der abgelesenen Gene – in nasalen Epithel- und Immunzellen von Kindern mit Mukoviszidose vor und nach Beginn der ETI-Therapie.

### **Einzelzellanalysen vor und nach Therapiebeginn**

Für die Studie wurden Nasenabstriche von 13 Kindern mit Mukoviszidose vor Beginn der ETI-Therapie sowie drei Monate nach Therapiebeginn analysiert. Alle Kinder hatten mindestens eine F508del-Mutation. Die Proben wurden mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung untersucht und mit Proben von zwölf altersgleichen gesunden Kindern verglichen.

Diese Methode macht sichtbar, wie sich die Therapie in unterschiedlichen Zellpopulationen auswirkt

- sowohl auf verschiedene Schleimhautzellen als auch auf Immunzellen.

### **Verbesserte Schleimhautfunktion und weniger Entzündung**

Die Analysen zeigten, dass der Anteil CFTR-positiver Zellen — also Zellen, die das bei Mukoviszidose beeinträchtigte CFTR-Protein bilden — bei Kindern mit Mukoviszidose vor Therapiebeginn in mehreren Epithelzelltypen verringert war.

Nach drei Monaten ETI-Therapie näherte sich dieser Anteil wieder dem Niveau gesunder Kinder an – unter anderem auch in Club- und Becherzellen. Diese Zellen exprimieren CFTR und kommen in der Atemwegsschleimhaut vergleichsweise häufig vor. Eine Normalisierung des Anteils CFTR-positiver Club- und Becherzellen könnte daher für die Wiederherstellung der Schleimhautfunktionen von besonderer Bedeutung sein.

„Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass ETI nicht nur einzelne molekulare Veränderungen beeinflusst, sondern insgesamt zu einer Stabilisierung des Gleichgewichts der Schleimhaut beiträgt. Zentrale Funktionen und das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen in der Atemwegsschleimhaut nähern sich dadurch wieder stärker einem gesunden Zustand an“, erklärt Dr. Trump.

Zudem fanden die Forschenden Hinweise darauf, dass ETI gestörte Signalwege der angeborenen Immunabwehr teilweise wiederherstellt. Dazu gehörten vor allem Signalwege, die mit sogenannten Interferonen zusammenhängen. Interferone sind Botenstoffe des Immunsystems, die insbesondere bei der Abwehr von Virusinfektionen eine wichtige Rolle spielen. Außerdem waren Gene des sogenannten Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) betroffen, der dem Immunsystem hilft, körpereigene und fremde Strukturen zu erkennen.

Auch in Immunzellen zeigte sich ein deutlicher Effekt: Entzündliche Aktivitätsmuster nahmen unter ETI ab, insbesondere in Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. Dies sind die Zelltypen, die bei Mukoviszidose zu einer überhöhten Aktivität des Immunsystems beitragen.

Die Ergebnisse deuten damit darauf hin, dass ETI nicht nur die CFTR-Funktion beeinflusst, sondern darüber hinaus auch die Abwehrkräfte der Atemwegsschleimhaut stabilisieren und entzündliche Prozesse in den Atemwegen reduzieren kann.

personalisierte

### **Bedeutung für Versorgung und Mukoviszidose-Therapie**

Die Studie trägt dazu bei, die Wirkung von ETI über klinische Messwerte hinaus besser zu verstehen. Sie zeigt, dass die Therapie zentrale zelluläre Prozesse in der Atemwegsschleimhaut verändert. Allerdings machten die Untersuchungen auch deutlich, dass nicht alle krankheitsbezogenen Veränderungen vollständig normalisiert werden. Einige molekulare Störungen blieben auch nach Therapiebeginn bestehen. Dies weist darauf hin, dass trotz der hohen Wirksamkeit von ETI ein Bedarf an ergänzenden oder weiter verbesserten Therapieansätzen bestehen könnte.

„In unserer Studie waren Kinder im Alter von sechs bis elf Jahren eingeschlossen. Ein noch früherer Therapiebeginn könnte möglicherweise dazu beitragen, krankheitsbedingte molekulare und zelluläre Veränderungen in der Atemwegsschleimhaut von Beginn an stärker zu begrenzen und ihre Entwicklung näher am gesunden Zustand zu halten. Künftige Studien müssen nun klären, inwieweit ein Therapiebeginn bereits in einem früheren Lebensalter der Entstehung und Verfestigung solcher Veränderungen entgegenwirken kann“, erklärt Dr. Gräber.

Für die Mukoviszidose-Forschung ist dies ein wichtiger Befund: Auch unter hochwirksamen CFTR-Modulatoren besteht weiterer Forschungsbedarf. Künftig könnten Einzelzellanalysen dazu

beitragen, Biomarker für unterschiedliches Therapieansprechen zu identifizieren und ergänzende oder stärker individualisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln.

## **Auf einen Blick**

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

Projektleitung: Dr. med. Simon Gräber, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Dr. rer. nat. Saskia Trump, Berlin Institute of Health at Charité

Förderung: Mukoviszidose e.V.

Fördervolumen: 188.000 Euro

Laufzeit: 01. Oktober 2022 bis 31. März 2025

Methode: Einzelzell-RNA-Sequenzierung aus Nasenabstrichen

Publikation: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2024; DOI: 10.1164/rccm.202310-1836OC

## **Hintergrund-Informationen**

### **Über Mukoviszidose**

In Deutschland sind mehr als 8.000 Kinder, Jugendliche und Erwachsene von der unheilbaren Erbkrankheit Mukoviszidose betroffen. Durch eine Störung des Salz- und Wasserhaushalts im Körper bildet sich bei Mukoviszidose-Betroffenen ein zähflüssiges Sekret, das Organe wie die Lunge und die Bauchspeicheldrüse irreparabel schädigt. Jedes Jahr werden in Deutschland etwa 150 bis 200 Kinder mit der seltenen Krankheit geboren.

### **Über den Bundesverband Mukoviszidose e.V.**

Der Bundesverband Mukoviszidose e.V. vernetzt die Patienten, ihre Angehörigen, Ärzte, Therapeuten und Forscher. Er bündelt unterschiedliche Erfahrungen, Kompetenzen sowie Perspektiven mit dem Ziel, jedem Betroffenen ein möglichst selbstbestimmtes Leben mit Mukoviszidose zu ermöglichen. Um die vielfältigen Aufgaben und Ziele zu erreichen, ist die gemeinnützige Patientenorganisation auf die Unterstützung engagierter Spender und Förderer angewiesen.

### **Originalpublikation:**

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2024

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11146576/>