Sieben Fragen an Dr. Elie El Agha Träger des DGP-Forschungspreises 2017

FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

- Heterogenität und Plastizität mesenchymaler Zellen in der embryonalen Lungenentwicklung
- Zellulärer Ursprung und Genese von Myofibroblasten bei Lungenfibrose

AKADEMISCHER WERDEGANG

- Wissenschaftlicher Projektleiter am Deutschen Zentrum für Lungenforschung
- Postdoktorand am Exzellenzcluster Kardio-Pulmonales System (ECCPS), Justus-Liebig-Universität Gießen
- Stellvertretender Leiter des internationalen Graduiertenprogramms «Molecular Biology and Medicine of the Lung» (MBML) an der Justus-Liebig-Universität Gießen

Was ist das Hauptergebnis Ihrer Studie «Two-way conversion between lipogenic and myogenic fibroblastic phenotypes marks the progression and resolution of lung fibrosis»?

Die Studie befasst sich mit dem zellulären Ursprung und der Genese von Myofibroblasten, d.h. Zellen, die in hohem Maße Kollagen und andere extrazelluläre Matrixproteine in der Lunge von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) produzieren. In der Arbeit ist es uns gelungen, residente Lipofibroblasten – ein Lungenzelltyp, der bislang kaum Beachtung fand – als neue Quelle von Myofibroblasten bei der Lungenfibrose zu identifizieren.

Was hat Sie am meisten an den Ergebnissen überrascht?

Wir untersuchten die genetische Abstammung, um das Verhalten von Zellen bei experimenteller Fibrose nachzuverfolgen. Dabei stellte sich heraus, dass Myofibroblasten-basierte Zellen während der Resolutionsphase der Fibrose von der Lunge nicht gereinigt wurden. Dieses Ergebnis war besonders interessant insofern grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass Myofibroblasten die Apoptose während der Fibrose-Resolution schlicht umgehen.

Worin liegt die Relevanz Ihrer Ergebnisse für die praktische, klinische Arbeit eines Pneumologen?

Untersuchungen ursprünglicher menschlicher Fibroblastenkulturen deuten darauf hin, dass der PPARγ-Agonist Rosiglitazon dem profibrotischen Effekt von TGFβ1 entgegenwirkt und die Ausdifferenzierung der Myofibroblasten umkehrt. Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Aktivierung der PPARγ-Signalisierung in der Lunge therapeutisches Potenzial für IPF-Patienten birgt.

ferenzierung der Myofibroblasten umkehrt. Diese Erkenntnisse zeigen, dass die Aktivierung der PPARγ-Signalisierung in der Lunge therapeutisches Potenzial für IPF-Patienten birgt.

Für welche Fachgruppen sind Ihre Ergebnisse darüber hinaus interessant?

Aus der Fachliteratur geht hervor, dass fibrotische Prozesse in den unterschiedlichen Organen wahrscheinlich vergleichbar sind. So wurde fibroblastische Plastizität auch bei Fibrosen anderer Organe beobachtet, wie beispielsweise auf der Haut und in der Leber. Diese Forschung kann also Einblicke in fibrotische Erkrankungen von Organen jenseits der Lunge ermöglichen.

Was machen Sie mit dem Preisgeld von 10 000 EUR?

Ich habe vor, einen Teil des Geldes in die Renovierung meines Hauses zu investieren.

ANGABEN ZUM PREIS

Die DGP vergibt jedes Jahr zwei Forschungspreise, die jeweils die beste klinisch-therapeutische Arbeit und die beste wissenschaftliche Arbeit in der Grundlagenforschung würdigen. Sie sind mit je 10 000 EUR dotiert. Zudem werden die Preisträger und ihre Publikationen in der Zeitschrift Pneumologie (Thieme) vorgestellt und auf der Website der DGP genannt. Als Jury fungieren Mitglieder aus den Reihen der DGP.

Womit werden Sie sich in naher Zukunft befassen?

Ich plane, weitere zelluläre Mechanismen zu untersuchen, die bei der Entwicklung der Lungenfibrose und der Resolution eine Rolle spielen. Dafür werde ich meine Forschung auf humanes Lungengewebe konzentrieren, das klinisch bedeutsamer ist als das Gewebe von Nagern.

Womit schaffen Sie für sich einen Ausgleich zu Ihrem Einsatz in der Forschung?

In der Tat kann es als Forscher schon mal stressig werden, insbesondere, wenn man Deadlines zur Abgabe von umfangreichen Forschungsanträgen und Artikeln für Fachzeitschriften einhalten muss. Für mich reicht es vollkommen aus, die freie Zeit mit meiner Familie und engen Freunden zu genießen, um dem Stress des Alltags zu begegnen.

Dr. El Agha, herzlichen Dank für das Interview!

flutiform® 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm, 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm, 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühdosis Druckgasinhalation, Suspension. Wirkstoffe: Fluticason-17-propionat, Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: Jeder Sprühdosis flutiform® 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm (abgegeben aus dem Ventil) enthält: 50 µg Fluticason-17-propionat und 5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Dies entspricht einer zugeführten Dosis (aus dem Mundstück) von etwa 46 µg Fluticason-17-propionat/4,5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Jeder Sprühdosis flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm (abgegeben aus dem Ventil) enthält: 125 µg Fluticason-17-propionat und 5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Dies entspricht einer zugeführten Dosis (aus dem Mundstück) von etwa 115 µg Fluticason-17-propionat/4,5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Jeder Sprühdosis flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm (abgegeben aus dem Ventil) enthält: 250 µg Fluticason-17-propionat und 10 µg Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). Dies entspricht einer zugeführten Dosis (aus dem Mundstück) von etwa 230 µg Fluticason-17-propionat/9 µg Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.). **Sonstige Bestandteile:** Apalluran, Natriumcromoglicat (Ph.Eur.), Ethanol. **Anwendungsgebiete:** Die Fixkombination aus Fluticason-17-propionat und Formoterolfumarat-Dihydrat (flutiform®) wird angewendet zur regelmäßigen Behandlung von Asthma bronchiale in Fällen, in denen ein Kombinationspräparat (ein inhalatives Kortikosteroid und ein langwirksamer Beta-2-Agonist) angezeigt ist: Bei Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und bedarfsweise angewendeten, kurzwirksamen inhalativen Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind. Oder bei Patienten, die bereits mit einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten adäquat eingestellt sind. flutiform® 50 Mikrogramm/5 Mikrogramm und flutiform® 125 Mikrogramm/5 Mikrogramm pro Sprühdosis werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. flutiform® 250 Mikrogramm/10 Mikrogramm pro Sprühdosis darf nur bei Erwachsenen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Infektionen und parasitäre Erkrankungen:** Selten: Orale Kandidose, orale Pilzinfektionen, Sinusitis. **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Selten: Hyperglykämie. **Psychiatrische Erkrankungen:** Gelegentlich: Schlafstörungen incl. Schlaflosigkeit. Selten: Ungewöhnliche Träume, Agitation. Nicht bekannt: Psychomotorische Hyperaktivität, Angstgefühle, Depression, Reizbarkeit und Verhaltensänderungen, (überwiegend bei Kindern). **Erkrankungen des Nervensystems:** Gelegentlich: Kopfschmerzen, Tremor, Benommenheit. Selten: Dysgeusie. **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:** Selten: Vertigo. **Herzerkrankungen:** Gelegentlich: Palpitationen, ventrikuläre Extrasystolen. Selten: Angina pectoris, Tachykardie. **Gefäßerkrankungen:** Selten: Hypertonie. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:** Gelegentlich: Asthmaexazerbation, Dysphonie, Rachenreizung. Selten: Dyspnoe, Husten. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Gelegentlich: Mundtrockenheit. Selten: Diarrhö, Dyspepsie. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Gelegentlich: Hautausschlag. Selten: Juckreiz. **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:** Selten: Muskelspasmen. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Selten: Periphere Ödeme, Asthenie. Unmittelbar nach der Anwendung inhalativer Therapien kann paradoxer Bronchospasmus mit raschem Anstieg von Keuchen und Kurzatmigkeit auftreten. Paradoxe Bronchospasmus spricht auf Behandlung mit rasch wirksamen Bronchodilatoren an und sollte umgehend behandelt werden. flutiform® sollte sofort abgesetzt werden. Nach einer Begutachtung des Patienten sollte gegebenenfalls mit einer alternativen Therapie begonnen werden. Da flutiform® sowohl Fluticasonpropionat als auch Formoterolfumarat enthält, kann das bei den einzelnen Wirkstoffen zu beobachtende Nebenwirkungsmuster auftreten. Die folgenden Nebenwirkungen können unter Fluticasonpropionat bzw. Formoterolfumarat auftreten, wurden aber während der klinischen Prüfung von flutiform® nicht beobachtet: Fluticasonpropionat: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria, Pruritus, Angioödem (vorwiegend facial und oropharyngeal), anaphylaktische Reaktionen. Insbesondere bei längerfristiger Anwendung hoher Dosen können systemische Wirkungen inhalativer Kortikosteroide auftreten. Dazu gehören Cushing-Syndrom, cushingoide Merkmale, Nebennieren-suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Abnahme der Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom, Blutergüsse, Hautatrophie und Infektionsneigung. Die Anpassungsfähigkeit an erhöhte Belastung kann beeinträchtigt sein. Allerdings sind die oben beschriebenen Nebenwirkungen unter inhalativen Kortikosteroiden sehr viel weniger wahrscheinlich als unter oralen Kortikosteroiden. Anhaltende Therapie mit hohen Dosen inhalativer Kortikosteroide kann zu klinisch relevanter Nebennieren-suppression und akuter Nebennierenkrisis führen. In Situationen von besonderem Stress (Trauma, chirurgische Eingriffe, Infektion) kann eine zusätzliche Einnahme systemischer Kortikosteroide notwendig werden. Formoterolfumarat: Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Hypotonie, Urtikaria, angioneurotisches Ödem, Pruritus, Exanthem), Verlängerung des QTc-Intervalls, Hypokaliämie, Übelkeit, Myalgie, Anstieg der Laktatkonzentration im Blut. Die Behandlung mit Beta-2-Agonisten wie Formoterol kann zu einem Anstieg der Blutspiegel von Insulin, freien Fettsäuren, Glyzerin und Ketonkörpern führen. Bei Patienten, die inhalatives Natriumcromoglicat als Wirkstoff anwendeten, wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Auch wenn flutiform® nur eine geringe Konzentration an Natriumcromoglicat als Hilfsstoff enthält, ist nicht bekannt, ob Überempfindlichkeitsreaktionen dosisabhängig sind. Im unwahrscheinlichen Fall einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber der Behandlung mit flutiform® sollte eine Behandlung gemäß allgemeinem Standard erfolgen. Diese kann den Gebrauch von Antihistaminika sowie andere Behandlungen beinhalten. Es kann erforderlich sein, flutiform® unverzüglich abzusetzen und eine alternative Asthmatherapie einzuleiten. Dysphonie und Kandidose können durch Gurgeln oder Mundspülungen mit Wasser oder auch durch Zahneputzen nach der Gabe des Produktes entgegengewirkt werden. Während der Behandlung mit flutiform® kann die symptomatische Behandlung von Kandidosen mit lokalen Antimykotika erfolgen. **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. flutiform® 50 µg/5 µg und 125 µg/5 µg sollen bei Kindern unter 12 Jahren NICHT angewendet werden. flutiform® 250 µg/10 µg soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren NICHT angewendet werden. **Mundipharma GmbH, 65549 Limburg, 06-15**