

Cystische Fibrose (CF) ist eine genetische Erkrankung, die wiederkehrende poly-mikrobielle Infektionen der Atemwege nach sich zieht. Diese Infektionen verursachen akute Verschlechterungen der klinischen Symptomatik (PEx), führen zu irreversiblen Schädigungen der Lunge und in der Folge zu einer drastischen Verkürzung der Lebenserwartung. Könnte man PEx vorhersagen und mit einer strategischen Antibiotika-Therapie sogar verhindern, würde das die mit PEx assoziierte Morbidität und Mortalität verringern. Dies würde substantiell zu einer Verbesserung der Prognose für CF Patienten beitragen, darüber hinaus auch Anwendungen bei Asthma, COPD oder Pneumonie finden. Obwohl sich bei dieser Infektion der Atemwege nur eine beschränkte Anzahl von Keimfamilien gegenübersteht, erkennt man heute, dass sie eine komplexe Lebensgemeinschaft von diversen Taxa bilden, welche die Lunge ähnlich einem ökologischen Habitat, kolonisieren und Entzündungen hervorrufen. In diesem Projekt möchten wir Dynamik und Interaktion dieses Mikrobioms untersuchen, den Einfluss von Medikation und Immunantwort darauf verstehen und PEx Vorhersagen erstellen.

Ein Hindernis für die Untersuchung der Zusammenhänge, die zu PEx führen, war bisher die schwierige, prospektive Probenentnahme. Für das gegenständliche Projekt stehen uns nun aber mehr als 1900 täglich entnommene Sputum-Proben zur Verfügung, welche sequenziert und mit dazugehörigen klinischen Daten und aktueller Medikation erfasst wurden. Außerdem werden wir ausgewählte Proben Metabolom- und Metagenom-Analysen unterziehen um mikrobielle Stoffwechselforgänge zu untersuchen, die direkten Einfluss auf die Krankheit haben. Dieser einzigartige Datensatz erlaubt uns nun in einem Modellierungsansatz tägliche Veränderungen des Lungenmikrobioms auf mehreren Ebenen zu erfassen und Entwicklungen, die von symptomloser Infektion bis zu PEx führen, zu erkennen und zu interpretieren. Um den Status des Mikrobioms knapp vor PEx zu identifizieren werden Korrelationsnetze und Graph-Analysen eingesetzt. Wiederkehrende, mikrobielle Zusammensetzungen sollen dann als Prädiktoren im klinischen Routine-Screening fungieren. Um den zeitlichen Zusammenhang der Korrelationsnetze zu erfassen, setzen wir eine innovative Methode ein, die auf 'Big Data' fußt. Diese ermöglicht uns, die klinische Symptomatik der Patienten und die gewählte Behandlungsstrategie kausal zu vernetzen und vorhersage-basierte Behandlungsstrategien zu erarbeiten um letztendlich die Prognose von CF Patienten zu verbessern. Um unser Forschungsergebnis für klinische Anwendung zugänglich zu machen und Behandlungsentscheidungen zu unterstützen, werden wir eine öffentliche Web-Applikation implementieren.

Als besonders wichtig erscheint, dass wir in diesem Projekt nicht nur ein vorhersage-orientiertes Verständnis der Krankheitsprozesse in CF erarbeiten, sondern vielmehr transferierbare Analyse-Konzepte generieren, die auf andere komplexe poly-mikrobielle Infektionskrankheiten (z.B. COPD) direkt anwendbar sind. Unsere innovative Herangehensweise, primär statische, high-throughput Daten unter dynamischen Gesichtspunkten zu interpretieren erlaubt uns nun im weitesten Sinn eine Brücke zu dynamischer Modellbildung und Simulation, und damit zur Vorhersage von vielgestaltigen Patienten-Trajektorien zu errichten.