

## Zelltod durch Ferroptose bei Mukoviszidose (1903)

<b>Projektleiter:</b>	Prof. Dr. Karl Kunzelmann, Universität Regensburg
<b>Beteiligte Wissenschaftler:</b>	Roberta Benedetto, Prof. Dr. Rainer Schreiber, Dr. Jiraporn Ousingsawat (alle Universität Regensburg); Prof. Dr. Stefan Krautwald, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, biomedizinische Forschung und Transplantation; Prof. Dr. Margarida Amaral, Faculty of Sciences, University of Lisboa
<b>Laufzeit:</b>	12 Monate; 15.01.2019 - 14.01.2020
<b>Beantragte Kosten:</b>	<b>20.000 €</b>

### **Ziel des Projekts:**

In diesem explorativen Projekt wollten wir erste Versuche durchführen, um die Frage zu untersuchen, ob Ferroptose ein Hauptmechanismus für den epithelialen Zelltod in der CF-Lunge ist. Weiterhin wollten wir den Beitrag der/des Phospholipid Scramblase/Ionenkanals TMEM16F (ANO6) zur Ferroptose in Lungenepithelzellen und weiteren Zelltypen feststellen. Schließlich sollte festgestellt werden, ob Inhibitoren der Ferroptose und/oder Inhibitoren von TMEM16F den durch *P. aeruginosa* induzierten epithelialen Zelltod zu hemmen vermögen. Dies könnte einen neuartigen therapeutischen Ansatz für die Behandlung der entzündlichen Lungenerkrankungen bei Mukoviszidose darstellen.

### **Ergebnisse:**

Die Ergebnisse dieses kurzen Projekts zeigen, dass TMEM16F zum ferroptotischen Zelltod in manchen Zellen beiträgt. Dies ist nicht zu finden in der hier bislang untersuchten humanen Lungensepithelzelllinie CFBE. Allerdings sind diese Untersuchungen bislang nicht endgültig abgeschlossen. Es werden hierzu noch weitere Studien an dieser und anderen Lungensepithelzelllinien erforderlich sein. Die Ergebnisse zeigen weiterhin eine verstärkte Lipidperoxidation in Lungen von Patienten mit Mukoviszidose und in den Lungen der CF-Tiermodelle von Schwein und Maus. Diese Untersuchungen sind bislang noch nicht abgeschlossen. Lipidperoxidation wurde auch in Atemwegsepithelzellen gefunden, die *P. aeruginosa* ausgesetzt waren, sowie in Lungenschnitten von Patienten mit Mukoviszidose. Eine Lipidperoxidation und Ferroptose wurde in CFBE Lungensepithelzellen nach Inkubation mit *P. aeruginosa* gefunden. Der ferroptotische Zelltod wurde durch den Inhibitor Ferrosatin-1 und durch Antioxidantien unterdrückt. Diese Daten legen die Verwendung von Ferroptosehemmern und Antioxidantien zur Behandlung der entzündlichen Atemwegserkrankung bei Mukoviszidose nahe.