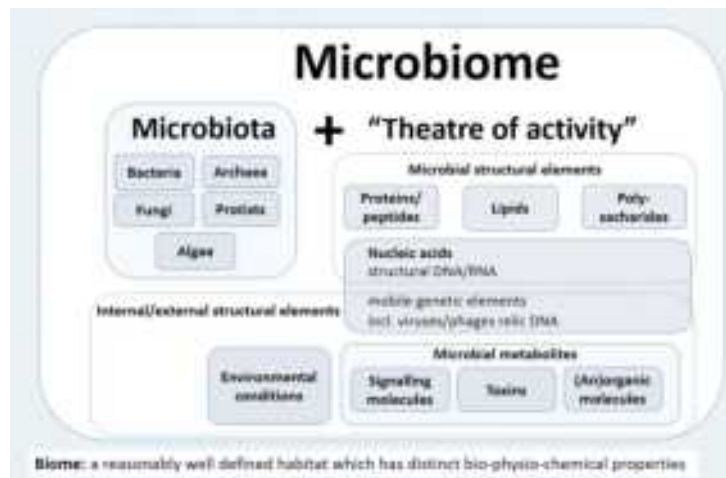


Der Einfluss des Mikrobioms auf pulmonale Exazerbationen

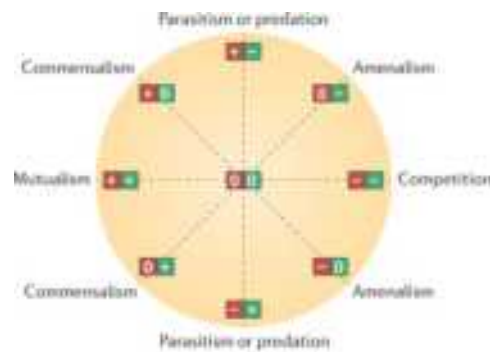
Stefanie Widder
CF-Austria
14. 3. 2026

Einordnung: Mikrobiota, Interaktionen, Mikrobiom

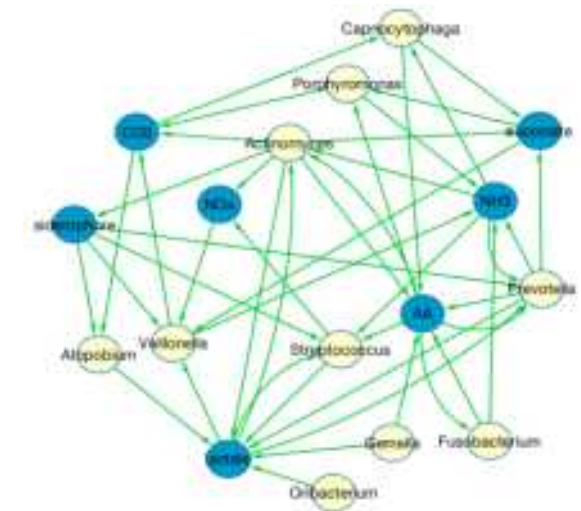
Mikrobiota vs. Mikrobiome



Bakt. Interaktionen



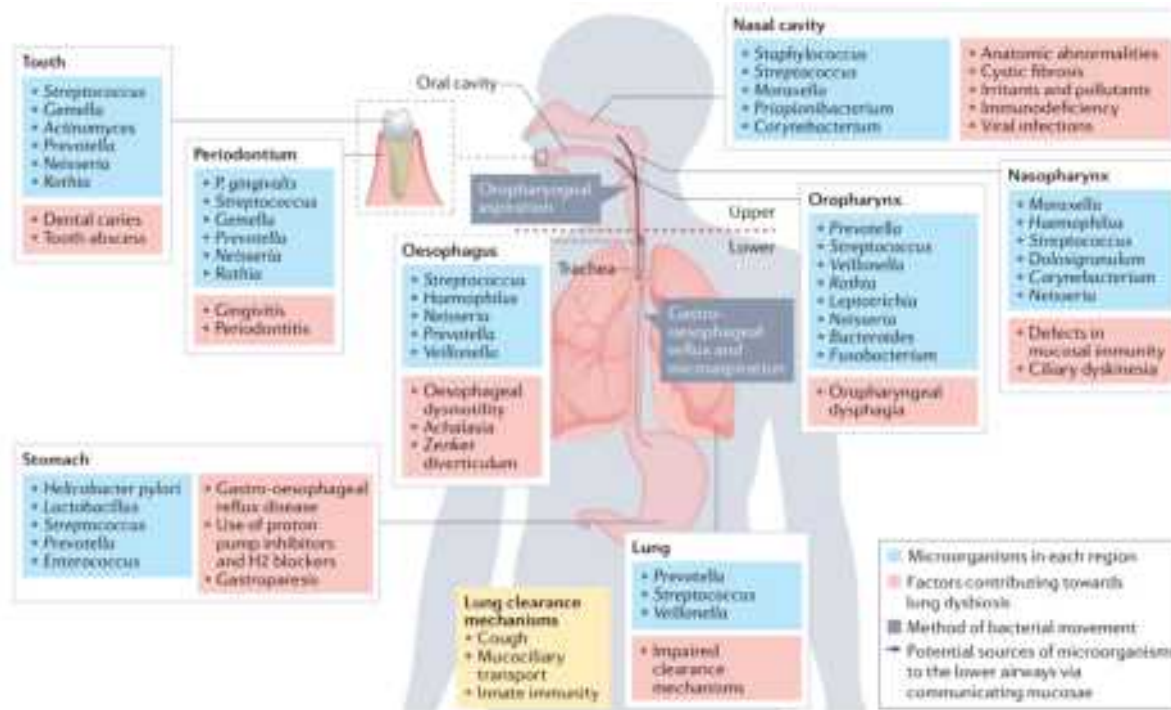
Metabolisches Cross-Feeding in CF



Giant component CF taxon co-occurrence NW (N=108), potential transfer of 42 traits involved in O, C, N, redox requirements and virulence (S Widder unpublished).

Berg et al. (2020) BMC Microbiome, 10.1186/s40168-020-00875-0 | Faust et al. (2012) Nat Rev Microbiol 10.1038/nrmicro2832

Das Lungenmikrobiom - Balance vs. Dysbiose



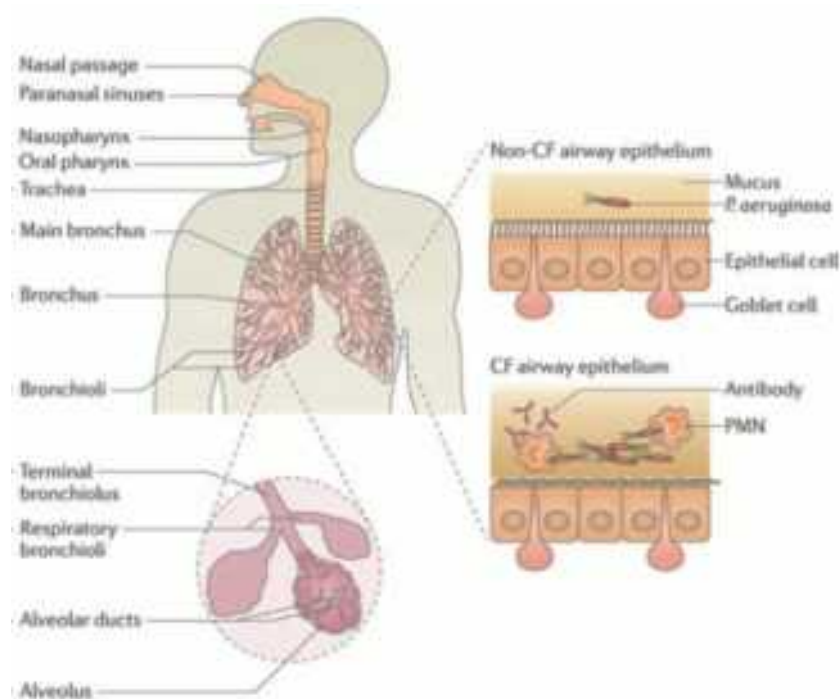
Mikrobielle Balance: Immuntonus



Dysbiose: Infektion, Entzündung

Natalini et al. (2023) Nat Rev Microbiol <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00821-x>

CF Lung Disease ist eine komplexe Erkrankung



Schlüsselfaktoren der Komplexität

Viele Komponenten, viele Interaktionen

- **Immunantwort**
PMNs, ABs, Proteinasen, irreversible Lungenschäden
- **Mikrobiota CF Pathogene vs. Anaerobia:**
PA, SA, HI, BC vs. Strep, Prev, Veill, Fuso,...

Kontext-Abhängigkeit

- **Individuelle Therapie Geschichte**
Bakt. Anpassungen und Resistenzen (MucA, LasR)
- **Interaktions-abhängige Virulenz**

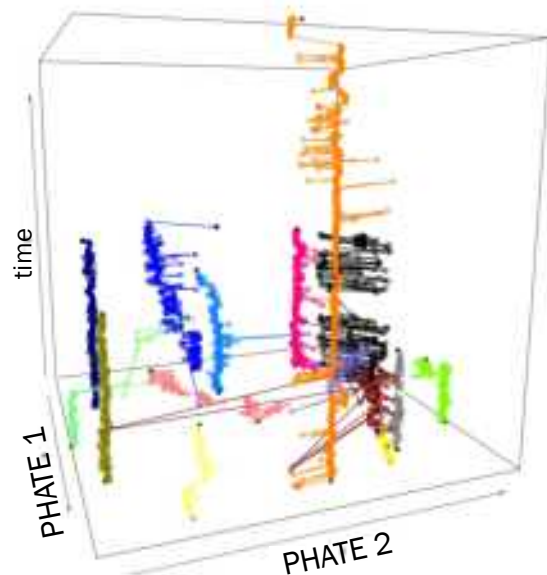
Räumliche Ausdehnung

- **Räumliche Heterogenität der Infektionen**

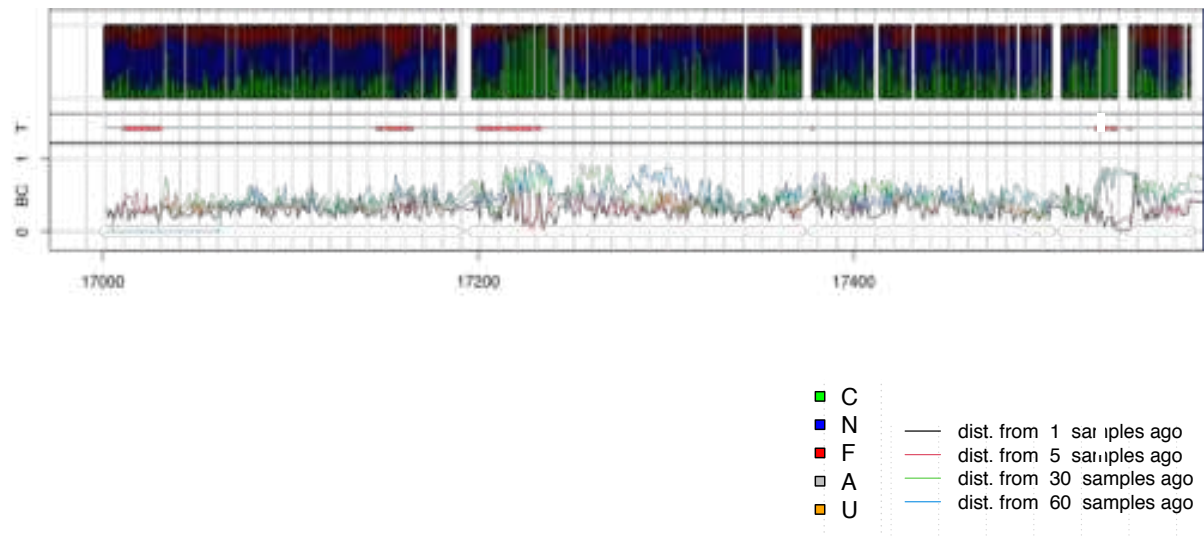
Folkesson et al. (2013) Nat Rev Microbiol 10.1038/nrmicro2907

CF Lungenmikrobiota sind resilient und Personen-spezifisch

Vergleich Dysbioseverläufe
(Ordination)



Zusammensetzung der pulmonalen Dysbiose (Individualverlauf)



Phate ordination: patient-wise microbial composition (patient=15, tax=215, n=7826); Individual patient trajectories upper panel: composition functional groups (C traditional CF pathogens, N anaerobes, A aerobes, F facultative anaerobes, U uncultivated), middle panel: acute treatment, lower panel: Bray Curtis distance of samples

Synopsis der vorgestellten Studie



Widder et al. (2024) Nature Communications s41467-024-49150-y

Beobachtungen

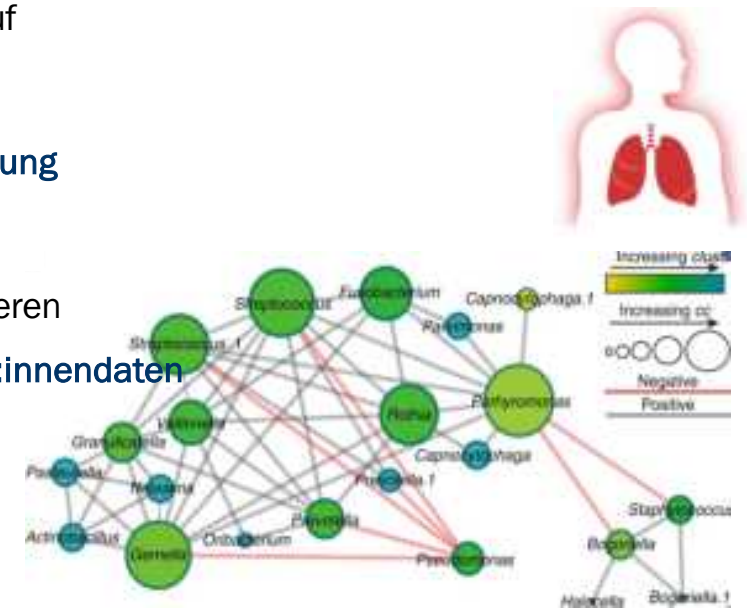
- Klinik und Vorarbeiten suggerieren **unterschiedliche Arten von Exazerbationen** (CF Pathogen vs. Anaerobia)
- Der **Erfolg antimikrobieller Therapien variiert** mit Patient:in und Krankheitsverlauf

Herausforderung

Die **individuelle Zusammensetzung** der Lungen-Mikrobiota erschwert **Mustererkennung**

Zielsetzungen

1. **Modellierung und Network Science** um individuelle Signatures/Biases zu reduzieren
2. **Identifikation von robusten Dysbiose/Exazerbations Typen** anhand von **Patient:innendaten**
3. Identifikation von Community Properties, die ABx **Therapie beeinflussen** können



Widder et al (2016) npj Biofilms Microbiomes 10.1038/s41522-016-0002-1

Studien Kohorte und Proben Einschluss



John J. LiPuma
Uni Michigan



From a longitudinal collection of 7789 sputum samples provided by 25 pwCF a comparable subset of 60 days intervals previous to acute treatment of PEx was selected (n=880, p=11, s=18).

Study cohort		
Subjects		11
Age; mean (sd)		35.3 (7.7)
Time series		18
	by subject; mean (sd)	1.6 (0.9)
Samples		880
	by subject; mean (sd)	80.0 (46.9)
	by time series; mean (sd)	48.9 (7.3)
by sex	female	541
	male	339
by age group	<31	203
	31-37	332
	38-52	345
by disease state	Baseline	669
	Exacerbation	211
by CFTR group	F508 ^{-/-}	559
	F508 ^{+/+} , 3849+10kbC>T ^{+/+}	51
	F508 ^{+/+} , N1303K ^{+/+}	126
	F508 ^{+/+} , n.a.	37
	S1251N ^{+/+} , R1066C ^{+/+}	107
by F508 zygosity	heterozygous	284
	homozygous	559

Verminderung der Personen-spezifischen Biases - Strategie

16S sequencing

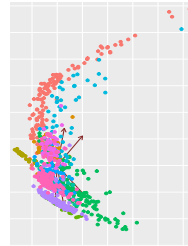


Metrics

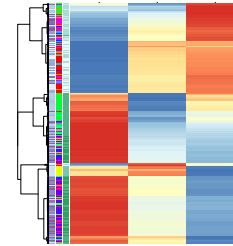
Ecology
Function
Community



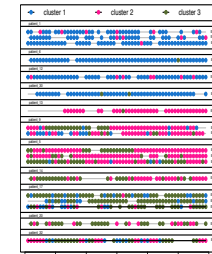
Ordination



Clustering



Patient grouping

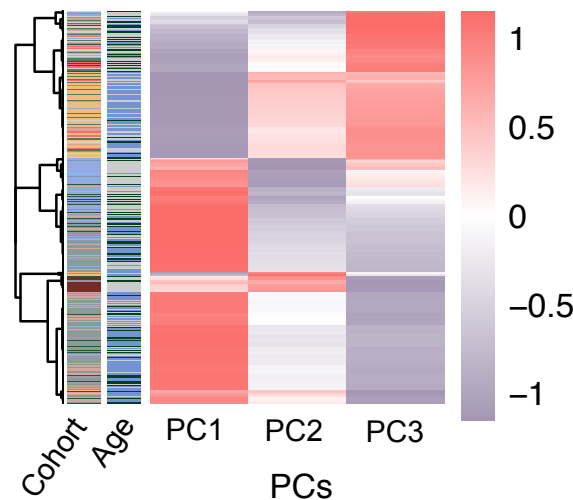


Klassifizierung von Dysbiosen durch Feature Engineering

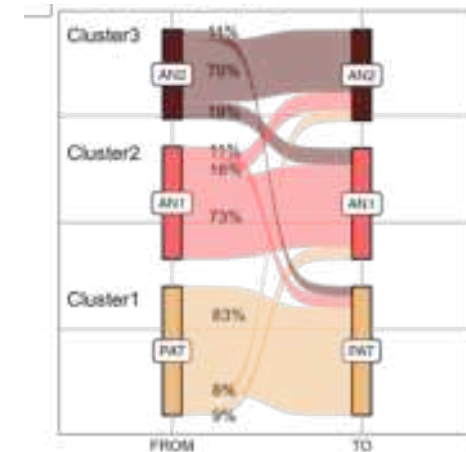
Dysbiose Beschreibung

- Pathogen Dominanz
- Pathogene/Anaerobia
- Ökologische Diversität
- Community Typen

Clusterbildung



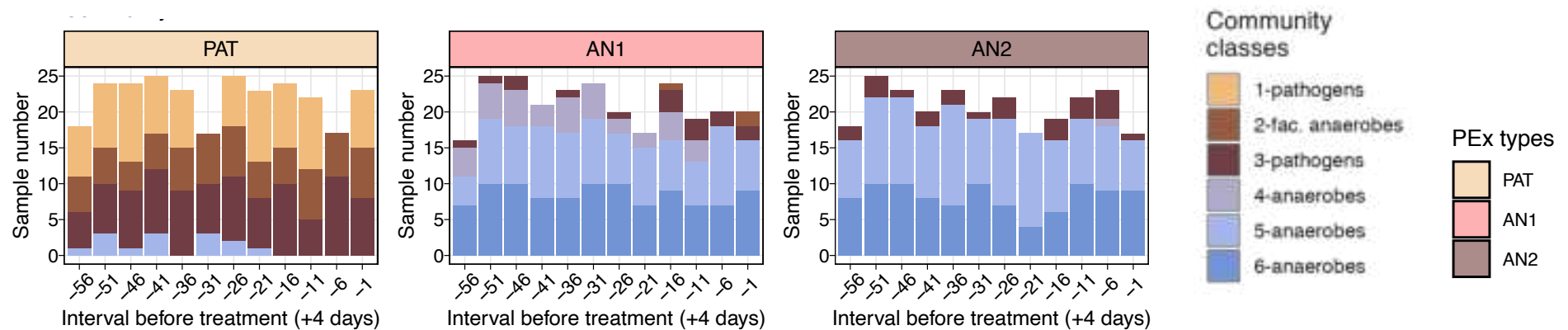
Cluster-Stabilität



Permanova on ASVs versus engineered community features followed by principal component analysis (patient=11, EC=18, n=789, 60 days before T); K-mer clustering performed on PCA (PCs1-3, patient=11, EC=18, n=789, 60 days before T), patient ID, EC, DMM are shown; Cluster number selection: χ^2 contingency testing; exacerbation cycle (EC)

Community Klassen in PEx Typen

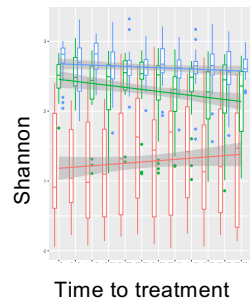
Dominante Leitkeime in PEx Clusters



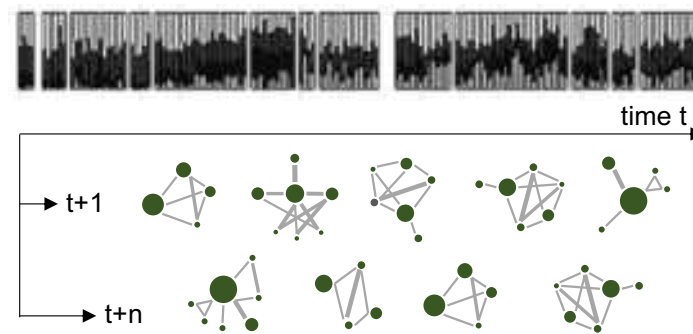
Dirichlet multinomial mixture models identifies 6 community states (patient=11, EC=18, n=789, 60 days before T). Component selection by Laplace minimization; Exhaustive patient correction (1 EC per patient per model, all EC combinations, 54 models); C1/CF: n=286, C2/F: n=254, C3/N: n= 249

PEX Typen Analyse – Strategie

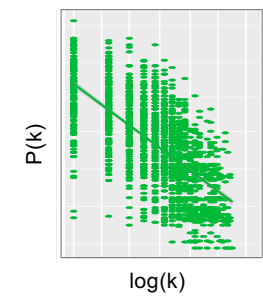
Zeitentwicklung



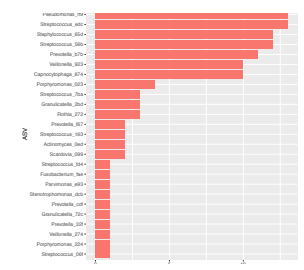
Infektions-Ökologie



Netzwerk Analysis



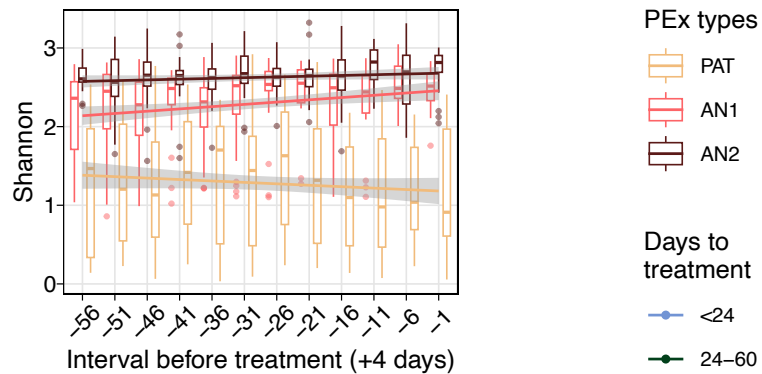
Wer macht was?



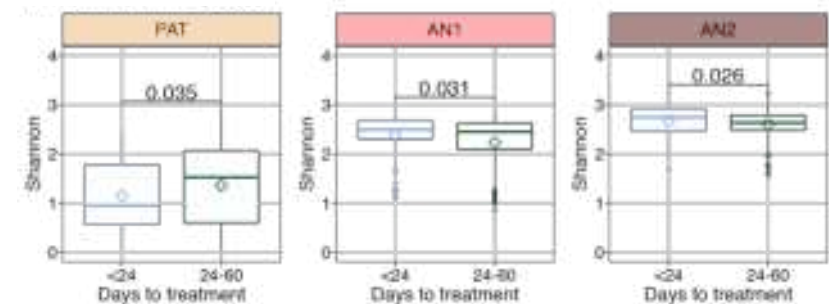
Pulmonary exacerbation (PEX)

Kontinuierliche Veränderung der Diversität Richtung PEx

Mikrobielle Diversität ab 60 Tage vor Akut-Therapie



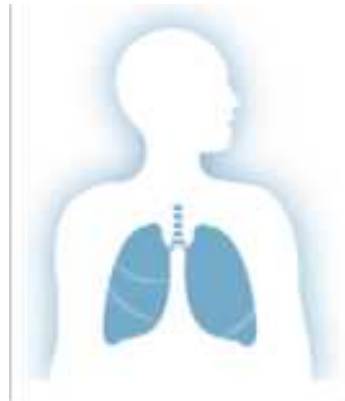
PEX Entwicklung dauert bis zu 24 Tage



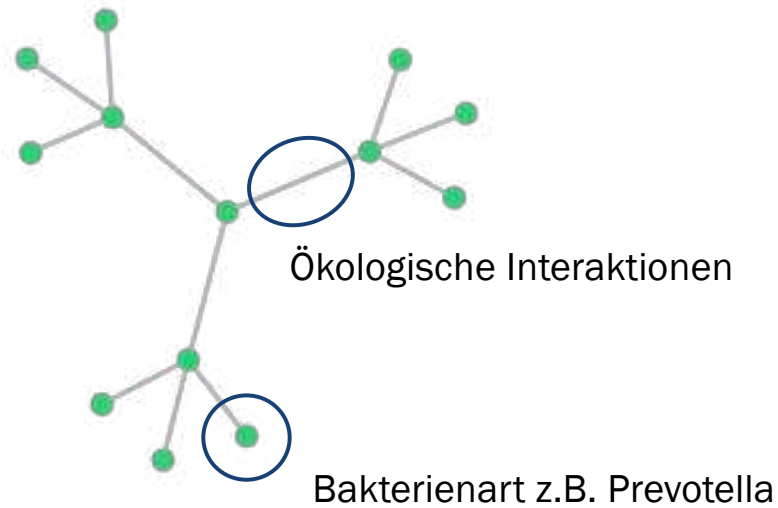
Ancova: Shannon | Chao1 differ in time cluster-wise $p < 0.05$ | 0.001; Wilcoxon: 2 time groups 0-23 | 24-60 days to treatment, Shannon | Chao1 by cluster $p < 0.05$ | 0.01 (AN2s n.s.); C1/CF: $n=286$, $g_1=110$, $g_2=176$, C2/F: $n=254$, $g_1=91$, $g_2=163$, C3/N: $n=249$, $g_1=91$, $g_2=158$

Mikrobiota Netzwerk Organisation (Co-occurrence)

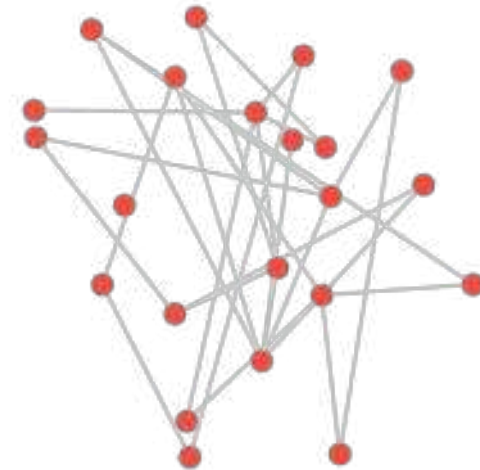
Mikrobiom Organisation in pulmonärer Dysbiose



Hierarchische Anordnung



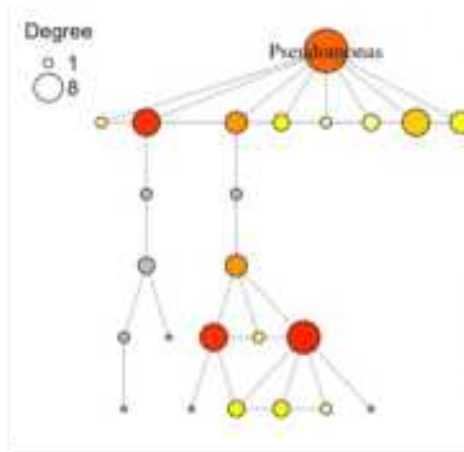
Zufällige Anordnung



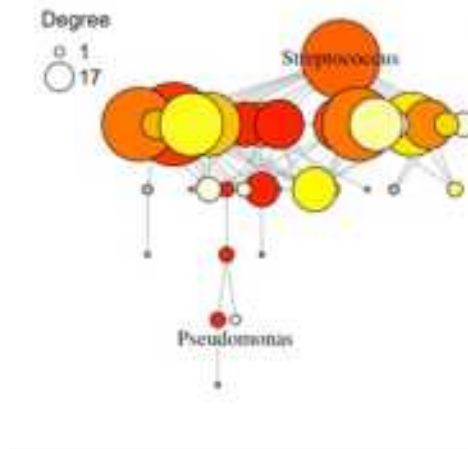
Hierarchical networks in Biology: Barabasi & Oltvai Nature Rev (2004) 10.1038/nrg1272

Dysbiose-spezifische Positionierung der CF Leitkeime

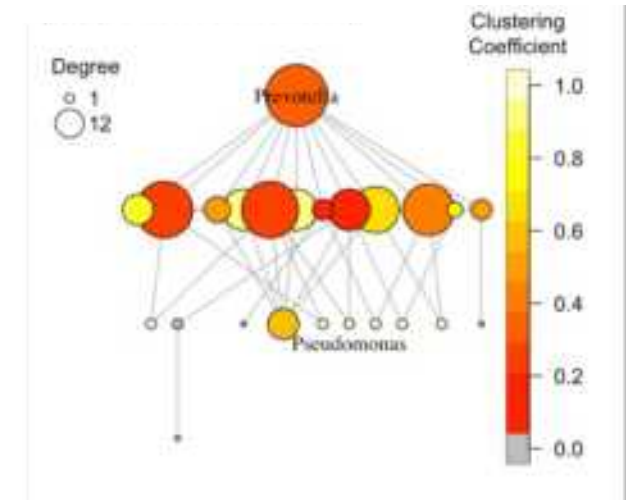
Exemplarisches PAT Netz



Exemplarisches AN1 Netz



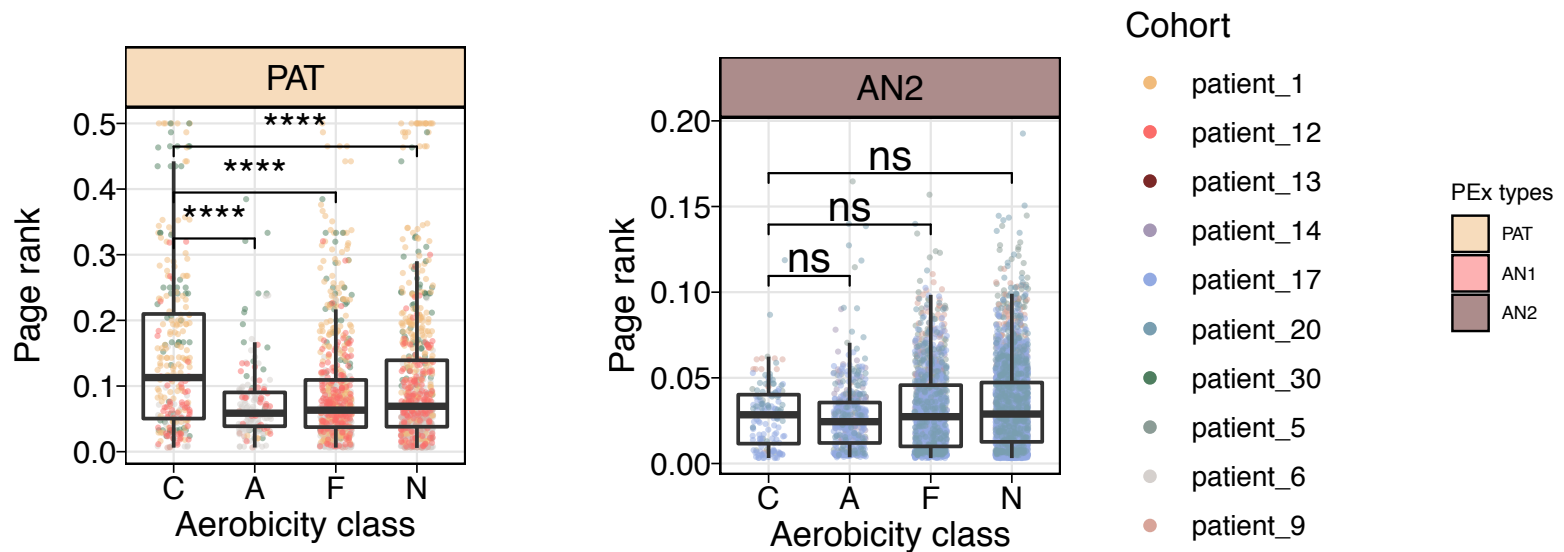
Exemplarisches AN2 Netz



Co-occurrence NWs: $n=20$, SparCC, $\rho > |0.2|$, $p < 0.001$, FDR, Hierarchical layout according to Sugiyama. Giant component - node degrees and clustering coefficients are shown.

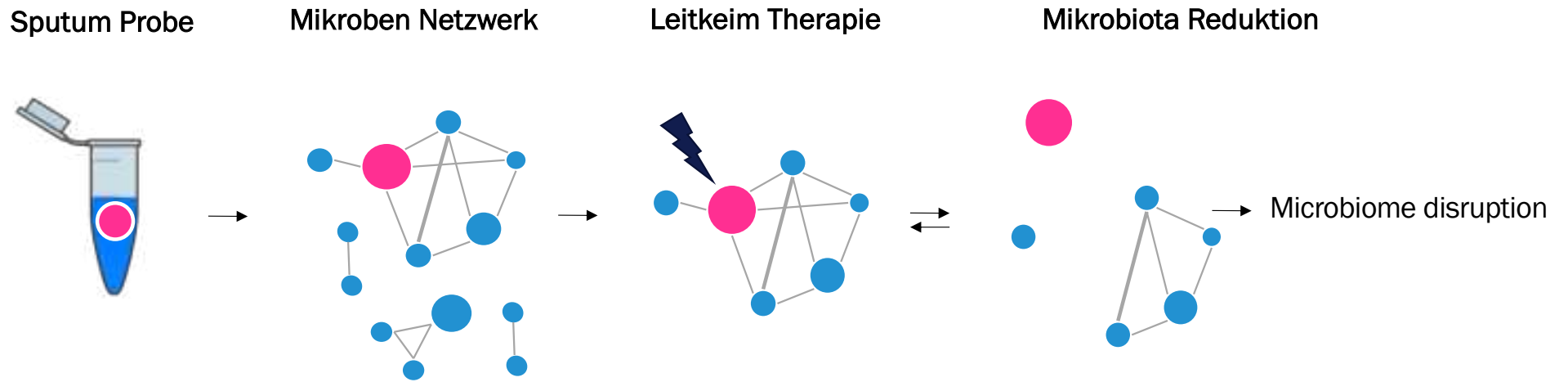
Dysbiose Organisation moduliert die Relevanz von CF Pathogenen

Wichtigkeit von Keimgruppen im Mikrobiom-Gefüge



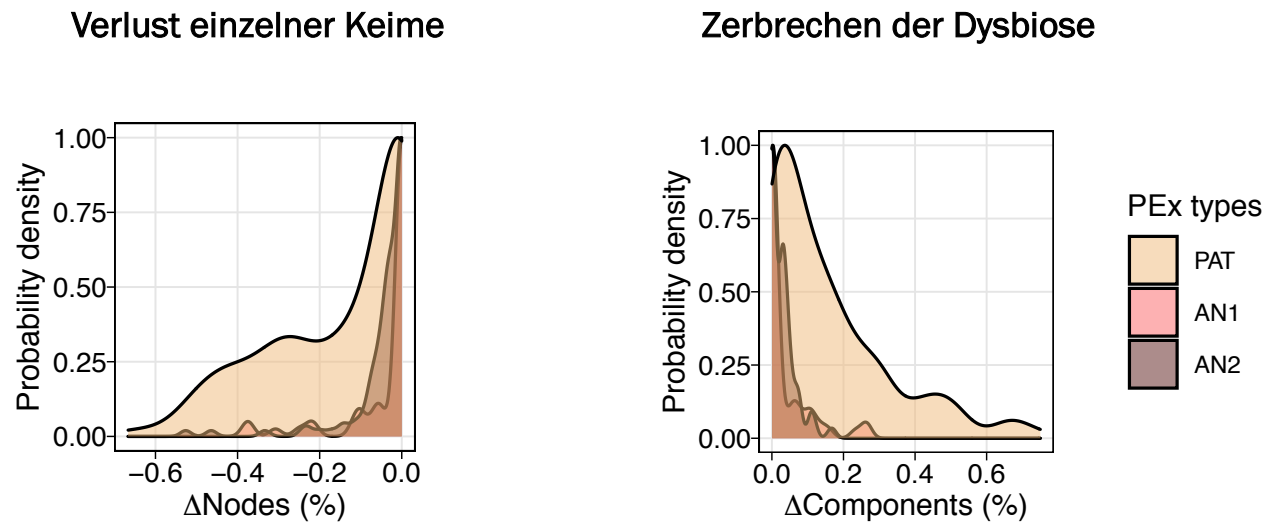
Sliding window co-occurrence NWs: $n=20$, $\text{offset}=1$, SparCC, $\rho > |0.2|$, $p < 0.001$, FDR, $n_{\text{PAT}} = 222$, $n_{\text{AN1}} = 192$, $n_{\text{AN2}} = 175$; NW association to exacerbation regime by sample majority; topological analysis on giant component (biggest sub-community); CF pathogens (C), anaerobes (N), aerobes (A), facultative anaerobes (F)

Simplifiziertes Modell zur Therapie des Leitkeims – Strategie



Je größer die Veränderung des Mikroben-Netzes, umso stärker die Reaktion auf die Therapie.

Modelvorhersage: Dysbiose Typus beeinflusst Behandlungsverlauf



Sliding window co-occurrence NWs: $n=20$, offset =1, SparCC, $\rho > |0.2|$, $p < 0.001$, FDR; NW inclusion: most abundant pathogen in samples residing in giant component (GC) $n_{CF}=152, n_F=53, n_N=108$; two-sided Kolmogorov-Smirnov test for equality of probability distributions.

Take home message

Daten-basierte Modelle sagen zwei unterschiedliche Dysbiosetypen vorher:

1. Pathogen-dominierte Dysbiose

- Hierarchische Organisation der mikrobielle Gemeinschaft, mit reduzierter Biodiversität und vereinfachter Community Struktur
- Pathogene wie *Pseudomonas aeruginosa* bestimmen die Krankheitsdynamik

2. Anaerobia-dominierte Dysbiose

- Flache, diverse Community mit stochastischer Dynamik, erhöhter Resilienz und Turnover
- Anaerobia (z.B. Prevotella, Streptococcus) bestimmen Dynamik; typische CF-Pathogene spielen untergeordnete Rolle

Exazerbationsentwicklung startet **3 Wochen** vor Akuttherapie

Medizinische Implikation

Modellvorhersage: Der **Dysbiose Typus** könnte ein **Schlüsselfaktor** für den **Verlauf einer ABx Therapie** sein.

Weitere Forschung ist nötig um Zusammenhang zwischen Dysbiose, Therapie und Lungenfunktion zu verstehen.

Limitationen

- Begrenzter Datensatz
- Modellvorhersagen letztlich korrelativ und nicht kausal

Danksagung

John LiPuma (Ann Arbor)
Lisa Carmody (Ann Arbor)
Lindsay Caverly (Ann Arbor)
Kris Opron (Ann Arbor)
Rob Quinn (Michigan State)
Forest Rohwer (SDSU)
Lenka Matejovicova (MUW)
Felix Grandner (FH Technikum)

Anna Dittrich (MHH)
Burkhard Tümmler (MHH)

Saskia Gruber (MUW)
Elisabeth Jodlbauer-Riegler (CF Hilfe OÖ)
Jutta Wimmer (CF Hilfe Wien, NÖ, N-Brgld)
Johannes Lösch (CF-Austria)
Sonja Strobl (CF-Austria)
Sonja Habith (CF-Austria)

FWF

Der Wissenschaftsfonds.



Wiener Wissenschafts-,
Forschungs- und Technologiefonds



National Institutes
of Health



<https://innere-med-1.meduniwien.ac.at/widderlab>