

# Klinische Forschergruppe 257: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Erlangen – CEDER

## Sprecher

Prof. Dr. med. Markus F. Neurath

## Leiter

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker

## Anschrift

Medizinische Klinik I – Gastroenterologie,  
Pneumologie und Endokrinologie  
Hartmannstraße 14  
91052 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8535886  
Fax: +49 9131 8535209  
christoph.becker@uk-erlangen.de  
www.medizin1.uk-erlangen.de/forschung/  
klinische-forschergruppe-kfo-257

## Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe (KFO) 257 „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Erlangen – CEDER“ wurde im Februar 2012 durch die DFG eingerichtet. Die Förderung endete nach der maximalen Laufzeit von 6 Jahren im Juli 2018. Im Fokus der Klinischen Forschergruppe stand die Entwicklung und die (prä-) klinische Analyse von neuen diagnostischen und therapeutischen Anwendungen in der Krankheitspathogenese von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die zwei Prototypen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen sind Colitis ulcerosa und Morbus Crohn. Beide Erkrankungen sind durch in Schüben auftretende Entzündungen des Darms und Erholungsphasen charakterisiert. Betroffene Patienten leiden häufig an abdominalen Schmerzen und Krämpfen, Diarrhö und Gewichtsverlust. Neben Ärzten, Biologen und Biotechnologen aus der Medizinischen Klinik 1 waren weiterhin Ärzte und Wissenschaftler aus der Medizinischen Klinik 3, der Experimentellen Medizin 2, der Chirurgischen sowie der Hautklinik und der Immunmodulatorischen Abteilung in das Forschungsvorhaben der KFO 257 involviert.

Ziel der KFO 257 war es, das Zusammenspiel zwischen Epithel- und Immunzellen im Darm besser zu verstehen und so neue, innovative und effiziente Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Außerdem wurden Konzepte zur Entstehung von CED erarbeitet und experimentell überprüft, um auf der Basis dieser Erkenntnisse neue diagnostische und therapeutische Verfahren für das klinische Management dieser Erkrankungen zu entwickeln. Der translationale Forschungsansatz erfolgt in einer engen Interaktion zwischen klinisch-wissenschaftlich tätigen CED-Spezialisten und experimentell ausgewiesenen Grundlagenwissenschaftlern am Standort Erlangen. Ge-

meinsam arbeiteten Ärzte und Forscher der KFO an drei Forschungsbereichen:

### A: Regulatorische Mechanismen mukosaler Immunzellen

- TP01: Mechanismen der Zytokin-vermittelten Immunpathogenese bei CED  
PI: Prof. Dr. C. Becker/ PD Dr. S. Wirtz (Medizinische Klinik 1)
- TP03: Funktionelle Analyse des Immunmodulators sCD83 bei Pathogenese und Therapie  
PI: Prof. Dr. A. Steinkasserer/PD Dr. M. Lechmann (Immunmodulatorische Abteilung)
- TP11: Die Bedeutung von Neutrophil Extracellular Traps in der Immunreaktion chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen  
PI: Prof. Dr. Dr. M. Hermann / Dr. M. Leppkes (Medizinische Klinik 3/ Medizinische Klinik 1)

### B: Regulatorische Mechanismen der Darmzellen

- TP05: Immunregulation der Angiogenese bei CED  
PI: Prof. Dr. M. Stürzl/Prof. Dr. M. Waldner (Chirurgische Klinik/Medizinische Klinik 1)
- TP10: Neuropeptide und TRP-Rezeptoren als Effektoren der Immunzellaktivierung bei CED  
PI: PD Dr. M. Engel (Medizinische Klinik 1)
- TP12: Funktionelle Charakterisierung von prenylierten Rho Proteinen in der Pathogenese der CED  
PI: PD Dr. I. Atreya (Medizinische Klinik 1)

### C: Therapie und Vorhersage der Therapieantwort

- TP07: Analyse des molekularen Wirkmechanismus von Cyclosporin A bei Colitis ulcerosa  
PI: PD Dr. B. Weigmann (Medizinische Klinik 1)
- TP08: Charakterisierung und Expansion von regulatorischen T Zellen zur Etablierung einer zellbasierten Therapie der CED  
PI: Prof. Dr. M.F. Neurath / Dr. C. Bosch-Voskens (Medizinische Klinik 1/Hautklinik)
- TP13: Molekulare Laserendoskopie  
PI: Prof. Dr. R. Atreya (Medizinische Klinik 1)
- TPZ: Ergänzungsprojekt zur Koordination des wissenschaftlichen Programms der KFO  
PI: Prof. Dr. C. Becker (Medizinische Klinik 1)

## Forschung

Ein großes Problem bei der Behandlung von CED Patienten ist, dass Patienten nicht auf die medikamentöse Behandlung reagieren. Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. Die KFO 257 konnte während der Förderungsperiode viele wissenschaftliche Erfolge erzielen. Das Projekt TP13 fokussierte sich auf eine verbesserte Vorhersagbarkeit der Therapieantwort. Unter Verwendung eines fluoreszierenden TNF $\alpha$ -Antikörpers konnte gezeigt werden, dass Patienten mit

einer hohen Dichte an TNF $\alpha$  exprimierenden Zellen besser auf eine anti-TNF $\alpha$ -Therapie reagieren als Patienten mit einer geringeren Dichte an TNF $\alpha$  exprimierenden Zellen. Im Teilprojekt TP08 wurde erfolgreich ein GMP konformes Protokoll zur Expansion von humanen T regulatorischen Zellen etabliert. In einem nächsten Schritt wurde ein Studienprotokoll zur Behandlung von Patienten mit regulatorischen T-Zellen entwickelt und beim Paul Ehrlich Institut eingereicht. Eine klinische Phase I Studie wird nach Genehmigung dieses Verfahrens starten. Weiterhin war die KFO 257 ebenfalls sehr erfolgreich im Bereich der Grundlagenforschung. So konnte im TP12 eine posttranslationale Aktivierung eines Enzyms beobachtet werden, wodurch die epitheliale Integrität und die Homöostase beeinflusst wird. Im TP01 konnte eine erwartete Funktion des Zytokins IL-33 entschlüsselt werden, welches in der Lage ist, die antimikrobielle Abwehr zu fördern. Der Einfluss des Zytokins IFN $\gamma$  wurde im TP05 analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass IFN $\gamma$  in CED Patienten deutlich erhöht ist und dass IFN $\gamma$  eine direkte Wirkung von Endothelzellen in CED Patienten hat. Das TP07 beschäftigte sich mit der zugrundeliegenden Signalkaskade von Cyclosporin A, welches bereits zur Behandlung bei CED Patient eingesetzt wird. Es konnte gezeigt werden, dass Cyclosporin A entzündungsfördernde Zytokine und die Überlebensrate von T Lymphozyten in Colitis ulcerosa Patienten beeinflusst.

Die KFO 257 integrierte mehrere nationale und internationale Doktoranden in die unterschiedlichen Forschungsprojekte. Weiterhin wurde die wissenschaftliche Karriere von Ärzten gefördert. Insgesamt wurden fünf Teilprojekte von jungen Ärztinnen und Ärzten betreut und geleitet.

## Lehre

Seminare zum Thema CED:

- Immunpathogenese und Therapie bei Darmentzündungen
- molekulare innere Medizin
- molekulare Mechanismen der Tumorentwicklung im Darm
- Physiologie und Pathophysiologie des Darms
- Seminar Innere, Pathophysiologie der CED
- wissenschaftliches Arbeiten in der Medizin: Einblicke in die aktuelle klinisch-immunologische Forschung und Vermittlung von methodischen Grundkenntnissen

Literaturseminar „Aktuelle Studien zum Thema CED“ (Forschungsveröffentlichungen zum Thema CED)

Ergebnisseminar: Besprechung der KFO 257-Forschungsergebnisse