

Sonderforschungsbereich 1181: Schaltstellen zur Auflösung von Entzündung

Sprecher

Prof. Dr. med. Georg Schett

Anschrift

Medizinische Klinik 3 – Immunologie und Rheumatologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539109
Fax: +49 9131 8534770
georg.schett@uk-erlangen.de
www.sfb1181.forschung.fau.de

Aufgaben und Struktur

Der SFB 1181 wurde zum 1.7.2015 von der DFG erstmalig eingerichtet, um molekulare Entzündungsmechanismen, die zur Auflösung bzw. Resolution von Entzündung führen, besser zu verstehen. Mit mehr als 13 Millionen Euro fördert die DFG den SFB 1181 bis Mitte 2019. Ziel der 19 präklinischen Teilprojekten, einem zentralen Bildungsprojekt und einem Nachwuchstrainingsprogramm ist es, die Gründe für das Scheitern des Entzündungsstopps bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis, Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa und Asthma, zu erforschen. Dabei wird eine schnelle Translation in die Klinik angestrebt, um therapeutische Strategien zu entwickeln, die das Ende von Entzündungen beschleunigen und somit die Immun- und Gewebemöiostase wiederherstellen. Der SFB fokussiert sich hierbei auf drei zentrale Aspekte des Resolutionsprozesses:

- den Wechsel von einem pro- zu einem anti-inflammatorischen Zytokinprofil,
- die Blockade der pro-inflammatorischen Lymphozyten Aktivierung und
- die Gewebeanwort durch Zelltod und Gewebereparaturmechanismen.

Forschung

Die Initiierung, aber auch Kontrolle der Entzündungsreaktion ist eine zentrale Aufgabe des Immunsystems. Jedoch sind Fehlregulationen innerhalb des komplexen zellulären Zusammenspiels meist Auslöser für die Entstehung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Es ist davon auszugehen, dass unterschiedliche, miteinander verbundene molekulare Schaltstellen für die Regulierung von Entzündungen verantwortlich sind. So wird die Anfangsphase von neutrophilen Granulozyten dominiert, die spätere Auflösungsphase hingegen ist durch Makrophagen und eosinophile Granulozyten gekennzeichnet. Es konnten bereits einige molekulare Vorgänge aufgedeckt werden, in denen der Wechsel von pro- zu anti-inflammatorischen Zytokinen entscheidend für die Chronifizierung oder Auflösung der Entzündung zu sein scheint. Die Teams um Prof. Dr. G. Schett und Prof. Dr. A. Bozec beobachteten in Kooperation mit der Gruppe von PD Dr. S.

Wirtz, wie fettreiche Diät zu spezifischen Veränderungen der Zusammensetzung der Darmbakterien führt. Sie konnten zeigen, dass die Veränderungen der Darmflora das metabolische Schaltmolekül PPAR- γ aktivieren. Dabei kann es zu einer krankhaften Vermehrung von Fettgewebe im Knochenmark kommen, wodurch die Knochenmark- und Stammzellnischen verdrängt werden. Aus gastroenterologischen Studien ist bekannt, dass eine bestimmte Wurminfektion unterschiedliche Abwehrzellen aktiviert. Prof. Dr. A. Bozec und Prof. Dr. D. Vöhringer wiesen nach, dass die spezielle Infektion zu einer vermehrten Ansammlung von Th2-Zellen und eosinophilen Granulozyten in der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis führt.

Häufig geht dem Ausbruch einer chronisch-entzündlichen Erkrankung, wie der rheumatoiden Arthritis, eine Blockade der pro-inflammatorischen Lymphozyten-Aktivierung voraus. Inwieweit diese Abfolge von pathologischen Ereignissen bei Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa vorhanden ist, ist bisher unklar. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind abgegrenzte Krankheitsbilder von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die sich zum Beispiel durch ein charakteristisches Zytokinmuster kennzeichnen lassen. Die Gruppe um Prof. Dr. M. Neurath und Dr. B. Weigmann konnte die Regulation des Transkriptionsfaktors GATA-3 durch den Einsatz von spezifisch blockierenden Deoxyribozymen (DNAzymen) als Basis für ein neues wirksames Therapiekonzept bei Colitis ulcerosa analysieren. Warum bei CED Erkrankungen eine inadäquate Immunantwort vorliegt, erforscht die Gruppe um Prof. Dr. A. Steinkasserer. Murine Arthritismodelle lassen annehmen, dass das lösliche sCD83 Molekül zu einer Abschwächung bzw. Hemmung der Entzündungsprozesse führt. Dabei konzentriert sich die Gruppe auf die immunmodulierenden Moleküle Indoleamin 2,3-Dioxygenase (IDO) und den transformierenden Wachstumsfaktor TGF- β und ihre Funktion in der Resolution von Entzündung.

Es ist davon auszugehen, dass im Verlauf der Entzündungsreaktion der Gewebumbau durch Zelltod und die zu dem Zeitpunkt erfolgten Gewebereparaturmechanismen eine ebenfalls wesentliche Schaltstelle darstellen. Grundsätzlich ist die Bildung von neuem Gewebe ein lebenswichtiger Vorgang im Körper. Bei fibrotischen Erkrankungen wird jedoch die Bildung von Bindegewebe aufgrund von Funktionsstörungen nicht abgeschaltet. Das Team um Prof. Dr. J. Distler entdeckte einen molekularen Mechanismus, der für die andauernde Aktivierung von Erneuerungsprozessen bei fibrotischen Erkrankungen verantwortlich ist. Sie wiesen nach, dass der Rezeptor Nr4a1 pharmakologisch reaktiviert werden kann. Hierdurch wird der Wachstumsfaktor TGF- β gehemmt und die überschießende Aktivierung von Bindegewebszellen unterbunden. Damit kann der übermäßigen Produktion beziehungsweise

dem gestörten Abbau der extrazellulären Matrix bei fibrotischen Erkrankungen entgegen gewirkt werden. Die Bildung von extrazellulärer Matrix ist eine spezielle Eigenschaft von neutrophilen Granulozyten, sogenannten neutrophilen Extrazellulären Netzen (NET). Die Arbeitsgruppen um Prof. Dr. Dr. M. Herrmann und Dr. M. Hoffmann brachten den Nachweis, dass bei einem akuten Gichtanfall inerte unpolare Nanopartikel - wie Nanodiamanten oder Gichtkristalle - größenabhängig NETose auslösen. Hierdurch werden die Nanopartikel nicht nur immobilisiert, sondern es wird auch die Resolution der ursprünglichen Entzündungsantwort erreicht. Eine bisher unerkannte Form des regulierten nekrotischen Zelltods konnte das Team von Prof. Dr. C. Becker in der Leber beschreiben. Sie erbrachten überzeugende Beweise, dass die zytotoxische Aktivität des entzündungsfördernden Zytokin IFN- γ eng mit der Induktion der MLLKL Expression verbunden ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass dieses Protein die regulierte Nekrose unabhängig vom Rezeptor RIPK3 ausführt. In allen Entzündungsphasen spielen Zytokine eine entscheidende Rolle: die Teams von PD Dr. C. Neufert und Prof. Dr. R. Atreya wiesen nach, dass IL-26R Ligand in der Kolonschleimhaut bei Patienten mit Darmentzündungen hoch reguliert ist und verschiedene Expressionsmuster zeigt. Ihre Studie hat ergeben, dass der IL-36R Signalweg nach einer intestinalen Schädigung aktiviert ist, IEC und Fibroblasten stimuliert und eine mukosale Heilung vorantreibt, wodurch eine effiziente Auflösung der akuten Darmentzündung initiiert wird.

Die bisherigen Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass Fehlfunktionen ausschlaggebend für das Scheitern der Auflösung von Entzündung sind. Die hier genannten Erkenntnisse bilden nur einen Ausschnitt aus den bereits über 30 im Rahmen des SFB 1181 publizierten Ergebnissen.

Lehre

Die am SFB 1181 beteiligten Forschergruppen betreuen sowohl Grundlagen- als auch klinisch-orientierte, medizinische und biologische Dissertationen. Weiter sind die Leiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studierenden verschiedener Fachrichtungen (Medizin/Molekulare Medizin) beteiligt. Dem SFB 1181 ist das das integrierte Graduiertenkolleg (IRTG 1181; s. eigener Bericht) angeschlossen.

