

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 Bildgebungsprojekt und einem Nachwuchstrainingsprogramm ist es, die Gründe für das Scheitern des Entzündungstopps bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (RA), 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 Sektionen des Resolutionsprozesses: A) den Wechsel von einem pro- zu einem anti-inflammatorischen Zytokinprofil B) die Blockade der pro-inflammatorischen Lymphozyten Aktivierung und C) die Gewebeantwort durch Zelltod und Gewebereparaturmechanismen.

Forschung

In der ersten Förderperiode des SFB 1181 konnten wir mehrere neue molekulare und zelluläre Wege definieren, die Entzündungen entgegenwirken und die Auflösung krankheitsspezifisch steuern. Basierend auf den Ergebnissen war es uns möglich, eine molekulare und zelluläre Karte der Auflösung von Entzündungen zu entwerfen. Darüber hinaus konnten wir neue Signalwege der Auflösung mit krankheits- oder organspezifischen Aktivitäten definieren: z. B. die Rolle von IL-9 als Faktor der Auflösung von Gelenkentzündungen und IL-27 in der Lunge sowie Typ-3-Interferone (IL-28) als Faktor, der die Chronifizierung von Entzündungen im Darm fördert. In allen drei inhaltlichen Bereichen des SFB wurden bahnbrechende Entdeckungen gemacht: Eine wesentliche Entdeckung in der Sektion A („angeborene Immunmechanismen“) war die Identifizierung von IL-9 als Hauptkontrollzytokin bei der Resolution von Arthritis in experimentellen und humanen Untersuchungen. Darüber hi-

naus haben wir bei Arthritis auch pro-resolvierende Funktionen der TH2-Zytokine IL-4/IL-13 und IL-5 entdeckt, die ansonsten an der Pathogenese von Asthma beteiligt sind. Unsere Beobachtungen deuten eindeutig darauf hin, dass die TH2-eosinophile Achse immunregulatorische Effekte bei Arthritis ausübt. In Übereinstimmung mit diesem Konzept hat sich gezeigt, dass eine Helminthen-Infektion die Autoimmunität hemmt, und Typ-2 angeborene lymphatische Zellen besitzen pro-resolvierende und krankheitskontrollierende Eigenschaften.

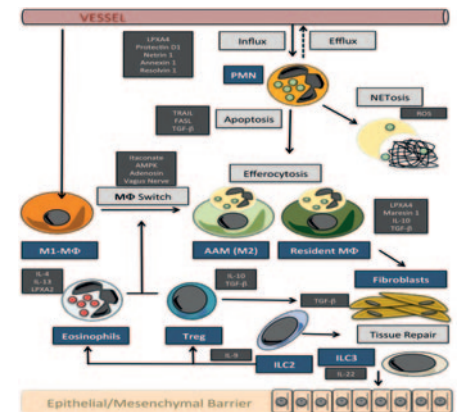
Im Bereich B („Lymphozytenaktivierung und -funktion“) wurden zwei T-Zell-bezogene Faktoren identifiziert, die die Resistenz gegen die Auflösung der Entzündung bei Kolitis steuern: Die IL-23 und die IL-7-Rezeptorexpression. Darüber hinaus wurde erkannt, dass die zytokinvermittelte Regulation der Glykosylierung von Antikörpern und die selektive Bindung von Fc-Rezeptoren Mechanismen sind, die eine chronische Entzündung und nicht eine Auflösung ermöglichen. Schließlich wurden die zytokinbasierten Mechanismen, die die entzündungs- oder auflösungsfördernden Eigenschaften von Antikörpern regulieren, in der ersten Förderperiode sorgfältig analysiert, was zur Entdeckung führte, dass IL-23 ein Schlüsselsignal ist, das die Pathogenität und Chronizität von Antikörpern fördert.

In der Sektion C („Zelltod und Gewebereaktion“) wurden neue Erkenntnisse über den neutrophilen Tod und die extrazellulären Traps neutrophiler Granulozyten (NETs) bei abbaubaren Zytokinen und damit abgeschwächten entzündlichen Reaktionen gewonnen. Während NETs bei der Begrenzung von Entzündungsreaktionen wirksam sind, kann die aggregierte NET-Bildung auch zu einer schädlichen Verstopfung endoluminaler Strukturen führen. Mehrere neue Erkenntnisse aus der ersten Förderperiode beziehen sich auf Faktoren, wie IL-28, IL-33, IL-36 sowie das intrazelluläre Enzym Caspase-8, der intestinalen epithelialen Homöostase, die die Auflösung der Entzündung steuern. Darüber hinaus haben aktuelle Erkenntnisse aus dem SFB 1181-Konsortium eine homöostatische Makrophagen-membranartige Oberflächenstruktur in den Gelenken definiert, die einige der molekularen Eigenschaften von Epithelzellen, d.h. die Expression von engen Verbindungen, teilen. Solche Strukturen steuern entzündliche Reaktionen in den Gelenken, indem sie eine Immunbarrierefunktion bereitstellen. Im Hinblick auf residente Gewebereaktionen in Verbindung mit Entzündungen wurde festgestellt, dass der Transkriptionsfaktor PU.1 als Hauptkontrollschalter der residenten Gewebeativierung dient. Darüber hinaus fungieren vorgeschaltete Funktionen von PU.1, SHP2 und STAT3 als wichtige Kontrollpunkte für Gewebefibrosen. Daten des Konsortiums zeigten zudem, dass die IL-36-Signalisierung mit der Gewebefibrogenese im Darm verbunden ist. Schließlich erwies sich Arginase 1 (die als Marker für pro-resolvierende M2-Makrophagen gilt) als entbehrlich oder sogar schädlich für die Gewebereparatur bei Kolitis.

Zusätzlich zu diesen wesentlichen mechanistischen Erkenntnissen bei der Auflösung von Entzündungen entstanden innerhalb des SFB 1181 mehrere wichtige technische Innovationen im Bereich der präklinischen und klinischen nicht-invasiven Bildgebung. Darüber hinaus wurden technische Fortschritte in der dreidimensionalen molekularen Bildgebung von Organen nach dem „Clearing“ erzielt und für die Lichtscheibenmikroskopie zugänglich gemacht. Die Ergebnisse der ersten Förderperiode zeigen, dass Defekte an den beschriebenen Kontrollpunkten entscheidend für das Scheitern der Entzündungslösung sind. Diese Ergebnisse sind nur ein kleiner Auszug aus mehr als 200 Veröffentlichungen seit der Einrichtung des SFB 1181.

Lehre

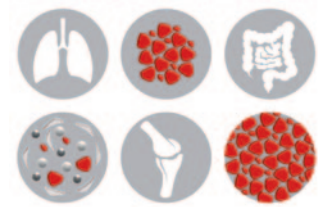
Die beteiligten Forschergruppen betreuen sowohl Grundlagen- als auch klinisch orientierte, medizinische und biologische Dissertationen. Weiter sind die Leiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studierenden verschiedener Fachrichtungen (Medizin / Molekulare Medizin) beteiligt. Dem SFB 1181 ist das integrierte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



Karte der Auflösung von Entzündung mit Schlüsselmechanismen (hellgraue Quadrate), Zellen (blaue Quadrate) und Molekülen (dunkelgraue Quadrate)

AAM, alternativ aktivierter Makrophagen; ILC, angeborene lymphatische Zellen; IL, Interleukin; LPX, Lipoxin; MΦ, Makrophagen; PMN, polymorphonukleare Neutrophile; TGF, transformierender Wachstumsfaktor; FASL, TRAIL, tumornekrosefaktorbezogene Apoptose induzierender Ligand; FASL, Fas-Ligand; ROS, reaktive Sauerstoffspezies

CRC 1181



Checkpoints for Resolution of Inflammation