

# TRR 241: Immun-Epitheliale Signalwege bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

## Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker

## Anschrift

Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie,  
Pneumologie und Endokrinologie  
Hartmannstraße 14  
91052 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8535886  
Fax: +49 9131 8535209  
christoph.becker@uk-erlangen.de  
www.transregio241.de

## Aufgaben und Struktur

Im Juli 2018 startete der neue SFB/Transregio 241 (TRR 241) zwischen dem UK Erlangen und der Charité Berlin. In Kooperation mit dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin, der Medizinischen Universität Innsbruck und dem Universitätsklinikum Kiel forschen Mediziner, Immunologen und Biotechnologen daran, das Zusammenspiel von Epithel- und Immunzellen im Darm besser zu verstehen. Ein verbessertes Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) soll dazu beitragen, neue und effiziente Therapieansätze zu entwickeln. Langfristiges Ziel des TRR 241 ist es Medikamente zu entwickeln, die die Ursache von CED bekämpfen, ohne die wichtigen Funktionen des Immunsystems und dessen Zellen zu unterdrücken. Weiterhin wird nach diagnostischen Verfahren gesucht, mit denen die Wirksamkeit der Therapie vorhergesagt werden kann – ein besonders wichtiges Ziel, das sowohl zu einer schnellen Linderung der Symptome führt als auch die Therapiekosten senkt.

## Forschung

Insgesamt umfasst der TRR 241 22 Teilprojekte (TP), 14 davon unter Erlanger Leitung. Aus Erlangen sind die Medizinischen Kliniken 1 und 3, die Chirurgische Klinik, die Hautklinik sowie das Institut für Medizinische Biotechnologie beteiligt. Die Erlanger TP werden hier vorgestellt.

- Interferone gestalten die Anpassung des intestinalen Epithels an Entzündungen, indem sie Entscheidungen über Proliferation und Zelltod regulieren. Die zentrale Fragestellung in diesem TP lautet, ob und durch welche Signalwege Interferon-vermittelte Nekrose zur Entstehung von intestinalen Entzündungen beiträgt, um so neue Therapien für CED-Patienten zu entwickeln.
- Wichtige Mediatoren prototypischer Typ 2-Immunantworten, wie IL-33, sind bei Patienten mit CED stark hochreguliert. Wie die Typ 2-Immunität die CED Pathogenese begünstigt oder was sie alternativ zur Gewebereparatur beiträgt, wird jedoch noch immer unzurei-

chend verstanden. In diesem TP soll umfassend untersucht werden, wie über das Zytokin IL-33 die wechselseitigen Interaktionen zwischen Immun- und Epithelzellen und dem intestinalen Stroma reguliert werden.

- IFN- $\gamma$  ist ein wichtiger Pathogenesefaktor bei CED mit signifikanter Wirkung auf Blutgefäße. In diesem TP sollen die molekularen Mechanismen aufgeklärt werden, über die eine IFN- $\gamma$ -vermittelte Aktivierung der Gefäßendothelzellen, die vasculäre Barrierefunktion und die Interaktion von Immun- und Epithelzellen im Rahmen der CED-Pathogenese beeinträchtigt.
- In diesem TP soll die Regulation von Protein-Prenylierung in intestinalen Epithelzellen (IEC) und ihr Einfluss auf die Pathogenese der CED besser verstanden werden. Mit Hilfe der geplanten Experimente soll die Hypothese überprüft werden, dass unter entzündlichen Bedingungen Darmepithel-intrinsische Mechanismen, aber auch extrinsische Regulatoren Einfluss auf die Prenylierung im intestinalen Epithel nehmen.
- Induzierte intra-epitheliale Lymphozyten (iIELs) sind in der IEC-Schicht zahlreich nachweisbar. Sowohl Differenzierungsvorgänge als auch die Funktionalität von iIELs sind bei Gesunden und bei Patienten mit CED nur unvollständig bekannt. Vordaten dieses TP zeigen, dass das Fehlen konventioneller dendritischer Zellen (cDC1) die Zusammensetzung des iIEL-Pools moduliert. Unter Nutzung von cDC1-Defektmodellen sollen die molekularen Mechanismen und funktionellen Konsequenzen der iIEL-IEC-Kommunikation im Normzustand und bei intestinaler Entzündung untersucht werden.
- Sogenannte neutrophil extracellular traps (NETs) fungieren als Auslöser plasmatischer Gerinnungsprozesse und bilden Notfallbarrieren auf mukosalen Wunden mit anti-mikrobiellen, jedoch auch zytotoxischen Eigenschaften aus. Die Gruppe konnte zeigen, dass NETs die mukosale Heilung fördern. Wundassoziierte Epithelien schützen sich vor NET-gebundenen zytotoxischen Mediatoren. In diesem TP sollen die protektiven Mechanismen dieser spezialisierten Epithelzellen zu untersuchen und Therapiekonzepte entwickelt werden.
- Die Freisetzung von Neuropeptiden wird von transient receptor potential (TRP) Ionenkanälen kontrolliert. Eigene Vorarbeiten dieses TP zeigen eine bisher unbekannt funktionelle Rolle von extra-neuronalen TRP Rezeptoren auf Immun- und Epithelzellen des Darms und implizieren komplexe Mechanismen neuroimmun-epithelialer Kommunikation. Ziel ist es genauer zu verstehen, wie das enterische Nervensystem durch Freisetzung von Neuropeptiden die intestinale Homöostase reguliert und welche komplexen Mechanismen eine TRP Rezeptorstimulation auf Neuronen, Immunzellen und Epithelzellen des Darms anstößt.

- Fortgeschrittene farbstofffreie optische Technologien, wie z. B. Multiphotonenmikroskopie und Raman-Spektroskopie, besitzen ein hohes Potential zur Diagnostik und Charakterisierung mukosaler Entzündungen *in vivo*. In diesem TP sollen mit Hilfe dieser Verfahren die optischen Eigenschaften der Epithelbarriere sowie Folgen einer Störung der Epithelbarriere in präklinischen Colitis-Modellen untersucht werden.
- In diesem TP werden bei colitis ulcerosa (CU)-Patienten therapeutische Antikörper, welche gegen spezifische Zytokin- oder Integrin-vermittelte Signalprozesse im Darm gerichtet sind, zur endoskopischen molekularen Bildgebung eingesetzt. Die molekulare Bildgebung wird dabei als prädiagnostischer Biomarker für das klinische Ansprechen auf die biologischen Therapien evaluiert und soll zukünftig eine individualisierte Therapie ermöglichen.
- In einer klinischen Phase-III-Studie wird in diesem TP die tDCS-Schmerztherapie (transcranial direct current stimulation) auf analgetische Effekte bei CED-Patienten mit chronischen Schmerzen getestet. fMRT-Untersuchungen sollen Veränderungen im Zentralnervensystem von CED-Patienten aufzeigen.
- Der adoptive Transfer von regulatorischen T-Zellen (Treg) wurde in präklinischen Modellen bereits erfolgreich für die Hemmung von Colitis *in vivo* angewendet. Ausschlaggebend hierbei ist die Möglichkeit der Treg nach einem Transfer in den Darm zu migrieren, um dort proinflammatorische T-Zellen hemmen zu können. In diesem TP sollen Treg in einer Phase II Studie bei CU-Patienten hinsichtlich therapeutischer Effekte und *in vivo* Homing-Eigenschaften geprüft werden.
- Im Rahmen des IBDome-TP wird eine Web-basierte Datenbank entwickelt, die Omics-Daten von CED-Patienten mit klinischen Daten integriert.
- Die Forschungsbereiche werden durch ein Z-Projekt ergänzt. Dieser Bereich umfasst administrative und kooperative Aufgaben sowie eine Datenplattform zur Analysierung von erhobenen Daten.

## Lehre

In der ersten Förderungsperiode werden über den TRR 241 mehrere Promotionsstudenten sowie medizinische Doktoranden finanziert. Alle Promovierenden werden in das integrierte GK des TRR 241 als auch in Life@FAU (s. eigene Berichte) eingegliedert.



**TRR 241**  
IEC in IBD