

# Medizinische Klinik 1 – Gastroenterologie, Pneumologie und Endokrinologie

## Lehrstuhl für Innere Medizin I

### Adresse

Ulmenweg 18  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8535000  
Fax: +49 9131 8535209  
www.medizin1.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Markus F. Neurath

### Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker  
Tel.: +49 9131 8535886  
Fax: +49 9131 8535959  
christoph.becker@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- kolorektales Karzinom
- experimentelle Hepatologie
- Dynamik des epithelialen Zytoskeletts im Darm
- experimentelle Therapieforschung
- klinische und experimentelle Pneumologie
- molekulare Gastroenterologie
- molekulare Hepatologie und GI-Onkologie
- patientenorientierte Forschung und innovative Therapiestrategien bei CED
- Zellwanderung und T-Zellen bei CED
- Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED und Karzinom
- Klinische und Experimentelle Ernährungs- und Sportmedizin – Hector-Center

### Struktur der Klinik

Professuren: 10  
Beschäftigte: 478  
• Ärzte: 69  
• Wissenschaftler: 23  
(davon drittmittelfinanziert: 14)  
• Promovierende: 61

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Gastroenterologie
- Pneumologie
- Endokrinologie und Diabetologie
- Hepatologie
- Ernährungsmedizin
- Intensivmedizin
- Notfallaufnahme

### Forschung

Der Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Klinik 1 konzentriert sich auf die Untersuchung der Physiologie und Pathophysiologie des Darms, der Leber und der Lunge. Es wird insbesondere untersucht, wie Zellen und deren Funktionen zur Entstehung von Krankheiten wie Entzündung und Krebs beitragen und welche molekularen Zielstrukturen sich für therapeutische Eingriffe eignen könnten. Neben etablierten immunologischen, molekularbiologischen und zellbiologischen Techniken werden innovative und interdisziplinäre Nachweisverfahren entwickelt.

### Kolorektales Karzinom

PI: PD Dr. Dr. C. Neufert, Prof. Dr. M. Waldner

Unser wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung der Pathogenese von Darmentzündungen und Darmtumoren. Wir untersuchen dabei molekulare Mechanismen, die zur Entstehung dieser Erkrankungen beitragen. Im Vordergrund steht die Bedeutung des Immunsystems und dessen Interaktion mit anderen Darmzellpopulationen. Durch ein besseres Verständnis dieser Prozesse können unsere Studien perspektivisch die Therapieoptionen für entzündliche Darmerkrankungen und Darmkrebs verbessern.

### Experimentelle Hepatologie

PI: PD Dr. Wirtz, Prof. Dr. C. Günther, PD Dr. A. Kremer

Wir bearbeiten aktuelle klinisch relevante Fragestellungen zur Pathophysiologie akuter und chronischer Lebererkrankungen und deren Begleitsymptome, wie dem Juckreiz und Fatigue. Dabei interessieren uns neue Signalmechanismen, die für das massive Absterben parenchymatöser Leberzellen nach toxischen und infektiösen Noxen verantwortlich sind. Wir konnten erstmals zeigen, dass neben apoptotischen Prozessen z. B. programmierte Nekrose maßgeblich das Absterben von Hepatozyten im Rahmen von Entzündungen begünstigen. Wir untersuchen daher in präklinischen Untersuchungsansätzen und in Patientenkollektiven, inwieweit regulierte Nekrosen die Progression fibrotischer Gewebeumbauprozesse moduliert.

### Dynamik des epithelialen Zytoskeletts im Darm

PI: Dr. R. Lopez-Posadas

Diese Gruppe zielt auf die Beschreibung von Zytoskelett-abhängigen molekularen Mechanismen, welche die epitheliale Integrität im Darm regulieren. Dieses Wissen könnte genutzt werden, um innovative Diagnose- und Therapiestrategien zum Nutzen von IBD- und CRC-Patienten zu entwickeln und zu den aktuellen Bemühungen im Rahmen der epithelialen Restitution für das klinische Management chronischer Darmerkrankungen beizutragen.

### Experimentelle Therapieforschung

PI: PD Dr. I. Atreya

Wir wollen die Immunpathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) und die Entstehung von kolorektalen Karzinomen auf zellulärer Ebene besser verstehen. Hierbei gilt unser besonderes Interesse den T Lymphozyten und den angeborenen lymphoiden Zellen im peripheren Blut, im entzündeten Darmgewebe bzw. im intestinalen Tumorgewebe und ihrer Fähigkeit zur lokalen Interaktion mit Epithelzellen, weiteren mukosalen Immunzellen oder anderen gewebsständigen Zellen. Die Anwendung innovativer experimenteller Systeme erlaubt uns eine detaillierte funktionelle Analyse primärer humaner Immunzellen. Wir hoffen, durch unsere Ergebnisse den Weg für innovative Therapieansätze präklinisch bahnen zu können und neue therapeutische Zielstrukturen zur Behandlung der CED und kolorektaler Tumorerkrankungen zu identifizieren.

### Klinische und experimentelle Pneumologie

PI: PD Dr. F. Fuchs, Prof. Dr. K. Hildner

Die an der Klinik aufgebaute Lungengewebebank unterstützt interdisziplinäre Forschungsvorhaben zum immunologischen Mikromilieu der Lunge. Hierbei stehen z. B. Analysen zum Vorkommen und zur Funktionalität von angeborenen Immunzellsubpopulationen in der bronchoalveolären Lavage im Mittelpunkt aktueller Forschungsvorhaben. Aktueller, klinischer Forschungsschwerpunkt ist die bayernweite Etablierung eines Netzwerks als Forschungsdateninfrastruktur für das Lungenkarzinom unter dem Dach des neu gegründeten Bayerischen Krebsforschungszentrums (BZKF). Klinische Studien innerhalb dieses Netzwerks sind aktuell in Vorbereitung.

### Molekulare Gastroenterologie

PI: Prof. Dr. C. Becker

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den immunologischen und molekularen Mechanismen bei der Entstehung von gastrointestinalen Infektionen, sowie Entzündung und Krebs im Darm. Im Berichtszeitraum wurden verschiedene Studien zur Rolle des Zelltodes bei der Entstehung und Abheilung von Darmentzündung und Darmkrebs durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Nekroptose im Darmepithel eine entscheidende Rolle für die Entstehung von Darmentzündung spielt und dass Nekroptose durch das Immunsystem reguliert werden kann. Wichtige Ziele bei der Erforschung der Nekroptose waren nicht nur die Aufklärung der zellulären Signalwege und die Erforschung der Bedeutung von Nekroptose bei verschiedenen Erkrankungen, sondern auch die Entwicklung von spezifischen Nachweisverfahren für Nekroptose und für die Abgrenzung von Nekroptose von anderen Formen des Zelltods.

### Molekulare Hepatologie und GI-Onkologie

PI: PD Dr. Dr. P. Dieterich

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den molekularen Mechanismen der Entstehung und Therapieresistenz bei primären Leberkrebs. Im Berichtszeitraum wurden zudem Mechanismen untersucht, die dazu beitragen, dass viele gastrointestinale Krebserkrankungen, wie z. B. Darmkrebs, häufig in die Leber metastasieren und damit die Prognose von Patienten maßgeblich verschlechtern. Es wurden wichtige Funktionen kleiner RNA-Moleküle sowie deren Wechselwirkungen mit therapeutisch beeinflussbaren Hauptsignalwegen von Krebszellen, wie z. B. des RAS-RAF-ERK-Signalweges, aufgedeckt. Weiterhin wurde die durch Neuropeptide vermittelte Interaktion von Krebszellen mit ihrer Umgebung analysiert. Solche neuroimmunologischen Wechselwirkungen könnten das Tumormikromilieu und damit die Progression und Therapieresistenz maligner Erkrankungen entscheidend beeinflussen.

### Patientenorientierte Forschung und innovative Therapiestrategien bei CED

PI: Prof. Dr. R. Atreya

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem

molekularen Wirkmechanismus von anti-entzündlichen Therapien bei CED, und der daraus resultierenden Etablierung von Prädiktoren des therapeutischen Ansprechens. Weiterhin werden immunologische Resistenzmechanismen dieser Therapien charakterisiert, welche ein fehlendes therapeutisches Ansprechen begründen. Die Etablierung der molekularen Endoskopie zur Vorhersage des individuellen Therapieansprechens und zur selektiven Darstellung krankheits-spezifischer Veränderungen stellen ebenfalls einen Forschungsschwerpunkt dar.

#### **Zellwanderung und T-Zellen bei CED**

PI: Dr. S. Zundler

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe ist das Verständnis der Prozesse der Zellwanderung in der intestinalen Immunologie mit besonderem Fokus auf CED und diesbezügliche translationale Anwendungsmöglichkeiten. Im Berichtszeitraum charakterisierten die Forscher die Rolle sogenannter gewebsansässiger Gedächtnis T-Zellen bei chronischer Colitis. Dabei konnte eine Schlüsselrolle dieser Zellen in der Steuerung intestinaler Entzündung sowohl in präklinischen Modellen als auch in Gewebeproben von Patienten gezeigt werden. Zudem erforschte die Gruppe die Bedeutung verschiedener molekularer Mechanismen für die Einwanderung von verschiedenen Immunzellpopulationen ins Darmgewebe.

#### **Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED und Karzinom**

PI: PDDr. B. Weigmann

Die Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe sind T-Zell spezifische Transkriptionsfaktoren sowie die dazugehörigen Zytokine. Gerade Transkriptionsfaktoren der NFAT Familie sind wichtige Modulatoren der Th2-Zellen und stehen in engem Zusammenhang mit Colitis Ulcerosa (CU). Sie sind Gegenstand von Untersuchungen mit Darmentzündungsmodellen. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist das Zytokin Interleukin-9, das vor einigen Jahren im Zusammenhang mit CU identifiziert werden konnte und das von Th9-Zellen gebildet wird. IL-9 wird als Mediator für CAC (Kollitis-assoziierte Kolonkarzinome) in der Arbeitsgruppe untersucht. Darüber hinaus ist die Herstellung von stimulationssensitiven, biofunktionalisierten PLGA-Nanoträgern mit oberflächengebundenen Biomolekülen für eine spezifischere Bindung von im Dickdarm entzündeten Geweben durch aktive/passive Mechanismen das Ziel eines weiteren Forschungsbereichs der Arbeitsgruppe. Weiterhin steht die Wirkung von Cyclosporin A, welches bei CU eingesetzt wird, im Fokus aktueller Untersuchungen. Unsere Daten deuten darauf hin, dass durch das gezielte Ausschalten der Tec-Kinase, Itk, die Aktivierung von T-Zellen verhindert werden kann und somit die Auflösung der Entzündungsreaktion im Darm induziert werden kann.

#### **Klinische und Experimentelle Ernährungs- und Sportmedizin – Hector-Center**

PI: Prof. Dr. Y. Zopf

Die Arbeitsgruppe untersucht bei Krebserkrankungen und Adipositas den Einfluss von Ernährung und Sport auf die Körperzusammensetzung, die Leistungsfähigkeit, den Muskelstoffwechsel und die molekularen Mechanismen der Inflammation. Wir konnten zeigen, dass selbst bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen die Kombination aus einer eiweißreichen Ernährung und Sport Myokine freisetzt, die den

Muskelstoffwechsel aktivieren und im experimentellen Modell die Proliferation von Tumorzellen reduzieren und deren Absterben induzieren können. Mit unseren innovativen Sport- und Ernährungsinterventionen konnten wir die systemische Inflammation bei Adipösen senken, die körperliche Leistungsfähigkeit steigern und das metabolische Risikoprofil verbessern. Im Bereich der Nahrungsmittelunverträglichkeiten untersuchen wir den Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Darmschleimhaut und -integrität. Fokus ist die Detektion der molekularen Pathomechanismen der zugrundeliegenden Darmentzündung und die Effekte anti-entzündlicher Nahrungsmittel.

#### **Lehre**

Die Medizinische Klinik 1 beteiligt sich an der curricularen Lehre von Studierenden der Medizin vom vierten Semester bis ins Praktische Jahr. Im Rahmen von Praktika (Einführung in klinische Medizin, Praktikum zur körperlichen Untersuchung, Blockpraktikum Innere Medizin) werden ärztliche Fertigkeiten auch an Modellen und Simulatoren vermittelt und trainiert. In zahlreichen Vorlesungen werden neben allgemeininternistischen Themen, Grundlagen aus den Schwerpunktbereichen der Klinik vermittelt.

#### **Ausgewählte Publikationen**

Kreiß L, Thoma O, Dilipkumar A, Carlé B, Longequeue P, Kunert T, Rath T, Hildner K, Neufert C, Vieth M, Neurath MF, Friedrich O, Schürmann S, Waldner MJ. Label-Free In Vivo Histopathology of Experimental Colitis via 3-Channel Multiphoton Endomicroscopy. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):832-834.

Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert A, Schmid B, Wirtz S, Thoma O, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Korolov SB, Kollias G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut*. 2020 Jul;69(7):1269-1282.

Schleier L, Wiendl M, Heidbreder K, Binder M, Atreya R, Rath T, Becker E, Schulz-Kuhnt A, Stahl A, Schulze L, Ullrich K, Merz SF, Bornemann L, Gunzer M, Watson AJM, Neufert C, Atreya I, Neurath MF, Zundler S. Non-classical monocyte homing to the gut via  $\alpha 4\beta 7$  integrin mediates macrophage-dependent intestinal wound healing. *Gut*. 2020 Feb;69(2):252-263.

Zundler S, Becker E, Spocinska M, Slawik M, Parga-Vidal L, Stark R, Wiendl M, Atreya R, Rath T, Leppkes M, Hildner K, López-Posadas R, Lukassen S, Ekici AB, Neufert C, Atreya I, van Gisbergen KPJM, Neurath MF. Hobit- and Blimp-1-driven CD4 + tissue-resident memory T cells control chronic intestinal inflammation. *Nat Immunol*. 2019 Mar;20(3):288-300.

Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, Sonnewald S, Reid S, Hirschmann S, Hildner K, Waldner MJ, Mudter J, Hartmann A, Grützmann R, Neufert C, Münster T, Neurath MF, Atreya R. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2019 May;68(5):814-828.

Günther C, Ruder B, Stolzer I, Dorner H, He GW,

Chiriak MT, Aden K, Strigli A, Bittel M, Zeissig S, Rosenstiel P, Atreya R, Neurath MF, Wirtz S, Becker C. Interferon Lambda Promotes Paneth Cell Death Via STAT1 Signaling in Mice and Is Increased in Inflamed Ileal Tissues of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Nov;157(5):1310-1322.e13.

#### **Internationale Zusammenarbeit**

M. Lacucci, MD, PhD, Institute of Translational Medicine, University of Birmingham, Birmingham: Großbritannien

R. S. Blumberg, MD, Brigham Research Institute Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston: USA

Prof. A. Kaser, Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge: Großbritannien