

Neuer Schutzmechanismus des Darms entdeckt

Ein internationales Forscherteam mit Beteiligung von Universität Bern und Inselspital, Universitätsspital Bern konnte einen bislang unbekannten Schutzmechanismus des Darms identifizieren. Eine gezielte Beeinflussung dieses Mechanismus könnte in Zukunft die Behandlung von entzündlichen Darmerkrankungen verbessern.

Unser Darm ist täglich einer Vielzahl von Umwelteinflüssen ausgesetzt. Einige dieser Faktoren, wie Nahrungsbestandteile, Bakterien oder Viren, können das empfindliche Gleichgewicht im Darm stören. Zusammen mit genetischen Faktoren können sie zu überschüssenden Abwehrreaktionen führen, die sich als chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Inflammatory Bowel Diseases, IBD) äussern. IBD, zu denen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zählen, betreffen rund 20'000 Menschen in der Schweiz und führen häufig zu erheblichen körperlichen und psychischen Belastungen.

Ein Bestandteil innerhalb der Darmzellen, der besonders sensibel auf Umweltstressoren reagiert, ist das endoplasmatische Retikulum (ER). In diesem verzweigten Membrannetzwerk werden für die Zelle lebenswichtige Eiweisse hergestellt. In vorangegangenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass sogenannter ER-Stress für die Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Ob ER-Stress dagegen auch eine Darmentzündung hemmen kann, war bislang unklar.

Neueste Resultate von einem internationalen Forschungsteam mit massgeblicher Beteiligung von Forschenden vom Department for Biomedical Research (DBMR) der Universität Bern und der Abteilung Gastroenterologie der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin, Inselspital Bern zeigen zum ersten Mal positive Effekte von ER-Stress bei Darmentzündungen: Durch diesen werden in der Darmschleimhaut gezielt Abwehrzellen aus der Bauchhöhle rekrutiert. Diese Zellen können über die Produktion von Antikörpern vom Typ Immunglobulin A (IgA) die Schutzbarriere der empfindlichen Darmschleimhaut verstärken und damit vor überschüssenden Entzündungsreaktionen schützen. Die Studie wurde im Journal «Science» publiziert.

Stress kann auch positiv sein

Die Forschenden untersuchten mehrere Mausmodelle, bei denen sich durch genetische Veränderungen ER-Stress in den Zellen der Darmschleimhaut entwickelt, und fanden als gemeinsames Merkmal aller Modelle einen signifikanten IgA-Anstieg. Wenn die Forschenden zusätzlich die Produktion oder den Transport von Antikörpern störten, wurde der Schutzeffekt von IgA unterbunden, und es kam zu einer vermehrten Darmentzündung.

«Besonders wichtig für diese Studie waren Beobachtungen an keimfreien Mäusen», sagt Niklas Krupka, einer der Ko-Erstautoren der Studie. Da in keimfreien Mäusen der stimulierende Einfluss von Bakterien, Viren oder Pilzen auf das Immunsystem fehlt, stellen diese Tiere normalerweise nur wenig IgA her. «Allein durch das genetische Erzeugen von ER-Stress in den Darmzellen konnten wir in keimfreien Mäusen einen deutlichen Anstieg der IgA-Produktion auslösen. Dies zeigt, dass wir es mit einem fundamentalen Schutzmechanismus des Darmes zu tun haben, für den nicht einmal eine natürliche mikrobielle Besiedlung erforderlich ist.»

Neuer Behandlungsansatz?

Als Ursprung für die durch ER-Stress ausgelöste IgA-Antwort identifizierten die Forschenden eine

spezielle Gruppe von Abwehrzellen in der Bauchhöhle. «Unsere Daten zeigen, dass der Darm bei ER-Stress über bislang noch unbekannte Faktoren aktiv mit diesen Zellen kommuniziert und sich damit Hilfe aus der Ferne holt», erklärt Niklas Krupka. Vergleichbare Schutzmechanismen könnten auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine Rolle spielen: Als Hinweis dafür fanden die Forschenden in Darmbiopsien von Patientinnen und Patienten, die eine ER-Stress-fördernde Genvariante aufwiesen, vermehrt IgA-produzierende Zellen.

Die Forschenden erhoffen sich nun, dass die gewonnenen Erkenntnisse in Zukunft für neue Behandlungsansätze für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen genutzt werden können und planen bereits weiterführende Studien. «ER-Stress der Darmschleimhaut kann eine nützliche Funktion ausüben – vergleichbar mit dem aus der Psychologie entlehnten Begriff «Eustress»: einem stressauslösenden Reiz, der den Organismus jedoch positiv beeinflusst», sagt Krupka.

Die Studie wurde unter der Leitung des Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, mit wesentlicher Beteiligung des Department for Biomedical Research der Universität Bern und der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin des Berner Inselspitals durchgeführt: Niklas Krupka ist nach Abschluss seiner Forschungsarbeiten an der Harvard Medical School seit Kurzem an der Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin des Berner Inselspitals tätig. Die Berner Forschenden Hai Li, Julien Limenitakis, Stephanie Ganai-Vonarburg und Andrew Macpherson waren massgeblich an der Charakterisierung der Antikörperantwort und ihrer Auswirkung auf die Darmbakterien beteiligt.

Die Arbeit wurde unter anderem unterstützt durch die National Institutes of Health (USA), den Europäischen Forschungsrat, die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Netherlands Organization for Scientific Research, den Wellcome Trust Senior Investigator Award (UK) und die Japan Society for the Promotion of Science.

Angaben zur Publikation:

Joep Grootjans*, Niklas Krupka*, Shuhei Hosomi*, Juan D. Matute, Thomas Hanley, Svetlana Saveljeva, Thomas Gensollen, Jarom Heijmans, Hai Li, Julien P. Limenitakis, Stephanie C. Ganai-Vonarburg, Shengbao Suo, Adrienne M. Luoma, Yosuke Shimodaira, Jinzhi Duan, David Q. Shih, Margaret E. Conner, Jonathan N. Glickman, Gwenny M. Fuhler, Noah W. Palm, Marcel R. de Zoete, C. Janneke van der Woude, Guo-Cheng Yuan, Kai W. Wucherpfennig, Stephan R. Targan, Philip Rosenstiel, Richard A. Flavell, Kathy D. McCoy, Andrew J. Macpherson, Arthur Kaser und Richard S. Blumberg: Epithelial endoplasmic reticulum stress orchestrates a protective IgA response, Science, 1. März 2019, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aat7186>

* shared first authors