



Sperrfrist bis Mittwoch, 14. März 2007, 19:00 CET

Forscher finden molekulare Grundlage chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Wissenschaftler entschlüsseln einen wichtigen Signalweg für die Entstehung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Köln / Mainz / Monterotondo, 14. März 2007 – Weltweit leiden mehr als vier Millionen Menschen an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Um neue, effektivere Therapien gegen diese Erkrankungen zu entwickeln, ist ein genaues Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Prozesse nötig. Wissenschaftler der Universität Köln, des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) in Italien sowie deren Kooperationspartner haben ein zelluläres Signal entdeckt, das eine chronisch entzündliche Darmerkrankung auslösen kann. Die Forschungsergebnisse, die in der aktuellen Onlineausgabe der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht wurden, zeigen, dass die Hemmung eines zellulären Signalmoleküls in Mäusen zu einer schweren Darmentzündung führt. Sie enthüllen einen molekularen Mechanismus, der vermutlich auch beim Menschen an der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen entscheidend beteiligt ist.

Der menschliche Darm beherbergt eine enorme Zahl von Bakterien. Diese sind normalerweise unschädlich für den Körper und helfen sogar bei der Nahrungsverwertung. Wenn sie jedoch in die Darmwand eindringen, können diese Bakterien gefährlich werden und Krankheiten verursachen. Daher ist die Darmoberfläche von einer dünnen Zellschicht so genannter Epithelzellen bedeckt, die als Barriere wirken und die Bakterien vom Eindringen in die Darmwand abhalten. Die Mechanismen, die diese Barriere – und somit einen gesunden Darm – erhalten, sind weitgehend unbekannt.

Arianna Nenci aus der Arbeitsgruppe von Manolis Pasparakis an der Universität Köln und Christoph Becker aus der Arbeitsgruppe von Markus Neurath an der Universitätsklinik Mainz untersuchten in Epithelzellen des Darmes die Rolle des Signalmoleküls NF- κ B, das den Zellen hilft, mit „Stress“ umzugehen. Mit genetischen Methoden züchteten die Forscher Mäuse, deren Epithelzellen im Darm, ein bestimmtes Protein – genannt NEMO – fehlt, das wichtig für die Aktivierung des Signalmoleküls NF- κ B ist. Als Resultat einer fehlenden

Aktivierung von NF- κ B entwickelten die Mäuse eine schwere chronisch entzündliche Darmerkrankung, ähnlich der Darmentzündung beim Menschen.

„Als wir uns die Mäuse genauer anschauten, erkannten wir, dass deren Darmepithel beschädigt war“, erläutert Manolis Pasparakis, ein ehemaliger Gruppenleiter am EMBL, der kürzlich als Professor an die Universität Köln berufen wurde. „NF- κ B ist ein Überlebenssignal für Zellen. Ohne dieses Molekül sterben Darm-Epithelzellen viel eher. Genau dies passierte im Darm unserer Mäuse: Einzelne Zellen starben, wodurch Lücken in der Epithelschicht entstanden. Durch diese Lücken konnten Bakterien in die Darmwand eindringen.“

Unterhalb der Epithelschicht befinden sich Zellen des Darm-Immunsystems, des größten Immunsystems im Körper. Es erkennt eindringende Bakterien und erzeugt eine starke Immunreaktion, um die Eindringlinge zu bekämpfen. Im Zuge der Bekämpfung der Bakterien produzieren die Zellen des Immunsystems eine Vielzahl von Stoffen, die letztendlich die Symptome der Entzündung verursachen.

„Hier schließt sich der Teufelskreis“, erklärt Markus Neurath, Professor an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. „Entzündungssignale gelangen zu den Epithelzellen, die durch das Fehlen von NF- κ B sehr empfindlich darauf reagieren und sterben. Dies führt zu noch größeren Lücken in der Epithelschicht, so dass noch mehr Bakterien in die Darmwand eindringen können. Das Resultat ist eine fortschreitende Immunreaktion, die zu einer chronischen Entzündung führt, wie wir sie von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kennen.“

Die Erkenntnis, dass eine gestörte Aktivierung des NF- κ B Signalweges im Darmepithel zur Entstehung einer Darmentzündung führen kann, resultiert in einem neuen Modell für die Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Die Ergebnisse ebnen daher den Weg für völlig neue Therapiestrategien.

Quelle

A. Nenci, C. Becker, M. Neurath, M. Pasparakis et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation, *Nature*, 14. März 2007

Ansprechpartner:

Anna-Lynn Wegener, EMBL Pressesprecherin, Heidelberg, Tel: 06221 387 452, www.embl.org, wegener@embl.de

Dr. Patrick Honecker, Pressesprecher, Universität zu Köln, Tel: 0221 470 2202, patrick.honecker@uni-koeln.de

Dr. Renée Dillinger, Pressesprecher, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Tel: 06131177424, dillinger@vorstand.klinik.uni-mainz.de

Zum EMBL

Das Europäische Laboratorium für Molekularbiologie ist ein Grundlagenforschungsinstitut, das sich über öffentliche Forschungsgelder aus 19 Mitgliedstaaten finanziert (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Kroatien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz und Spanien). Etwa 80 unabhängige Forschungsgruppen arbeiten am EMBL zu Themen des gesamten Spektrums der Molekularbiologie. Das Laboratorium ist in fünf Einheiten gegliedert: das Hauptlaboratorium in Heidelberg sowie Außenstellen in Hinxton (Europäisches Bioinformatik-Institut), Grenoble, Hamburg und Monterotondo bei Rom. Die Eckpfeiler der EMBL-Mission sind: molekularbiologische Grundlagenforschung; Ausbildung von Wissenschaftlern, Studenten und Gastforschern aller Ebenen; Serviceleistungen für Wissenschaftler in den Mitgliedstaaten; Entwicklung neuer Instrumente und Methoden in den Biowissenschaften sowie aktiver Technologietransfer. Das internationale Doktorandenprogramm des EMBL umfasst rund 170 Studenten. Darüber hinaus ist das Laboratorium an einem aktiven Programm für Wissenschaft und Gesellschaft beteiligt. Besucher aus Presse und Öffentlichkeit sind willkommen. Für weitere Informationen: www.embl.org

Policy regarding use

EMBL press releases may be freely reprinted and distributed via print and electronic media. Text, photographs & graphics are copyrighted by EMBL. They may be freely reprinted and distributed in conjunction with this news story, provided that proper attribution to authors, photographers and designers is made. High-resolution copies of the images can be downloaded from the EMBL web site: www.embl.org