



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Das Mikrobiom beeinflusst nicht nur die Pathogenese, sondern auch den Verlauf, das Therapieansprechen und die Präventionschancen von Krankheiten. Vor allem bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und Krebs wächst das Verständnis für diese Zusammenhänge – auch auf molekularer Ebene. Beispielsweise wurden Immunzellen im Darmepithel entdeckt, die bei der Auslösung wiederkehrender Entzündungsschübe bei CED eine zentrale Rolle spielen. Gesteuert werden sie durch die Mikrobiota. Forschende arbeiten nun an Strategien, die relevanten Bakterien zu identifizieren und sie therapeutisch zu nutzen (Beitrag rechts).

Andere Therapieansätze haben das Metabolom im Visier. Mikrobielle Metabolite wie kurzkettige Fettsäuren, sekundäre Gallensäuren und Tryptophan induzieren antiinflammatorische Immunantworten, und Studien weisen darauf hin, dass die Gabe dieser Metabolite den Erfolg von CED-Therapien verbessern kann (Seite 3). Auch die Rolle der Ernährung bei CED wird weiter erforscht. Auf dem Prüfstand stehen der Einfluss von Ernährungsmustern, aber auch von einzelnen Inhaltsstoffen wie Gluten auf die Mikrobiota, das Immunzellprofil und das CED-Risiko (Seite 2).

Auf Seite 4 geht es um das kolorektale Karzinom: Die gezielte Beeinflussung des Mikrobioms könnte zum einen neue Chancen für die Prävention eröffnen, zum anderen aber auch für die Therapie.

Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre!

Prof. Dr. med. Samuel Huber,
Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Mikrobiota prägt schubauslösende Immunzellen

Die Mikrobiota prägt eine Subgruppe von T-Zellen, die bei CED-Patienten Entzündungen im Darm auslösen. Könnte sie genutzt werden, um Schübe zu verhindern? Hintergründe und Perspektiven erklärt PD Dr. med. Sebastian Zundler, Universitätsklinikum Erlangen.

Im Fokus der CED-Forschung stehen derzeit Immunzellen, die vermutlich eine Schlüsselrolle bei der Auslösung von Entzündungsschüben spielen: die intestinalen gewebsansässigen Gedächtnis-T-Zellen, kurz TRM-Zellen (TRM = *tissue resident memory*). Im Gegensatz zu anderen T-Zellen zirkulieren sie nicht im Blut, sondern heften sich über spezifische Oberflächenrezeptoren an das Darmepithel.¹

Im Vergleich zu Gesunden kommen intestinale TRM-Zellen bei CED-Patienten vermehrt vor und weisen einen Phänotyp auf, der besonders viel proinflammatorisches TNF- α produziert. Je länger die Krankheit besteht, desto mehr dieser TRM-Zellen sind im Gewebe nachweisbar und desto schlechter ist die Prognose: Remissionsphasen sind bei Patienten mit vielen TRM-Zellen kürzer als bei Patienten mit wenigen TRM-Zellen.^{2,3}

Bei Gesunden regulieren TRM-Zellen die lokale Infektionskontrolle in Schleimhautgeweben. Sie können sowohl physiologische als auch pathologische Prozesse fördern, wie z. B. bei CED: Erkennen TRM-Zellen erneut bestimmte Antigene, führt dies irrtümlicherweise nicht zu Toleranz, sondern zu Inflammation. TRM-Zellen rekrutieren andere Immunzellen, die zur Differenzierung von Effektor-Gedächtnis-T-Zellen führen, sezernieren proinflammatorische Zytokine und bewirken eine antiepithele Zytotoxizität. Dadurch entsteht ein Teufelskreis, der für eine weitere Antigenverschiebung prädestiniert.^{3,4}

Mikrobiota interagiert mit TRM-Zellen

Viele CED-Antigene stammen wahrscheinlich aus der Mikrobiota – und diese interagiert intensiv mit intestinalen T-Zellen: Bei keimfreien Mäusen, die fast keine TH-17-Zellen besitzen, genügte die Besiedlung mit einer einzigen kommensalen Mikrobe, so genannten „segmented filamentous bacteria“,

um das Auftreten dieser Zellen in der Lamina propria zu induzieren.⁵ Ähnliches wurde für regulatorische T-Zellen (Treg) beobachtet, die in der Mukosa für die Aufrechterhaltung der Immunhomöostase sorgen: Die Besiedlung des Darms keimfreier Mäuse mit Clostridien induzierte eine höhere Anzahl und verstärkte

IL-10-Sekretion von intestinalen Treg, was die Tiere vor einer Kolitis schützte.⁶

Offenbar sind die Effektorfunktionen der T-Zellen bakterienspezifisch; das heißt, spezifische Bakterien prägen das Schicksal von T-Zellen in der Lamina propria, indem sie diese für eine bestimmte Differenzierung instruieren.

Manche Bakterien induzieren nur eine bestimmte T-Zell-Untergruppe, während andere breiter wirken.⁶ Eine Studie untersuchte, wie intestinale T-Zellen von Gesunden und CED-Patienten auf verschiedene kommensale Bakterien reagieren. Ein Kernergebnis war, dass sich im Darm von CED-Patienten sehr viele Mikrobiota-reaktive TRM-Zellen befinden, die proinflammatorisches IL-17A sezernieren und so zur Pathogenese von CED beitragen.⁷



PD Dr. med.
Sebastian Zundler

Fazit für die Praxis

Ziel künftiger Forschung ist es herauszufinden, welche mikrobiellen Bestandteile im Darmlumen die proinflammatorische Interaktion mit den TRM-Zellen antreiben. Die Entschlüsselung dieses Netzwerkes könnte neue Ansätze für mikrobiombasierte CED-Therapien eröffnen.

Literatur:

- ¹ Kumar BV et al. *Cell Rep.* 2017; 20(12): 2921-34.
- ² Zundler S et al. *Gut.* 2019; 68(9): 1688-1700.
- ³ Bishu S et al. *Infect Immun.* 2019; 87(7): e00295-19.
- ⁴ Paap E-M. *Front Immunol.* 2021; 11: 623072.
- ⁵ Ivanov I. *Cell.* 2009; 30; 139(3): 485-98.
- ⁶ Atarashi K et al. *Science.* 2011; 331(6015): 337-41.
- ⁷ Hegazy AN et al. *Gastroenterology.* 2017; 153(5): 1320-37.



Ernährung und CED: Wie Diätwechsel Immunreaktionen beeinflussen

Ob Schlemmerwochenende oder Veggietage: Die Mikrobiota passt sich rasch an kurzfristige Diätwechsel an. Ob und wie das intestinale Immunsystem darauf reagiert, untersucht Prof. Dr. med. Nicola Gagliani, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Die Umwelt hat großen Einfluss auf die Entstehung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Das zeigt unter anderem eine Studie aus Kanada, das zu den Ländern mit der weltweit höchsten CED-Inzidenz gehört. Je jünger Menschen sind, wenn sie kanadischen Umweltfaktoren ausgesetzt sind, desto höher ist das CED-Risiko. So erkrankten Kinder von Immigranten aus Regionen mit niedriger CED-Inzidenz mit der gleichen Häufigkeit wie kanadische Kinder, während das Risiko bei den Eltern geringer war.¹

Eine Ursache für die steigende CED-Inzidenz in westlichen Ländern könnte die dort typische üppige Ernährungsweise mit einem hohen Anteil an Zucker und Fett sein. Die Präferenz für hochkalorische, energiedichte Lebensmittel ist ein Relikt aus der Zeit der Jäger und Sammler, als Fleisch und Fett rar



Prof. Dr. med.
Nicola Gagliani

waren. Damals entwickelte der Mensch Mechanismen, um sich schnell und dynamisch an die jeweilige Ernährung anzupassen – vor allem mithilfe der Mikrobiota. In seltenen Phasen des Überflusses etablierte sich sofort ein Set an Darmbakterien, das maximal viel Energie aus der Nahrung gewinnen und die Verdauung optimieren konnte. Dieses uralte Programm ist heute noch aktiv: Studien zeigen, dass sich die Zusammensetzung der Mikrobiota innerhalb von drei Tagen nach einer Ernährungsumstellung größtenteils verändert hat.²

Schwächt schlemmen das Immunsystem?

Ein Forschungsteam der Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf untersucht nun, ob das Immunsystem ebenso schnell auf die Änderungen der Mikrobiota reagiert wie diese auf eine veränderte Ernährung.

Ziel ist zu identifizieren, welche mikrobiellen Metaboliten dabei eine Rolle spielen und ob sie möglicherweise Ansätze für eine gezielte Beeinflussung inflammatorischer Prozesse im Darm bieten.

Fazit für die Praxis

Möglicherweise kann die kurzfristige Umstellung auf eine gesunde Ernährung dazu beitragen, pathologische Immunantworten im Darm zu revidieren. Denkbar ist außerdem die Entwicklung mikrobiombasierter Therapieansätze, um das Immunsystem antiinflammatorisch zu prägen.

Literatur:

- ¹ Benchimol E et al. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110: 553–63.
² Tuganbaev T et al. *Cell.* 2020; 182(6): 1441–1459.e21.

Studie: Glutenfrei essen bei CED?

Stört Gluten die Mikrobiota und erhöht damit die Anfälligkeit für CED? Diese Frage erforscht Prof. Dr. med. Samuel Huber, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

Das Proteingemisch Gluten kommt in vielen Getreiden vor. Je nach Sorte besteht es aus unterschiedlichen Proteinen, im Weizen z. B. aus Gliadin und Glutenin. Weizen ist Bestandteil vieler Lebensmittel und liefert in Deutschland circa ein Viertel der täglichen Gesamtkalorien.^{1,2} Entsprechend schwierig ist es, Gluten konsequent vom Speiseplan zu streichen. Genau das versuchen viele Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa: Sie vermuten hinter Beschwerden wie Fatigue, Bauchschmerzen, Blähungen und Diarrhoe eine Glutensensitivität und hoffen auf Besserung dieser Symptome, wenn sie sich glutenfrei ernähren.³ Die Datenlage ist allerdings heterogen: Einige Studien kamen zu dem Schluss, dass eine glutenfreie Ernährung die Beschwerden bei bis zu 25 % der CED-Patientinnen und -Patienten lindert, andere fanden keinen Zusammenhang zwischen Gluten und CED.⁴



Prof. Dr. med.
Samuel Huber

Studien an Mausmodellen zeigen, dass sich eine bestehende Colitis verstärkt, wenn die Tiere glutenreiches Futter bekommen. Hypothesen zufolge könnte Gluten inflammatorisch wirken, indem es eine Dysbiose verursacht, die Darmbarriere stört oder *Tight Junctions* im Darm schädigt.⁵

Optimierung der Mikrobiota

Angesichts der unklaren Datenlage untersuchen Forschende des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, ob Patientinnen und Patienten mit CED von einer glutenfreien Diät profitieren – und wenn ja, wie lange sie eingehalten werden muss.

Erste Experimente mit Mäusen deuten an, dass sich die Mikrobiota unter einer glutenfreien Diät positiv verändert: Es reicherten sich Bakterien in der Mikrobiota an, die Butyrat bilden und antiinflammatorisch wirken.

Fazit für die Praxis

Der Einfluss von Gluten auf das CED-Risiko wird aktuell in einer Interventionsstudie untersucht: CED-Patientinnen und -Patienten halten 78 Wochen lang entweder eine glutenfreie oder eine mediterrane Diät ein. Dabei werden Blut-, Stuhl- und Mukosaproben gesammelt, um ein Immunzellprofil zu erstellen. Die Studie soll zeigen, ob eine dauerhafte glutenfreie Ernährung zur Normalisierung der dysbiotischen Mikrobiota bei CED führt.

Literatur:

- ¹ Zentgraf H. *Mehlreport.* 2013; online www.mehlreport.de.
² Biesiekierski JR et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32: 78–81.
³ Catassi C et al. *Nutrients.* 2015; 7(6): 4966–77.
⁴ Limketkai B et al. *Scand J Gastroenterology.* 2018; 53(2): 147–51.
⁵ Menta PLR et al. *Br J Nutr.* 2019; 121(4): 361–73.



Therapieansätze bei CED: Mikrobiom oder Metabolom – was zählt?

Kurzkettige Fettsäuren, sekundäre Gallensäuren, Tryptophan: Mikrobielle Metabolite stehen im Fokus der CED-Forschung, denn sie bieten Potenzial für neue Therapiestrategien. Einen Überblick gibt Prof. Dr. med. Stefan Schreiber, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Es ist bekannt, dass das Mikrobiom bei Patientinnen und Patienten mit CED verändert ist. Die Erkenntnisse gehen aber nicht sehr in die Tiefe und beziehen sich hauptsächlich auf eine reduzierte Diversität, die Forschende der Universität Kiel bereits 2004 beschrieben haben.¹ Sie ist ein Charakteristikum bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa und beeinflusst die Krankheitsaktivität ebenso wie das Ergebnis von Therapien. Insbesondere das Ansprechen auf TNF- α -Inhibitoren hängt vermutlich eng mit dem Mikrobiom zusammen.



Prof. Dr. med.
Stefan Schreiber

In Mikrobiomanalysen wurden einige Spezies identifiziert, die mit dem Therapieergebnis korrelieren. Zum Beispiel ergab eine Studie mit Colitis-ulcerosa-Patientinnen und -Patienten, dass *Faecalibacterium prausnitzii* bei Respondern vor Therapiebeginn häufiger vertreten war als bei Non-Respondern und sich zudem während der Induktionstherapie vermehrte.² Insgesamt sind die Studiendaten zu Indikatorspezies aber heterogen und als Hinweise einzu-
stufen, dass es Markerstämme für das Therapieansprechen geben könnte.

Grundsätzlich liefern Mikrobiomanalysen nicht genügend Informationen, um die komplexen Interaktionen zwischen Mikrobiom und Wirt unter einer Anti-TNF-Therapie zu erklären.

Wichtiger als Art und Menge der Darmbakterien zu erfassen ist das Verständnis, welche Funktionen Bakterien ausüben. In diesem Zusammenhang sind mikrobielle Metaboliten interessant, die als Signalmoleküle fungieren und Immunantworten modulieren bzw. direkte pro- oder antiinflammatorische Effekte entfalten.³

Wichtige Vertreter sind kurzkettige Fettsäuren und sekundäre Gallensäuren. Beide Molekülfamilien werden von der Mikrobiota gebildet, beide wirken antiinflammatorisch, stabilisieren die Darmbarriere und wirken positiv bei CED.

Butyrat korreliert mit Remissionsinduktion

Die kurzkettige Fettsäure Butyrat hat sich bei CED bereits in früheren Studien als therapeutisch wirksam erwiesen.⁴ Ihr unangenehmer Geruch und die laxierende Wirkung verhinderte aber die Entwicklung von klinischen Präparaten. Aktuelle Studien weisen nun erneut auf die Bedeutung von Butyrat hin: So war das Erreichen der klinischen Remission nach einer Anti-TNF-Therapie bei CED-Patientinnen und -Patienten mit einem höheren Anteil an Butyratbildnern in der Mikro-

biota und entsprechend hohen Butyratkonzentrationen im Stuhl assoziiert.⁵

Ähnliche Effekte haben sekundäre Gallensäuren: Bei CED-Patientinnen und -Patienten, die mit TNF- α -Inhibitoren und weiteren Biologika behandelt wurden, war eine Remissionsinduktion hoch signifikant mit dem Vorhandensein dieser Metaboliten assoziiert.⁶

Eine andere Studie lässt sogar vermuten, dass der Mangel an sekundären Gallensäuren eine Ursache für CED sein könnte. Ruminokokken gehören zu den wenigen Kommensalen, die

primäre in sekundäre Gallensäuren umwandeln können. Ihr Anteil war in Stuhlproben von Colitis-ulcerosa-Patientinnen und -Patienten mit und ohne Pouchitis stark reduziert, ebenso wie ihre Metaboliten, die Desoxycholsäure und Lithocholsäure. Im Tierexperiment waren beide sekundären Gallensäuren therapeutisch wirksam: Bei Mäusen mit experimentell erzeugter Colitis führten sie zu einem Rückgang der Darmentzündung.⁷

Verlust des Crosstalks zwischen Wirt und Mikrobiom

Welche Mikrobiota mit ihren Metaboliten im Darm vorkommen, unterliegt auch der Kontrolle durch die Gene. Diese ist bei CED gestört, wie eine Studie mit monozygoten, diskordanten Zwillingspaaren mit Colitis ulcerosa zeigt. Während bei den gesunden Kontrollen ein intensiver Crosstalk zwischen Transkripten der mukosalen Epithelzellen und Bakterienphyla stattfand, waren diese Interaktionen bei gesunden Zwillingen reduziert und kamen bei kranken Zwillingen fast zum Erliegen. Damit gingen nicht nur veränderte Metabolitenprofile einher, sondern auch gestörte metabolische Interaktionen zwischen den Darmbakterien.⁸ Diesen Co-Metabolismus untersuchten Forschungsteams der Universität Kiel bei CED-Patientinnen und -Patienten genauer. Sie fanden heraus, dass er in aktiven Krankheitsphasen reduziert ist und sich in Phasen der Remission normalisiert.⁵ Der Co-Metabolismus spielt offenbar auch eine Rolle für den Erfolg einer Anti-TNF-Therapie: Der Stoffaustausch im Mikrobiom unterscheidet sich bei Respondern und Non-Respondern bereits vor Behandlungsbeginn. Bei Respondern produzieren die Darmbakterien u. a. mehr kurzkettige Fettsäuren, die zur mukosalen Heilung beitragen.⁵ Da es bei einem reduzierten Stoffaustausch an diesen wichtigen

Metaboliten mangelt, könnte dies ein Ansatzpunkt für gezielte Interventionen sein: Beispielsweise wäre der Einsatz von Probiotika denkbar, um die Interaktionen zwischen den Bakterien zu fördern und so die Wirkung von TNF- α -Inhibitoren zu unterstützen.⁵

Tryptophanmangel verstärkt Colitis

Einen direkten Ansatz für eine mikrobiombasierte Therapie bietet der Tryptophanstoffwechsel. Die Versorgung des Körpers mit dieser essenziellen Aminosäure erfolgt in erster Linie durch Tryptophan-produzierende Darmbakterien, die die Zusammensetzung der Mikrobiota wesentlich prägen, da viele Spezies abhängig von Tryptophan sind.

Es ist bekannt, dass Tryptophan bei entzündlichen Erkrankungen verstärkt abgebaut wird; entsprechend findet man bei circa 25-30 % der Patientinnen und Patienten mit CED stark erniedrigte Tryptophanspiegel. Relevant ist dies, weil beim Abbau der Aminosäure entzündungsfördernde Verbindungen entstehen. Ein erhöhter Abbau korrelierte mit der Krankheitsaktivität.⁹

Bei Mäusen begünstigte der Mangel an Tryptophan eine Colitis, die abklang, wenn die Tiere mit Tryptophan bzw. seinem Metaboliten Nicotinamid gefüttert wurden. Das Kieler Forschungsteam untersucht nun in einer Studie, ob Nicotinamid ein potenzielles Medikament für CED-Patientinnen und -Patienten sein könnte. Dazu entwickelten sie eine spezielle Verkapselung, die Nicotinamid am Ort der Entzündung freisetzt, also in Ileum und Kolon. Die Hoffnung ist, mit dieser Intervention die Mikrobiota so behandeln zu können, dass sich die Mukosa erholt.

Fazit für die Praxis

Die Erforschung des Metaboloms hilft zu verstehen, welche Prozesse zwischen Mikrobiom und Wirt bei CED gestört sind. An diesen Punkten könnten künftige Therapien ansetzen, die gezielt und individuell greifen.

Literatur:

- Ott S et al. *Gut*. 2004; 53(5): 6845-93.
- Magnusson MK et al. *J Crohn Colitis*. 2016; 10(8): 943-52.
- Schirmer M et al. *Nature Review Microbiology*. 2019; 17(8): 497-511.
- Scheppach W et al. *Gastroenterology*. 1992; 103(1): 51-6.
- Aden K et al. *Gastroenterology*. 2019; 157(5): 1279-92.
- Lee JWJ et al. *Cell Host Microbe*. 2021; 29(8): 1294-1304.
- Sinha SR et al. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(4): 659-70.
- Lepage P et al. *Gastroenterology*. 2011; 141(1): 227-36.
- Nikolaus S et al. *Gastroenterology*. 2017; 153(6): 1504-16.



Mikrobiota optimieren, Dysbiose verhindern: Eine neue Strategie für die Krebsprävention?

Kann man Darmkrebs vorbeugen, indem man das Mikrobiom durch gezielte Ernährung optimiert? Zu diesem Thema forscht Prof. Dr. Dr. Karin B. Michels, Institut für Prävention und Tumorepidemiologie, Universitätsklinikum Freiburg.

Welche Rolle spielt das Mikrobiom bei der Tumorgenese?

Prof. Michels: Wir Epidemiologen betrachten das Mikrobiom als möglichen Vermittler zwischen Umweltstressoren und Krebs. Dass bestimmte Umweltfaktoren eine Dysbiose verursachen, ist bekannt. Wir wissen auch, dass eine Reihe von Krebserkrankungen mit einer Dysbiose einhergehen.

Bislang vorliegende Studien erlauben aber keine Rückschlüsse, ob die Dysbiose vor oder nach der Tumorgenese entsteht. Ist sie ein Auslöser für Krebs oder eine Folge davon? Diese Frage untersuchen wir zurzeit in einer großen Studie.

Meinen Sie die NAKO-Gesundheitsstudie?

Prof. Michels: Ja, das ist die größte prospektive Bevölkerungsstudie, die jemals in Deutschland durchgeführt wurde und eine der größten Populationsstudien weltweit. Sie läuft seit 2014 und umfasst 200.000 zumeist gesunde Teilnehmer im Alter zwischen 20 und 69 Jahren, die in 18 Studienzentren in regelmäßigen Abständen befragt und untersucht werden. Ein Zentrum ist unser Institut in Freiburg.



Prof. Dr. Dr. Karin B. Michels

Wir sammeln medizinische Daten, Bioproben und werten Fragebögen zum Lifestyle aus. Mit den prospektiven Daten werden wir in der Lage sein, die Sequenz der Tumorgenese besser zu erfassen und hoffentlich neue Ziele für die Prävention zu identifizieren.

Was verstehen Sie unter der Sequenz der Tumorgenese?

Prof. Michels: Wir untersuchen zunächst, welche Risikofaktoren zur Dysbiose führen und dann die zeitliche Abfolge von der Dysbiose zum Krebs – und das in der gleichen Studienpopulation. Am besten erforscht ist diese Sequenz bislang beim kolorektalen Karzinom. Wir kennen die wichtigsten Lifestyle-Risikofaktoren, die die Tumorgenese möglicherweise auch über eine Dysbiose fördern.

Welche Risikofaktoren sind das?

Prof. Michels: Übergewicht, Adipositas, zu wenig körperliche Bewegung und Rauchen sowie der häufige Verzehr von rotem Fleisch und Alkohol erhöhen das Risiko für Darmkrebs – wahrscheinlich zumindest zum Teil über eine Dysbiose.

Die Dysbiose wiederum könnte die Tumorgenese über diverse Mechanismen fördern, u. a. über Interaktionen mit dem Immunsystem, bakterielle Metabolite sowie via Adhäsion, Invasion und Translokation bakterieller Bestandteile.

Wie lässt sich das Mikrobiom für die Darmkrebs-Prävention nutzen?

Prof. Michels: Ziel ist eine Optimierung des Mikrobioms, das durch die genannten Risikofaktoren gestört wird. Dabei setzen wir vor allem auf die Ernährung. Ballaststoffe (Präbiotika) und Kalzium senken das Darmkrebsrisiko, neueren Daten zufolge auch Joghurt¹ und vielleicht auch andere fermentierte Lebensmittel (Probiotika). Wir untersuchen zurzeit in zwei Studien, ob der regelmäßige Verzehr von Sauerkraut bzw. von Joghurt und Haferflocken den Anteil nützlicher Bakterien und anderer Mikroorganismen im Mikrobiom erhöht und so einer Dysbiose entgegenwirkt.

Vielen Dank für das Gespräch!

Mit Prof. Michels sprach Dorothee Hahne

Literatur:

¹ Peucker K et al. *Am J Clin Nutr.* 2020; 112(6): 1566-75.

Darmkrebs: Mikrobiota kontrolliert Immun-Checkpoints

Prof. Dr. med. Sebastian Zeißig, Universitätsklinikum Dresden, untersucht die mikrobielle und immunologische Regulierung der Darmkrebsentwicklung.

Kolorektale Adenome und Karzinome sind mit einer Störung der Darmbarriere und dem Eindringen von Bakterien in das Gewebe verbunden. Mikrobielle Komponenten wirken auf das Epithel ein und führen dort zur Aktivierung entzündungsassoziierter, onkogener Signalwege. Ein Beispiel ist der Signalweg von inflammatorischem Calcineurin und NFAT, einer Familie von Transkriptionsfaktoren, die das Tumorstadium aktiv fördern. Calcineurin und



Prof. Dr. med. Sebastian Zeißig

NFAT werden sowohl in epithelialen als auch in myeloiden Tumor-infiltrierenden Zellen exprimiert. Zwischen beiden Zelltypen und der Mikrobiota findet ein intensiver Crosstalk statt, der die Entstehung intestinaler Karzinome synergistisch fördert.¹ Die genauen Mechanismen untersucht derzeit ein Forschungsteam der Universität Dresden. Dabei steht die Entschlüsselung

der Mikrobiota-abhängigen Regulierung von Immun-Checkpoints im Fokus – auch vor dem Hin-

tergrund, dass der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren bei Mikrosatelliten-stabilen kolorektalen Karzinomen bislang nicht erfolgreich ist.² Die Wissenschaftler hoffen, Ansatzpunkte zur Beeinflussung der Checkpoint-Regulierung zu identifizieren, die in der Therapie nutzbar sind. Denkbar sind z. B. die Hemmung von Zytokinen, die Blockierung spezifischer co-inhibitorischer Proteine oder eine gezielte Manipulation der Mikrobiota.

Literatur:

¹ Peucker K et al. *Nat Med.* 2016; 22(5): 506-15.

² Tauriello DVF et al. *Nature.* 2018; 554(7693): 538-543.

IMPRESSUM

Herausgeber:

FERRING Arzneimittel GmbH, Fabrikstraße 7, 24103 Kiel
Tel. 0431-5852-0, Fax: 0431-5852-74
E-Mail: info-service@ferring.de

Gesetzlicher Vertreter:

Dr. Thomas Leiers
Handelsregisternummer: HRB 4271, Registergericht Kiel
Umsatzsteueridentifikationsnummer: DE176971921

Wissenschaftliche Leitung des Hamburger Expertenkreises Mikrobiom:

Prof. Dr. med. Samuel Huber
Zentrum für Innere Medizin
I. Medizinische Klinik und Poliklinik Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20251 Hamburg

Redaktion (V. i. S. d. P.):

Dipl. oec. troph. Dorothee Hahne,
Medizin- und Wissenschaftsjournalistin
Mohrenstraße 2, 50670 Köln

Satz, Layout und Produktion:

BrainersHub® GmbH, Elbborg 1, 22767 Hamburg

Druck:

MOD Offsetdruck GmbH, www.mod-medien.com

Werden im Newsletter Angaben zu Dosierung, Anwendung und/oder Applikationsform von Medikamenten getätigt, kann hierfür keine Verantwortung übernommen werden. Jegliche Angaben solcher Art müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit geprüft werden.

Bildnachweise:

S. 1 oben links: © Eva Hecht/UKE
S. 1 Mitte: © IZKF Erlangen
S. 2 oben: © UKE
S. 2 unten: © Eva Hecht/UKE
S. 3: © Soul Picture 2017
S. 4 oben: © Universitätsklinikum Freiburg
S. 4 unten: © privat