

Sonderforschungsbereich 621:

Pathobiologie der intestinalen Mukosa

■ **Sprecher:** Prof. Dr. Reinhold Förster

■ **Stellvertr. Sprecher:** Prof. Dr. Jürgen Wehland, HZI Braunschweig

Tel.: 0511/532-9726 • E-Mail: schuessler.sandra@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/sfb621.html>

Im Mai 2005 hat die Deutsche Forschungsgemeinschaft der ersten Verlängerung des SFB 621 („Pathobiologie der intestinalen Mukosa“) für weitere vier Jahre zugestimmt. Für den gesamten Bewilligungszeitraum wurden für 17 Teilprojekte sowie einem Verwaltungsprojekt insgesamt Mittel in Höhe von 7,2 Millionen Euro bewilligt. Zusätzlich wurden von der DFG erfreulicherweise für die laufende Förderperiode Mittel zur Strukturierten Doktorandenausbildung (StrucMed) bewilligt. In diesem Programm erhalten Medizindoktoranden die Möglichkeit, im Rahmen einer strukturierten 9monatigen Doktorandenausbildung praktische und theoretische Kenntnisse der molekularen Biomedizinforschung zu erwerben und diese mit einer Dissertation abzuschließen. Seit Beginn des StrucMed-Programms haben bereits 91 Studenten das Forschungssemester erfolgreich durchlaufen. Im Sommer 2008 startete bereits der vierte Jahrgang. 41 Studenten, wovon 13 über den SFB621 finanziert werden, haben im August 2008 ihre Arbeit in den beteiligten Abteilungen begonnen und werden voraussichtlich 2009 das Programm mit einer Dissertation beenden. Die Promotion können die Studenten entweder durch Anfertigung einer Dissertation oder durch eine kumulative Arbeit, d.h. eine Publikation als Erstautor/in, erreichen. Im März fand das zweite StrucMed Abschluss-Symposium statt, in dem die abgeschlossenen Projekte des Projektzeitraumes 2006/7 vorgestellt und anschließend lebhaft diskutiert wurden.

Die intestinale Mukosa ist die größte äußere Oberfläche des Makroorganismus sowie auch die exponierte Grenzfläche des Organsystems Darm. Sie ist ein empfindlicher Seismograph für Störungen von außen (infektiös) und innen (immunologisch), wodurch ihre physiologischen Funktionen (Aufnahme und Ausscheidung) erheblich beeinträchtigt werden können. Die intestinale Mukosa hält dadurch Monopole und stellt ein Kontinuum arbeitsteiliger, aber sehr unterschiedlicher Funktionsbereiche vom Magen bis zum Rektum dar. Sie bildet eine einlagige Grenzschicht (Mukosa), welche sich nicht in einem Sterilraum befindet, sondern auf ihrer luminalen Seite eine höchstmögliche Mikroorganismen-Dichte aufweist. Die intestinale Mukosa ist mit verschiedenen Dichten unterschiedlicher Spezies konfrontiert, mit welcher der Makroorganismus von Mensch und Tier eine in vieler Hinsicht prägende und Lebens entscheidende Symbiose eingeht. Auf ihrer basolateralen Seite kommuniziert die intestinale Mukosa zudem mit verschiedensten Zellen der Submukosa, hier vor allem auch mit Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems.

Gemessen an diesen gewichtigen Rahmenbedingungen sind unsere Kenntnisse über die Grundlagen pathophysiologischer Aktionen und Reaktionen noch sehr lückenhaft, häufig spekulativ und hypothetisch, oft nur in Analogie zu Reaktionen anderer Organsysteme postuliert. Erhebliche Grauzonen bis zu weißen Flecken auf der „Landkarte“ des Darms gibt es vor allem bezüglich der Wirkung der

polymikrobiellen Normalflora auf das Mukosa-assoziierte Immunsystem für die Prägung der Immunantwort in Richtung auf Toleranz oder Immunität. Weiterhin ist der cross talk zwischen Mikroorganismen und Mukosa wenig verstanden. Trotz eines Kilogramms Bakterienmasse im Intestinaltrakt und einer großen Menge ununterbrochen anflutender, bakterieller Antigene resultiert im Notfall eine dauerhafte und wirksame Unterdrückung jeglicher Entzündungsreaktionen der Mukosa. resultiert, Wissensdefizite bestehen weiterhin bei der Signalverarbeitung und Koordination bei mukosalen Transportvorgängen sowie bei den Strategien zur Protektion der Mukosa und daraus abgeleitete neue therapeutische Ansätze. Von hohem klinischem Interesse ist die Aufklärung der Bedeutung von Immunsystem, Mikroorganismen und zellulärer Dysregulation für die Entstehung von Darmerkrankungen.

Daraus ergeben sich drei Schwerpunktbereiche der Forschung, denen sich Forschergruppen aus der Medizinischen Hochschule Hannover, der Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover und dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung zugewandt haben:

Im Projektbereich A „Mukosales Immunsystem“ werden die Grundlagen erarbeitet, die uns das Verständnis für die zellulären und molekularen Mechanismen der mukosalen Dysregulation bei Autoimmun- und Infektionskrankheiten des Gastrointestinaltraktes vermitteln. Im Projektbereich B „Mikrobielle Interaktionen“ ist die Darmmukosa einerseits Angriffspunkt wechselnder bakterieller und viraler Krankheitserreger und andererseits dauerhafter Kolonisationsort kommensaler und fakultativ pathogener Mikroorganismen. Die Teilprojekte im Bereich B untersuchen im Tiermodell und in der Zellkultur die molekularen Grundlagen der Erregeranheftung und -persistenz sowie ihre Auswirkungen auf die Funktion und den Stoffwechsel der Zellen der intestinalen Mukosa. Die Aufrechterhaltung normaler Darmfunktionen hängt von der komplexen Regulation funktionell unterschiedlicher Zellen der Darmwand ab. Die Teilprojekte im Projektbereich C „Pathophysiologie“ untersuchen daher auf zellulärer und subzellulärer Ebene die Grundlagen dieser Regulationsmechanismen, deren Bedeutung für Funktionsstörungen der Mukosa sowie deren Beteiligung an der Entstehung und Manifestation von Magen-Darmerkrankungen.

Teilprojekte:

A1 Die Funktion der Chemokine bei der Ausbildung der mukosalen Immunität, der Induktion der oralen Toleranz und der Entstehung der Kolitis

■ Projektleitung: Prof. Reinhold Förster, Medizinische Hochschule Hannover

A2 Genetische Analyse von Interleukin-10 produzierenden und auf Interleukin-10 antwortenden Zellen im darmassoziierten lymphatischen Gewebe

■ Projektleitung: Dr. Werner Müller, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A4 Entwicklung und Testung neuer Strategien zur spezifischen Modulation des mukosalen Immunsystems

■ Projektleitung: Dr. Dunja Bruder, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A5 Der Beitrag von B-Zellsubpopulationen zur Darm-assoziierten humoralen Immunität

■ Projektleitung: Dr. Siegfried Weiß, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

A10 Die Steuerung des Mikroenvironment und der Immunantwort im mesenterialen Lymphknoten durch das afferente Lymphsystem aus der Darmwand

■ Projektleitung: Dr. Ulrike Bode / Prof. Reinhard Pabst, Medizinische Hochschule Hannover

A11 Struktur, Organogenese und Funktion von „solitary intestinal lymphoid tissue“

■ Projektleitung: Dr. Oliver Pabst, Medizinische Hochschule Hannover

A12 Die Rolle antimikrobieller Peptide bei der Etablierung und Erhaltung Darmhomöostase

■ Projektleitung: Prof. Dr. Mathias Hornef

B2 Molekulare Analyse der Reorganisation des Aktinzytoskeletts durch pathogene Eschericia coli

■ Projektleitung: Dr. Klemens Rottner / Prof. Jürgen Wehland, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

B5 Proinflammatorische Wirkung der Clostridium difficile Toxine A und B

■ Projektleitung: Prof. Ingo Just / Dr. Ralf Gerhard, Medizinische Hochschule Hannover

B7 Nutzung des S-Proteins des übertragbaren Gastroenteritis-Virus (TGEV) zur Erzeugung enterotroper Virusvektoren

■ Projektleitung: Prof. Georg Herrler, Stiftung Tierärztliche Hochschule

B8 Molekulare Grundlagen der Pathogenität von Helicobacter hepaticus in murinen Modellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

■ Projektleitung: Prof. Sebastian Suerbaum, Medizinische Hochschule Hannover

C3 Molekulare Grundlagen der mukosalen Regulation humaner UDP-Glukuronosyltransferasen (UGT)

■ Projektleitung: Prof. Christian Strassburg / Prof. Michael P. Manns, Medizinische Hochschule Hannover

C7 Genetische Modulatoren der Mukoviszidose im Gastrointestinaltrakt

■ Projektleitung: Prof. Burkhard Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover

C8 Membrantopologie des Dünndarms in pathologischen und nicht-pathologischen Zuständen

■ Projektleitung: Prof. Hassan Y. Naim / Prof. Dr. Markus Pröpsting, Stiftung Tierärztliche Hochschule

C9 Molekulare Ursachen der Defektregulation der intestinalen Salzresorption bei Mukoviszidose und sekretorischer Diarrhöe – Rolle von PDZ-Domain bindenden Adapterproteinen

■ Projektleitung: Prof. Ursula Seidler, Medizinische Hochschule Hannover

Z1 Entwicklung, Zucht und Haltung keimfreier Mausstämme und Durchführung gnotobiotischer Experimente

■ Projektleitung: Prof. Hans Jürgen Hedrich, Medizinische Hochschule Hannover

Z2 Zentrale Aufgaben des Sonderforschungsbereichs

■ Projektleitung: Prof. Reinhold Förster, Medizinische Hochschule Hannover