Entzündliche Darmerkrankungen – Fortschritte dank eines neuen Tiermodells?

Reto Krapf, Chefredaktor

Die entzündlichen Darmerkrankungen (im engeren Sinn Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) sind die komplexen Resultate einer heterogenen genetischen Prädisposition. Zusätzliche Faktoren sind aber notwendig, wobei exogene Faktoren wie Diät und intestinale bakterielle Flora sowie wirtseigene, endogene Faktoren wie epitheliale Schleimhautbarriere, angeborene und erworbene Immunität wichtig sind und in ihrem Zusammenspiel zu einer chronischen Dysregulation der intestinalen resp. mukosalen Immunität führen. Eine besondere Beobachtung bezüglich exogener Faktoren ist namentlich, dass die Inzidenz dieser Erkrankungen bei sogenannt «Western-Style»-Diätformen (u.a. reich an tierischen Fetten und tierischen Eiweissen) rasch zunimmt.

Kürzlich wurde über ein neues Tiermodell einer Colitis berichtet, bei dem alle diese Faktoren zur Auslösung des entzündlichen Prozesses vorhanden sein müssen und bei dem die Diät-induzierten Veränderungen der Gallezusammensetzung eine zentrale Rolle haben [1].

Wie Abbildung 1 illustriert, führt die erhöhte Zufuhr tierischer Fette bei Mäusen zu einer Zunahme von Produktion und Sekretion der Gallesäure Taurocholin. Diese ist ihrerseits ein Wachstumsfaktor für das «galle-liebende» Bakterium *Bilophila wadsworthia*. Dieses Bakterium kommt bei Gesunden nur in geringer Menge im Kolon vor, ist aber bei entzündlichen Darmerkrankungen und auch bei Appendizitis vermehrt nachweisbar. Bei normalen Mäusen induziert die Überwucherung mit *Bilophila* keine Colitis, wohl aber in genetisch veränderten Mäusen, bei denen ein antientzündlicher Faktor, das Interleukin-10, ausgeschaltet ist. Interessant ist zudem, dass es beim Menschen auch eine Assoziation der Besiedelung mit Sulfat-reduzierenden Bakterien wie *Bilophila* und entzündlichen Darmerkrankungen gibt. Die Sulfid-Produktion führt zu einer Störung der epithelialen Schleimhautbarriere, wodurch der Entzündungsstimulus gewisser Mikroben oder Toxine bei geeignetem genetischen «Hintergrund» des Wirts verstärkt werden kann.

Es ist zu hoffen, dass dieses und in Zukunft noch weitere, ähnliche Tiermodelle helfen, die komplexen Einzelkomponenten der Pathogenese der entzündlichen Darmerkrankungen besser zu definieren und – angesichts der Zunahme dieser Erkrankungen dringend benötigte – präventive oder bei etablierter Erkrankung remissionserhaltende Strategien zu entwickeln. Wie dieses Modell illustriert, könnten dabei multimodale Vorgehensweisen wie Diätänderungen, Gallesäuremanipulationen, mikrobielle und immunmodulatorische Interventionen allein oder in Kombination nötig sein.

Literatur

1 Devkota S, Wang Y, Musch MW et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitits in IL10–/- mice. Nature. 2012;487:104–8.

2 Turnbaugh PJ. Fat, bile and gut microbes. Nature. 2012;487:47–8.

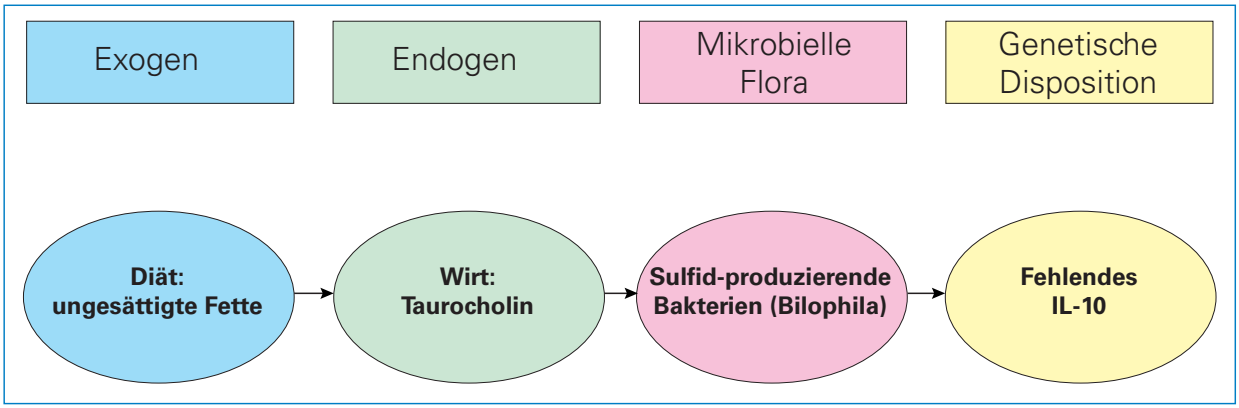

Abbildung 1
Verschiedene Faktoren bei der Pathogenese von entzündlichen Darmerkrankungen, adaptiert nach [2].