

Dr. R. Balfour Sartor, über ein neues Verständnis von Morbus Crohn und eine personalisierte Medizin

Dr. R. Balfour Sartor ist ein Gastroenterologe und spezialisiert auf die Immunologie der Mucosa (der Darmschleimhaut). Er arbeitet im Center for Gastrointestinal Biology and Disease, Department of Medicine, Microbiology and Immunology, at the University of North Carolina (USA). Er ist Co-Direktor des Zentrums für Biologie und Magen-Darm-Krankheiten.

Sartor schrieb kürzlich einen Artikel mit dem Titel "Die Darm-Microbiota in chronisch entzündlichen Darmerkrankungen", veröffentlicht in der Zeitschrift in *Nutrition, Gut Microbiota and Immunity: Therapeutic Targets for IBD*. Der Artikel befasst sich mit der Zusammensetzung der fekalen Bakterienkolonien und deren Abweichungen bei Pouchitis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Sartor argumentiert, dass die bakterielle Funktion wichtiger ist, als die Zusammensetzung der Microbiota. Es gibt wichtige Stoffwechselwege die die Bakterien sich teilen, so dass die Anwesenheit von bestimmten bakteriellen Gruppen funktionell das Fehlen einer anderen Gruppe ausgleichen kann. Darüber hinaus stellt er fest, dass verschiedene Bakteriengruppen synergistisch zusammenwirken können.

Sartor sagt, das Ziel der Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sollte es sein, die Homöostase von Bakterien, Pilzen und Viren wiederherzustellen und er verweist auf die aktuelle Theorie, dass die Pathogenese der Crohn-Krankheit im Zusammenspiel zwischen Genen, Umwelt, Microbiota und Immunfaktoren zu erklären ist.

DIE GMFH (Gut Microbiota for Health)-Redaktion interviewte Sartor über seinen kürzlich erschienenen Artikel. Hier nun das Interview auf Deutsch:

Was ist Ihre aktuelle Hypothese darüber, wie Morbus Crohn entsteht?

Es war eine evolutionäre Entwicklung. Ich glaube, dass Morbus Crohn das Ergebnis einer übermäßig aggressiven Immunantwort auf einen Teil der ansässigen Darmbakterien (und vielleicht auch Pilzen und Viren) in einer genetisch empfänglichen Person ist, deren Beginn und Verlauf durch umweltbedingte Auslöser bestimmt wird. Es ist klar, dass Gene bei der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. Bei eineiigen Zwillingen kann man beobachten, dass wenn ein Zwilling Morbus Crohn hat, es eine 50% ige Chance gibt, dass der andere Zwilling auch Morbus Crohn bekommt. Bei nicht-identischen Geschwistern reden wir über 5%.

Es gibt einen offensichtlichen Unterschied im Risiko bei eineiigen und zweieiigen Zwillingen, die unter gleichen Umweltbedingungen leben. Aber wir wissen mittlerweile auch, dass Gene nicht die gesamte Antwort sind, sie sind nur ein Teil

der Antwort. Bisher wurden 163 Gene mit Morbus Crohn und / oder Colitis ulcerosa in Verbindung gebracht, so dass man schon von einem klaren genetischen Muster sprechen kann.

Wenn Gene wichtig sind, aber nicht die gesamte Geschichte schreiben – sie sind notwendig, aber nicht ausreichend - was treibt die Krankheit dann an? Wir haben starke Beweise in Tiermodellen der Colitis (und dies war der Schwerpunkt meiner Arbeit), dass normal ansässige Darmbakterien beteiligt sind. Einer genetisch anfälligen Maus oder Ratte, beispielsweise eine IL-10 [Interleukin-10] Knockout-Maus (kann IL-10 nicht herstellen), fehlt ein wichtiger Teil einer schützenden Immunreaktion, entwickelt schnell eine sehr aktive Darmentzündung, wenn sie mit normalen Bakterien besiedelt wird. Dies sind keine Krankheitserreger, nur normale Darmbakterien. Bakterien werden auch zwischen Familienmitgliedern ausgetauscht - nicht identisch, aber ziemlich ähnlich – und können somit ein Bestandteil des familiären Risikos bilden.

Wenn diese Mäuse aber in einer keimfreien, völlig sterilen Umgebung leben, gibt es keine Entzündung. Wenn allerdings innerhalb einer Woche wieder die normalen Darmbakterien zugefügt werden entwickelt sich wieder die Krankheit. Die T-Zellen sind folglich an der Krankheit beteiligt und reagieren auf bakterielle Antigene, die in der normalen Darmmicrobiota enthalten sind. Diese Beobachtungen machen deutlich, dass bakterielle Aktivitäten für die aggressive Immunantwort notwendig sind und nur in einem genetisch empfänglichen Wirt die Krankheiten verursachen. Die gleichen Bakterien verursachen keine Entzündung in einer genetisch normalen Maus oder Ratte.

So haben wir nun Gene und Bakterien, aber ein wichtiges, drittes Element ist ein umweltbedingten Auslöser. Ich kann das in der Klinik jeden Tag beobachten, die Leute waren ganz normal gesund, dann sind sie verreist, haben sich eine Infektion zugezogen, die behandelt wurde und verschwand. Doch dann entwickeln sie langjährigen, chronischen Morbus Crohn.

Ich denke also, dass Umwelt-Trigger sehr wichtig sind. Sobald dieser Entzündungsprozess gestartet ist, kann diese Reaktion aufgrund des genetischen Musters nicht mehr ausgeschaltet werden. Oder es wuchern bestimmte Bakterien und bringen das Gleichgewicht durcheinander (sog. Dysbiose), das dann nicht wieder hergestellt werden kann. Beide Mechanismen könnten im Spiel sein.

Das vierte Element, die Immunantwort selbst, ist auch wichtig. Wenn man bei einer Maus, die aufgrund des genetischen Musters kein IL-10 produzieren kann die T-Zellen entfernt, entwickelt sich keine Krankheit. Fügt man die normalen T-Zellen wieder ein, entwickelt sich die Krankheit. Bei Morbus Crohn gibt es Bakterien, die eine übermäßig aggressive Reaktion von TH1- bzw. TH17-Zellen induzieren.

Wie könnte dieses neue Verständnis zu Veränderungen in der klinischen Praxis führen?

Alle unsere aktuellen Therapien für Morbus Crohn, mit Ausnahme von Antibiotika und Probiotika greifen in die Immunreaktion ein: Kortikosteroide, TNF-alpha Blocker, biologische Wirkstoffe und die Immunsuppressiva: alle haben einen Schwerpunkt und versuchen, diese hyperaktiven Immunantworten zu dämpfen. Das Problem beim Angriff auf das Immunsystem ist natürlich, dass Sie die Tür für Infektionen und Krebserkrankungen zu öffnen.

Wie wirkt sich das neue Verständnis auf die Bewegung in Richtung personalisierte Medizin aus?

Viele der 163 Gene, die bei Morbus Crohn involviert sind, haben funktionelle Eigenschaften gemeinsam, es sind Gene, die die Barriere des Darmepithels beeinflussen, die an der normalen Schleim- und Tight Junctions Produktion mitwirken oder die an Stressreaktionen beteiligt sind. Andere führen zu tödlichen Bakteriendefekten, wie das interzelluläre Abtöten der Bakterien. Weitere sind Immunregulatorgene. So ist es nicht sinnvoll jeden Patienten gleich zu behandeln, vor allem wenn Steroide das Mittel der Wahl sind. Wenn die Ursache ein fehlerhaftes Absterben von Bakterien ist, sind Steroide, die den Effekt des bakteriellen Absterbens noch befördern sogar eher kontraproduktiv.

Welche Arten von Patienten haben Sie in der Regel gesehen? Wie ist es derzeit möglich, die Behandlungen zu personalisieren?

Ich arbeite in einem Krankenhaus in das die Patienten kommen, bei denen die traditionellen Therapien nicht angesprochen haben oder die eine zweite Meinung einholen möchten.

Es gibt keine allgemeingültige Lösung. Sie müssen sich mit einem Patienten auseinandersetzen und versuchen, einen Ansatz zu finden der darauf basiert, was in der Vergangenheit geschehen ist. Ich denke, das ist die treibende Kraft: was in der Vergangenheit funktioniert hat verbessern und was nicht funktioniert unterlassen

Eine aktuelle kanadische Veröffentlichung von Richard Fedorak aus Edmonton hat erst im vergangenen Monat gezeigt, dass eine Kombination von Probiotika, VSL # 3, nicht zur Verbesserung von postoperativ rezidivem Morbus Crohn führt. Doch die gleiche Mischung war bei der Prävention von Pouchitis erfolgreich. Sie dürfen also nicht nur wahllos Antibiotika oder Probiotika für jede Person geben, sie müssen individuell abwägen. Das heißt, wir wollen die Dinge ein bisschen mehr vorhersagbar gestalten.