

Die Rolle des Streß-induzierten Transkriptionsfaktors X-box binding protein 1 in DNA-abhängiger intestinaler Entzündung und Tumorigenese

Dr. med. Lina Welz, Clinician Scientist am Institut für Klinische Molekularbiologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Abteilung für Innere Medizin I, Universitätsklinik Schleswig-Holstein Kiel

Unter der Leitung von Prof. Dr. Philip Rosenstiel und Prof. Dr. Konrad Aden erforschte die Doktorandin in der Arbeitsgruppe „Systems Immunology“ translational die Pathomechanismen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) zur Entwicklung individualisierter präziser Therapiekonzepte.

CED sind schubweise verlaufende, chronisch-rezidivierende Entzündungen des Magen-Darm-Trakts. Die gereizte Darmschleimhaut der Patienten ist besonders anfällig gegenüber der Entstehung einer Unterform von Darmkrebs, den Colitis-assoziierten kolorektalen Karzinomem (CAC). Hierbei entartet das Darmepithel als Entzündungs-Dysplasie-Karzinom-Sequenz zunehmend durch andauernden Zellstreß und fortschreitende DNA-Schäden.

Es stellte sich die Frage, wie der CED kennzeichnende anhaltende ER(Endoplasmatisches Retikulum)-Streß die Prozesse von Regeneration, DNA-Reparatur und Tumorentstehung im Darmepithel beeinflusst. Die Forscherin verwendete genetisch veränderte Zell-, Organoid (aus Stammzellen gezüchtete, genetisch der Ursprungsmaus entsprechende Minidärme)- und Mausmodelle, in denen ER-Streß und DNA-Schäden gleichzeitig auftreten. Dazu wurde das für die DNA-Reparatur notwendige Enzym Rnase H2 (H2b) im Darmepithel entfernt, durch zusätzliche Auslöschung des CED-Risikogens Xbp1 (X-box binding protein 1) chronischer ER-Streß ausgelöst.

Im Zell- und Organoidmodell ließ sich mit Western Blot, Genexpressions- und FACS-Analysen eine Beeinträchtigung regenerativer Prozesse beobachten. Der Mangel an Xbp1 potenziert DNA-Schäden und Zelltod im Epithelgewebe, gleichzeitig in-vitro unkontrollierte Zellteilungen. Junge und alte genetisch veränderte Mäuse (vs. Kontrollierten Mauslinien) wurden klinischen Phänotypisierungen sowie akuten und chronischen chemisch ausgelösten Colitis-Modellen unterzogen. Mausgewebeproben wurden mit Protein- und Genexpressionsanalysen sowie immunhistochemischen und immunfluoreszenzbasierten Färbungen aufgearbeitet. Wie im Zellmodell ließ sich auch im H2b/Xbp1-Darm eine Verstärkung von DNA-Beschädigungen, Zelltod, überschießender Zellteilung und Darmentzündung beobachten. Diese unkontrolliert ablaufenden Prozesse führten in alternden Mäusen zu spontanen Adenokarzinomen des Darms.

Mechanistisch zeigte sich, daß Xbp1 die Entstehung von DNA-Schäden im Darmepithel durch Einführen der für die DNA-Reparatur unverzichtbaren p53-Antwort steuert. Mit RNA-Sequenzierung von intestinalen Stammzellen konnte der entzündungstreibende Signalweg identifiziert werden. Xbp1 reguliert durch p53 die Einführung von Ddit4l (DNA damage inducible transcript 4l) und damit die Hemmung von mTOR (mammalian target of rapamycin), wodurch Darmentzündung unterbunden wird. Sowohl in-vitro auch in-vivo konnte reproduziert werden, daß die pharmakologische mTOR-Hemmung mit Rapamycin die Zellteilungsunterdrückung im H2b/Xbp1-Modell wiederherstellt und die gesteigerten Zelltodraten reduziert.

Diese Erkenntnisse legen nahe, daß Xbp1 das Darmepithel bei entzündungsbedingter Zellbeschädigung und -entartung über einen bisher unbekanntem p53-abhängigen DDIT4l-mTOR-Feedback-Mechanismus reguliert. Durch die von Rapamycin angeregte gegenseitige Beeinflussung dieser Signalwege können Entzündungs- und Entartungsprozesse im Darm unterbunden werden. Und das könnte künftig einen wichtigen Beitrag für die Therapie von CED- und CAC-Patienten leisten.

(Veröffentlichung Januar 2022 in der Fachzeitschrift „Gastroenterology“)