

## Immunzellen als „metabolische Fabriken“ im Darm identifiziert

(Wien, 10-10-2023) Ein Forschungsteam der MedUni Wien und des vom FWF-gesponserten Spezialforschungsbereiches SFB F83 Immunometabolism konnte nun erstmals die zentrale Rolle von Makrophagen bei der Erneuerung von Darmzellen zeigen, welches ein Licht auf das komplexe Zusammenspiel zwischen Immunzellen und Gewebe-Regeneration wirft. Insbesondere konnte beschrieben werden, dass Makrophagen die Stoffwechselprodukte Spermidin und Spermin in hohem Ausmaß produzieren, die dann den anderen Gewebezellen im Organ zugutekommen. Dadurch müssen die Gewebezellen diese Stoffe nicht mehr selbst produzieren und können ihre eigentlichen Funktionen besser ausführen. Diese Erstbeschreibung eines „kommensalen Stoffwechsels“ der Makrophagen wurde aktuell im Journal „Cell Metabolism“ veröffentlicht.

Der Darm, der für die Verdauung der Nahrung und die Aufnahme von Nährstoffen verantwortlich ist, ist auf eine einzige Schicht von Epithelzellen (Oberflächenzellen) angewiesen, um die Integrität der Darmbarriere aufrechtzuerhalten. Diese Zellen werden alle vier bis sieben Tage komplett erneuert. Dieser Prozess ist von entscheidender Bedeutung für den Schutz des Körpers vor mikrobiellen Bedrohungen, die Aufrechterhaltung der Darmfunktion und die Vorbeugung von Krankheiten wie entzündlichen Darmerkrankungen und Dickdarmkrebs.

Makrophagen sind Immunzellen, die in jedem Organ des Körpers vorkommen. Das Forschungsteam unter der Leitung von Thomas Weichhart vom Zentrum für Pathobiochemie und Genetik der MedUni Wien und Koordinator des SFB Immunometabolism entdeckte, dass Makrophagen im Dickdarm strategisch in unmittelbarer Nähe zu epithelialen Darmzellen positioniert sind. Die Forscher:innen identifizierten einen entscheidenden Mechanismus, bei dem diese Makrophagen die Proliferation von Epithelzellen unterstützen. Diese Unterstützung des Stoffwechsels war insbesondere in Phasen von proliferativem Stress, wie z.B. bei entzündungsbedingter Kolitis, wichtig.

Die Erstautorin der Studie Stephanie Fritsch dazu: „Wir konnten zeigen, dass Makrophagen über den mTORC1-Signalweg große Mengen der Polyamine Spermidin und Spermin produzieren“. Diese Polyamine wurden von den Epithelzellen aufgenommen, was zu einer Umstellung ihres Zellstoffwechsels führte, ihre Proliferation förderte und ihre Abwehrmechanismen stärkte. Besonders Spermin hatte einen großen stimulatorischen Effekt auf die Proliferation von Dickdarmzellen. Wichtig ist, dass diese mTORC1-Aktivierung und Polyamin-Produktion eine schützende Wirkung gegen entzündliche Darmschäden im Tiermodell hatte. Polyamine insbesondere Spermidin werden schon seit einiger Zeit stark



beforscht, da Studien zeigen, dass diese Stoffe das Leben verlängern und den Alterungsprozess verlangsamen können.

### **Makrophagen unterstützen den Stoffwechsel anderer Zellen**

Diese Forschung stellt einen Paradigmenwechsel im Verständnis der Mikroumgebung des Darms dar. Sie hebt Makrophagen erstmals als "metabolische Fabriken" hervor, die den Stoffwechsel anderer Zellen unterstützen, der für die effiziente Selbsterneuerung des Darmepithels entscheidend ist. Darüber hinaus bietet die Studie Einblicke in potenzielle therapeutische Ziele für entzündliche Darmerkrankungen und andere Erkrankungen, die mit Funktionsstörungen des Darms zusammenhängen.

### **Weg offen für neue Therapien zur Geweberegeneration und bei Darmerkrankungen**

Thomas Weichhart sagt: „Dank der Unterstützung durch den FWF im Rahmen dieses Spezialforschungsbereiches sind diese Erkenntnisse möglich geworden.“ Der SFB F83 Immunometabolism umfasst Gruppen aus Wien und Graz, die die metabolische Interaktion von Gewebszellen und Makrophagen erforschen. Die Ergebnisse dieser Studie eröffnen vielversprechende Wege für die künftige Forschung. Forscher:innen können die Manipulation der durch Makrophagen vermittelten Stoffwechselunterstützung als Strategie zur Verbesserung der Geweberegeneration und zur Bekämpfung von Darmerkrankungen untersuchen. Darüber hinaus könnten weitere Untersuchungen der Rolle von Polyaminen und der mTORC1-Signalübertragung in Immunzellen neue therapeutische Ansätze aufzeigen. „Die Ergebnisse stellen einen bedeutenden Schritt vorwärts in unserem Bestreben dar, den Darm besser zu verstehen und die menschliche Gesundheit zu verbessern“, so Thomas Weichhart.

### **Publikation: Cell Metabolism**

Stephanie Deborah Fritsch, Nyamdelger Sukhbaatar, Karine Gonzales, Alishan Sahu, Loan Tran, Andrea Vogel, Mario Mazic, Jayne Louise Wilson, Stephan Forisch, Hannah Mayr, Raimund Oberle, Jakob Weiszmann, Martin Brenner, Roeland Vanhoutte, Melanie Hofmann, Sini Pirnes-Karhu, Christoph Magnes, Torben Kühnast, Wolfram Weckwerth, Christoph Bock, Kristaps Klavins, Markus Hengstschläger, Christine Moissl-Eichinger, Gernot Schabbauer, Gerda Egger, Eija Pirinen, Steven H.L. Verhelst, Thomas Weichhart

Cell Metabolism, 2023, Cell Metab. 2023 Sep 29:S1550-4131(23)00341-8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.09.010.

**Rückfragen bitte an:**



Mag. Johannes Angerer  
**Leiter Kommunikation und  
Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160-11501  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

Mag.<sup>a</sup> Karin Kirschbichler  
**Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit**  
Tel.: 01/ 40 160-11505  
E-Mail: [pr@meduniwien.ac.at](mailto:pr@meduniwien.ac.at)  
Spitalgasse 23, 1090 Wien  
[www.meduniwien.ac.at/pr](http://www.meduniwien.ac.at/pr)

### **Medizinische Universität Wien – Kurzprofil**

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 6.000 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, 13 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich. Die MedUni Wien besitzt mit dem Josephinum auch ein medizinhistorisches Museum.