



+++ BITTE EMBARGO BEACHTEN 04.12.2024, 17:00 CET +++

Der Darm verändert sich in Schwangerschaft und Stillzeit massiv

Forschungsteam entdeckt die molekularen und strukturellen Hintergründe der Veränderung, die für die Nährstoffaufnahme und die Gesundheit der Babys entscheidend sind

(Wien, 03-12-2024) In der Schwangerschaft und Stillzeit verändert sich der weibliche Körper in vielerlei Hinsicht. So werden verschiedene Organe wie die Brüste oder auch das Immunsystem angepasst, um die Gesundheit von Mutter und Kind zu gewährleisten – das geschieht im Laufe der Evolution bei allen Säugetieren. Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung von Josef Penninger und Masahiro Onji, Medizinische Universität Wien, berichtet nun über seine überraschende Entdeckung, dass sich während der Schwangerschaft und Stillzeit auch der Darm massiv verändert. Dabei kommt es zu einer annähernden Verdoppelung der Darmoberfläche und einer auffälligen strukturellen Umgestaltung. Die Forscher:innen liefern auch den ersten genetischen und mechanistischen Beweis dafür, wie diese Darmveränderungen zustande kommen. Die Studie wird in "Nature" veröffentlicht.

Ein multinationales Team unter der Leitung von Josef Penninger (MedUni Wien, IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie, Wien, University of British Columbia, Kanada, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Deutschland) beobachtete, dass sich die Darmzotten während der Schwangerschaft und Stillzeit reorganisieren und deutlich vergrößern, wodurch sich ihre Oberfläche verdoppelt. Die Untersuchungen wurden an gentechnisch veränderten Mäusen und Darmorganoiden von Mäusen und Menschen – selbstorganisierte dreidimensionale Gewebe, die aus Stammzellen des Darms gewonnen werden – durchgeführt. Auf mechanistischer Ebene identifizierten die Forscher:innen das RANK-Rezeptor/RANK-Ligand-System (RANK/RANKL) als Schlüssel zur Vergrößerung der Dünndarmzotten während der Fortpflanzung, die durch Sexual- und Laktationshormone gesteuert wird. Bei Mäusen, denen das RANK/RANKL-System im Darm fehlt, war die Zottenvergrößerung während der Schwangerschaft und Stillzeit erheblich beeinträchtigt.

Grundlegende Bedeutung für die Evolution

Das RANK/RANKL-System als wichtiger Motor essenzieller Prozesse, die im Lauf der Evolution erhalten wurden, wird seit Jahrzehnten wissenschaftlich untersucht. Die Penninger-Gruppe hat bereits Schlüsselfunktionen dieses Systems beim Knochenstoffwechsel, in der Biologie der Brustdrüse, bei Brustkrebs und bei der Immuntoleranz in der Schwangerschaft identifiziert. Dies trug zur Entwicklung von Medikamenten gegen Knochenschwund bei, die von Millionen von Menschen eingesetzt werden, sowie zu klinischen Versuchen zu Brustkrebsprävention und Krebsimmuntherapien. In ihrer jüngsten Studie entdeckten die



Forscher:innen nun, dass die RANK-RANKL-bedingten Veränderungen des Darms, die nach Beendigung des Stillens offenbar vollständig reversibel sind, für die Ernährung des Babys wichtig sind. „Unsere Studie zeigt, dass die Beeinträchtigung dieser Darmerweiterung durch das Fehlen des RANK/RANKL-Systems während der Schwangerschaft die Milch der stillenden Mütter verändert. Dies führt zu einem geringeren Gewicht der Babys und zu langfristigen, generationenübergreifenden Stoffwechselfolgen“, erklärt Erstautor Masahiro Onji. „Mütter müssen für sich und ihre Babys essen. Unsere neuen Erkenntnisse liefern erstmals eine molekulare und strukturelle Erklärung dafür, wie und warum sich der Darm verändert, um sich an den erhöhten Nährstoffbedarf von Müttern anzupassen – was wahrscheinlich bei allen schwangeren und stillenden Säugetieren der Fall ist“, so Studienleiter Josef Penninger.

Wie sich Mütter an die Anforderungen der Schwangerschaft und des Stillens anpassen, bleibt eine zentrale Frage der Evolution und der menschlichen Gesundheit. Während dieser Phase beeinflussen weibliche Hormone zahlreiche Organe, um deren Struktur und Funktionen zu steuern und zu verändern, was für die Gesundheit der Mutter und die Entwicklung des Nachwuchses entscheidend ist. Dass schwangere Frauen einen erhöhten Nährstoffbedarf haben, war zwar bekannt, ausreichend wissenschaftlich untersucht wurde dieser grundlegende Aspekt bisher jedoch nicht: „Indem wir das RANK/RANKL-System als Motor der Anpassung des Darms während der Schwangerschaft und Stillzeit identifiziert haben, trägt unsere Studie zu einem tieferen Verständnis biologischer Prozesse bei, die für die Evolution von grundlegender Bedeutung sind“, fasst Josef Penninger die Bedeutung der Ergebnisse zusammen.

Die massive Expansion des Darms wird durch Sexual- und Schwangerschaftshormone gesteuert, die die Stammzellen im Darm über das RANK/RANKL-System verändern und dann der Darmzelle ein Signal geben, damit sie wachsen. Dieses Wachstum führt zu einer annähernden Verdoppelung der Darmoberfläche, einer Vergrößerung der molekularen Struktur für die Aufnahme von Zucker, Eiweiß und Fett und zu einer tiefgreifenden architektonischen Veränderung der Darmzotten. Dadurch wird wahrscheinlich der Nahrungsfluss verlangsamt, was wiederum die Aufnahme von Nährstoffen maximiert. „Unser Team hat einen erstaunlichen neuen Weg entdeckt, wie sich der Körper von Müttern verändert, um ihre Babys gesund zu erhalten. Kaum jemand wusste davon, einige alte Studien dazu sind weitgehend in Vergessenheit geraten. Vielleicht können wir von schwangeren und stillenden Müttern sogar lernen, wie man das RANK/RANKL-System nutzen kann, um ein besseres Verständnis von Darmkrebs und neue Therapien für die Darmregeneration zu entwickeln“, sagt Josef Penninger in Hinblick auf künftige Studien.



Die Studie wurde in enger Zusammenarbeit zwischen der Medizinischen Universität Wien, dem Institut für Molekulare Biotechnologie der Österreichischen Akademie der Wissenschaften in Wien, der Universität von British Columbia in Vancouver, dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig, dem Hubrecht-Institut in Utrecht und der Universität Kiel ermöglicht. Auch Forscher:innen der Universität Tokio und der Universität Cambridge waren beteiligt.

Publikation: Nature

RANK drives structured intestinal epithelial expansion during pregnancy.

Masahiro Onji, Verena Sigl, Thomas Lendl, Maria Novatchkova, Asier Ullate-Agote, Amanda Andersson-Rolf, Ivona Kozieradzki, Rubina Koglguber, Tsung-Pin Pai, Dominic Lichtscheidl, Komal Nayak, Matthias Zilbauer, Natalia A. Carranza García, Laura Katharina Sievers, Maren Falk-Paulsen, Shane J.F. Cronin, Astrid Hagelkruys, Shinichiro Sawa, Lisa C Osborne, Philip Rosenstiel, Manolis Pasparakis, Jürgen Ruland, Hiroshi Takayanagi, Hans Clevers, Bon-Kyoung Koo und Josef M. Penninger.

DOI: 10.1038/s41586-024-08284-1

<https://www.nature.com/articles/s41586-024-08284-1>

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer

Leiter Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit

Tel.: 01/ 40 160-11501

E-Mail: pr@meduniwien.ac.at

Spitalgasse 23, 1090 Wien

www.meduniwien.ac.at/pr

Mag.^a Karin Kirschbichler

Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit

Tel.: 01/ 40 160-11505

E-Mail: pr@meduniwien.ac.at

Spitalgasse 23, 1090 Wien

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 8.600 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit mehr als 6.500 Mitarbeiter:innen, 30 Universitätskliniken und zwei klinischen Instituten, zwölf 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.