

# Neuere Studien zu Morbus Crohn

## Entzündungen effektiv mit TGF- $\beta$ bekämpfen

Der Wachstumsfaktor TGF- $\beta$  ist ein Protein, das natürlicherweise in geringen Mengen in der Milch vorhanden ist. Seine antiinflammatorische Wirkung könnte auch die Abheilung von intestinalen Entzündungen bei Morbus Crohn fördern. Neuere Untersuchungen an Mäusen und Ratten zeigen, dass eine solche Hoffnung berechtigt ist.

---

Klaus Duffner

---

Morbus Crohn (Colitis granulomatosa) ist eine in Schüben verlaufende chronisch entzündliche Erkrankung des Darms (CED), deren Ursache bis heute unbekannt ist. Zwar kann die Entzündung den gesamten Magen-Darm-Trakt befallen, bevorzugt betroffen sind jedoch das terminale Ileum und das Kolon.

### Der Wachstumsfaktor TGF- $\beta$

Die medikamentöse Behandlung von Morbus Crohn besteht gegenwärtig vor allem aus der Gabe antiinflammatorischer und immunosuppressiver Substanzen (1). Trotz medikamentöser Intervention bleiben jedoch viele Patienten behandlungsresistent. Der Wachstumsfaktor TGF (Transforming Growth Factor)- $\beta$ , ein multifunktionelles Polypeptid, ist natürlicherweise sowohl in menschlicher Milch als auch in Kuhmilch vorhanden und könnte zur Wiederherstellung des immunologischen Gleichgewichtes im Intestinalbereich eine positive Rolle spielen. Denn für die Erhaltung immunregulatorischer Prozesse ist TGF- $\beta$  ein wichtiger Faktor (2, 3). Unter physiologisch normalen Bedingungen fördert dieses Zytokin Abwehrmechanismen des Immunsystems und verhindert die Zerstörung der intestinalen Mukosa.

Schlüsselemente in der Pathophysiologie von Morbus Crohn sind, neben einer verstärkten intestinalen Permeabilität, die abnorme Expression von inflammatorischen Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-1 und IFN- $\gamma$ . TGF- $\beta$  hat die Fähigkeit, IFN- $\gamma$  und IL-1 schon auf Transkriptionsebene zu unterdrücken. Zudem soll er dabei helfen, eine T-Zell-Apoptose zu reduzieren (4).

### Hoffnungsvolle Resultate bei Kindern

In einer englischen Studie unter der Leitung von Dr. J. M. Fell und Prof. J. A. Walker-Smith aus London wurden 29 Kinder, die an aktivem intestinalem Morbus Crohn litten, mit einer TGF- $\beta$ -reichen Diät (CT3211) ernährt (5). Acht Wochen nach Beginn der Studie konnte eine Abheilung der Mukosaentzündung sowie eine Verminderung proinflammatorischer Zytokin-mRNA festgestellt werden – und zwar sowohl im Ileum als auch im Kolon. Neben klinischen Untersuchungen wurden im Blut und im Intestinalgewebe Zytokinemessungen vorgenommen. Nach acht Wochen waren 79 Prozent der Kinder wieder gesund. Die TNF- $\alpha$ -Level im Serum, aber auch die intestinalen proinflammatorischen Zytokine, hatten sich deutlich reduziert. Zudem zeigte ein Follow-up nach zehn Monaten bei den jungen Patienten eine Rückfallrate von lediglich 39 Prozent.

### Erfolge mit Casein-TGF- $\beta$ -Diät bei Mäusen mit IL-10-Defekt ...

Die viel versprechenden Beobachtungen dieser relativ kleinen, nicht randomisierten Studie veranlassten den Wissenschaftler Dr. Helieh S. Oz aus Chicago und seine Kollegen, eigene Versuche zu den antiinflammatorischen Effekten von TGF- $\beta$  durchzuführen (1). Man fütterte fünf Wochen alte Mäuse (n = 18), die an einem angeborenem Interleukin-10-Defekt (IL-10  $-/-$ ) und einer daraus resultierenden Darmentzündung litten, enteral entweder mit einer Casein-haltigen TGF- $\beta$ -reichen Diät (Diät A, Modulen<sup>TM</sup>: 2  $\mu$ g TGF- $\beta$ /g Protein; n = 9) oder mit einer TGF- $\beta$ -armen Diät (Diät

B; n = 9). Die Tiere wurden wöchentlich untersucht, gewogen und nach acht Wochen Diät zur endgültigen Untersuchung eingeschläfert.

Dabei zeigten Diät-A-Mäuse mit 28 g ( $\pm$  1,2) ein signifikant höheres Gewicht als Diät-B-Mäuse mit 23 g ( $\pm$  1,6; p = 0,019), aber auch bessere Hämatokrit-Werte (48,3% vs. 42%, p < 0,002). Die mit TGF- $\beta$ -Diät gefütterten Tiere wiesen als Entzündungsparameter eine deutlich niedrigere TNF- $\alpha$ -Serumkonzentration auf als die Diät-B-Mäuse. Letztere entwickelten zu 44 Prozent zudem eine schwere Diarrhö und einen Rektumprolaps, während dies bei TGF- $\beta$ -Tieren in keinem einzigen Fall auftrat. Auch histologisch konnten deutliche Unterschiede gesehen werden: Auf einer von 0 bis 4 reichenden Skala waren Diät-A-Mäuse mit einem Wert von 2,1 ( $\pm$  0,4) den Diät-B-Mäusen mit 3,2 ( $\pm$  0,36) klar überlegen.

Dr. Helieh Oz meint, dass die an Mäusen beobachteten positiven Ergebnisse zwar nicht direkt auf den Menschen übertragen werden könnten, trotzdem würden «diese Daten die Anwendung einer enteralen TGF- $\beta$ -Diät als eine Therapieform bei Morbus Crohn unterstützen».

### ... und bei transgenen Mäusen

Auch Dr. Eduardo J. Schiffrin, Lausanne, und seine Kollegen aus Ceyrat, wollten die positive Wirkung von TGF- $\beta$  an Tieren mit entzündlichen Darm-erkrankungen testen – allerdings nicht mit Mäusen, sondern transgenen Ratten (6). Hierfür wurden fünfzehn HLA-B27/h $\beta$ 2M-transgene Ratten entweder mit einer auf Casein basierenden Diät plus TGF- $\beta$ -Zusatz gefüttert (1,2 ng TGF- $\beta$ /mg Protein) oder mit einer Casein-Diät ohne TGF- $\beta$ . Zusätzlich erhielten so genannte Fischer-344 (F344)-Kontrolltiere ebenfalls eine Casein-Diät ohne TGF- $\beta$ . Es zeigte sich, dass auch in dieser Studie die mit TGF- $\beta$ -Diät gefütterten Tiere signifikante Vorteile gegenüber den Kontrolltieren aufwiesen: einen geringeren Entzündungsscore (2,43  $\pm$  1,13 vs. 4,42  $\pm$  0,53; p < 0,05), eine geringere Mukosadicke (431,25  $\mu$ m  $\pm$  72,29 vs. 508,57  $\mu$ m  $\pm$

81,32;  $p = 0,08$ ) sowie, als zusätzlicher Hinweis auf reduzierte Entzündungsaktivität, eine verminderte IFN- $\gamma$  mRNA Expression.

Auch Dr. Schiffrin und Kollegen schlossen aus diesen Resultaten, dass eine TGF- $\beta$ -haltige Diät, zumindest im Tiermodell, einen nützlichen Effekt bei intestinalen Entzündungen habe. Dabei scheint auch das Casein eine wichtige Rolle zu spielen, da es TGF- $\beta$  vor vorzeitiger Inaktivierung schütze und so biologisch aktiv halte, so Schiffrin. Eine TGF- $\beta$ -Diät vermindert die Ausprägung lokaler und systemischer Entzündungen, was von einer Verbesserung klinischer Entzündungsmarker begleitet ist. Die partielle Hemmung der IFN- $\gamma$ -Produktion durch Mukosazellen lässt darauf schliessen, dass diese Zellen durch eine TGF- $\beta$ -Diät moduliert werden. Zudem könnten zukünftige Forschungen ganz neue Aspekte dieses hoffnungsvollen Wachstumsfaktors ans Tageslicht bringen: «Die weite Verteilung der TGF- $\beta$ -Rezeptoren, auch auf anderen Zelltypen, deutet auf einen weit reichenden Effekt von TGF- $\beta$  hin», schreiben die Wissenschaftler im aktuellen «Journal of Parental and Enteral Nutrition». ■

Dr. Klaus Duffner, Freiburg i.Br.

### Literatur:

1. Oz H S et al.: Efficacy of a Transforming Growth Factor  $\beta$ 2 Containing Nutritional Support Formula in a Murine Model of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 2004, 23 (3): 220–226.
2. Marek A et al.: TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) in chronic transforming inflammatory conditions – a new diagnostic and prognostic marker? *Med Sci Monit* 2002; 8: 145–151.
3. Yamagiwa S et al.: A role for TGF-beta in the generation and expansion of CD41+CD25+ regulatory T cells from human peripheral blood. *J Immunol* 2001; 166: 7282–7289.
4. Haas L et al.: Complementary and alternative medicine and gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 188–196.
5. Fell JM et al.: Mucosal healing and a fall in mucosal inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 200; 14: 281–289.
6. Schiffer E J et al.: Milk Casein-Based Diet Containing TGF- $\beta$  Diet Controls the Inflammatory Reaction in the HLA-B27 Transgenic Rat Model. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2005; 29 (4): 141–148.