

Paper of the Quarter – Q II / 2020 – GAIN

Glucagon like peptide-2 for Intestinal stem cell and Paneth cell repair during graft-versus-host disease in mice and humans.

Blood. 2020 Jun 15:blood.2020005957. Online ahead of print.

Norona J, Apostolova P, Schmidt D, Ihlemann R, Reischmann N, Taylor G, Köhler N, de Heer J, Heeg S, Andrieux G, Siranosian BA, Schmitt-Graeff A, Pfeifer D, Catalano A, Frew I, Proietti M, Grimbacher B, Bulashevskaya A, Bhatt AS, Brummer T, Clauditz TS, Zabelina T, Kroeger N, Blazar BR, Boerries M, Ayuk F, Zeiser R.

Nach einer Knochenmarkstransplantation leiden Patienten häufig an einer sogenannten “graft-versus-host-Reaktion“, die zu einer “graft-versus-host-disease“ (GVHD) führen kann. Bei einer “graft-versus-host-Reaktion“ wendet sich das neu in den Patienten transplantierte Immunsystem des Knochenmarks (graft) gegen eigene Körperzellen des transplantierten Patienten (host). Hierbei sind oft die Haut und die Schleimhäute der Patienten - auch die Darmschleimhaut - das Ziel dieser durch das neue Immunsystem hervorgerufenen Entzündung.

In ihrer Forschung über die Mechanismen, die zu dieser “graft-versus-host-Reaktion“ führen, haben nun die Arbeitsgruppen von Herrn Professor Zeiser (Hämatologie der Universitätsklinik Freiburg), unterstützt durch die Expertise über das Mikrobiom der Gruppen von Professoren Grimbacher und Proietti (Immunologen der Universitätskliniken in Freiburg und Hannover), entdeckt, dass das Glukagon-ähnliche Peptid-2 (GLP-2) im Mausmodell der “graft-versus-host-Reaktion“ einen positiven Einfluss hat. Dies ist eine wichtige Beobachtung, da man sich gut vorstellen kann, in Patienten mit “graft-versus-host-disease“ (GVHD) dieses Eiweiß als Medikament zu verabreichen.

Bei der “graft-versus-host-Reaktion“ führt die Entzündung in der Darmschleimhaut zu einem Absterben der sogenannten L-Zellen. L-Zellen sind neuroendokrine Zellen, die vor allem im Ileum und Kolon vorkommen und für die Produktion von GLP-2 verantwortlich sind. GLP-2 wiederum ist wichtig um in der Darmschleimhaut intestinale Stammzellen, aus denen sich das Darmepithel regeneriert, und Paneth Zellen, die für die Produktion von Defensinen, Lysozym und Peptidasen verantwortlich sind, am Leben zu erhalten. Sterben L-Zellen ab, gibt es weniger GLP-2 und somit sterben auch intestinale Stammzellen und Panethzellen ab. Dieses wiederum führt zu einer krankhaft veränderten Besiedelung des Darmes mit Darmbakterien, welches wiederum den GVHD-Entzündungsprozess anheizt. Gibt man nun Mäusen mit einer GVHD das GLP-2 als Nahrungsergänzung, so regenerieren sich die intestinalen Stammzellen und Panethzellen, was an einem gesunden Mikrobiom abgelesen werden kann, der Teufelskreis ist durchbrochen.

Ob die Ergebnisse dieses Mausmodells nun in die Situation der GVHD im Menschen übertragen werden kann gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

Autor: Prof. B. Grimbacher

Kontakt: Prof. R. Zeiser, robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – Q II / 2020 – GAIN

Glucagon like peptide-2 for Intestinal stem cell and Paneth cell repair during graft-versus-host disease in mice and humans.

Blood. 2020 Jun 15:blood.2020005957. Online ahead of print.

Norona J, Apostolova P, Schmidt D, Ihlemann R, Reischmann N, Taylor G, Köhler N, de Heer J, Heeg S, Andrieux G, Siranosian BA, Schmitt-Graeff A, Pfeifer D, Catalano A, Frew I, Proietti M, Grimbacher B, Bulashevskaya A, Bhatt AS, Brummer T, Clauditz TS, Zabelina T, Kroeger N, Blazar BR, Boerries M, Ayuk F, Zeiser R.

After a bone marrow transplant, patients often suffer from a so-called "graft-versus-host reaction", which can lead to a "graft-versus-host disease" (GVHD). In a "graft-versus-host reaction", the immune system of the newly transplanted bone marrow (graft) turns against the transplanted patient's own body cells (host). Often, the skin and mucous membranes of the patient - including the intestinal mucosa - are the target of this inflammation caused by the new immune system.

In their research on the mechanisms that lead to this "graft-versus-host reaction", the working groups of Professor Zeiser (hematology of the University Clinic Freiburg), supported by the expertise on the microbiome of the groups of Professors Grimbacher and Proietti (Immunologists from the university clinics in Freiburg and Hanover) discovered that glucagon-like peptide-2 (GLP-2) has a positive influence in the mouse model of the "graft-versus-host reaction". This is an important observation, since it is easy to imagine administering this protein as a drug to patients with graft-versus-host disease (GVHD).

In the "graft-versus-host reaction", the inflammation in the intestinal mucosa leads to the death of the so-called L cells. L cells are neuroendocrine cells that are mainly found in the ileum and colon and are responsible for the production of GLP-2. GLP-2, in turn, is important for keeping intestinal stem cells, from which the intestinal epithelium regenerates, and Paneth cells, which are responsible for the production of defensins, lysozyme and peptidases, alive in the intestinal mucosa. If L cells die, there is less GLP-2 and thus intestinal stem cells and Paneth cells also die. This in turn leads to a pathologically changed colonization of the intestine with intestinal bacteria, which in turn heats up the GVHD inflammatory process. If mice with a GVHD are given the GLP-2 as a dietary supplement, the intestinal stem cells and paneth cells can regenerate, which leads to a healthy microbiome, the vicious cycle has been broken.

Further studies will have to investigate whether the results of this mouse model can now be transferred to the situation of GVHD in humans.

Author: Prof. B. Grimbacher

Contact: Prof. R. Zeiser, robert.zeiser@uniklinik-freiburg.de