

# Zytokine und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Pathogenese und Therapie

Prof. Dr. Arthur Kaser

unter Mitarbeit von

Priv.-Doz. Dr. Stephan Brand

Prof. Dr. Andre Franke

Prof. Dr. Peter Knöflach

Dr. Alexander R. Moschen

Priv.-Doz. Dr. Thomas Ochsenkühn

Prof. Dr. Michael Radke

Prof. Dr. Walter Reinisch

Priv.-Doz. Dr. Julia Seiderer

Prof. Dr. Herbert Tilg



SSSSSSSCIENCE

# **Zytokine und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Pathogenese und Therapie**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

**Kaser, Arthur:**

Zytokine und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen – Pathogenese und Therapie/Arthur Kaser.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2009

(UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-5146-7

© 2009 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

## Vorwort und Danksagung

---

Der Fall eines 12-jährigen Kindes mit neu diagnostiziertem M. Crohn und trotz eineinhalbjähriger extensiver Therapie schwerstem Verlauf hat in den frühen Neunziger-Jahren Ärzte am *Academic Medical Centre* in Amsterdam dazu bewogen, einen als "cA2" bezeichneten anti-TNF $\alpha$ -Antikörper, den wir heute als Infliximab kennen und der eigentlich als Therapie der Sepsis entwickelt wurde, erstmals bei einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung einzusetzen. Damit begann der Siegeszug der anti-TNF $\alpha$ -Antikörper bei chronischer Entzündung, nicht nur bei M. Crohn, sondern auch bei der Colitis ulcerosa, und auch außerhalb des Gebiets der Gastroenterologie bei rheumatologischen und dermatologischen Indikationen. Neben Infliximab sind zwischenzeitlich auch andere anti-TNF $\alpha$ -Antikörper, davon abgeleitete Fragmente, und auch lösliche TNF $\alpha$ -Rezeptor-Fusionsproteine im Einsatz, die allesamt zum Ziel haben, den TNF $\alpha$ -Signalweg zu blockieren. Während anti-TNF $\alpha$ -Strategien zunächst "rescue" Medikamente bei Versagen aller anderen medikamentös-therapeutischen Optionen waren, ist ihr Platz in den therapeutischen Algorithmen in den letzten 10 Jahren weiter Richtung früherem Einsatz gewandert, nachdem große klinische Studien in mehreren Indikationen, zunächst ausgehend von der Rheumatologie, gezeigt haben, dass ein früherer Einsatz einer anti-TNF $\alpha$ -Therapie langfristig Vorteile bieten kann. Aber nicht nur die Optimierung der anti-TNF $\alpha$ -Therapie stand in den letzten Jahren im Vordergrund, sondern auch die Entwicklung neuer Therapiestrategien, die unser in den letzten Jahren umfangreich gewachsenes Verständnis zur Pathophysiologie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen auch in die klinische Praxis übertragen. Insbesondere Strategien, die die pathogene Rolle von T-Lymphozyten und mit diesen im Zusammenhang stehende Zytokine als Therapie-Modalität haben, sind bereits in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Erprobung, und erlauben uns so einen Blick in die Zukunft. Diese neuen Therapien müssen ihren Platz neben anti-TNF $\alpha$ -Therapien allerdings erst finden, und zweifelsohne haben die vorhandenen anti-TNF $\alpha$ -Therapien die Hürde für neue Therapien bei CED sehr hoch gelegt.

Die oben genannten neuen Therapien sind aus präklinischen Untersuchungen zur Pathophysiologie, besonders Tiermodellen der Erkrankung, der letzten 5-10 Jahre hervorgegangen, die unser Verständnis von M. Crohn und Colitis ulcerosa zweifelsohne substantiell erweitert haben. In den beiden letzten Jahren hat sich durch genomweite Assoziationsstudien die Zahl der bekannten Gen-Loci, die mit M. Crohn und Colitis ulcerosa assoziiert sind, vervielfacht, und sich somit unser Verständnis der genetischen Grundlage der beiden Erkrankungen massiv erweitert. Daraus haben sich völlig neue Mechanismen der Erkrankungsentstehung ergeben, wie etwa der biologische Mechanismus der Autophagie, und zweifelsohne werden auch diese neuen Erkenntnisse ihren translationalen Weg in zukünftige Therapien finden.

In diesem Buch möchten wir einen aktuellen Überblick über M. Crohn und Colitis ulcerosa bieten, und einen Bogen spannen von der Pathophysiologie der Erkrankungen, der Rolle von TNF $\alpha$  und dem zeitgemäßen Einsatz von anti-TNF $\alpha$ -Präparaten, und ein besonderes Augenmerk auf den pädiatrischen M. Crohn richten. Weiters möchten wir einen Ausblick geben auf neue Therapien, die sich am Horizont abzeichnen, und dies aber gleichzeitig verbinden mit praktischen Aspekten, die in der Behandlung mit anti-TNF $\alpha$ -Präparaten wichtig erscheinen und einen erfolgreichen und sicheren Umgang damit erlauben.

Mein besonderer Dank an dieser Stelle gilt den Ko-Autoren dieses Buchs, die durch ihren herausragenden Einsatz dieses Werk möglich gemacht haben.

*Innsbruck, im April 2009*

*Arthur Kaser*

# Autoren

---

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Brand  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Universität München-Großhadern  
Marchioninistraße 15  
D-81377 München  
*Kap. 5.*

Prof. Dr. Andre Franke  
Institut für Klinische Molekularbiologie  
Christian-Albrechts Universität zu Kiel  
Schittenhelmstraße 12  
D-24105 Kiel  
*Kap. 1.*

A.Univ.-Prof. Dr. Arthur Kaser  
Univ.-Klinik für Innere Medizin II  
(Gastroenterologie & Hepatologie)  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
A-6020 Innsbruck  
*Kap. 1.*

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Knoflach  
Abteilung Innere Medizin I  
Klinikum der Kreuzschwestern  
Grieskirchnerstraße 42  
A-4600 Wels  
*Kap. 6.*

Dr. Alexander R. Moschen  
Univ.-Klinik für Innere Medizin II  
(Gastroenterologie & Hepatologie)  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
A-6020 Innsbruck  
*Kap. 8.*

Priv.-Doz. Dr. Thomas Ochsenkühn  
CED-Zentrum der Universität München  
Klinikum Großhadern  
Medizinische Klinik II  
Marchioninistraße 15  
D-81377 München  
*Kap. 4.*

Prof. Dr. Michael Radke  
Klinikum Ernst von Bergmann  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Charlottenstraße 72  
D-14467 Potsdam  
*Kap. 3.*

A.Univ.-Prof. Dr. Walter Reinisch  
Klinische Abteilung für Gastroenterologie &  
Hepatologie, AKH Wien  
Arbeitsgruppe Chronisch Entzündliche  
Darmerkrankungen  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien  
*Kap. 7.*

Priv.-Doz. Dr. med. Julia Seiderer  
Medizinische Klinik II  
Klinikum der Universität München-Großhadern  
Marchioninistraße 15  
D-81377 München  
*Kap. 5.*

Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Tilg  
Abteilung für Innere Medizin  
Akademisches Lehrkrankenhaus Hall in Tirol  
Milserstraße 10  
A-6060 Hall in Tirol  
*Kap. 2.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Pathophysiologie und Genetik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen</b>	<b>12</b>
1.1.	Einleitung	12
1.2.	Rolle von Tumor Nekrose Faktor $\alpha$ (TNF $\alpha$ )	13
1.3.	Rolle von IL-10	14
1.4.	Angeborene Immunität	15
1.4.1.	NOD2	15
1.4.2.	Makrophagen	16
1.4.3.	Rolle des intestinalen Epithels	16
1.4.4.	Endoplasmatischer Retikulum (ER)-Stress	17
1.4.5.	Autophagie	19
1.4.6.	Mikrobielle Flora	20
1.5.	Adaptive Immunität	21
1.6.	Literatur	23
<b>2.</b>	<b>Rolle der anti-TNF-Therapie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa</b>	<b>26</b>
2.1.	Einleitung	26
2.2.	Anti-TNF-Strategien bei Morbus Crohn	26
2.2.1.	Infliximab	26
2.2.2.	Adalimumab	28
2.2.3.	Certolizumab	29
2.3.	Anti-TNF-Strategien (Infliximab) bei Colitis ulcerosa	29
2.4.	Literatur	31
<b>3.</b>	<b>Chronisch entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen – Klinik, Diagnostik und Therapie</b>	<b>34</b>
3.1.	Einleitung	34
3.2.	Epidemiologie	34
3.3.	Ätiologie und Pathogenese	34
3.4.	Diagnostik	35
3.5.	Anamnese	36
3.6.	Körperliche Untersuchung	37
3.7.	Labordiagnostik	38
3.8.	Klinische und Labordiagnostik zur Erfassung der Krankheitsaktivität	38
3.9.	Bildgebende Diagnostik	39
3.10.	Histologie	42
3.11.	Neue Endoskopieverfahren	43
3.12.	Therapie	43
3.13.	Literatur	49

<b>4.</b>	<b>Therapie der CED mit Immunmodulatoren und anti-TNF-Therapien: Empfehlungen und Richtlinien für die Praxis</b>	<b>52</b>
4.1.	Morbus Crohn .....	52
4.2.	Colitis ulcerosa .....	53
4.2.1.	Infliximab .....	54
4.2.2.	Adalimumab .....	59
4.2.3.	Certolizumab .....	60
4.2.4.	Wechsel zwischen verschiedenen anti-TNF-Therapien .....	61
4.3.	Ausblick .....	61
4.4.	Literatur .....	62
<b>5.</b>	<b>Sicherheitsaspekte von anti-TNF<math>\alpha</math>-Therapien</b>	<b>64</b>
5.1.	Einleitung .....	64
5.2.	Infliximab .....	64
5.3.	Adalimumab .....	69
5.4.	Certolizumab .....	70
5.5.	Literatur .....	73
<b>6.</b>	<b>Anti-TNF-Ausblick</b>	<b>80</b>
6.1.	Stellenwert der verschiedenen TNF-Antikörper .....	80
6.2.	Anti-TNF-Therapie extraintestinaler Manifestationen von CED .....	83
6.3.	Literatur .....	86
<b>7.</b>	<b>Neue Antikörper-basierte Therapien</b>	<b>90</b>
7.1.	Anti-Integrin-Antikörper .....	90
7.1.1.	Natalizumab .....	90
7.1.2.	MLN02 .....	91
7.1.3.	CCX282-B .....	91
7.2.	Antagonisierung von Interleukin-12 und Interleukin-23 .....	92
7.2.1.	ABT-874 .....	92
7.2.2.	Ustekinumab .....	93
7.2.3.	Apilimod .....	93
7.3.	Literatur .....	94
<b>8.</b>	<b>Neue Therapiestrategien in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen</b>	<b>98</b>
8.1.	Hemmung von Zytokinen .....	98
8.1.1.	Interleukin-12 (IL-12) .....	98
8.1.2.	Interleukin-6 (IL-6) .....	98
8.1.3.	Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) .....	99
8.2.	Signalkaskaden .....	99
8.2.1.	CNI 1493: ein Hemmstoff der <i>c-Jun N-terminal kinase</i> (JNK) und <i>p38 mitogen activated protein kinase</i> (MAPK) .....	99
8.2.2.	Delmitide (RDP-58): ein Inhibitor des pre-MAPK, MyD88-IRAK-TRAF6-Protein-Komplexes .....	100

8.3.	<b>Hemmung der T-Zell-Aktivierung</b> .....	100
8.3.1.	Visilizumab: ein humanisierter anti-CD3 monoklonaler Antikörper .....	100
8.3.2.	Abatacept (Orencia®): ein CTLA4-Immunglobulin Fusionsprotein .....	100
8.3.3.	IDEC-131: ein humanisierter anti-CD40-Ligand-Antikörper .....	101
8.3.4.	Basiliximab und Daclizumab: zwei humanisierte IL-2-Rezeptor-alpha-Ketten (CD25) monoklonale Antikörper .....	101
8.4.	<b>Blockierung der Zell-Migration</b> .....	101
8.4.1.	Natalizumab (Tysabri®): ein anti- $\alpha_4$ Integrin monoklonaler Antikörper .....	101
8.4.2.	Firategrast (GSK683699, SB-683699, T-0047): ein oraler Integrin $\alpha_4$ Antagonist .....	102
8.4.3.	MLN02: ein anti- $\alpha_4\beta_7$ Integrin monoklonaler Antikörper .....	102
8.4.4.	Alicaforsen (ISIS2302): ein ICAM1 <i>antisense oligonucleotide</i> .....	102
8.4.5.	CCX282-B: ein oraler CCR9 Antagonist .....	102
8.5.	<b>Sonstige Therapiestrategien</b> .....	102
8.5.1.	Filgrastim (G-CSF) und Sargramostim (GM-CSF) .....	102
8.5.2.	Somatotropin (STH, Wachstumshormon) .....	103
8.5.3.	Tetomilast (OPC-6535; <i>phosphodiesterase-4 inhibitor, superoxide anion production inhibitor</i> ) .....	103
8.5.4.	Prochymal (adulte humane mesenchymale Stammzellen) .....	103
8.5.5.	Rivenprost (ONO-4819CD; <i>intravenous EP4-selective agonist</i> ) .....	103
8.5.6.	Atorvastatin .....	104
8.5.7.	Phosphatidylcholin .....	104
8.6.	<b>Literatur</b> .....	104

# **Pathophysiologie und Genetik chro- nisch-entzündlicher Darmerkrankungen**

# 1. Pathophysiologie und Genetik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

## 1.1. Einleitung

Im Wesentlichen drei Entitäten machen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) aus, M. Crohn, Colitis ulcerosa und die indetermierte Colitis. Während sich M. Crohn in allen Abschnitten des Darms manifestieren kann und alle Wandschichten betrifft, findet sich Entzündung bei der Colitis ulcerosa ausschließlich im Colon, vorwiegend in den oberflächlichen Schichten der Schleimhaut. M. Crohn ist weiters charakterisiert durch sog. *skip lesions*, d.h. Abschnitte von Entzündung im Darm, die direkt und unmittelbar angrenzen an normale Schleimhaut. Beide Erkrankungen können in jedem Lebensalter erstmals auftreten, manifestieren sich aber am häufigsten in der 3. und 4. Lebensdekade. Weiters ist beiden Erkrankungen gemeinsam, dass sie ein Zusammenspiel genetischer Faktoren und Umweltfaktoren zur Ursache haben, wobei der relative Anteil der genetischen Komponente beim M. Crohn größer ist. Dies wird gut in Studien eineiiger Zwillinge veranschaulicht, in denen Konkordanzraten für das Auftreten der jeweiligen Erkrankung von etwa 40-50% für M. Crohn und 10-15% für Colitis ulcerosa berichtet wurden.

Die indetermierte Colitis stellt eine Sonderform von CED dar, bei der eine eindeutige Zuordnung zu M. Crohn und Colitis ulcerosa nicht möglich ist. In diesem Zusammenhang bemerkenswert ist auch, dass sich in manchen Fällen die Ausprägung der Erkrankung über die Zeit deutlich wandeln kann, und auch Diagnosewechsel im Laufe eines längeren Zeitraums möglich sind. Gleichermaßen ist ein Wechsel des Typs der CED über Generationen hinweg beschrieben. Genomweite Assoziationsstudien haben eine wahrscheinliche Erklärung dieser Phänomene erbracht, indem ein Teil der Suszeptibilitätsloci gleichermaßen für M. Crohn als auch Colitis ulcerosa prädisponieren. Ein weiterer Aspekt, der beide Erkrankungen eint, ist das Auftreten extraintestinaler Manifestationen. Diese beinhalten unter anderem Gelenkerkrankungen wie periphere Arthritis, spondylosierende Ankylitis und Sakroiliitis, dermatologische Erkrankungen wie Erythema nodosum und Pyo-

derma gangraenosum, entzündliche Augenläsionen und auch die primär sklerosierende Cholangitis. Ein weiterer interessanter Aspekt beider Erkrankungen ist, dass der Großteil der medikamentösen Therapien sowohl bei M. Crohn als auch Colitis ulcerosa wirksam ist. Zusammenfassend deuten viele dieser Aspekte, insbesondere die überlappenden genetischen Suszeptibilitätsloci, darauf hin, dass M. Crohn und Colitis ulcerosa viel mehr gemeinsam haben, als wir lange Zeit wahrgenommen haben, und die genannten beiden Entitäten Extreme der klinischen Präsentation eines Kontinuums chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen darstellen.

Eine Frage, die wir der weiteren Besprechung spezifischer Aspekte der Pathophysiologie vorausschicken möchten, ist, woher denn nun eigentlich unsere Erkenntnisse zur Pathophysiologie der CED stammen. Den untrüglichen und klarsten Beweis für die Involvierung spezifischer Mechanismen liefern uns therapeutisch effektive Modalitäten. Während Kortikosteroide aufgrund ihrer äußerst pleiotropen Wirkungsweise nur relativ unscharf die Involvierung von "entzündlichen" Vorgängen identifizierten, und auch Mesalazin und Derivate aufgrund ihrer weiterhin wenig aufgeklärten Wirkungsweise nur wenig Aufschluss über Krankheitsmechanismen erbrachten, haben gerade die sog. Biologicals, wie etwa anti-TNF $\alpha$ , anti-IL-12/23p40, anti- $\alpha_4$  Integrin und anti- $\alpha_4\beta_7$  Integrin wichtige Aufschlüsse über die Erkrankung gebracht. Auch chirurgische Verfahren haben zu unserem Verständnis der Erkrankungen beitragen, wie etwa die Ausleitung von Darminhalt über ein Stoma, welches zur Abheilung nachgeschalteter Darmabschnitte führt; daraus wurde abgeleitet, dass luminaler Inhalt, möglicherweise insbesondere die mikrobielle Flora des Darms, eine wesentliche Rolle in der Perpetuierung der Erkrankung spielt.

Die Entwicklung und klinische Testung genannter "Biologicals" selbst ist wiederum Ergebnis von Erkenntnissen, die entweder aus Tiermodellen stammen (zB anti-IL-12/23p40, anti- $\alpha_4$  Integrin, anti- $\alpha_4\beta_7$  Integrin) oder aber direkt aus rein deskripti-

ven Daten der humanen CED abgeleitet wurden, wie es auf anti-TNF $\alpha$ -Strategien zutrifft. Sowohl Tiermodelle und umso mehr deskriptiv humane Daten der CED können somit Hypothesen zur Involvierung spezifischer Mediatoren bei der humanen Erkrankung formulieren, und diese können dann entsprechend in klinischen Studien getestet werden. Gerade Erkenntnisse aus Tiermodellen der Erkrankung haben uns auf diese Weise in den letzten Jahren die wesentlichen neuen Erkenntnisse über CED beschert. Dies hat zwangsläufig aber auch die Limitationen aufgezeigt, sowohl deskriptive Daten als auch artifizielle Tiermodelle der Erkrankung betreffend; anhand dieser präklinischen Daten wäre erwartbar gewesen, dass anti-TNF $\alpha$ -Strategien lediglich für M. Crohn effektiv sein würden, allerdings wenig Effekt bei Colitis ulcerosa haben sollten, was sich bekanntlich als inkorrekt herausgestellt hat. Gleichmaßen wurde das diesem Rational zugrundeliegende Th1/Th2-Konzept weiters auch durch die zum Teil negativen Ergebnisse der anti-IFN $\gamma$ -Therapien bei M. Crohn auf die Probe gestellt. Sehr interessant wird in diesem Zusammenhang sein, inwieweit und in welcher Form es möglich sein wird, Erkenntnisse aus Untersuchungen zur genetischen Grundlage der Erkrankung in neue therapeutische Vorgangsweisen umzusetzen.

Vor diesem Hintergrund sollen auf den folgenden Seiten wesentliche Aspekte unseres aktuellen mechanistischen Verständnisses der CED besprochen werden.

## 1.2. Rolle von Tumor Nekrose Faktor $\alpha$ (TNF $\alpha$ )

Evidenz für eine Rolle von TNF $\alpha$  bei CED wurde zunächst Anfang der 90er Jahre in human-deskriptiven Studien berichtet, in denen erhöhte TNF $\alpha$ -Konzentrationen in Mucosa, Serum und Stuhl von CED Patienten berichtet wurde (Murch et al., 1991; Braegger et al., 1992). Genaugenommen waren diese rein deskriptiven Daten die Grundlage für die erstmalige Pilot-Administration des anti-TNF $\alpha$ -Antikörpers Infliximab (der eigentlich für die Therapie der Sepsis primär entwickelt und klinisch getestet wurde) bei einer pädiatrischen Patientin mit schwerem und auf konventionelle Therapie refraktärem M. Crohn durch Sander van Deventer in Amsterdam und Kollegen

(Derkx et al., 1993). Die genannte Patientin sprach auf zwei Infusionen von Infliximab (damals cA2 genannt) in 14-tägigem Abstand dramatisch an, und dieser Erfolg war letztlich die Grundlage für die weitere klinische Testung und somit Ausgangspunkt für die inzwischen sehr breite Anwendung von anti-TNF $\alpha$ -Strategien bei M. Crohn und mittlerweile auch Colitis ulcerosa.

Aus einer biologisch-mechanistischen Perspektive betrachtet war der Erfolg dieser Therapien (zumindest in einem Gutteil der so behandelten Patienten) ein unumstößlicher Beweis für die ganz zentrale Relevanz des Zytokins TNF $\alpha$  bei der humanen Erkrankung. Erst später konnte die Rolle von TNF $\alpha$  in der Pathophysiologie der Entzündung im Darm anhand von in vivo Mausmodellen weiter aufgeklärt werden. Besonders in Hapten-basierten Colitis Modellen waren die Ergebnisse einer TNF $\alpha$ -Blockade zum Teil variabel, und reflektierten nicht die große Potenz dieser Strategie bei der humanen Erkrankung. Ein wesentliches und wichtiges Mausmodell zur TNF $\alpha$ -Biologie wurde in 1999 berichtet, in der eine genetische Deletion in der 3'-untranslatierten Region der TNF $\alpha$ -mRNA untersucht wurde (Tnf<sup>ARE</sup> Mausmodell) (Kontoyiannis et al., 1999). Deletion genannter Region führt zu einer fehlregulierten on/off Regulation der TNF $\alpha$ -Translation. Diese Maus war charakterisiert durch eine deutliche TNF $\alpha$ -Überproduktion und vor allem durch eine früh auftretende spontane Schleimhautentzündung im terminalen Ileum und proximalen Colon, sowie eine gleichzeitig auftretende entzündliche Arthritis. TNF $\alpha$  wird von diversen myeloiden Entzündungszellen als auch lymphoiden Zellen produziert, kann aber auch von einer breiten Palette von non-Immunezellen unter bestimmten Bedingungen produziert werden, darunter auch von spezialisierten Epithelzellen am Kryptengrund des Dünnarms, den sogenannten Panethzellen.

In einer rezenten Arbeit aus dem Glimcher Lab wurde ein neuer Aspekt der TNF $\alpha$ -Biologie im Kontext intestinaler Inflammation berichtet. Die Autoren beschrieben ein Mausmodell, in dem genetisch sowohl das recombination activating gene (*Rag*), welches für die Diversität des T- und B-Zell-Rezeptors verantwortlich ist, als auch das Gen für den prototypischen Th1-Transkriptionsfaktor *t-bet* ausgeschaltet wurde (Garrett et al., 2007). Dabei zeigte sich unerwarteterweise das Auftreten ei-