

Der Einfluss des biliären Mikrobioms auf die Barrierefunktion von Gallengangszellen in chronisch cholestatischen Lebererkrankungen

Zusammenfassung

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische Lebererkrankung, die im Verlauf zur Vernarbung und Obliteration der intra- und extrahepatischen Gallenwege führt. Bis heute gibt es nur unzureichende medikamentöse Therapieansätze was im Verlauf der Erkrankung zu Cholestase und Zirrhose der Leber und letztendlich zum Tode der Patienten führt. Die PSC ist somit eine der häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation. Die Ätiologie der Erkrankung ist bisher unzureichend verstanden, es wird jedoch eine multifaktorielle Pathogenese aus genetischer Prädisposition, Umwelteinflüssen, toxischen Gallensäuren und dysregulierten Immunantworten angenommen.

Charakteristisch für die PSC ist eine gerichtete Entzündung gegen die Cholangiozyten, also die Epithelzellen, die das Lumen der intra- und extrahepatischen Gallenwege auskleiden. Somit nehmen die Cholangiozyten bei der Pathogenese der PSC eine Schlüsselrolle ein. Sie bilden eine Grenzschicht (Biliary Epithelial Barrier (BEB)) zwischen dem parenchymalen Lebergewebe und dem biliären Mikrobiom. Das kürzlich entdeckte Mikrobiom der Galle rückt hierbei immer mehr in den Fokus der Untersuchungen. Bisher wurde angenommen, dass Gallenflüssigkeit aufgrund ihrer hohen Konzentration an Gallensäuren steril ist. Es konnte nun aber gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit PSC eine Besiedelung der Galle mit Keimen aufweisen und das das biliäre Mikrobiom von Patienten durch eine erhöhte Abundanz mit Keimen der Gattung *Enterococcus* and *Staphylococcus* charakterisiert ist. Inwieweit die Besiedelung des biliären Mikrobioms und deren veränderte Abundanz einen Einfluss auf die Stabilität und Integrität des biliären Gallengangsepithels hat ist bisher nur unzureichend verstanden. Wir postulieren, dass das Gallenmikrobiom eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Barrierefunktion des Gallengangsepithels hat. Unsere zentrale Hypothese ist, dass **das Gallenmikrobiom zur Aufrechterhaltung der Barriereintegrität des Gallengangsepithels im gesunden Zustand beiträgt, während in erkrankten Lebern spezifische Bakterienkeime die Barrierefunktion beeinträchtigen und somit die Progression der Erkrankung vorantreiben können.**

Im beantragten Projekt möchten wir in einem translationalen Ansatz i) eine longitudinale Charakterisierung des Gallenmikrobioms und der Barrierefunktion des Gallengangsepithels in einem chronischen Leberentzündungsmodell untersuchen. Zudem möchten wir ii) die Wechselwirkung zwischen Cholangiozyten und den in Ziel i) identifizierten Keimen untersuchen. Hierfür möchten wir neu etablierte Cholangiozyten-Organoiden verwenden, die uns eine gezielte Analyse *in vitro* ermöglichen. Die im Rahmen dieses Projekts gewonnenen Erkenntnisse werden nicht nur dazu beitragen die Pathogenese der PSC weiter zu entschlüsseln, sondern werden es uns ermöglichen grundlegende Mechanismen der Barrierefunktion des Gallengangsepithels aufzudecken. Die Ergebnisse werden somit von hoher Relevanz für das Verständnis der Immunhomöostase in der Leber sein.