

Titel: Entschlüsselung grundlegender synaptischer Kommunikationsmechanismen entlang der Darm-Hirn-Achse

Der Informationsaustausch zwischen Darm und Gehirn spielt eine wichtige Rolle für die Physiologie, den Stoffwechsel und das Verhalten. Störungen entlang dieses Signalwegs stehen im direkten Zusammenhang mit der Entstehung vielfältiger Krankheiten wie zum Beispiel Diabetes mellitus und Übergewicht. Das Ziel dieses Projekts ist es zu verstehen, wie die zellulären Signalwege aufgebaut sind, um einen schnellen Informationsfluss vom Darm zum Hirn vermitteln.

Die meisten von uns haben schon einmal auf ihr „Bauchgefühl“ gehört. Wie diese Redensart vermuten lässt, steht unser Verdauungsorgan im stetigen Informationsaustausch mit dem Gehirn. Der Vagusnerv ist die neuronale Hauptverbindung zwischen den inneren Organen und der Schaltzentrale Gehirn. Dieser Kommunikationsweg spielt eine wichtige Rolle für die Steuerung unserer Gefühle, Emotionen und unseres Verhaltens. So setzen zum Beispiel endokrine Zellen der Darmschleimhaut, sogenannten enteroendokrinen Zellen, während einer Mahlzeit in Anwesenheit von Nährstoffen sogenannte Sättigungssignale (Hormone und Neurotransmitter-Botenstoffe) frei. Diese Signalstoffe gelangen entweder in die Blutbahn oder docken an molekulare Rezeptoren auf den umliegenden vagalen Nervenenden an, um den direkten und schnellen Informationsfluss zum Gehirn zu aktivieren. Als Antwort stellt sich ein Sättigungsgefühl ein. Die genauen zellulären Mechanismen, über welche diese sogenannten enteroendokrinen Zellen mit den Neuronen des Vagusnervs kommunizieren, sind bisher jedoch weitestgehend unverstanden. Das ist vor allem darauf zurückzuführen, dass enteroendokrine Zellen i) eine sehr heterogene Gruppe bilden, welche eine Vielzahl verschiedener Botenstoffe in unterschiedlichen Kontexten freisetzen, ii) diffus über den gesamten gastrointestinalen Trakt verteilt zu finden sind und iii) morphologisch nicht so einfach von den anderen Zellen der Darmschleimhaut unterschieden werden können. Das Ziel dieses Projekts ist daher zu verstehen, wie einzelne enteroendokrine Zelltypen, die als wichtige Schaltstelle für diverse Informationen aus dem Darminneren über Nährstoffe und Stoffwechselprodukte fungieren, im Darm organisiert sind, um Rückmeldung über den physiologischen Zustand des Darms an das Gehirn weiterzuleiten. Im Besonderen planen wir die morphologischen Alleinstellungsmerkmale verschiedener Hormone freisetzender enteroendokriner Zelltypen sowie potenzieller neuronaler Kontaktstellen auf der ultrastrukturellen Ebene zu beschreiben, und neue mögliche molekulare Regulatoren auf der Proteinebene und intrazelluläre Signalwege zu bestimmen. Für unsere Untersuchungen verwenden wir eine Kombination aus genetischen Methoden, um bestimmte Zelltypen anhand ihrer molekularen Eigenschaften identifizieren zu können, und hochauflösenden Licht- und Elektronenmikroskopietechniken, um Zellstrukturen mit hoher Präzision zu visualisieren. Die Ergebnisse dieser Grundlagenstudie werden dazu beitragen, neue Wege für pharmakologische Interventionen bei bestimmten Erkrankungen aufzuzeigen, die auf eine gestörten Kommunikation entlang der Darm-Hirnachse zurückzuführen sind.