

Internist 2014 · 55:883–888
DOI 10.1007/s00108-013-3440-3
Online publiziert: 17. Mai 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Schwerpunktherausgeber:

J. Mössner, Leipzig
B. Siegmund, Berlin

B. Siegmund

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Rheumatologie, Infektiologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Ätiopathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen

Rolle des Immunsystems

Bis Mitte des letzten Jahrhunderts, als Steroide in die Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen eingeführt wurden, waren diese Erkrankungen mit einem nicht unerheblichen Letalitätsrisiko assoziiert [40]. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat ganz wesentlich zu einem besseren Verständnis der Ätiopathogenese und damit auch zur Entwicklung neuer Therapieansätze beigetragen. In der vorliegenden Übersicht soll auf die Rolle des erworbenen und angeborenen Immunsystems, der Barriere sowie der Mikrobiota eingegangen werden.

Epidemiologische Überlegungen

Etwa ein Viertel der auftretenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist mit genetischen Risikolozi assoziiert, die in genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) identifiziert wurden [9]. Also werden etwa drei Viertel durch andere Faktoren verursacht. Parallel müssen die aktuellen epidemiologischen Daten beachtet werden, die aufzeigen, dass die Inzidenz seit Mitte des letzten Jahrhunderts zunimmt. Dies kann nicht durch genetische Risikokonstellationen erklärt werden. Vielmehr muss über Veränderungen von Umweltfaktoren nachgedacht werden, die in diesem Zeitraum relevant waren [29]. Mögliche Umweltfaktoren sind Veränderungen der Ernährung, der Rückgang an Infektionen, die Einführung des

Kühlschranks und der Einsatz von Antibiotika, die mutmaßlich die Regulation des intestinalen Gleichgewichts dahingehend verändern, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung besteht.

Zur Strukturierung der aktuellen Überlegungen soll zunächst auf die Bedeutung der Mikrobiota für das intestinale Gleichgewicht eingegangen werden, um im Anschluss die Bedeutung der Barriere und der Immunzellen der Lamina propria darzustellen.

Umwelteinflüsse und intestinale Mikrobiota

Um die Bedeutung der intestinalen Mikrobiota und ihrer Interaktion mit dem mukosalen Immunsystem darstellen zu können, sollen die wesentlichen Befunde kurz zusammengefasst werden. Für ausführliche Erläuterungen sei auf den Beitrag „Mikrobiom und Ernährung“ in dieser Ausgabe verwiesen.

Der Darm hat eine Oberfläche von etwa 250 m². Er wird von etwa 100 Trillionen Bakterien besiedelt [26]. Wir leben in einem exzellent abgestimmten Gleichgewicht mit unserer Mikrobiota. Dafür ist es erforderlich, dass das Immunsystem des Darms erkennen kann, welche Bakterien die Barriere durchbrechen und ob eine Entzündungsreaktion ausgelöst werden muss. Neben epidemiologischen Daten [27] zeigen auch elegante Tierexperimente, dass insbesondere die frühe Lebens-

phase für die Entwicklung des mukosalen Immunsystems entscheidend ist.

» Die frühe Antigenexposition durch die Mikrobiota induziert eine orale Toleranz

So konnte in Experimenten an keimfreien Mäusen gezeigt werden, dass die früh nach der Geburt erfolgende Besiedlung durch konventionelle Mikrobiota die Tiere vor einer späteren experimentellen Colitis schützt. Bleibt die Besiedlung aus, kommt es zu einer Akkumulation der in diesem Modell proinflammatorischen invarianten natürlichen Killer-T-Zellen. Eine frühe Antigenexposition induziert also eine orale Toleranz.

Vorstellbar wäre nun, dass eine gezielte Modifikation der Mikrobiota intestinale Entzündungen, z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, beeinflussen kann. Einen ersten Ansatz stellt die Therapie mit *Escherichia coli* Nissle 1917 bei der Colitis ulcerosa dar. Dass dies grundsätzlich funktionieren kann, zeigen auch Daten zur therapierefraktären *Clostridium-difficile*-Infektion, die durch Transplantation der Mikrobiota eines gesunden Spenders geheilt werden kann [44].

Widmung

Dieser Beitrag sowie der gesamte Schwerpunkt sind Martin Zeitz gewidmet. Die wissenschaftlichen und klinischen Aspekte der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen standen im Zentrum seines Lebenswerks.

Tab. 1 Aktuelle und zukünftige Therapiestrategien mit Wirkmechanismus		
Zielstruktur	Medikament	Beschreibung
Intestinales Lumen		
Mikrobiota	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Einsatz bei der leichten Colitis ulcerosa zur Remissionsinduktion und -erhaltung
T-Zell-Aktivierung und Chemotaxis		
Integrin $\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab ^a	Verhindert spezifisch die Infiltration der Darmmukosa durch Entzündungszellen
Thiopurine	Azathioprin, 6-Mercaptopurin	Induktion der T-Zell-Apoptose
Calcineurininhibitoren	Ciclosporin, Tacrolimus	Inhibition der T-Zell-Aktivierung
Antizytokinstrategien		
Tumor-Nekrose-Faktor α	Infliximab, Adalimumab, Golimumab	Induktion der Apoptose von Makrophagen und T-Zellen
Interleukin-12/23	Ustekinumab ^a	Interleukin-12 und -23 fördern die Entwicklung proinflammatorischer T-Helfer-Zellen, aber auch von „innate lymphoid cells“
Interleukin-6R	Tocilizumab ^a	Hemmt die Aktivierung von Entzündungszellen
JAK	Tofacitinib ^a	Hemmt die JAK-STAT-Signalkaskade und damit die Produktion proinflammatorischer Zytokine

^aNoch nicht zugelassen.

Trotzdem muss bedacht werden, dass die Mikrobiotatransplantation den eigentlichen und mutmaßlich entscheidenden „Lernprozess“ in der frühen Lebensphase nicht ersetzen kann. Es überrascht daher nicht, dass bislang keine überzeugenden Daten für die erfolgreiche Stuhltransplantation bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vorliegen. Zu beantworten bleibt die Frage, wie und wann sich das mukosale Immunsystem mit welcher Mikrobiota ausbilden muss, um die Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, und vermutlich auch anderer Erkrankungen, zu verhindern.

Barriere

Das intestinale Epithel, genau genommen die Muzinschicht auf dem Epithel, stellt die erste Barriere zwischen der Mikrobiota und dem mukosalen Immunsystem dar. Das intestinale Epithel besteht aus vielen verschiedenen Zellen, z. B. enteroabsorptiven Zellen, Goblet-Zellen, neuroendokrinen Zellen, Paneth-Zellen und M-Zellen, die alle von intestinalen Stammzellen aus den Krypten abstammen [43].

Goblet-Zellen

Den Goblet-Zellen kommt eine wesentliche Funktion zu, da sie für die Muzinproduktion verantwortlich sind. Diese Muzinmatrix, auch Biofilm genannt, liegt dem Epithel auf und stellt damit eine zusätzliche Barriere apikal des Epithels dar [19]. Charakteristisch für die Colitis ulcerosa sind die Abnahme der Goblet-Zellen sowie eine Reduktion der Muzinschicht [5, 18].

Paneth-Zellen

Eine zweite wesentliche Zellpopulation sind die Paneth-Zellen, die sich in den Krypten der Dünndarmschleimhaut befinden und antimikrobielle Peptide freisetzen. Für mehrere Risikomutationen in Bezug auf chronisch-entzündliche Darmerkrankungen konnte ein Paneth-Zell-Defekt nachgewiesen werden. Ein Beispiel hierfür ist eine homozygote Mutation in *NOD2*, einem Gen, das einen intrazellulären Rezeptor des angeborenen Immunsystems codiert. Die Mutation ist mit einem 20- bis 40-fach erhöhten Risiko assoziiert, einen Morbus Crohn zu entwickeln, und resultiert in einer verminderten Produktion der von den Paneth-Zel-

len gebildeten antimikrobiellen Peptide α -Defensin 5 und 6 [47]. Zugleich konnte gezeigt werden, dass Risikomutationen in Autophagiegenen ebenfalls zu strukturellen Veränderungen in den Paneth-Zellen führen [4]. Autophagie ist ein Prozess, der für den Abbau beschädigter Organellen in der Zelle und die Vernichtung intrazellulärer Bakterien verantwortlich ist. Bei einer defekten Autophagie konnte darüber hinaus vermehrter zellulärer Stress beobachtet werden, auch als endoplasmatischer Retikulum Stress bezeichnet. Er geht mit einer inflammatorischen Hyperregibilität des intestinalen Epithels einher und kann letztlich zu einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung führen [21, 22]. Eine Verbindung zur Ernährung belegen kürzlich publizierte Daten aus der *Ace2^{-/-}*-Maus. Sie zeigen, dass Tryptophan in der Nahrung für die Produktion antimikrobieller Peptide durch das Epithel eine entscheidende Rolle einnimmt; bei Mangel besteht eine deutlich erhöhte Suszeptibilität für eine experimentelle Kolitis [14].

Mesenteriales Fettgewebe

Die zweite Barriere, das mesenteriale Fettgewebe, liegt auf der anderen Seite der Darmwand. Sie wird wenig beachtet und ist nicht komplett verstanden. Für den Morbus Crohn ist eine Hypertrophie des mesenterialen Fettgewebes charakteristisch [7]. Klassischerweise umschließt das Fettgewebe bei Morbus Crohn die entzündeten Segmente des Darms. Es existieren zwei Hypothesen. Die eine besagt, dass das Fettgewebe primär für die Entstehung des Morbus Crohn verantwortlich ist. Als Begründung wird die Überexpression proinflammatorischer Marker wie Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- α angeführt [7]. Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass auch antiinflammatorische Mediatoren wie Interleukin(IL)-10, in diesem Kompartiment hochreguliert sind [49]. Basierend auf den verfügbaren Daten erscheint es daher viel wahrscheinlicher, dass Bakterien durch die transmurale Entzündung des Morbus Crohn in das Fettgewebe translozieren [32, 35]. Dort induzieren sie über Rezeptoren des angeborenen Immunsystems auf den Adipozyten und ihren Vorläufern eine Infil-

Hier steht eine Anzeige.



tration durch Immunzellen, im Wesentlichen von Makrophagen, die sich eher durch einen regulierenden Phänotyp auszeichnen und damit eine systemische Entzündungsreaktion abschwächen können. Hinzu kommt, dass Präadipozyten selbst in der Lage sind, zu phagozytieren [2].

Antigenpräsentierende Zellen

Makrophagen und dendritische Zellen bilden subepithelial eine weitere Barriere. Mithilfe von Oberflächenmarkern ist eine Unterscheidung verschiedener Subtypen beider Zellpopulationen möglich, wobei die exakte Unterteilung kontrovers bleibt [11, 12]. Experimentelle Daten zeigen, dass Makrophagen und dendritische Zellen für die Homöostase der Mukosa eine kritische Komponente darstellen.

» Makrophagen und dendritische Zellen sind wichtig für die Homöostase der Mukosa

Charakterisiert man Makrophagen in der Mukosa Gesunder, so sind diese durch einen antiinflammatorischen Phänotyp gekennzeichnet, auch wenn sie weiterhin phagozytieren können und bakterizide Eigenschaften haben. Diese Zellpopulation ist refraktär gegenüber der Stimulation durch mikrobielle Antigene [6, 36, 37]. Damit weist sie eine für das mukosale Gleichgewicht entscheidende Funktion auf, ist in der Lage eindringende Bakterien(-bestandteile) zu vernichten, verhindert jedoch eine überschießende proinflammatorische Reaktion und damit das potenzielle Entstehen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung.

Betrachtet man hingegen die Makrophagen in der Lamina propria bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, so haben sie die antiinflammatorischen, regulierenden Eigenschaften verloren und sind durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IL-23, TNF- α und IL-6 charakterisiert [20].

Aktuelle therapeutische Strategien, wie die Gabe von Anti-TNF- α -Antikörpern, sind entsprechend gegen Makrophagen- und T-Zell-produziertes TNF- α gerichtet und induzieren eine Zellapoptose [24, 42, 45]. Vielversprechende Daten liefern

Internist 2014 · 55:883–888 DOI 10.1007/s00108-013-3440-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

B. Siegmund

Ätiopathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Rolle des Immunsystems

Zusammenfassung

Die zentrale Funktion des mukosalen Immunsystems ist die Entwicklung einer Toleranz gegenüber der intestinalen Mikrobiota. Bedenkt man, dass intestinale Antigene unsere Darmwand unaufhörlich attackieren, ist dies eine kritische Aufgabe. Für ihre Bewältigung ist eine komplexe Interaktion der epithelialen Barriere, der Zellpopulationen der Lamina propria sowie des anliegenden mesenterialen Fettgewebes erforderlich. Auch wenn viele Fragen noch ungeklärt sind, so haben uns sowohl die genomweiten Assoziationsstudien als auch Ergebnisse aus experimentellen Modellen wesentliche Signalwege aufgezeigt. Obwohl das Verständnis der Pathogenese der chronisch-entzündlichen Darm-

erkrankungen in den letzten Jahren enorm zugenommen hat, sind unsere aktuellen Therapieansätze weiterhin auf die Beeinflussung der Effektorphase beschränkt, z. B. auf die Antagonisierung proinflammatorischer Mediatoren. In der vorliegenden Übersicht werden Zellpopulationen vorgestellt, die an der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen beteiligt sind. Das assoziierte Netzwerk wird beschrieben. Dabei wird auch auf mögliche therapeutische Optionen eingegangen.

Schlüsselwörter

Intestinale Barriere · Immunzellen · Paneth-Zellen · Zytokine · Intestinale Mikrobiota

Etiopathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases. Role of the immune system

Abstract

The challenge of the mucosal immune system is to develop tolerance toward intestinal antigens. Considering the quantity of bacteria that continuously attack the intestinal barrier, one can only imagine the complexity involved. To master this task, a tight network between the intestinal microbiota, the barrier, immune cells of the lamina propria as well as the adjacent mesenteric fat tissue is required. The key pathways involved have been revealed by the genome-wide association studies as well as functional data from experimental models. However, although knowledge with regard to the pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease has

been increasing continuously over recent decades, the current therapeutic strategies are limited to controlling the pro-inflammatory effector phase rather than achieving cure. The best example is cytokine neutralizing antibodies. The present review aims to describe the role of the various cell populations within the intestinal wall for disease pathogenesis and, thus, identify possible therapeutic strategies.

Keywords

Barrier, intestinal · Immune cells · Paneth cells · Cytokines · Microbiota, intestinal

auch klinische Studien zu Anti-IL-23- und Anti-IL-6-Rezeptor-Strategien [17, 34].

„Innate lymphoid cells“

„Innate lymphoid cells“ (ILC) sind eine kürzlich identifizierte Zellpopulation, die von einer gemeinsamen Vorläuferzelle abstammt und sich dann in mehrere Subpopulationen aufteilt. Bisherige Daten zeigen, dass ILC für die mukosale Barrierefunktion von wesentlicher Bedeutung sind [13, 38]. Die Bedeutung dieser Zellpopulation für die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Beispielhaft

sei daher nur die ILC2-Subpopulation genannt. ILC2 produzieren die für die Colitis ulcerosa charakteristischen Zytokine IL-13 und IL-5 und werden durch das epitheliale Zytokin IL-25 aktiviert [15, 31].

Erworbenes Immunsystem

Wie bereits erwähnt, spielt der Verlust der oralen Toleranz eine wesentliche Rolle in der Entstehung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Ohne Zweifel können ihm unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Sowohl der Morbus Crohn als auch die Colitis ulcerosa wurden in der Vergangenheit mit einer überschießenden

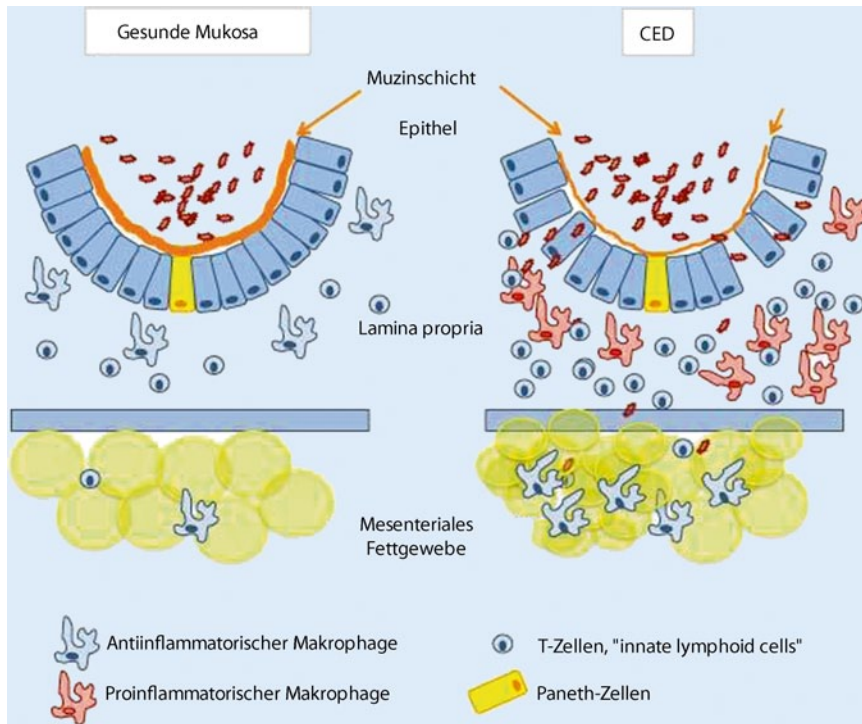


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der Darmwand und ihrer Immunzellen. Links Zustand im Gesunden mit einer ausgeprägten Muzinschicht, einer intakten epithelialen Barriere und antiinflammatorischen Makrophagen in der Lamina propria. Rechts Entzündungssituation, in der proinflammatorische Zellen in die Lamina propria infiltrieren. Die epitheliale Barriere weist Defekte auf, das mesenteriale Fettgewebe ist hypertroph (Morbus Crohn). CED Chronisch-entzündliche Darmerkrankung

T-Zell-Antwort in Verbindung gebracht [10, 15].

Klassisches Beispiel in Bezug auf den Morbus Crohn ist IL-12. IL-12 ist ein sog. heterodimeres Zytokin, das aus den zwei Untereinheiten p40 und p35 besteht und kritisch für die Polarisation der Th1-Zellen ist. Daten aus den 1990er-Jahren zeigten bereits, dass eine Neutralisation mit einer Verbesserung der experimentellen Kolitis assoziiert ist. Damit übereinstimmend konnte in klinischen Studien unter Gabe der Anti-p40-Antikörper Ustekinumab und Briakinumab eine Verbesserung beobachtet werden [28, 34].

Die Zusammenhänge sind allerdings etwas komplizierter, da Anti-p40-Antikörper nicht nur IL-12, sondern auch IL-23 neutralisieren, das mit IL-12 die p40-Untereinheit gemeinsam hat. IL-23 wird von antigenpräsentierenden Zellen im terminalen Ileum, aber auch im Kolon freigesetzt [3, 20], induziert durch mikrobielle Signale, also primär vermittelt über Rezeptoren des angeborenen Immunsystems. IL-23 aktiviert sowohl Th17-Zellen als auch das angeborene Immunsystem. Th17-Zellen, die durch die Produk-

tion von IL-17A und Interferon- γ charakterisiert sind, akkumulieren in der entzündeten Mukosa [1, 23]. Sie dienen der Abwehr bakterieller und Pilzinfektionen, was erklären mag, dass ihre Anwesenheit in der intestinalen Mukosa auch bei Gesunden für die Homöostase wichtig ist. Im Gegensatz dazu wird diese Zellpopulation bei Entzündungen an anderen Stellen wie Gehirn, Gelenk oder Haut nur in der eigentlichen Entzündungssituation gefunden [46].

» Anti-p40-Antikörper neutralisieren neben IL-12 auch IL-23

Damit ist nicht überraschend, dass in Bezug auf die Neutralisation der Effektorzytokine der Th17-Zellen gleichermaßen protektive wie auch entzündungsfördernde Auswirkungen beobachtet wurden. So führte die Neutralisation von IL-17A mit Secukinumab in einer klinischen Studie zu einer Verschlechterung des Morbus Crohn [16], wohingegen bei anderen entzündlichen Erkrankungen

eine klinische Verbesserung beobachtet wurde [25].

Als eine weitere T-Zell-Population sind die sog. regulatorischen T-Zellen für die mukosale Homöostase essenziell. Besteht ein genetischer Defekt im zentralen Transkriptionsfaktor FOXP3, kommt es im Menschen zum „immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy X-linked (IPEX) syndrome“, das eine autoinflammatorische Erkrankung ist, die mehrere Organe inklusive des Gastrointestinaltrakts betrifft [48].

Eine Voraussetzung für die inflammatorische Wirkung der Effektorzellen ist die Infiltration des entzündeten Gewebes. So exprimieren T-Zellen den Rezeptor $\alpha 4\beta 7$, der spezifisch die Infiltration des Darmgewebes erlaubt [30]. Die Blockade der Infiltration durch gezielte Blockade der $\alpha 4$ -Kette (Natalizumab) oder des Heterodimers $\alpha 4\beta 7$ (Vedolizumab) führt zu einer klinischen Verbesserung bei Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa [8, 33, 39]. Die alleinige Blockade der $\alpha 4$ -Kette ist eher unspezifisch und verhindert auch die Infiltration des Gehirns, daher auch die Zulassung von Natalizumab für die Therapie der multiplen Sklerose. Dies birgt aber auch ein Risiko, nämlich die Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, einer JC-Virus-vermittelten Erkrankung, die bei Immunkompetenten ohne Relevanz ist, in dieser besonderen Situation aber meist tödlich endet [41]. Bei der darmspezifischen Blockade durch Vedolizumab wurde diese Nebenwirkung, wie zu erwarten, bislang nicht beobachtet.

In **Abb. 1** ist die Darmwand bei Gesunden wie auch bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung schematisch dargestellt. Verdeutlicht werden soll die enge Vernetzung der verschiedenen Kompartimente, also der intestinalen Mikrobiota, der epithelialen Barriere mit Immunzellen der Lamina propria und des Fettgewebes auf der mesenterialen Seite. In **Tab. 1** sind aktuelle medikamentöse Therapien sowie ausgewählte Ansätze, die in Zukunft eine Rolle spielen werden, mit ihrem jeweiligen Wirkmechanismus zusammenfassend dargestellt.

Fazit für die Praxis

- Die Inzidenz chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen nimmt weltweit zu. Angesichts dieser Beobachtung müssen neben den identifizierten genetischen Risikolozi auch Umweltfaktoren und Lebensstilveränderungen und ihre potenziellen Auswirkungen auf das mukosale Immunsystem genauer betrachtet werden.
- Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota scheint von wesentlicher Bedeutung zu sein. In Bezug auf die komplexe Interaktion zwischen mukosalem Immunsystem und der Mikrobiota sind momentan aber noch viele Fragen offen.
- Auch wenn chronisch-entzündliche Darmerkrankungen auf absehbare Zeit nicht geheilt werden können, stehen doch immer mehr Therapieoptionen zur Verfügung.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. B. Siegmund
Medizinische Klinik
mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Rheumatologie,
Infektiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30,
12200 Berlin
britta.siegmund@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Siegmund gibt an, Vortragshonorare der Firmen AbbVie Deutschland, Dr. Falk Pharma, MSD und Ferring erhalten zu haben und Mitglied im „advisory board“ der Firmen MSD, AbbVie Deutschland, Novartis und Takeda Pharma zu sein.

Dem Beitrag liegen keine Studien an Mensch oder Tier zugrunde.

Literatur

1. Ahern PP, Schiering C, Buonocore S et al (2010) Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells. *Immunity* 33:279–288
2. Batra A, Heimesaat MM, Bereswill S et al (2012) Mesenteric fat – control site for bacterial translocation in colitis? *Mucosal Immunol* 5:580–591
3. Becker C, Wirtz S, Blessing M et al (2003) Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J Clin Invest* 112:693–706
4. Cadwell K, Patel KK, Maloney NS et al (2010) Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell* 141:1135–1145
5. Danese S, Fiocchi C (2011) Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 365:1713–1725
6. Denning TL, Wang YC, Patel SR et al (2007) Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol* 8:1086–1094
7. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K et al (1999) Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117:73–81
8. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369:699–710
9. Franke A, McGovern DP, Barrett JC et al (2010) Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42:1118–1125
10. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M et al (2004) Nonclassical CD1d-restricted NKT cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 113:1490–1497
11. Geissmann F, Auffray C, Palframan R et al (2008) Blood monocytes: distinct subsets, how they relate to dendritic cells, and their possible roles in the regulation of T-cell responses. *Immunol Cell Biol* 86:398–408
12. Geissmann F, Gordon S, Hume DA et al (2010) Unraveling mononuclear phagocyte heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 10:453–460
13. Glatzer T, Killig M, Meisig J et al (2013) RORγt(+) innate lymphoid cells acquire a proinflammatory program upon engagement of the activating receptor Nkp44. *Immunity* 38:1223–1235
14. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A et al (2012) ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 487:477–481
15. Heller F, Fuss IJ, Nieuwenhuis EE et al (2002) Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity* 17:629–638
16. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S et al (2012) Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 61:1693–1700
17. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y et al (2004) A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 126:989–996 (Diskussion: 947)
18. Jass JR, Walsh MD (2001) Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. *J Cell Mol Med* 5:327–351
19. Johansson ME, Ambort D, Pelaseyed T et al (2011) Composition and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cell Mol Life Sci* 68:3635–3641
20. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S et al (2008) Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 118:2269–2280
21. Kaser A, Blumberg RS (2011) Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 140:1738–1747
22. Kaser A, Lee AH, Franke A et al (2008) XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease. *Cell* 134:743–756
23. Kleinschek MA, Boniface K, Sadekova S et al (2009) Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *J Exp Med* 206:525–534
24. Kruglov AA, Grivennikov SI, Kuprash DV et al (2013) Nonredundant function of soluble Lta3 produced by innate lymphoid cells in intestinal homeostasis. *Science* 342:1243–1246
25. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C et al (2012) Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 366:1190–1199
26. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI (2006) Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 124:837–848
27. Lopez-Serrano P, Perez-Calle JL, Perez-Fernandez MT et al (2010) Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 45:1464–1471
28. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L et al (2004) Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 351:2069–2079
29. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al (2012) Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142:46–54 e42
30. Mora JR, Bono MR, Manjunath N et al (2003) Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells. *Nature* 424:88–93
31. Moro K, Yamada T, Tanabe M et al (2010) Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 463:540–544
32. Peyrin-Biroulet L, Gonzalez F, Dubuquoy L et al (2012) Mesenteric fat as a source of C reactive protein and as a target for bacterial translocation in Crohn's disease. *Gut* 61:78–85
33. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al (2013) Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 369:711–721
34. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL et al (2012) Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 367:1519–1528
35. Siegmund B (2012) Mesenteric fat in Crohn's disease: the hot spot of inflammation? *Gut* 61:3–5
36. Smith PD, Smythies LE, Mosteller-Barnum M et al (2001) Intestinal macrophages lack CD14 and CD89 and consequently are down-regulated for LPS- and IgA-mediated activities. *J Immunol* 167:2651–2656
37. Smythies LE, Sellers M, Clements RH et al (2005) Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bactericidal activity. *J Clin Invest* 115:66–75
38. Spits H, Artis D, Colonna M et al (2013) Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol* 13:145–149
39. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN et al (2007) Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 132:1672–1683
40. Truelove SC, Witts LJ (1955) Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 2:1041–1048
41. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R et al (2005) Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 353:362–368
42. Van den Brande JM, Braat H, Brink GR van den et al (2003) Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 124:1774–1785
43. Flier LG van der, Clevers H (2009) Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* 71:241–260
44. Nood E van, Vrieze A, Nieuwdorp M et al (2013) Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 368:407–415
45. Vos AC, Wildenberg ME, Duijvestein M et al (2011) Anti-tumor necrosis factor-α antibodies induce regulatory macrophages in an Fc region-dependent manner. *Gastroenterology* 140:221–230
46. Weaver CT, Elson CO, Fouser LA et al (2012) The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol* 8:477–512
47. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E et al (2005) Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:18129–18134
48. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J et al (2001) X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet* 27:18–20
49. Zuilian A, Canello R, Micheletto G et al (2012) Visceral adipocytes: old actors in obesity and new protagonists in Crohn's disease? *Gut* 61:86–94