

Mikrobiom und Immunsystem

Dipl. Biol. Wolfgang Mayer

Die Bakterien des Darmtraktes bilden ein ca. 2 kg schweres mikrobielles Organ, das wichtige Aufgaben in der Regulation des hormonellen Systems und des Immunsystems erfüllt. Die stärkste Exposition mit Fremdan-tigen findet weder über die Haut noch im Blut statt, sondern an den mukosalen Oberflächen, insbesondere jenen des Darms, der mit dem intestinalen Immunsystem das größte Immunorgan des Körpers beherbergt. Ausgebreitet haben die Schleimhäute des Darmes die Maße eines halben Fußballfeldes und konzentrieren zwei Drittel aller IgA-Plasmazellen. Das darmassoziierte lymphatische Gewebe (darmassoziiertes Immunsystem) oder Gut-Associated-Lymphoid-Tissue (GALT) nimmt zudem ca. 70-80 % aller Lymphozyten des Körpers auf. Eine im Tiermodell verursachte Darmsterilität hat eine schwere Immundefizienz zur Folge. Krankheiten, die mit einer Störung des intestinalen Immunsystems assoziiert werden, sind z. B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom, Krebserkrankungen, Allergien, rheumatische Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen.

Das darmassoziierte Immunsystem (GALT)

Mit der Nahrung nehmen wir täglich mehr als 100 Gramm Fremdprotein auf. Wie schafft es unser Immunsystem, harmlose Nahrungsantigene und nützliche Darmbakterien zu tolerieren und gleichzeitig pathogene Bakterien, Viren und Parasiten effektiv zu bekämpfen? Der Darm hat besondere Fähigkeiten entwickelt, die Balance zwischen der Toleranz gegenüber den physiologisch im Darm persistierenden Mikroorganismen und einer adäquaten Immunantwort bei einer Infektion sicherzustellen. Mehrere Mechanismen, die ineinander greifen, sind dafür notwendig. Täglich werden mehrere Gramm IgA durch die Plasmazellen im Darm produziert. IgA induziert im Gegensatz zu anderen Antikörperklassen keine Komplementaktivierung, es wird deshalb keine inflammatorische Reaktion durch IgA ausgelöst. Zusätzlich bindet in das Darmlumen abgegebenes IgA dort Mikroben und Nahrungsan-

tigene und verhindert so deren Andocken an das Epithel sowie das Eindringen in die Darmwand und die dadurch induzierte Entzündung. Grundsätzlich findet man im darmassoziierten Immunsystem ein tolerogenes Milieu, welches in der Lamina propria aufgrund der Produktion antiinflammatorischer Moleküle wie TGF- β , IL-10, Indolamin-2,3-dioxygenase (IDO), IL-35 und Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) durch Zellen des intestinalen Epithels und verschiedene Zellen des Immunsystems gewährleistet wird. Dies bedingt die Differenzierung von induzierbaren regulativen T-Zellen (iTregs), TH17-Zellen sowie tolerogenen dendritischen Zellen mit geringem entzündlichen Potential durch geringe Expressionsdichte von Toll-Like-Rezeptoren (TLRs).

Insbesondere TGF- β liegt in großen Mengen in der intestinalen Mukosa vor und ist essentiell für die Aufrechterhaltung der intestinalen Homöostase. Eine besondere Rolle für die Integrität der Darmschleimhaut spielen die TH17-Zellen, die in keinem Gewebe so zahlreich vorhanden sind wie in der Lamina Propria (Ivanov et al. 2008). Vermutlich besteht ein direkter Zusammenhang mit der großen Menge TGF- β , welches im Darm von ICEs, T-Zellen und Zellen des angeborenen Immunsystems produziert wird und für die Bildung der TH17-Zellen zusammen mit IL-6 notwendig ist. TH17-Zellen tragen durch die Sekretion von Interleukin 22 entscheidend zur Aufrechterhaltung der epithelialen Barriere bei (Zheng et al. 2007). Interleukin 22 induziert die Bildung von antimikrobiellen Peptiden (sog. Defensinen) und fördert die Proliferation und Regeneration von Darm-Epithelzellen. Damit trägt IL-22 maßgeblich zur Integrität der Darmbarriere bei und gewährleistet die physiologische Abgrenzung der mikrobiellen Flora des Darms von der Immunabwehr.

Wie kann das Immunsystem zwischen kommensalen und pathogenen Bakterien im Darm differenzieren?

Kommensale Bakterien sind gekennzeichnet durch eine symbiotische Anpassung aufgrund spezieller Toleranzmechanis-



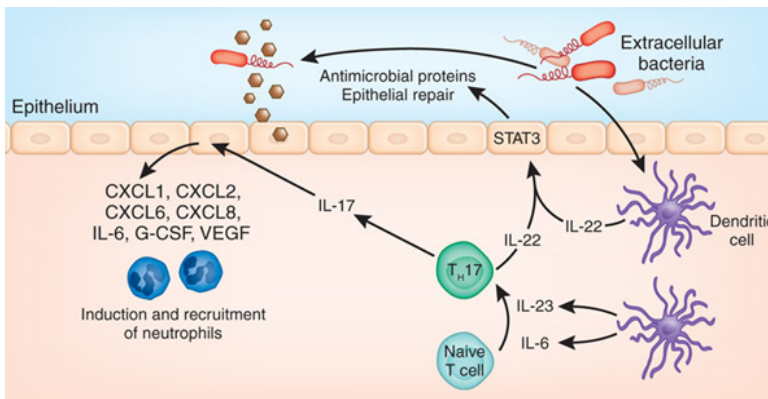


Abb.:

TH17 Zellen und dendritische Zellen im GALT sezernieren Interleukin 22, wodurch bei Epithelzellen essentielle Effekte für die Integrität der Darmbarriere bewirkt werden. Aus „Interleukin-22: A Sheep in Wolf's Clothing“ Arian Laurence, John J O'Shea & Wendy T Watford; Nature Medicine 14, 247 - 249 (2008)

men. Zum Beispiel verstoffwechselt Faecalibacterium prausnitzii Kohlenhydrate zu kurzkettigen Fettsäuren wie Butyrat. Butyrat hemmt die Bildung von TNFalpha und die Aktivierung von NFkB, woraufhin Entzündungsreaktionen unterdrückt werden. Die aktive Suppression inflammatorischer Mechanismen durch Hemmung der NFkB-Aktivierung findet man z. B. auch bei Lactobacillus casei. Zudem stärkt Butyrat die Darmbarriere, indem die Verbindungen zwischen den Zellen (Tight Junctions) stabilisiert werden. Eine verminderte Butyratbildung scheint die Insulinresistenz zu fördern, bei Diabetikern findet man die Zahl an Buttersäure-produzierenden Clostridiales reduziert. Zudem halten kommensale Bakterien Abstand zur Epithelbarriere, adhären nicht und sind empfindlich gegenüber den Barrieremechanismen (Mucin, Defensine). Pathogene Bakterien dagegen sind in der Lage die Epithelbarriere zu verletzen oder zu überwinden durch ein Arsenal von Effektormolekülen/Virulenzfaktoren (Adhäsine, Invasine, Proteasen/Mucinasen, Toxine, hochaffine PAMPs). Als PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) werden hochkonservierte Signalstrukturen von Pathogenen bezeichnet, für die unser Immunsystem spezielle Rezeptoren entwickelt hat und bereithält, z. B. fallen darunter LPS (bindet an TLR4), Flagelin (bindet an TLR5), CPG (bindet an TLR9) und Peptidoglukane von Bakterien, welche NOD Rezeptoren aktivieren. Die unterschiedliche Rezeptoraffinität von PAMPs bei kommensalen und pathogenen Bakterien wird z. B. über einen unterschiedlichen Acylierungsstatus dieser Signalmoleküle bedingt, der eine geringe TLR4-Affinität bei Lipid A (LPS) von kommensalen Bakterien begründet.

Störungen der Mikrobiom-Immun-Balance

Die Gründe für eine Schädigung der Barriereintegrität sind vielfältig, hier nur einige Beispiele:

- **Dysbiose durch falsche Ernährung oder Medikamente (Antibiotika):** führen unter anderem zu einem Mangel schleimhautschützender Bakterien wie Akkermansia muciniphila und Faecalibacterium prausnitzii. Zum Beispiel vermehren stärke- und ballaststoffreiche Nahrungsmittel die Zellzahlen von Faecalibacterium prausnitzii und damit die Konzentration an produzierter Buttersäure.
- **Infektionen mit pathogenen Bakterien im Darm:** Zu pathogenen Darmkeimen gehören z. B. Salmonellen, Shigellen, Yersinien, Campylobacter, Clostridium difficile sowie verschiedene enteropathogene Kolibakterien. Diese sind in der Lage, die Barrieremechanismen zu unterlaufen und deshalb Entzündungsprozesse im GALT zu verursachen. Dies fällt umso leichter, je suboptimaler die barrierestützende Bakterienflora ausgeprägt ist.
- **HIV-Infektion:** HI-Viren befallen bevorzugt Helferzellen vom Typ 17 (TH17), so dass es charakteristischerweise zu einem Mangel an Interleukin 22 mit verminderter Defensinbildung und epithelalem Repair kommt. Die chronische Inflammation und das letztlich daraus resultierende Immunversagen wird maßgeblich auch durch die schon früh im Krankheitsverlauf vorliegende Schädigung der Darmbarriere mit verursacht.
- **Genetische Disposition:** Wie fragil die rezeptorabhängige Differenzierung zwischen Toleranz und Entzündungsreaktion ist, wird z. B. an einer homozygoten Mutation im NOD2 Rezeptor

deutlich, die zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber PAMPs führt und mit einem 40-fach erhöhtem Risiko an Morbus Crohn zu erkranken assoziiert ist.

Durch eine Schwächung der Barrierefunktion gelangen Bakterien der normalen Darmflora in großer Zahl direkt auf das Epithel der Darmschleimhaut und dringen teilweise auch in die Darmwand ein, wo sie Entzündungen auslösen. Dadurch wird die Barriere noch weiter geschädigt, so dass ein Teufelskreis entsteht, noch mehr Bakterien der Darmflora in die Darmwand eindringen können und die Entzündung weiter anfachen. Es entsteht eine chronische Entzündungsreaktion, die nicht nur lokal manifest wird, sondern auch durch die Zytokinproduktion systemisch relevant sein kann. Damit stellen darmassoziierte Entzündungen die wahrschein-

lich wichtigste Ursache für eine Silent Inflammation dar mit resultierendem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen, Diabetes und neurodegenerative Erkrankungen. Der Ausspruch von Hippokrates „Der Tod sitzt im Darm“ hat damit fast 2400 Jahre später nichts an Aktualität verloren.

Assoziierte Labordiagnostik

- Molekularbiologische Leitkeimanalytik (Lab4gut basis-Test) im Stuhl
- Marker der Darmschleimhautintegrität im Stuhl: Defensin, Zonulin
- Entzündungsmarker im Stuhl: Calprotectin, α1-Antitrypsin, sIgA
- Profil Zytokine Inflammation im Serum zum Nachweis einer Silent Inflammation

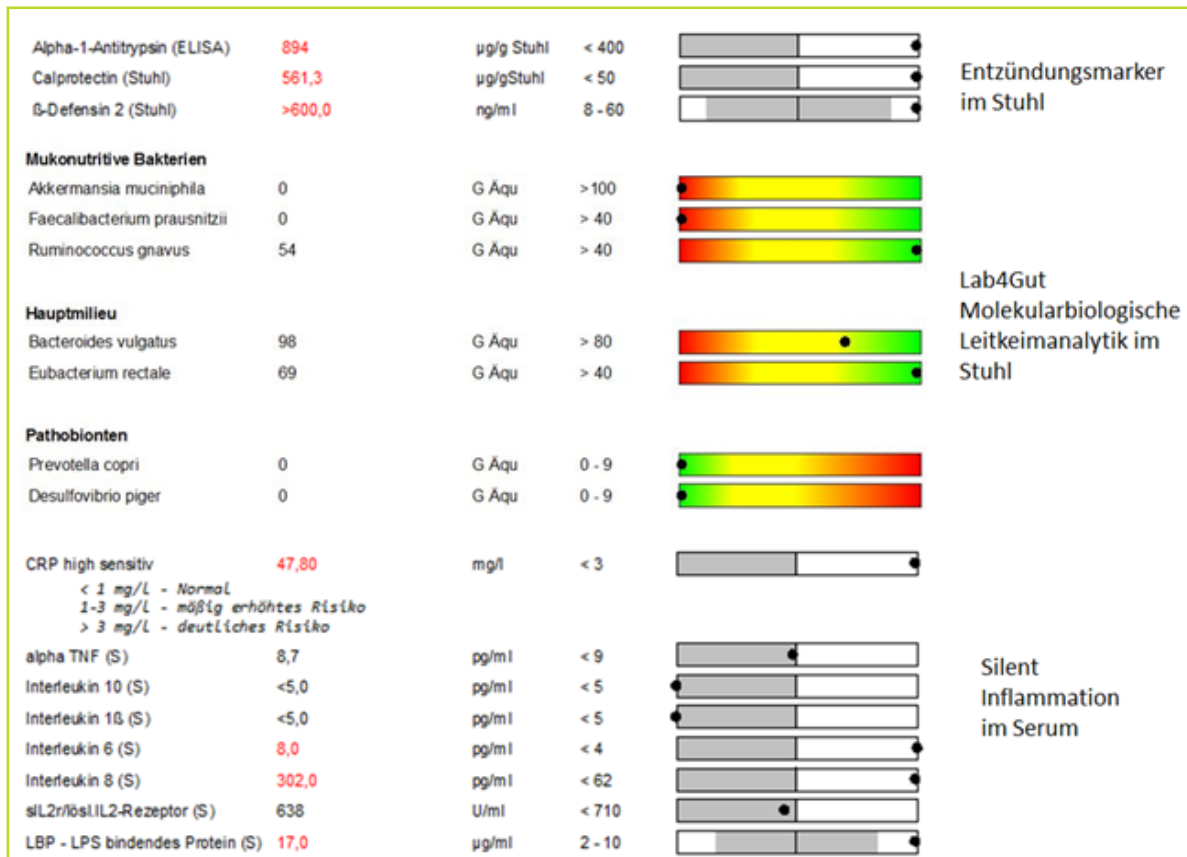


Abb.: Befundbeispiel mit Dysbiose

Die schleimhautstabilisierenden Markerkeime Akkermanisa muciniphila und Faecalibacterium prausnitzii fehlen. Es liegt dadurch bedingt eine darmassoziierte Entzündung vor (Entzündungsmarker im Stuhl erhöht), die sich durch den unphysiologischen Kontakt der Immunabwehr mit den Darmkeimen auch systemisch auswirkt: Im Serum finden sich erhöhte Spiegel von proentzündlichen Zytokinen, gerade das erhöhte LBP deutet auf eine bakterielle Ursache hin.