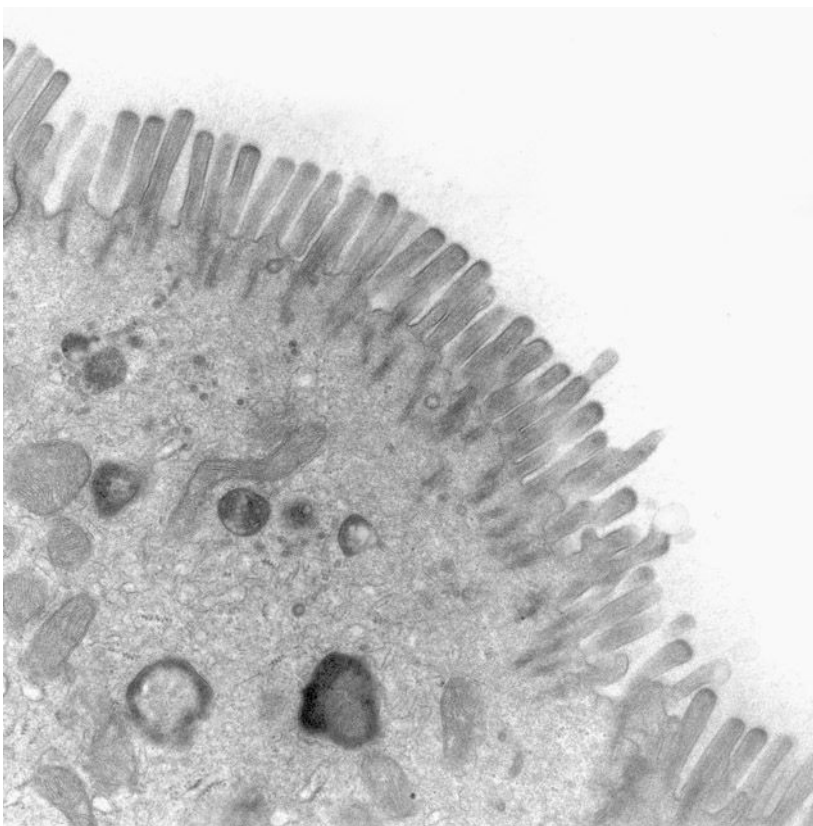


## Die Regulation des intestinalen Immunsystems

**Wenn das Zusammenspiel der Faktoren, die das Immunsystem des Darms regulieren, aus der Balance gerät, kann es zu allergischen Reaktionen oder zu schweren entzündlichen Darmkrankheiten kommen. An diesen molekularen Mechanismen der mukosalen Immunregulation forscht Professor Dr. med. Stefan Meuer, Geschäftsführender Direktor des Instituts für Immunologie am Universitätsklinikum Heidelberg.**

Die Oberfläche der Darmschleimhaut (Mukosa), mit der der menschliche Organismus seine Nahrung aufnimmt, ist näherungsweise 300 bis 500 m<sup>2</sup> groß – damit ist sie, nach einem beliebigen Vergleich, bedeutend größer als ein Tennisplatz (260 m<sup>2</sup>). Sie ist die bei weitem größte Grenzfläche des Körpers zur Außenwelt; die Lungenoberfläche mit all ihren feinen Verästelungen bringt es nur auf etwa 80 m<sup>2</sup>, ganz zu schweigen von der Haut, die wenig mehr als 2 m<sup>2</sup> misst.

### Die größte Außenfläche des Körpers



Bürstensaum des Darmepithels  
© DKFZ

Für die enorme Oberflächenvergrößerung der Darmwand sind erstens die Darmzotten verantwortlich und zweitens der Bürstensaum der Darmepithelzellen, die als einzellige Schicht die Darmzotten auskleiden. Wie die Borsten einer Bürste ist die apikale Plasmamembran der Darmepithelzellen zum Darmlumen hin in zahllose sogenannte Mikrovilli aufgefaltet. In der Mukosa befindet sich ein großer Anteil aller Immunzellen des Menschen. Sie ist besiedelt von etwa 100 Billionen (10<sup>14</sup>) mitbewohnenden Bakterien, das sind zehnmal so viel, wie der menschliche Körper an Eigenzellen enthält. Der Hauptnutzen dieser kommensalen Mikroorganismen für uns Menschen besteht darin, Energie durch den Abbau von Polysacchariden zu kurzkettigen Fettsäuren und Milchsäure bereitzustellen. Dazu gehört zum Beispiel Zellulose, die wir selbst nicht verdauen können.

Die Immunzellen des Darms sitzen in der direkt unter den Epithelzellen liegenden Bindegewebsschicht, der sogenannten Lamina propria, die auch von Blut- und Lymphgefäßen versorgt wird. Die intestinalen Immunzellen befinden sich also in enger Nachbarschaft zu der immensen Flut von Fremdartigen (von Bakterien und von Nahrungsbestandteilen) im Darm. Trotzdem kommt es unter normalen Umständen nicht zur Entstehung einer chronischen Entzündung, wie es auf Dauerreizung hin bei den Immunzellen des Blut- und Lymphsystems der Fall ist. Dafür sind mehrere Faktoren verantwortlich, erklärt Professor Dr. med. Stefan Meuer, Geschäftsführender Direktor des Instituts für Immunologie am Universitätsklinikum Heidelberg, zu dessen Hauptforschungsgebieten die molekularen Mechanismen der mukosalen Immunregulation gehören.

### Molekulare Schutzmechanismen

Einerseits wird ein direkter Kontakt zwischen den Immunzellen und den kommensalen Mikroorganismen beziehungsweise Nahrungsmittelantigenen durch die dichte Schleim- und Epithelzellschicht weitgehend verhindert. In die Schleimschicht werden außerdem bakterizide Proteine wie Lysozym und Defensine

sezerniert, vor allem aber auch Immunglobulin A (IgA), das von den Plasmazellen der Lamina propria als Dimer produziert wird und an einen Poly-Ig-Rezeptor (die sogenannte sekretorische Komponente) auf der basolateralen Plasmamembran der Darmepithelzellen bindet. Das dimere IgA wird im Komplex mit der sekretorischen Komponente von den Zellen internalisiert und an der apikalen Plasmamembran (die Mikrovilli des Bürstensaums) als sekretorisches IgA (sIgA) ins Darmlumen abgegeben.



Prof. Dr. Stefan Meuer  
© Universität Heidelberg

Dort helfen die sIgA, die Epithelbarriere gegenüber den Antigenen abzudichten. Mehr als 60 Prozent aller vom Körper gebildeten Antikörper werden auf diese Weise täglich über die Darmschleimhaut sezerniert.

Zum anderen befinden sich die in der Lamina propria residenten (ortsansässigen) Makrophagen (LPMO) und T-Lymphozyten (LPT), wie Professor Meuer und seine Mitarbeiter nachgewiesen haben, in einem Zustand der „Hyporesponsivität“ (verminderte Reaktionsfähigkeit), der sich von dem Differenzierungszustand der Monozyten bzw. T-Lymphozyten im peripheren Blut beträchtlich unterscheidet (siehe Box).

#### Die Hyporesponsivität der Darm-Immunzellen

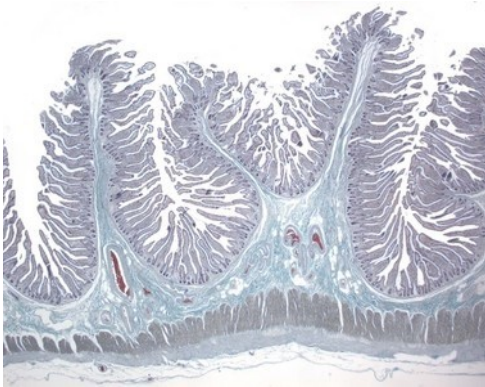
Im Gegensatz zu den Monozyten (Makrophagen-Vorläuferzellen) des Blutes wird bei den Makrophagen der Lamina propria des Darms (LPMO) das Oberflächenantigen CD14 nicht oder kaum exprimiert. CD14 ist ein sogenannter „Pattern Recognition Receptor“ (TLR) und dient der Erkennung des Lipopolysaccharids in der Bakterienzellwand. Auch die Expression verschiedener, zur Co-Stimulation von T-Zellen notwendiger Adhäsionsmoleküle (CD54, CD80/86, CD58) sowie von Fc- und Komplementrezeptoren ist stark herabgesetzt oder fehlt ganz, so dass die LPMO kaum imstande sind, Bakterien zu erkennen und eine adaptive Immunantwort zu unterstützen.

Die Hyporesponsivität der T-Lymphozyten der Lamina propria (LPT) zeigt sich vor allem darin, dass sie im Unterschied zu den T-Lymphozyten des Blutes kaum zur klonalen Expansion fähig sind, wenn sie durch ihren CD3-Antigen-Rezeptor-Komplex stimuliert werden; das heißt, es kommt nicht, wie es für adaptive Immunantworten charakteristisch ist, zu einer starken Zellteilung (Proliferation). T-Lymphozyten sind zur Synthese von Glutathion (ein wichtiges reduzierendes Molekül, das aus den drei Aminosäuren Glutamat, Cystein und Glycin gebildet wird und zur Aufrechterhaltung des intrazellulären Redox-Gleichgewichts notwendig ist) von Monozyten in ihrer Umgebung abhängig, die das erforderliche Cystein produzieren und sezernieren. Die Arbeitsgruppe von Professor Meuer konnte zeigen, dass LPT nur etwa 50 Prozent der bei Blut-Lymphozyten vorhandenen Glutathion-Konzentration aufweisen, weil die LPMO nicht genügend Cystein bereitstellen. Die Cysteinproduktion durch die Monozyten erfolgt nicht spontan, sondern muss über bestimmte Plasmamembran-Rezeptoren induziert werden. Dazu gehören CD14 und CD58, die bei den LPMO nicht exprimiert sind. Schon vorher hatten die Forscher gezeigt, dass in der Darmschleimhaut ein pro-oxidatives Mikromilieu existiert, durch das die Proliferation von T-Lymphozyten inhibiert wird.

Wie oben dargelegt, lösen die meisten der vom Darm resorbierten Antigene keine spezifische Immunantwort aus. Oral aufgenommene Antigene werden also in der Regel vom Immunsystem des Darms toleriert, und es werden keine Antikörper gegen sie gebildet. Es leuchtet natürlich unmittelbar ein, dass gegen Nahrungsmittel keine Abwehrreaktionen erfolgen sollen. Pathogene Bakterien dagegen werden vom intestinalen Immunsystem bekämpft. Wie die Hyporesponsivität in Gegenwart pathogener Keime aufgehoben und eine Immunantwort der in der Darmschleimhaut residenten LPMO und LPT initiiert werden kann, ist noch weitgehend ungeklärt und Gegenstand intensiver Forschung.

## Störungen der Immunbalance

Das immunologische Gleichgewicht, in dem sich ein gesunder Darm befindet, beruht also auf einer Reihe von Faktoren wie der Barrierefunktion des Darmepithels, der Schutzfunktion der sekretorischen IgA-Antikörper und der Hyporesponsibilität der LPMO und LPT. Auch der Zeitpunkt und das Ausmaß des Kontaktes mit kommensalen Mikroorganismen und Nahrungsmittelantigenen sowie die genetische Veranlagung spielen eine Rolle. Gerät das Zusammenspiel dieser Faktoren aus der Balance, kann es zu einer allergischen Reaktion gegen normalerweise harmlose Nahrungsbestandteile kommen. Diese treten oft schon früh im Leben auf. Darüber wird in dem Artikel „[Entstehung von Nahrungsmittelallergien](#)“ im Rahmen des Dossiers Allergien berichtet.



Dünndarmzotten mit Bindegewebe. Histologisches Präparat  
© Universitätsklinikum Frankfurt/Main

Die Regulation des intestinalen Immunsystems ist auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, zu denen Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa gehören, gestört. Das sind schwere Krankheiten, die meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr zum ersten Mal und später häufig wiederkehrend oder kontinuierlich auftreten und gegen die es bisher keine heilende Therapie gibt.

Für ihre Untersuchungen der molekularen Mechanismen, welche die Entzündungsreaktion der residenten Darmimmunzellen auslösen, hat die Forschergruppe von Professor Meuer ein humanes intestinales Organkultur-Modell entwickelt. Die Heidelberger Wissenschaftler konnten zeigen, dass die Ablösung der Epithelzellschicht eine starke Entzündungsreaktion auslöst, die mit der Aktivierung residenter Makrophagen und T-Lymphozyten und mit der Produktion sogenannter inflammatorischer Zytokine und Chemokine einhergeht. Bei den intestinalen Entzündungsreaktionen wird auf den aktivierten Immunzellen auch ein als ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule) bezeichnetes Oberflächenmolekül exprimiert, dessen Funktion im Rahmen eines aktuellen Forschungsprojektes untersucht wird.

## Neuer Sonderforschungsbereich

Im November 2010 gab die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) bekannt, dass in Heidelberg ein neuer Sonderforschungsbereich (SFB 938) unter Federführung von Professor Meuer zum Thema „Milieuspezifische Kontrolle immunologischer Reaktivität“ bewilligt worden ist, für den während der nächsten vier Jahre rund 10 Millionen Euro bereitgestellt werden. Er umfasst 16 Forschungsprojekte an der Universität und am Deutschen Krebsforschungszentrum, die Problemstellungen untersuchen, warum Immunzellen hyperaktiv werden und chronisch entzündliche Erkrankungen auslösen und welche Faktoren in der unmittelbaren Umgebung dazu beitragen, dass sie die Kontrolle verlieren. Von den Erkenntnissen über die Wechselwirkung zwischen den Immunzellen und ihrem Milieu erwarten die Wissenschaftler innovative Ansätze zu finden, um die Immunprozesse gezielt zu beeinflussen.

Vor diesem neuen SFB hatte es bereits einen, ebenfalls von Professor Meuer als Sprecher geleiteten, sehr erfolgreichen Sonderforschungsbereich zum Thema „Immuntoleranz und ihre Störungen“ gegeben, der von der DFG über die maximale Förderzeit von zwölf Jahren finanziert worden war.