

Gemüse für die Bakterienabwehr im Darm

Es war eine Überraschung, als man sie im Darm entdeckte – die sogenannten LTi-Zellen waren bis vor einigen Jahren nur als Helfer bei der embryonalen Entwicklung des Immunsystems bekannt. Inzwischen hat die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Andreas Diefenbach von der Universitätsklinik Freiburg gezeigt, dass dieser Zelltyp maßgeblich an der Stärkung der Darmwand bei der Abwehr von Mikroorganismen beteiligt ist, und das als Reaktion auf Stoffe, die in Gemüse zu finden sind. Diefenbach hat für sein aktuelles Projekt den renommierten Starting Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) bekommen. Wie hängen nun Speiseplan, Zellbiologie und Immunabwehr zusammen?



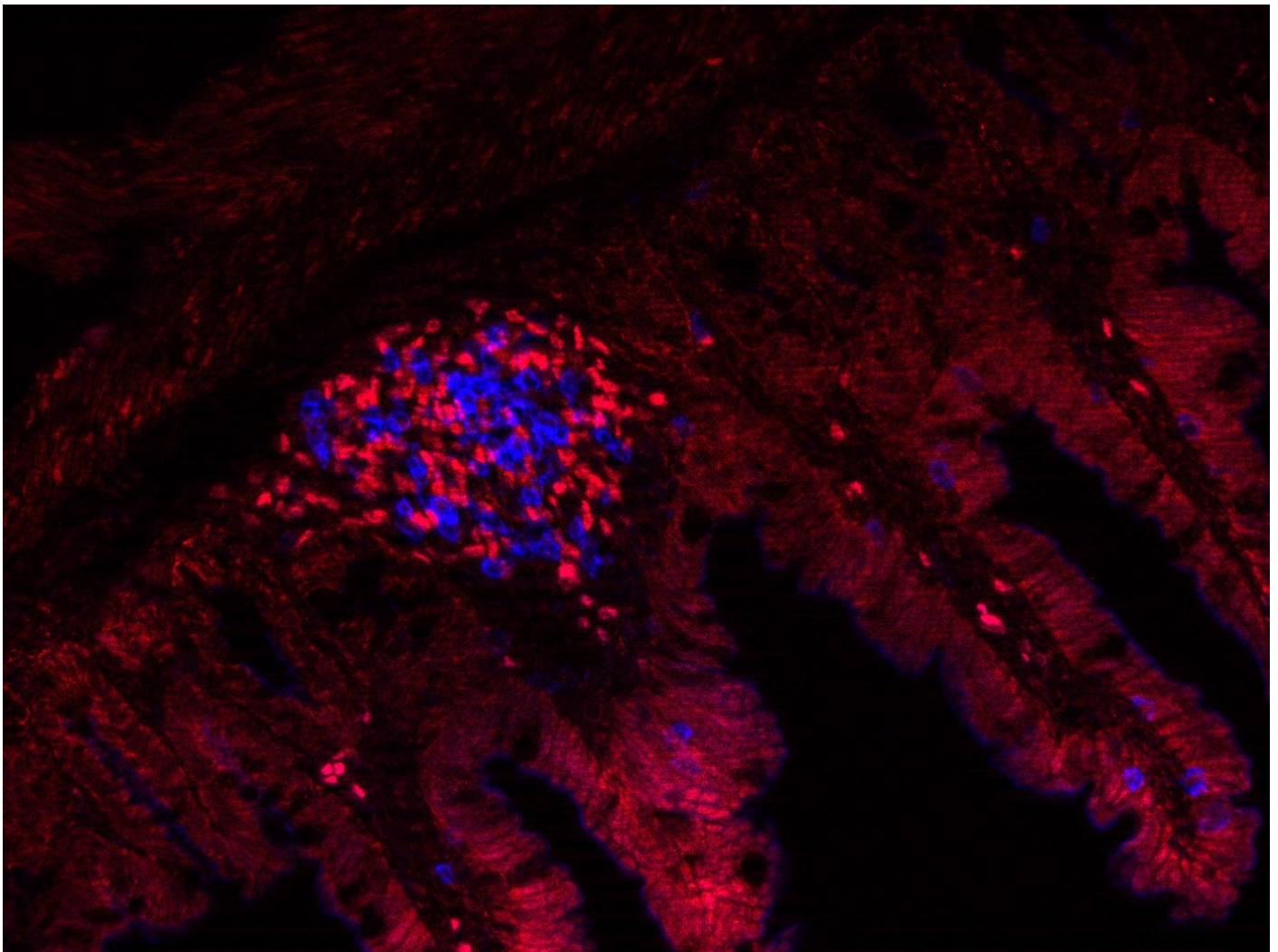
Prof. Dr. Andreas Diefenbach
© privat

Als Phytochemikalien bezeichnet man die Substanzen, die im Stoffwechsel von Brokkoli, Rosenkohl oder Senf entstehen und bei uns Menschen einen positiven Effekt auf die Gesundheit haben können. Aber wie wirken diese Stoffe aus der Gruppe der Senfölglykoside im menschlichen Organismus? Prof. Dr. Andreas Diefenbach und seine Mitarbeiter aus der Arbeitsgruppe für Angeborene Immunerkenntung am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universitätsklinik Freiburg stießen vor einigen Jahren eher zufällig auf diese Fragen. Die Immunologen untersuchten einen molekularen Schalter, der bei der Entwicklung von T-Helfer-Zellen des Immunsystems von Mäusen eine Rolle spielt. Dieser als Ah-Rezeptor (Ah-Rezeptor: Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor, Anm. d. Red.) bezeichnete Schalter sitzt im Inneren vieler Zelltypen, und so auch der sogenannten Lymphgewebe induzierenden Zellen (LTi-Zellen). Diese steuern während der Embryogenese von Säugetieren die Entstehung wichtiger Gewebe des Immunsystems wie etwa der Lymphknoten. „Dieser Rezeptor“, sagt Diefenbach, „reagiert auf Stoffe aus der Umwelt und aus der Nahrung.“

Ein Schalter für den Darmschutz?

Was passiert bei der Interaktion zwischen einem Umweltgift oder einem Inhaltsstoff aus dem Brokkoli mit dem Ah-Rezeptor? Das Rezeptorprotein wird aktiviert und wandert in den Kern einer Zelle, woraufhin dort Gene abgelesen werden, die das Verhalten der Zelle so verändern, dass sie sich besser an eine veränderte Umgebung anpasst. Im Falle einer Aktivierung durch Umweltgifte wie etwa Dioxine werden zum Beispiel in Leberzellen molekulare Entgiftungskaskaden eingeschaltet. Und in LTi-Zellen?

Interessant wird diese Frage im Lichte einer Entdeckung des Diefenbach-Teams vor einigen Jahren. Die Forscher stellten fest, dass LTi-Zellen nicht nur im Rahmen embryonaler Vorgänge eine Rolle spielen, sondern auch nach der Embryonalentwicklung, nämlich bei der Entstehung der sogenannten Darmfollikel. Diese Strukturen ähneln in ihrer Funktion den Lymphknoten, sind also Orte reger Immunaktivität. Sie sitzen in Vertiefungen der Darmwand und schütten verschiedene Botenstoffe aus, die die Darmbarriere gegen bakterielle Erreger stärken.



Querschnitt durch die Darmwand (matt rot) im Fluoreszenzmikroskop, mit Darmfollikeln, in denen sich LTI-Zellen (hellrot) und B-Lymphozyten befinden
© Prof. Dr. Andreas Diefenbach

„Unser Ausgangspunkt war die Arbeit am Ah-Rezeptor“, erklärt Diefenbach. „Wir hatten zum Beispiel festgestellt, dass die Inaktivierung des Gens für den Ah-Rezeptor zu einer Verminderung der Zahl von LTI-Zellen im Darm führt und damit zu einer schlechteren Abwehr von Bakterien.“ Inzwischen wissen die Freiburger, dass der Ah-Rezeptor unabdingbar ist für die Reifung der LTI-Zellen. Wenn er also blockiert ist oder fehlt, dann gibt es nicht genug LTI-Zellen und es bilden sich auch keine Darmfollikel. Das wiederum führt zu einem Zusammenbruch der Bakterienabwehr an der Darmwand. „Wir konnten in einem solchen Fall feststellen, dass sich die Zusammensetzung der Darmflora verändert“, sagt Diefenbach. „Es gibt plötzlich mehr Bakterienarten, die Entzündungen auslösen können. Die gesamte Ökologie des Darms verschiebt sich ohne LTI-Zellen in Richtung Entzündungsanfälligkeit.“

Die molekulare Wirkweise von Brokkoli-Inhaltstoffen

Die Vorgänge in den Darmfollikeln und ihre Interaktion mit den Strukturen der Darmwand sind sehr komplex. Neben den LTI-Zellen spielen wahrscheinlich auch Stammzellen und andere Zelltypen des Immunsystems wie etwa B-Lymphozyten eine Rolle. Außerdem sind verschiedene molekulare Mechanismen beteiligt, die Diefenbach und seine Forschungsgruppe in den nächsten Jahren genauer untersuchen wollen. Und dann gibt es da noch den Zusammenhang zwischen den pflanzlichen Inhaltsstoffen und dem Ah-Rezeptor. Wenn nämlich Phytochemikalien den Rezeptor aktivieren können, dann liegt die Verbindung zwischen der molekularen Ebene und der gesundheitsfördernden Wirkung solcher Substanzen aus Brokkoli und Co auf der Hand. Denkbar ist, dass sie über den Ah-Rezeptor die Reifung von LTI-Zellen in den Darmfollikeln stimulieren und auf diese Weise die Darmwand stärken.

Diefenbach und sein Team führen deshalb sogenannte Fütterungsexperimente mit Mäusen durch und vergleichen die Auswirkung unterschiedlicher Konzentrationen von Phytochemikalien auf die Abwehrfunktion der Darmwand sowie auf das Immungeschehen rund um die Darmfollikel. Sie wollen in Zukunft die molekulare Wirkweise von Phytochemikalien analysieren, um ein klareres Bild zu erlangen, wie Phytochemikalien über ihre Wirkung auf LTI-Zellen tatsächlich die Immunbarriere des Darms unterstützen. „Außerdem ist ein Screening von Substanzdatenbanken denkbar, um Wirkstoffe zu finden, die dann vielleicht sogar als Medikamente für die Prävention oder für die Behandlung von Darmentzündungen durch Bakterien eingesetzt werden könnten“, sagt Diefenbach. Diese klinische Anwendung ist freilich noch weit entfernt. Eine ausgewogene Ernährung auf Gemüsebasis kann man aber schon jetzt empfehlen.