Immunsystem hält Darmflora im Gleichgewicht

Im Darm leben Billionen von gutartigen Bakterien. Sie werden vom Immunsystem in einem permanenten Gleichgewicht gehalten und sind deshalb unschädlich für den Menschen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von der Universität Bern, vom Inselspital Bern und vom Deutschen Krebsforschungszentrum konnten nun zeigen, wie bestimmte natürliche Antikörper diese Bakterien in Schach halten. Die Erkenntnis könnte einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung von besseren Impfstoffen leisten.

Die im Darm lebenden Bakterien bestehen aus rund 500 bis 1000 verschiedenen Arten. Sie machen die sogenannte Darmflora aus, die eine zentrale Rolle für die Verdauung spielt und auch Infektionen verhindert. Im Gegensatz zu Krankheitserregern, die von aussen eindringen, sind sie unschädlich und werden vom Immunsystem toleriert. Wie es das menschliche Immunsystem schafft, im Darm dieses fein austarierte Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, ist noch weitgehend unverstanden. Bekannt ist, dass Immunglobuline vom Typ A, sogenannte IgA-Antikörper, eine wichtige Rolle spielen. Diese natürlichen Abwehrstoffe sind Teil des Immunsystems und erkennen einen körperfremden Erreger ganz spezifisch nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip.

Nun konnte eine Gruppe von Forschenden um Tim Rollenske und Andrew Macpherson von der Universität Bern, vom Inselspital Bern und vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) an Mäusen zeigen, dass IgA-Antikörper die „Fitness" der gutartigen Bakterien auf mehreren Ebenen gezielt mindern. Dies ermöglicht dem Immunsystem die Feinregulierung des mikrobiellen Gleichgewichts im Darm. „Wir konnten zeigen, dass das Immunsystem ganz spezifisch diese Bakterien erkennt und gezielt einschränkt", sagt Tim Rollenske, der Erstautor der Studie. Die Ergebnisse wurden im Journal „Nature" publiziert.

Erstmals IgA-Antikörper in natürlicher Form hergestellt

Die IgA-Antikörper sind die häufigsten Antikörper des menschlichen Immunsystems und werden von spezialisierten Zellen in den Schleimhäuten ausgeschüttet. Sie machen zwei Drittel der menschlichen Immunglobuline aus. Erstaunlicherweise sind die meisten IgA-Antikörper, die der Körper produziert, gegen gutartige Bakterien der Darmflora gerichtet. Ohne diesen Immunschutz könnten auch diese Mikroorganismen eine gesundheitsschädigende Wirkung entfalten und Darmkrankheiten verursachen. Das Rätsel jedoch, wie die IgA-Antikörper das einvernehmliche Zusammenleben im Darm regulieren, blieb bisher ungelöst.

Der Grund dafür: Die Untersuchung von IgA-Antikörpern in ihrer natürlichen Form im Tiermodell war bisher noch nicht möglich. Diese Hürde konnten die Forschenden nun überwinden. Es gelang ihnen, eine genügende Menge von IgA-Antikörpern herzustellen, die sich spezifisch gegen eine Art von Escherichia-Coli-Bakterien, einem typischen Darm-Bakterium, richteten. Die Antikörper erkannten und banden einen Baustein auf der Hülle der Mikroorganismen.

Antikörper beeinträchtigen „Fitness" der Bakterien

In ihrem Versuch, konnte das Team den Effekt sowohl in vitro als auch in vivo im Darm von Mäusen haargenau nachverfolgen. Es zeigte sich, dass die Antikörper die „Fitness" der Bakterien auf verschiedene Weise beeinträchtigten. Zum Beispiel wurde die Beweglichkeit der Bakterien eingeschränkt. Oder sie behinderten die Aufnahme von Zuckerbausteinen für den Stoffwechsel der Bakterien. Der Effekt war davon abhängig, welcher Oberflächenbaustein spezifisch erkannt wurde. „Das Immunsystem hat so offenbar die Möglichkeit, die gutartigen Darmbakterien über verschiedene Wege parallel zu beeinflussen", erklärt Hedda Wardemann vom DKFZ. Die Forscher sprechen deshalb vom IgA-Parallelismus.
Die Frage, wieso das Immunsystem ein Gleichgewicht gutartigen Bakterien im Darm erzielt, pathogene Eindringlinge dagegen wirksam vernichten kann, ist nach wie vor nicht abschliessend geklärt. „Unser Versuch zeigt aber, dass IgA-Antikörper das Gleichgewicht zwischen dem menschlichen Organismus und der Darmflora fein austarieren können", sagt Tim Rollenske. Die Erkenntnisse erweitern nicht nur das grundlegende Verständnis des Immunsystems im Darm, sondern tragen auch zur Impfstoffentwicklung bei. „Wenn wir verstehen, wie und wo genau die Antikörper die Mikroorganismen im Darm erkennen, können wir auch Vakzine gegen pathogene Organismen gezielter designen."

Die Studie wurde unterstützt durch den Europäischen Forschungsrat ERC, den Schweizerischen Nationalfonds SNF, die

Krebsforschung Schweiz sowie von der European Molecular Biology Organization EMBO.

Publikation:
Tim Rollenske, Sophie Burkhalter, Lukas Muerner, Stephan von Gunten, Jolanta Lukasiewicz, Hedda Wardemann and Andrew J. Macpherson: Parallelism of intestinal secretory IgA shapes functional microbial fitness, Nature, 13 October 2021. doi: 10.1038/s41586-021-03973-7.

Pressemitteilung

13.10.2021
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum

Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)