

Aufbau und Funktion des intestinalen Immunsystems

OLIVER PABST



Lymphknoten und Milz sind die am besten bekannten lymphatischen Organe und in der Tat von herausragender Bedeutung für die Initiation von Immunantworten, wenn Antigene über die Haut eindringen oder ins Blut gelangen. Es ist daher wenig verwunderlich, dass der Aufbau und die Funktion dieser Organe intensiv untersucht werden und in der immunologischen Fachliteratur grossen Raum einnehmen. Die stärkste Exposition mit Fremdanitigen findet jedoch weder über die Haut noch im Blut statt, sondern an den mukosalen Oberflächen, insbesondere jenen des Darms. Am Beispiel des Dünndarms sollen nachfolgend grundlegende Aspekte des adaptiven intestinalen Immunsystems vorgestellt, die Unterschiede zum peripheren Immunsystem dargelegt und gezeigt werden, wie deregulierte Reaktionen zu Immunpathologien führen können.

Mit der Nahrung nehmen wir täglich mehr als 100 Gramm Fremdprotein auf. Teile hiervon gelangen in intakter Form ins Blut und können Immunreaktionen auslösen. Gleichzeitig beherbergen wir in unserem Darm eine dichte Ansammlung kommensaler Darmbakterien, deren Anzahl die unserer eigenen Körperzellen weit übersteigt. Wie schafft es unser Immunsystem, harmlose Nahrungsantigene und nützliche Darmbakterien zu tolerieren und gleichzeitig pathogene Bakterien, Viren und Parasiten effektiv zu bekämpfen? Die Grundlage hierfür bildet das intestinale Immunsystem: Direkt im Darm sind weit mehr Immunzellen lokalisiert als in sämtlichen Lymphknoten zusammen. Die Zusammensetzung und Funktion dieser Immunzellen sind stark durch die besonderen Bedingungen im Darm geprägt und unterscheiden sich wesentlich von jenen in den peripheren Lymphknoten und der Milz. In den letzten Jahren sind die typischen Aspekte des intestinalen Immunsystems

« Im Darm sind weit mehr Immunzellen lokalisiert als in sämtlichen Lymphknoten zusammen. »

zunehmend intensiver erforscht worden und neue Konzepte in der Immunologie paradigmatisch anhand der Immunfunktion im Darm untersucht worden.

Das Immunsystem des Dünndarms gliedert sich in Darm-assoziiertes lymphatisches Gewebe (gut associated lymphoid tissue – GALT), die den Darm drainierenden mesenterischen Lymphknoten (mLK) sowie verschiedene im Gewebe verteilte

Zellen. Im GALT und den mLK werden Antigene den Lymphozyten durch Antigenpräsentierende Zellen dargeboten und so adaptive B- und T-Zell-Antworten initiiert. Im Unterschied hierzu beherbergen das Darmepithel und die darunter liegende Lamina propria im Wesentlichen sogenannte Effektorzellen. Diese umfassen vor allem Antikörper sezernierende Plas-

mazellen, Makrophagen, dendritische Zellen und eine grosse Population eng mit dem Darmepithel assoziierter intraepithelialer Lymphozyten.

Die Induktion von Antikörperantworten

Die am besten bekannten Strukturen des GALT sind die Peyerschen Platten (PP). PP sind sekundäre lymphatische Organe, die sich ebenso wie die Lymphknoten in B- und T-Zell-Bereiche gliedern. Anders als die Lymphknoten verfügen PP jedoch nicht über afferente Lymphgefässe; stattdessen werden die Antigene direkt aus dem Darmlumen aufgenommen. Diese aktive Antigenaufnahme erfolgt durch spezialisierte Enterozyten, die die unterschiedlichsten Antigene – einschliesslich kommensaler und pathogener Bakterien, Viren und Nahrungsbestandteilen – in die PP transportieren. Hieraus wird deutlich, dass das Immunsystem des Darms nicht eine grösstmögliche Abschottung von luminalen Antigenen sucht, sondern regulierte Immunantworten verwendet, um ein gesundes Gleichgewicht zwischen

Immuntoleranz und schützenden Immunantworten herzustellen. Die Hauptaufgabe der PP liegt hierbei in der Bildung von Immunglobulin A (IgA) produzierenden Plasmazellen (Brandtzaeg, 2010). In den PP finden sich konstitutiv grosse Keimzentren, die Zeichen einer andauernden B-Zell-Aktivierung sind. In den Keimzentren erfolgen die Affinitätsreifung und der Klassenwechsel der Antikörper-produzierenden Plasmazellen, wobei in den PP bevorzugt Antikörper des IgA-Isotyps gebildet werden. Neu gebildete Plasmazellen verlassen in der Folge die PP, gelangen über die mLK in das Blut und wandern schliesslich wieder in den Darm zurück.

Dieser Prozess veranschaulicht

eine wichtige Eigenschaft des GALT: Im GALT induzierte Immunantworten wirken spezifisch im Darm. Dazu werden die in den PP aktivierten B-Zellen mit einer Kombination von Adressmolekülen ausgestattet, die es ihnen erlauben, später als Plasmazellen spezifisch in den Darm zurückzuwandern. Wichtige hieran beteiligte Oberflächenmoleküle sind das β 7-Integrin und der Chemokinrezeptor CCR9. Diese beiden Faktoren binden Liganden, die fast ausschliesslich im Darm produziert werden und ein gezieltes Einwandern der Zellen in den Darm ermöglichen. Für die Ausbildung dieses Adresscodes wird der Vitamin-A-Metabolit Retinsäure benötigt, der in vergleichsweise hoher Konzentration durch die Immunzellen des GALT produziert wird. Für die Effektivität einer Immunantwort ist es also wichtig, in welchem Kompartiment sie ausgelöst wurde. Werden Plasmazellen in einem hautdrainierenden Lymphknoten oder der Milz unter vergleichsweise niedrigen Retinsäurekonzentrationen generiert, verfügen sie nicht über die nötige Adressinformation, um in den Darm einwandern zu können. Dieses Prinzip könnte in Zukunft auch bei der Entwicklung von Impfstoffen gegen enteropathogene Keime berücksichtigt werden.

«**Enterozyten transportieren die unterschiedlichsten Antigene aus dem Darmlumen direkt in die lymphatischen Organe des Darms.**»»

«**Retinsäure wird in den Immunzellen des GALT produziert und spielt eine grosse Rolle bei der Immunisierung.**»»

Es ist denkbar, Impfstoffe durch zusätzliche Komponenten zu ergänzen, die Effektorzellen gezielt in bestimmte Gewebe dirigieren. Im Tiermodell hat sich gezeigt, dass es durch eine künstliche Erhöhung der Retinsäurekonzentration möglich ist, CCR9- und β 7-Integrin-bildende Plasmazellen in Haut-drainierenden peripheren Lymphknoten zu generieren (Hammer Schmidt et al. 2011). In der Folge wandern die gebildeten Plasmazellen in den Darm

ein, ebenso wie dies nach einer in den PP ausgelösten B-Zellaktivierung der Fall ist. Zu den erfolgreichsten Vakzinen zählen die oralen oder durch Injektion verabreichten Impfstoffe gegen Polio. Oral aufgenommen löst der Impfstoff unter anderem eine starke Immunreaktion in den PP aus. In der Folge kommt es wie zuvor beschrieben zur Bildung Antigen-spezifischer IgA-sezierender Plasmazellen in der Lamina propria des Darms. Im Gegensatz dazu bewirkt der Injektionsimpfstoff keine vergleichbar starke IgA-Antwort, da die Kompartimente des GALT nicht an der

Immunreaktion beteiligt sind. Hiermit stellt sich die Frage nach der funktionellen Bedeutung des IgA im Darm. Offensichtlich ist die Induktion von IgA zumindest im Fall der Polioimpfung für die geimpfte Person entbehrlich, und auch ein angeborener IgA-Mangel, die häufigste Immundefizienz im Menschen, bleibt in vielen Fällen unbemerkt. Andererseits produzieren mehr als 5×10^{10} Plasmazellen in unserem Darm tagtäglich mehrere Gramm IgA – ein «Aufwand», der kaum ohne nennenswerten Vorteil in Kauf genommen

würde. Interessanterweise ist die Funktion von IgA noch weitgehend unverstanden, obwohl die Untersuchung des IgA-Systems den Ursprung der mukosalen Immunologie prägte. Es zeichnet sich jedoch ab, dass IgA die Homöostase zwischen uns und unseren Intestinalbakterien reguliert und die Vermehrung enteropathogener Keime in der Population begrenzt.

Der zweite Punkt lässt sich wieder am Beispiel des Polioimpfstoffs verdeutlichen. Während sowohl die orale und die Injektionsimpfung die geimpfte Person vor dem Ausbruch der Erkrankung schützen, lässt sich die Weitergabe des Pathogens nur über die orale Immunisierung, also über die Wirkung des IgA, effektiv begrenzen und somit ein Herdenschutz vermitteln. Es bleibt damit abschliessend festzuhalten, dass die Induktion von IgA in den PP, insbesondere gegen kommensale Darmbakterien, aber auch gegen enteropathogene Mikroorganismen, einen wichtigen Aspekt des intestinalen Immunsystems darstellt.

Toleranz gegen Nahrungsantigene

Neben der kommensalen Darmflora stellen Nahrungsantigene einen wichtigen Teil der Antigenlast im Darm. Teile der Nahrung gelangen in intakter, also antigenischer Form in das Blut. Kommt es zu überschüssenden Immunreaktionen gegen Nahrungsantigene, äussert sich dies in Nahrungsmittelallergien und Zöliakie, einer deregulierten Immunreaktion gegen Bestandteile des in der Nahrung enthaltenen Glutens. Warum werden – im Normalfall – Nahrungsmittel toleriert, obwohl sie im Grunde genommen körperfremd sind? Die der Nahrungstoleranz zugrunde liegenden Mechanismen unterscheiden sich von den Mechanismen der zentralen Toleranz, die während der T-Zell-Reifung im Thymus die Differenzierung selbstreaktiver T-Zellen unterbindet. Nahrungstoleranz wird vor allem in der intestinalen Lamina propria und den drainierenden mLK generiert, während die PP hier nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen. In der Lamina propria findet sich ein dichtes Netzwerk dendritischer Zellen. Diese Zellen – deren Entdeckung und funktionelle Beschreibung

kürzlich mit dem Nobelpreis für Medizin gewürdigt wurden – nehmen Antigene auf und wandern dann über die Lymphgefäße in die mLK ein. Dendritische Zellen besitzen eine besonders ausgeprägte Fähigkeit zur Antigenpräsentation, und in der Folge werden in den mLK antigenspezifische T-Zellen aktiviert. Ähnlich wie aktivierte B-Zellen in den PP exprimieren auch diese T-Zellen Retinsäure-abhängig β 7-Integrin und den Chemokinrezeptor CCR9 und werden damit in den Darm dirigiert. Ein Teil dieser T-Zellen differenziert allerdings nicht zu klassischen Effektor-T-Zellen, sondern zu regulatorischen T-Zellen. Diese regulatorischen T-Zellen scheinen eine wichtige Funktion bei der Toleranz gegen Nahrungsantigene zu spielen. Regulatorische T-Zellen können unterschiedliche Typen von Immunreaktionen, einschliesslich der Produktion von Antikörpern, der T-Zell-Proliferation sowie Hypersensitivitätsreaktionen, abschwächen. Wie dies molekular geschieht, ist bis anhin nicht endgültig geklärt. In der Tat scheinen dazu verschiedene zellkontaktabhängige und -unabhängige Prozesse sowie unterschiedliche Typen regulatorischer T-Zellen beizutragen. In experimentellen Mausmodellen zeichnet sich jedoch ab, dass regulatorische T-Zellen, die den Transkriptionsfaktor Foxp3 (Forkhead Box Protein P3) exprimieren, eine herausragende Bedeutung haben. Foxp3-exprimierende T-Zellen werden einerseits während der T-Zell-Reifung im Thymus gebildet, können aber auch aus naiven CD4-positiven T-Zellen ausserhalb des Thymus entstehen. Dieser als Konversion bezeichnete Prozess läuft in den mLK besonders effektiv ab. Ursächlich scheinen hierfür die besondere Kombination von Zytokinen und der bereits erwähnten Retinsäure im intestinalen Immunsystem verantwortlich zu sein, die das System gleichsam für die präferenzielle Induktion regulatorischer T-Zellen und damit für die Ausbildung von Toleranz vorprägen. Die Differenzierung regulatorischer T-Zellen ist jedoch in den mLK nicht abgeschlossen, sondern wird fortgesetzt, nachdem die Zellen in die Lamina propria eingewandert sind. In der Lamina propria des Darms scheint eine

besondere Population von Makrophagen weitere Zytokine zu produzieren, die eine Expansion regulatorischer T-Zellen fördern (Pabst and Mowat, 2011). Ob eine solche mehrstufige Expansion regulatorischer T-Zellen, erst in den mLK und nachfolgend in der Lamina propria, auch im Menschen stattfindet, ist noch unklar. Regulatorische T-Zellen spielen jedoch auch im Menschen eine herausragende Rolle in der Regulation von Immunreak-

« Immunglobulin A begrenzt die Vermehrung enteropathogener Keime. »»

tionen, so führt ein Verlust des Transkriptionsfaktors Foxp3 zu schwersten Immunpathologien. Ebenso finden sich im Menschen sowohl dendritische Zellen als auch Makrophagen, die funktionell den Zellen in der Maus ähneln und ebenso stark durch Retinsäure geprägt sind (Persson et al. 2010). Es ist daher denkbar, dass auch im Menschen regulatorische T-Zellen eine zentrale Komponente der Nahrungstoleranz darstellen.

Störung der Homöostase

Die Induktion von IgA gegen kommensale Darmbakterien sowie der Transport von Nahrungsantigenen durch dendritische

« Regulatorische T-Zellen scheinen eine zentrale Komponente der Nahrungstoleranz zu sein. »»

Zellen und die nachfolgenden Prozesse der T-Zell-Aktivierung laufen dauerhaft ab. Das intestinale Immunsystem befindet sich damit in einem Gleichgewicht zwischen Toleranz und protektiver Immunität, das auf einer konstanten Probenahme des Darminhalts und einer balancierten Immunantwort beruht. Eine Störung dieses Gleichgewichts kann zu den bereits erwähnten fehlgeleiteten Immunreaktionen gegen Nahrungsbestandteile führen, aber auch notwendig werden, wenn pathogene Keime bekämpft

werden müssen. Es gilt als eine der Kernfragen der mukosalen Immunologie, wie es dem Immunsystem gelingt, pathogene Mikroorganismen wie Salmonellen, Yersinien oder Shigellen von kommensalen Darmbakterien zu unterscheiden. Immunzellen verfügen über Mustererkennungsrezeptoren, die konservierte Strukturen von pathogenen Mikroorganismen erkennen. Das bekannteste Beispiel stellt der Toll-like-Rezeptor-4 dar, der LPS (Lipopolysaccharid), einen Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien, erkennt. Eine Aktivierung des Toll-like-Rezeptor-4 im Blut, in den peripheren Lymphknoten oder der Milz ist ein Zeichen für eine

systemische bakterielle Infektion (Sepsis), die mit einer starken Immunreaktion einhergeht. Im Darm greift dieser Mechanismus jedoch möglicherweise zu kurz. Lipopolysaccharid, aber auch andere bekannte Liganden der Mustererkennungsrezeptoren, finden sich gleichermaßen in enteropathogenen wie kommensalen Bakterien. Wie kann also das intestinale Immunsystem pathogene und kommensale Bakterien unterscheiden? Eine Teilantwort könnte in einer herabgesetzten Reaktivität der Darmepithelzellen und der Immunzellen des Darms auf entsprechende Liganden liegen. Des Weiteren sind subtile Unterschiede in der stimulatorischen Aktivität verschiedener Bakterien bekannt. Wir können daher davon ausgehen, dass auch diese qualitativen Unterschiede in der immunstimulatorischen Aktivität zur Unterscheidung kommensaler und pathogener Bakterien beitragen. Es zeichnet sich jedoch auch eine weitere, fast trivial erscheinende Antwort auf diese Frage ab: Das Immunsystem kann – zumindest anfänglich – keine vollständige Unterscheidung zwischen Pathogenen und Kommensalen treffen. Anders als kommensale Darmbakterien verfügen Pathogene jedoch über spezifische Virulenzfaktoren, die es ihnen in besonderer Weise erlauben, mit Wirtszellen zu interagieren. Beispiel hierfür ist die Fähigkeit einiger pathogener Keime, sich an Epi-

thelzellen anzuheften, Zielzellen direkt zu infizieren oder spezifische Funktionen der Immunabwehr zu umgehen. Eine weitere in diesem Zusammenhang wichtige Funktion erfüllt die dem Darmepithel überlagerte Mukusschicht. Diese Schicht ist vergleichsweise dünn über den PP, sodass hier eine aktive Interaktion mit Darmbakterien stattfinden kann. An den übrigen Stellen ist das Villusepithel jedoch mit einer dicken Mukusschicht überlagert, sodass die Oberfläche der Darmepithelzellen, trotz der dichten bakteriellen Besiedlung im Darmlumen, weitgehend steril ist. Hinzu kommen antibakterielle Peptide, die in den Darmkrypten durch Paneth-Zellen produziert und ins Darmlumen sezerniert werden und die bakterielle Exposition der Epithelzellen weiter herabsetzen. Für die Unterscheidung zwischen pathogenen und kommensalen Keimen ist also vermutlich weniger wichtig, wie die Unterschiede wahrgenommen werden, sondern vielmehr, ob es zu einer intensiven Interaktion mit den Körperzellen kommt und wo diese stattfindet. Abschliessend lässt sich daher feststellen,

dass die Unterscheidung zwischen kommensalen und pathogenen Bakterien weniger über eine differenzielle Stimulation von Erkennungsrezeptoren zustande kommt als vor allem durch ihre unterschiedlichen Wechselwirkungen mit Darmepithelzellen und Komponenten des angeborenen Immunsystems.

Zusammenfassung

Aufbau und Funktion des intestinalen Immunsystems sind geprägt durch die dauerhafte Antigenexposition der Darmschleimhaut. Das intestinale Immunsystem nimmt diese Antigene aktiv wahr und reagiert mit einer kontrollierten Immunantwort, die ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Toleranz und Immunität ermöglicht. Wichtige Aspekte stellen hierbei die Produktion von Immunglobulin A und regulatorischen T-Zellen dar. Pathogene und kommensale Darmbakterien werden zunächst ähnlich wahrgenommen. Pathogene Mikroorganismen verfügen jedoch über Virulenzfaktoren, die eine stärkere Interaktion mit dem Wirt ermöglichen, wodurch in der Folge eine

Verschiebung von Toleranz zu Immunität erfolgt. Wird eine protektive Immunantwort gegen kommensale Bakterien oder harmlose Nahrungsbestandteile ausgelöst, kann es zu Immunpathologien kommen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Pabst
Institute of Immunology
Hannover Medical School
Carl-Neuberg Strasse 1, D-30625 Hannover
Tel. +49-511-5329739, Fax +49-511-5329722
E-Mail: Pabst.Oliver@MH-Hannover.de

Literatur:

1. Brandtzaeg P. Function of mucosa-associated lymphoid tissue in antibody formation. *Immunol Invest* 2010; 39: 303–355.
2. Hammerschmidt SI, Friedrichsen M, Boelter J, Lyszkiewicz M, Kremmer E, Pabst O, Forster R. Retinoic acid induces homing of protective T and B cells to the gut after subcutaneous immunization in mice. *J Clin Invest* 2011; 121: 3051–3061.
3. Pabst O, Mowat A. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunology* 2012; Epub ahead of print www.nature.com/doi/10.1038/mi.2012.4.
4. Persson EK, Jaensson E, Agace WW. The diverse ontogeny and function of murine small intestinal dendritic cell/macrophage subsets. *Immunobiology* 2010; 215: 692–697.

