

Kann die Darmflora Allergien verhindern?

Symbiotische Darmbakterien beeinflussen das Gleichgewicht des Immunsystems: Sie blockieren indirekt auch jene Immunzellen, die für das Auslösen von Allergien verantwortlich sind.

Seit Mitte des letzten Jahrhunderts nimmt die Prävalenz von Allergien in westlich geprägten Ländern stetig zu. Rund 30 bis 40 Prozent der Deutschen leiden heute an mindestens einer Allergie. Solch eine rapide Zunahme innerhalb einer so kurzen Zeit kann nicht allein auf genetische Ursachen zurückgeführt werden. Wissenschaftler versuchen daher, Veränderungen der Umwelt (Urbanisierung) und der Lebensgewohnheiten (Arbeit, Freizeit, Ernährung) als Ursache zu identifizieren. Zudem hat sich der Hygienestandard stark erhöht und somit die Exposition zu pathogenen Erregern vermindert.

Bereits 1989 beobachtete Strachan, dass wohlhabende Familien mit Einzelkindern häufiger an Heuschnupfen erkrankten. Er vermutete ein geringeres Ansteckungsrisiko und die verbesserte Hygiene als Ursache und postulierte die „Hygienehypothese“ (1). Interessanterweise beeinflussen die meisten Veränderungen der Umweltbedingungen direkt oder indirekt auch das humane Mikrobiom.

Murine Studien haben gezeigt, dass das Mikrobiom einen bisher unterschätzten Einfluss auf die Entwicklung des Immunsystems hat. Dabei kommt insbesondere der Darmflora mit bis zu tausend verschiedenen Spezies (2) eine entscheidende Rolle zu, da hier die hohe Besiedlungsdichte sowie die große Oberfläche der Schleimhaut Interaktionen mit dem Immunsystem begünstigt. In der Regel wird dabei eine Art von **dynamischer Toleranz** hergestellt. Die Wissenschaft fängt jedoch erst an zu verstehen, wie diese Toleranz aufgebaut wird und sich auf die Entstehung respektive Verhinderung von Allergien auswirken kann.

Die Besiedlung des Darms beginnt bei der Geburt, wobei vaginale und intestinale Bakterien der Mutter als Inokulum dienen (3). Mehrere Studien zeigen, dass Kinder, die per Kaiserschnitt zur Welt kommen, ein höheres Risiko für die Entwicklung von Allergien haben (4, 5, 6). Eine Erstbesiedlung des Neugeborenen nach Sectio erfolgt hauptsächlich durch die Hautbakterien der Mutter (3), was sich negativ auf die Diversität der Darmflora auswirken kann (7).

Der tatsächliche Einfluss der Darmflora ist nur sehr schwer abzuschätzen. In Studien korrelierte jedoch eine **erhöhte mikrobielle Diversität** in der Darmflora (Mausmodell) als auch in der Umwelt (Bauernhofkin-

der) mit einem **geringeren Risiko für allergische Erkrankungen** (8, 9). Weitere Studien deuten darauf hin, dass sich in der Darmflora atopischer Kinder bereits wenige Monate postpartum charakteristische Veränderungen feststellen lassen (10, 11).

Die ersten Monate nach der Geburt scheinen ein kritisches Zeitfenster für die Etablierung der Darmflora und die Prävention von allergischen Erkrankungen zu sein (5, 12, 13). Dabei kommt auch dem in der Muttermilch enthaltenen Immunglobulin A eine wichtige Rolle zu, da es einerseits dem Schutz vor Infektionen dient und andererseits die Zusammensetzung der Darmflora nach dem mütterlichen Vorbild begünstigt (14, 15).

In dieser Zeitspanne kann eine antibiotische Behandlung die Zusammensetzung der Bakterien aus dem Gleichgewicht bringen und nachhaltig beeinflussen. Studien an Geburtskohorten zufolge haben daher Antibiotika-behandelte Kinder ein höheres Risiko, Allergien zu entwickeln (12, 13).

Dieser Effekt kann auch im Mausmodell beobachtet werden: Eine Behandlung mit einzelnen Antibiotika verändert die Zusammensetzung der Darmflora und verstärkt die Pathologie bei allergischen Atemwegserkrankungen und Lebensmittelallergien (16, 17). Generell zeigen komplett keimfrei gehaltene Mäuse sehr viel stärkere allergische Reaktionen mit höheren IgE-Spiegeln und einer erhöhten Zahl basophiler Granulozyten (8, 18, 19, 20).

Inwiefern sich die Ergebnisse von Mausmodellen direkt auf den Menschen übertragen lassen, ist bisher noch unklar, zumal die bakterielle Flora individuell stark variiert und eine „ideale“ oder „gesunde“ Darmflora sicher nicht existiert.

Wie entsteht Toleranz?

Lange galt das Paradigma, dass Bakterien eine Typ-1 Immunantwort induzieren und damit einer pro-allergischen Typ-2-Immunantwort entgegenwirken. Neuere Studien zeigen jedoch, dass auch **Foxp3+ regulatorischen T-Zellen** (Tregs) eine besondere Rolle bei der **Hemmung von Typ-2-Immunantworten** zukommen kann. Die höchste Frequenz von Foxp3+ Tregs findet sich in der Lamina Propria des Darms, was die wichtige Rolle von Tregs bei der Aufrechter-

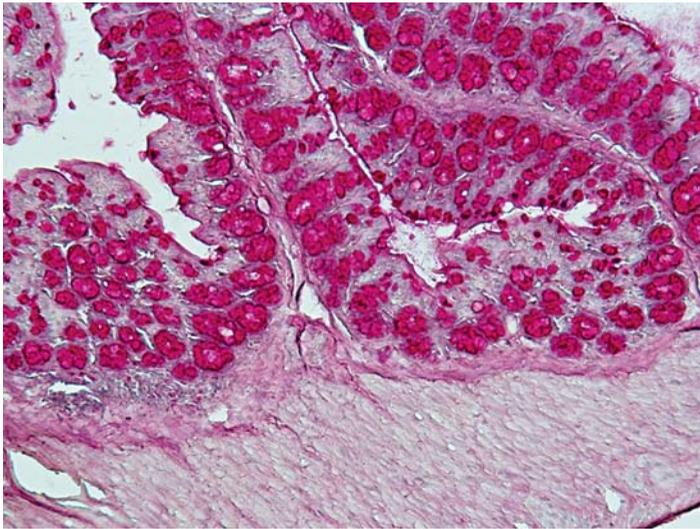


Foto: Dr. Caspar Ohnmacht, ZAMM

Histologie des Kolons: Die hohe Besiedlungsdichte der Darmflora (bis zu tausend verschiedenen Spezies) sowie die große Schleimhautfläche begünstigen Interaktionen mit dem Immunsystem.

haltung der Toleranz gegenüber unserer Darmflora unterstreicht (21, 22).

Foxp3⁺ Tregs entstehen bereits während der T-Zell-Entwicklung im Thymus, können aber auch erst in peripheren Geweben aus naiven T-Helferzellen differenzieren. Diese peripher-induzierten Tregs im Darm können Bestandteile der Darmflora erkennen (23) und sind vermutlich auch für die Toleranz gegenüber harmlosen Fremdantigenen/potenziellen Allergenen verantwortlich.

So entwickelten Mäuse mit einem Defekt in der Differenzierung von peripher-induzierten Tregs mit dem Alter zunehmend höhere IgE-Spiegel und eine erhöhte Anzahl an Typ-2-T-Helferzellen und entsprechende Pathologie in den Schleimhäuten (24).

Interessanterweise exprimiert ein Großteil dieser peripher-induzierten Tregs im Darm auch den eigentlich pro-entzündlichen Transkriptionsfaktor RAR-related orphan receptor gamma t (ROR γ t) (25–27). Die Expression von ROR γ t in Tregs scheint dabei essenziell für deren Funktion zu sein, da eine fehlende ROR γ t-Expression in Tregs zu einer verstärkten Pathologie in verschiedenen murinen Colitis-Modellen führte (26, 27).

In Abwesenheit von ROR γ t⁺ Tregs werden auch Typ-2-Immunantworten nicht mehr effizient reguliert, was entweder in einer verstärkten Pathologie im Colitis Ulcerosa-Mausmodell oder zu einer effizienteren Immunantwort nach Infektion mit einem Wurmparasiten resultierte (25). Diese Erkenntnisse sind potenziell auch für die Regulation von allergischen Immunantworten von Bedeutung und unterstreichen einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der Darmflora, peripher-induzierten Tregs und der Etablierung immunologischer Toleranz.

Wie werden Tregs induziert?

Hierzu gibt es zwar erste Erklärungen, die therapeutisch jedoch noch nicht direkt umsetzbar sind. So ist inzwischen bekannt, dass es durch die Fermentation komplexer Kohlenhydrate zur Produktion von **kurzkettigen Fettsäuren** (SCFA) kommt, welche sich

positiv auf die Induktion von Tregs auswirken (28, 29).

Aus einer humanen Studie geht hervor, dass **Kinder mit atopischen Erkrankungen einen geringeren SCFA-Spiegel** im Vergleich zu gesunden Kindern aufweisen (10).

In Tierversuchen hatte die Supplementierung mit SCFA protektive Eigenschaften an Modellen für allergisches Asthma (28, 30). Auch die protektiven Eigenschaften von Parasiteninfektionen könnten neben der direkten Induktion von Tregs (31) zumindest teilweise auf einer Modulation der Darmflora durch die Parasiten hin zu einer höheren SCFA-Produktion beruhen (32).

Neben diesem eher generellen Prinzip scheinen auch einige Spezialisten für die Induktion von Tregs oder antiinflammatorischen T-Zellen zu existieren: Die **Besiedlung des Darmes mit einem Konsortium von Clostridien** führt im Mausmodell zu einer höheren Frequenz von intestinalen Tregs (22) und insbesondere auch von ROR γ t⁺ Tregs (25). Auch einzelne bakterielle Bestandteile, wie zum Beispiel das Polysaccharid A von *Bacteroides fragilis*, können die Bildung von Tregs fördern (33, 34).

Tregs tragen ihrerseits dazu bei, die **bakterielle Vielfalt** zu fördern und somit das **Gleichgewicht der Darmflora** aufrechtzuerhalten (35). So begünstigen Tregs die Bildung, Diversifikation und Selektion von IgA, welches in das Darmlumen transportiert wird, an die dortigen Bakterien bindet und so die Zusammensetzung des Mikrobioms beeinflusst (35). Dieser Mechanismus ist nach heutigem Wissensstand die einzige Möglichkeit des Immunsystems, die Zusammensetzung der Darmflora in Antigen-spezifischer Weise zu beeinflussen und könnte so zur **Stabilisierung der immunologischen Toleranz** beitragen.

Fazit

- Insgesamt verdichten sich die Hinweise, dass der Darmflora eine wichtige Rolle bei der Etablierung von immunologischer Toleranz und somit der Prävention von Allergien zukommt.
- Das Mikrobiom ist in seiner Komplexität bisher nur unzureichend erfasst und kann sich zwischen gesunden Individuen erheblich unterscheiden.
- Daher könnte die Analyse lokaler immunologischer Parameter, welche direkt von Darmbakterien beeinflusst werden, zukünftig als ein Maß für ein „intaktes“ Mikrobiom eingesetzt werden. ■

DOI: 10.3238/PersPneumo.2016.06.17.06

Dr. rer. nat. Caspar Ohnmacht
Maria Fedoseeva

Zentrum Allergie und Umwelt (ZAMU),
Technische Universität München und Helmholtz Center München

Interessenkonflikt: Beide Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

@ Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/2416

Kann die Darmflora Allergien verhindern?

Symbiotische Darmbakterien beeinflussen das Gleichgewicht des Immunsystems: Sie blockieren spezifisch jene Immunzellen, die für das Auslösen von Allergien verantwortlich sind.

LITERATUR

1. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *Bmj* 1989; 299: 1259–60.
2. Qin J, et al.: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59–65.
3. Dominguez-Bello MG, et al.: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107: 11971–5.
4. Kolokotroni O, et al.: Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based cross-sectional study. *BMC pediatrics* 2012; 12: 179.
5. Penders J, et al.: Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 601–7, e608.
6. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T: Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 634–42.
7. Song SJ, Dominguez-Bello MG, Knight R: How delivery mode and feeding can shape the bacterial community in the infant gut. *CMAJ* 2013; 185: 373–4.
8. Cahenzi J, Koller Y, Wyss M, Geuking MB, McCoy KD: Intestinal microbial diversity during early-life colonization shapes long-term IgE levels. *Cell host & microbe* 2013; 14: 559–70.
9. Ege MJ, et al.: Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *The New England journal of medicine* 2011; 364: 701–9.
10. Kalliomaki M, et al.: Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001; 107: 129–34.
11. Arrieta MC, et al.: Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2015; 7: 307ra152.
12. Kummeling I, et al.: Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2007; 119: e225–31.
13. Semic-Jusufovic A, et al.: Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014; Volume 2: 621–30.
14. Orivuori L, et al.: Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 102–12.
15. Rogier EW, et al.: Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111: 3074–9.
16. Russell SL, et al.: Early life antibiotic-driven changes in microbiota enhance susceptibility to allergic asthma. *EMBO Rep* 2012; 13: 440–7.
17. Stefká AT, et al.: Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111: 13145–50.
18. Stefká AT, et al.: Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014; 111, 13145–50.
19. Herbst T, et al.: Dysregulation of allergic airway inflammation in the absence of microbial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 198–205.
20. Hill DA, et al.: Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med* 2012; 18: 538–46.
21. Geuking MB, et al.: Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity* 2011; 34: 794–806.
22. Atarashi K, et al.: Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337–41.
23. Lathrop SK, et al.: Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature* 2011; 478: 250–4.
24. Josefowicz SZ, et al.: Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature* 2012; 482: 395–9.
25. Ohnmacht C, et al.: MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells. *Science* 2015; 349: 989–93.
26. Sefik E, et al.: MUCOSAL IMMUNOLOGY. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORgamma(+) regulatory T cells. *Science* 2015; 349: 993–7.
27. Yang BH, et al.: Foxp3 T cells expressing RORgammat represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2015; DOI: 10.1038/mi.2015.74.
28. Arpaia N, et al.: Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013; 504: 451–5.
29. Furusawa Y, et al.: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504: 446–50.
30. Trompette A, et al.: Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* 2014; 20: 159–66.
31. Wilson MS, et al.: Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T cells. *The Journal of experimental medicine* 2005; 202: 1199–212.
32. Zaiss MM, et al.: The Intestinal Microbiota Contributes to the Ability of Helminths to Modulate Allergic Inflammation. *Immunity*