

Stichwort Immunmetabolismus

Immunsystem plus Stoffwechsel. Der Immunmetabolismus ist ein expandierendes Forschungsgebiet, das sich auf das Zusammenspiel zwischen immunologischen und metabolischen Prozessen konzentriert (1).

Von Dr. Pascal Mensah

Erste Beobachtungen hinsichtlich der Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Stoffwechsel stammen aus dem 19. Jahrhundert. Ärzte beobachteten, dass Meningitis-Patienten eine vorübergehende Diabetes-Symptomatik aufwiesen (2). Bahnbrechende Forschungsarbeiten in den Folgejahren gaben Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen und zeigten, dass entzündungsfördernde Zytokine wie Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha), die im Rahmen von Infektionen und/oder Adipositas zunehmend freigesetzt werden, den Glukosestoffwechsel stören und eine Insulinresistenz verursachen können (3). Umgekehrt ist in den letzten Jahren die entscheidende Rolle des Zellstoffwechsels bei der Steuerung immunologischer Prozesse deutlich geworden (3).

Das Wissen auf dem Gebiet des Immunmetabolismus hat sich inzwischen signifikant erweitert. Es ist mittlerweile anerkannt, dass die Gesundheit vom Gleichgewicht des Immunsystems und des Stoffwechsels abhängt. Störungen des Immunmetabolismus hingegen werden mit unterschiedlichen Erkrankungen wie u.a. Typ-2-Diabetes, Krebs, Herz-Kreislauf-, Autoimmun- und neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert (3, 4).

Im Folgenden werden verschiedene Beispiele für die bidirektionalen und mehrstufigen Interaktionen zwischen immunologischen und stoffwechselbedingten Prozessen (Abb. 1) dargestellt.

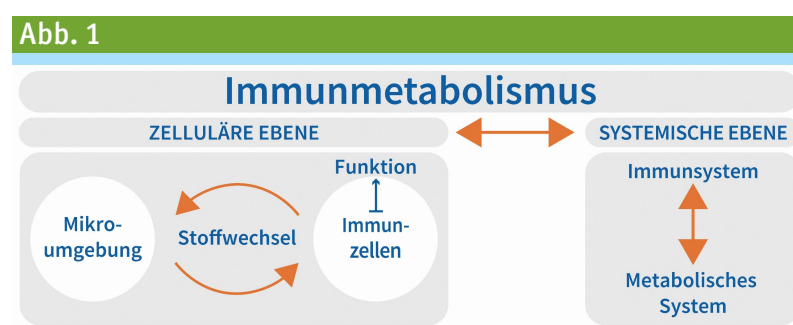
Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel

Wechselwirkungen zwischen Mikro-umgebung und Immunzellen

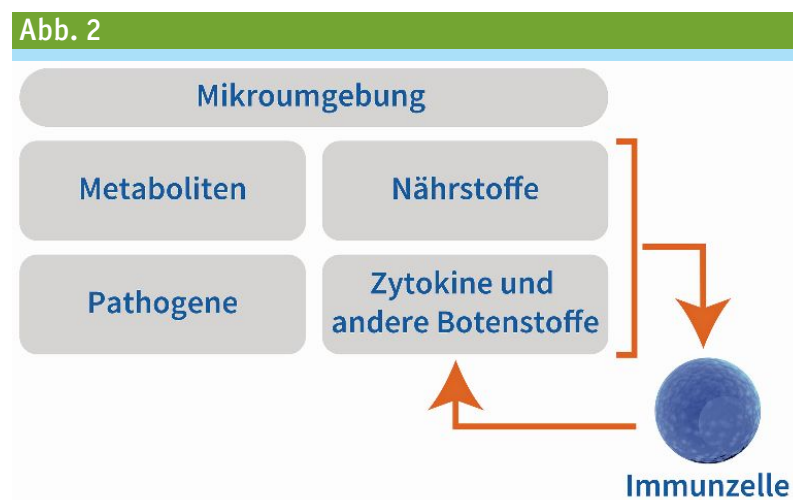
Alle lebenden Zellen, auch Immunzellen, benötigen metabolische Bausteine und Energie, um lebenswichtige Vorgänge wie Wachstum, Vermehrung und Fortbestehen sicherzustellen (5).

Nährstoffe wie Kohlenhydrate, Lipide und Aminosäuren versorgen die Stoffwechsel- und Biosynthesevorgänge, um diesen Funktionen nachzukommen. Es ist daher offensichtlich, dass nicht nur Antigene und Zytokine, sondern auch die Verfügbarkeit dieser Nährstoffe in der Mikro-umgebung die Funktionstüchtigkeit von Immunzellen bestimmt (Abb. 2) (6, 7). So wurde etwa beobachtet, dass das Fehlen von Glukose und Glutamin in der Mikro-umgebung die Fähigkeit der T-Zellen, sich zu vermehren und ihre Effektorfunktionen auszuüben, beeinträchtigt (7).

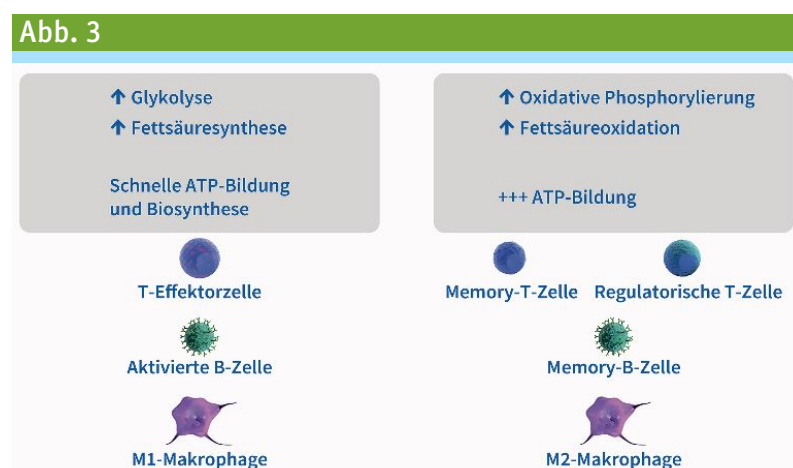
Zudem gibt es immer mehr Belege dafür, dass Nährstoffe und Meta-



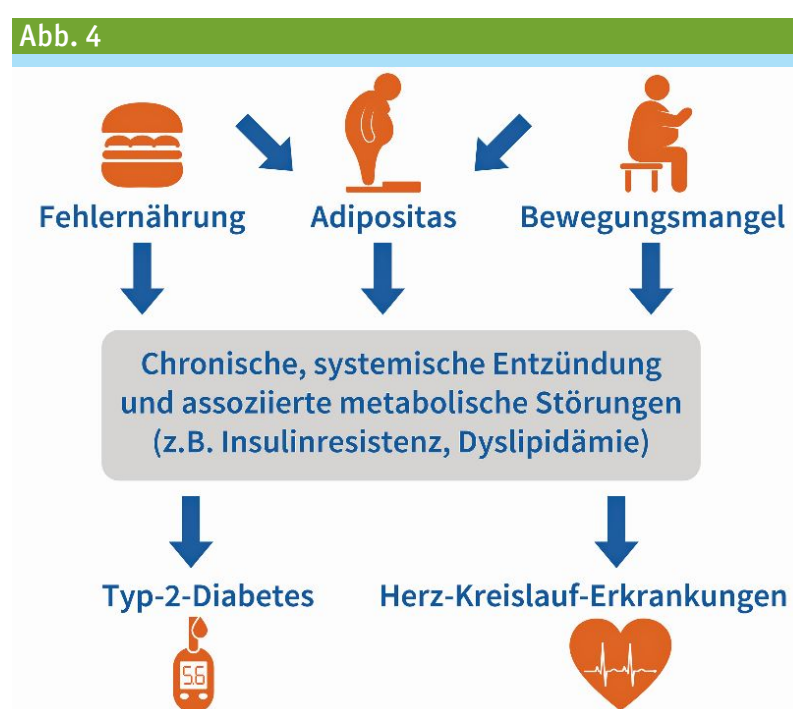
Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel auf mehreren Ebenen



Wechselwirkungen zwischen Mikro-umgebung und Immunzellen © MeGeMIT (4x)



Metabolisches Profil unterschiedlicher Typen von Immunzellen



Adipositas und Entzündung als Risikofaktoren für chronische Erkrankungen

boliten nicht nur als „Treibstoff“ für die metabolischen Vorgänge dienen, sondern den Zellstoffwechsel und die Funktionen der Immunzellen über spezifische Signalwege (z.B. AMPK, mTOR, PPAR-gamma) aktivieren (6, 7). Diesbezüglich ist bekannt, dass die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren (wie Palmitat und

Stearat) einen eher entzündungsfördernden Zustand in den Immunzellen hervorruft, während ungesättigte Fettsäuren (insbesondere mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie Omega-3) entzündliche Prozesse eindämmen können (8). Ein weiteres Beispiel ist Laktat, das eine wichtige immunsuppressive Wirkung ausübt

und dadurch die antitumorale Immunantwort deutlich beeinträchtigt (9). Zudem hat sich gezeigt, dass die von der Mikrobiota stammenden Stoffwechselprodukte wie die kurzkettigen Fettsäuren (engl. SCFAs) die Immunantwort beeinflussen können (10). Hingegen setzen sowohl Immunzellen als auch Krankheitserreger und maligne Zellen eine Vielzahl von Substanzen frei, wodurch die Mikro-umgebung verändert wird (6, 7).

Relevanz für die klinische Praxis

Ernährungs- bzw. mikrobiombasierte Therapien können zusammen mit Immuntherapien wie der Mikroimmuntherapie eingesetzt werden, um das Gleichgewicht auf immunologischer sowie metabolischer Ebene bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie u.a. Autoimmunerkrankungen, Krebs oder Stoffwechselkrankheiten, zu fördern.

Der Zellstoffwechsel als Schlüsselregulator

Zahlreiche Studien haben inzwischen eindrücklich belegt, dass der Zellstoffwechsel von Immunzellen auch von deren Aktivierungs- und Differenzierungszustand beeinflusst wird. Umgekehrt steuert der Zellstoffwechsel die Entwicklung und Funktion der Immunzellen (11).

So wurde beobachtet, dass verschiedene Untergruppen von Immunzellen ein unterschiedliches metabolisches Profil aufweisen (Abb. 3). Ruhende Immunzellen wie die Memory-Zellen zum Beispiel nutzen energetisch effiziente Stoffwechselwege wie den Cytrazyklus, der über die oxidative Phosphorylierung zur Bildung von 36 ATP-Molekülen führt. Werden diese Zellen allerdings aktiviert, passen sie ihr metabolisches Programm aktiv an. Das ist zum Beispiel der Fall für T-Effektorzellen, aktivierte B-Zellen sowie für M1-Makrophagen, die durch Lipopolysaccharide (LPS) und/oder Interferon gamma (IFN-gamma) angeregt werden. Diese Zellen erhöhen, nachdem sie aktiviert wurden, ihre glykolytische Rate, um schnell proliferieren und ihren Effektorfunktionen (z.B. Zytokinproduktion) adäquat nachkommen zu können. Dieser Stoffwechselweg ist zwar weniger effizient (Produktion von 2 ATP-Molekülen pro Glukosemolekül), liefert aber nicht nur umgehend ATP, sondern auch die notwendigen Zwischenprodukte für die Biosynthese von Proteinen und Nucleotiden, die für die Proliferation dieser Zellen und die Ausübung ihrer Funktionen erforderlich sind (12, 13, 14).

Außerdem scheint es, dass entzündungsfördernde Immunzellen wie die T-Effektorzellen oder die M1-Makrophagen hauptsächlich die Glykolyse und Fettsäuresynthese nutzen, während die regulatorischen T-Zellen (Tregs) und die durch Interleukin 4 aktivierten M2-Makrophagen vor allem auf die oxidative Phosphorylierung und Fettsäureoxidation angewiesen sind (12, 13, 14).

Ferner zeigen Studien, dass die Immunfunktion gesteuert werden kann, indem man das metabolische Programm der Immunzellen ändert (sogenannte metabolische Umprogrammierung). In einem Tiermodell für Lupus zum Beispiel konnten durch die kombinierte Gabe von Metformin und 2-Desoxy-D-Glukose

(2DG) die Glykolyse und der mitochondriale Stoffwechsel in T-Zellen gehemmt und dadurch spezifische krankheitsbezogene Biomarker ausgeglichen werden (15).

Auch Zytokine sind in der Lage, den Zellstoffwechsel und dadurch die Funktionen von Immunzellen zu verändern. Diesbezüglich hat sich gezeigt, dass Interleukin 10 (IL-10) die aerobe Glykolyse hemmt und die oxidative Phosphorylierung in Makrophagen fördert, was zur entzündungshemmenden Wirkung dieses Zytokins beiträgt (16).

Relevanz für die klinische Praxis

Die Funktion der Immunzellen kann bei diversen Krankheitsbildern wie u.a. Autoimmunerkrankungen oder Krebs gezielt moduliert werden, indem der Stoffwechsel dieser Zellen durch metabolische Inhibitoren bzw. Aktivatoren sowie durch zytokinbasierte Therapien verändert wird.

Wechselwirkungen zwischen zellulärem und systemischem Immunmetabolismus

In Stoffwechselgeweben und Organen, wie Fettgewebe, Muskeln, Leber, Bauchspeicheldrüse und Gehirn, interagieren die lokalen, spezialisierten Zellen (d.h. Parenchymzellen) wie Adipozyten, Myozyten, Hepatozyten, Beta-Zellen beziehungsweise Neuronen kontinuierlich mit den Immun- sowie Stromazellen und erhalten so die Gewebemöostase aufrecht (17). Jede Veränderung dieses fein abgestimmten Zusammenspiels kann zu Störungen sowohl im Gewebe als auch auf systemischer Ebene führen (17). Umgekehrt kann der systemische Stoffwechsel, der eng mit der Ernährung und den von der Mikrobiota stammenden Metaboliten in Verbindung steht, auch Auswirkungen auf das Immunsystem haben (11, 14, 18). Es wurde nachgewiesen, dass Unterernährung das Immunsystem schwächt und die Infektanfälligkeit erhöht, gleichzeitig aber auch Schutz vor verschiedenen Arten von Autoimmunerkrankungen bieten kann. Überernährung jedoch führt zu einem chronischen, niedriggradigen Entzündungszustand, der das Risiko für die Entstehung zahlreicher chronischer Krankheiten erhöht, wie im nächsten Abschnitt erläutert wird (11, 18)

Beispiel Adipositas und deren Zusammenhänge mit verschiedenen Krankheitsbildern

a) Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei schlanken Personen überwiegen im weißen Fettgewebe (WAT) entzündungshemmende Immunzellen, darunter eosinophile Granulozyten, M2-Makrophagen und regulatorische T-Zellen (Tregs), die die Gewebemöostase aufrechterhalten. Bei ernährungsbedingter Adipositas kann jedoch ein Wechsel zu einem entzündungsfördernden Milieu beobachtet werden. Die mit der chronischen Überernährung einhergehende zelluläre Dysfunktion und der metabolische Stress in Adipozyten führen zur lokalen Produktion entzündungsfördernder Zytokine und Chemokine. Dadurch werden Monozyten sowie andere Immunzellen aus der Peripherie aktiviert und rekrutiert. Diese Immunzellen dringen

Lesen Sie bitte weiter auf Seite #