

# Grundlagen des Immunmetabolismus

Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel | Dr. Pascal Mensah

*Der Immunmetabolismus ist ein expandierendes Forschungsgebiet, das sich auf das Zusammenspiel zwischen immunologischen und metabolischen Prozessen konzentriert [1]. 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 zugrundeliegenden 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 (s. Abb. 1) dargestellt.

## Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel

### Wechselwirkungen zwischen Mikroumgebung 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-

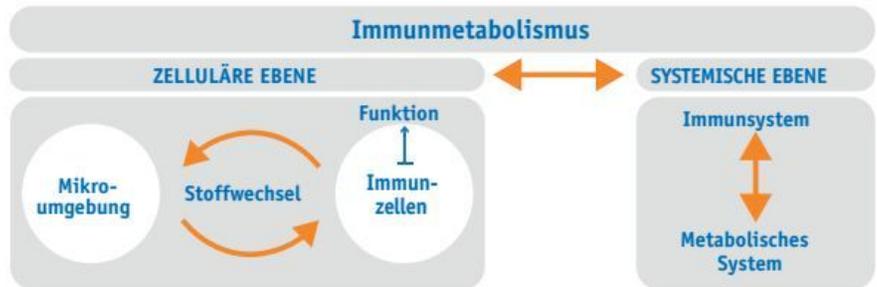


Abb. 1: Zusammenspiel zwischen Immunsystem und Stoffwechsel auf mehreren Ebenen

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

Zudem gibt es immer mehr Belege dafür, dass Nährstoffe und Metaboliten 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 $\gamma$ ) aktiv steuern [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 Mikroumgebung 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 für die Funktionalität der Immunzellen

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 (s. Abb. 3). Ruhende Immunzellen wie die Memory-Zellen z. B. nutzen energetisch effiziente Stoffwechselwege wie den Citratzyklus, 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 z. B. 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 zwei ATP-Mo-

lekülen pro Glukosemolekül), liefert aber nicht nur umgehend ATP, sondern auch die notwendigen Zwischenprodukte für die Biosynthese von Proteinen und Nukleotiden, die für die Proliferation dieser Zellen und die Ausübung ihrer Funktionen erforderlich sind [12–14].

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 aktivierte M2-Makrophagen vor allem auf die oxidative Phosphorylierung und Fettsäureoxidation angewiesen sind [12–14].

Ferner zeigen Studien, dass die Immunfunktion gesteuert werden kann, indem man das metabolische Programm der Immunzellen ändert (sog. metabolische Umprogrammierung). In einem Tiermodell für Lupus z. B. 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 Stro-



Dr. Pascal Mensah

Dr. Pascal Mensah, FA für Allgemeinmedizin, ist wissenschaftlicher Direktor des Internationalen Kongresses für Mikroimmuntherapie (ICoMI). Als Direktor der medizinischen Gesellschaften für Mikroimmuntherapie in Europa widmet er sich dem Aufbau von internationalen Forschungsprojekten in der Low-Dose-Immuntherapie.

mazellen und erhalten so die Gewebemhomöostase aufrecht [17]. Jede Veränderung dieses fein abgestimmten Zusammenspiels kann zu Störungen sowohl im Gewebe als auch auf systemischer Ebene führen [3, 17]. Umgekehrt kann der systemische Stoffwechsel, der eng mit der Ernährung und den von



Abb. 2: Wechselwirkungen zwischen Mikroumgebung und Immunzellen

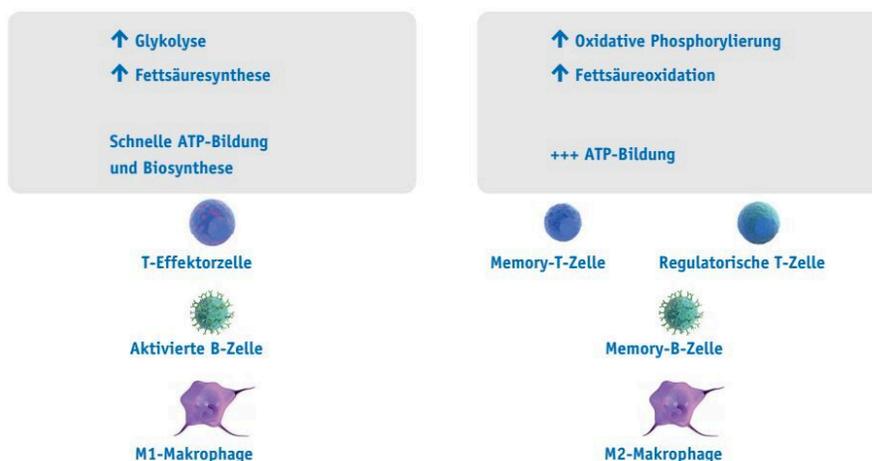


Abb. 3: Metabolisches Profil unterschiedlicher Typen von Immunzellen

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].

## Adipositas und Zusammenhänge mit verschiedenen Krankheiten

### Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei schlanken Personen überwiegen im weißen Fettgewebe (WAT) entzündungshem-

mende Immunzellen, darunter eosinophile Granulozyten, M2-Makrophagen und regulatorische T-Zellen (Tregs), die die Gewebemilieu 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 vermehrt in das WAT ein und sammeln sich dort an, wobei sie wiederum große Mengen an entzündungsfördernden Zytokinen und anderen Faktoren freisetzen. Diese wiederum verringern die Insulinsensitivität und stören den Glukose- sowie Lipidstoffwechsel in benachbarten Adipozyten [17, 19].

Darüber hinaus können diese entzündungsfördernden Substanzen, die aus dem Fettgewebe stammen, in den Blutkreislauf gelangen und chronische Entzündungen in entfernten Organen auslösen (Metainflammation). Über ihre Auswirkungen auf andere Zellen bewirken diese proinflammatorischen Wirkstoffe eine systemische Insulinresistenz bzw. eine Abnahme der Insulinsekretion und tragen zu anderen Stoffwechselveränderungen bei [19]. Folglich ist die Metainflammation an der Pathogenese von stoffwechselbedingten Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen beteiligt (s. Abb. 4).

### Relevanz für die klinische Praxis:

*Entzündungshemmende Medikamente und immunmodulatorische Strategien wie die Mikroimmuntherapie könnten sich bei der Behandlung von Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die mit Adipositas assoziiert sind, als nützlich erweisen.*

### Infektionen

Adipositas ist mit einer verminderten Reaktionsfähigkeit der T-Zellen verbunden, wodurch die antimikrobielle Abwehr beeinträchtigt wird [20]. In der Tat deuten Studien darauf hin, dass Menschen mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) eine höhere Infektanfälligkeit und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines schweren Infektverlaufs aufweisen [21].

### Relevanz für die klinische Praxis:

*Eine angemessene Gewichtsreduktion zusammen mit immunmodulatorischen Behandlungen kann helfen, Immunstörungen umzukehren und die antimikrobielle Abwehr bei Personen mit Adipositas zu verbessern.*

### Krebs

Die mit Adipositas einhergehenden Stoffwechselveränderungen können die antitumorale Immunantwort beeinträchtigen. In diesem Zusammenhang wurde zum Beispiel bei adipösen Patienten eine Ansammlung von Lipidtröpfchen in natürlichen Killerzellen beobachtet. Dadurch werden Stoffwechselwege wie die Glykolyse und oxidative Phosphorylierung herunterreguliert und somit die Effektorfunktionen dieser Immunzellen, wie Zytotoxizität oder Zytokinproduktion, beeinträchtigt. Folglich haben diese Patienten ein höheres Risiko, an Krebs zu erkranken. Durch Umprogrammierung des Fettstoffwechsels in diesen Zellen konnte die zytotoxische Funktion dieser Zellen wiederhergestellt werden [22].

### Relevanz für die klinische Praxis:

Die Untersuchung der Menge an freien Fettsäuren im Plasma und ihr Ausgleich u. a. durch eine eingeschränkte Kalorienaufnahme bzw. einen erhöhten Kalorienverbrauch oder durch pharmakologische Ansätze können zur Krebsprävention bei adipösen Patienten beitragen. Ferner könnten diese Maßnahmen bei Krebspatienten dazu beitragen, die Wirksamkeit immunmodulatorischer Strategien wie der Mikroimmuntherapie zu verbessern.

### Autoimmunerkrankungen

Bei ernährungsbedingter Adipositas sind erhöhte Werte von Adipokinen wie Leptin zu verzeichnen. Es handelt sich um ein Stoffwechselformon, das u. a. eine systemische Wirkung ausübt und die Immunantwort steuert. Leptin reguliert den Glukosestoffwechsel der T-Zellen hoch und fördert ihre Aktivierung bzw. Differenzierung in Th1- und Th17-Zellen. Gleichzeitig vermindert es die Proliferation regulatorischer T-Zellen, wobei insgesamt das Risiko für Autoimmunerkrankungen erhöht wird. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Fasten den Leptinspiegel senkt und somit den Verlauf bei Autoimmunerkrankungen positiv beeinflussen kann [11, 18, 23].

### Relevanz für die klinische Praxis:

Fasten kann bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen von Vorteil sein oder sogar zur Prävention dieser Krankheit bei genetisch prädisponierten Personen beitragen.

### Fazit

Die Erkenntnisse auf dem Gebiet des Immunmetabolismus eröffnen neue Perspektiven für die Prävention und Behandlung verschiedener Krankheitsbilder. Darüber hinaus wird immer deutlicher, dass unter Einbezug von immunologischen Ansätzen (z. B. Mikroimmuntherapie) und metabolischen Ansätzen (z. B. Ernährung, mikro-

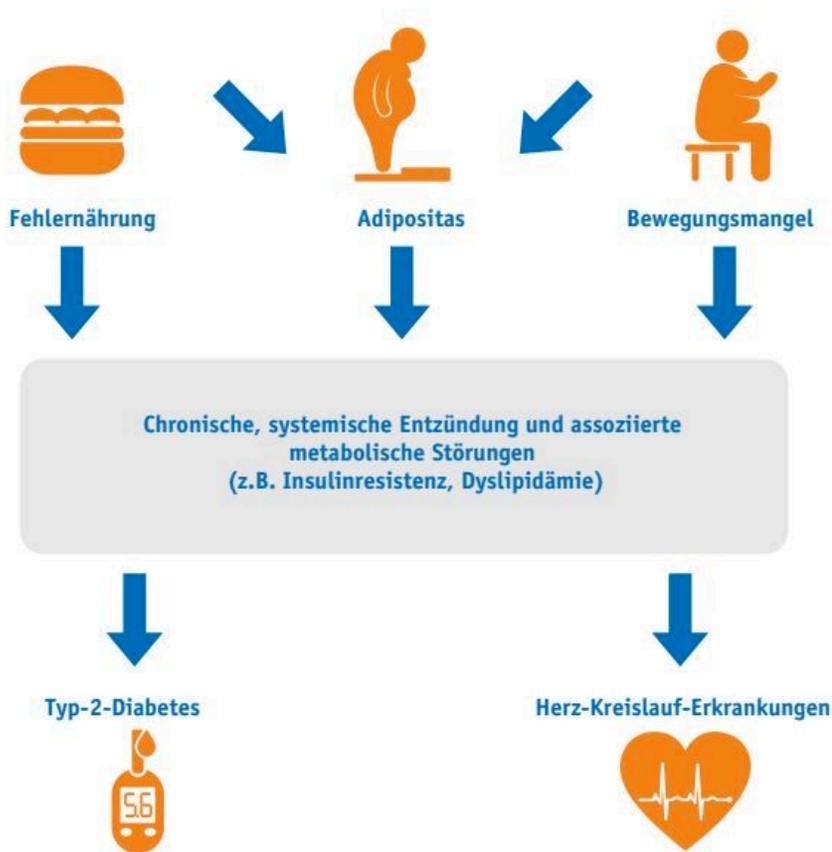


Abb. 4: Adipositas und Entzündung als Risikofaktor für chronische Erkrankungen

biobasierte Ansätze, Mikronährstoffmedizin) eine effizientere und gezieltere Ausrichtung der therapeutischen Strategie bei unterschiedlichen Erkrankungen erzielt werden kann, wie zum Beispiel:

- Typ-2-Diabetes
- Krebs
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Neurodegenerative Erkrankungen
- etc.

Die Mikroimmuntherapie (auch Low-Dose-Immuntherapie) ist eine Behandlung, bei der niedrig dosierte Zytokine eingesetzt werden, um das Immunsystem sowie den Zellstoffwechsel in Richtung Homöostase zu

regulieren. Sie kann somit eine wichtige Rolle im Rahmen eines ganzheitlichen Therapiekonzepts spielen. ■

**Keywords:** Ernährung, Stoffwechsel, Immunsystem, Immunmetabolismus, Mikroimmuntherapie, Adipositas

### Vollständige Literatur unter:

[www.naturheilkunde-kompakt.de/co-med/aktuelle-ausgabe-co-med/](http://www.naturheilkunde-kompakt.de/co-med/aktuelle-ausgabe-co-med/)

### Literaturhinweise

[1] Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 81.  
[2] Fox MJ et al. Transitory Diabetic Syndrome Associated with Meningococcal Meningitis. *Arch Intern Med (Chic)* 1947; 79(6): 614–621.  
[3] Hotamisligil GS. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity* 2017; 47(3): 406–420.  
[4] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444(7121): 860–867.  
[5] Wang A et al. An evolutionary perspective on immunometabolism. *Science* 2019; 363(6423): eaar3932.

[6] Löscher J, Balmer ML. Sensing between reactions - how the metabolic microenvironment shapes immunity. *Clin Exp Immunol* 2019; 197(2): 161–169.  
[7] Kedia-Mehta N, Finlay DK. Competition for nutrients and its role in controlling immune responses. *Nat Commun* 2019; 10: 2123.  
[8] Hubler MJ, Kennedy AJ. Role of lipids in the metabolism and activation of immune cells. *J Nutr Biochem* 2016; 34: 1–7.  
[9] Fischer K et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109(9): 3812–3819.

[10] Li M. Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 2018; 831: 52–59.  
[11] Alwarawrah Y et al. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol* 2018; 9: 1055.  
[12] O'Neill LA et al. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(9): 553–565.  
[13] Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: Cellular Metabolism Turns Immune Regulator. *J Biol Chem* 2016; 291(1): 1–10.