

» Der uralte Magenkeim *Helicobacter pylori* ist immer für Überraschungen gut

Weggefährte mit verschiedenen Facetten

Das kleine gramnegative Bakterium ist ein Überlebenskünstler. Seit etwa 60 000 Jahren besiedelt es nahezu ohne Unterbrechung eine der unwirtlichsten Gegenden im menschlichen Körper: den Magen. Die sauren pH-Werte um 1 können ihm nichts anhaben, denn er hat sich perfekt an dieses Milieu angepasst. Doch Mediziner bekämpfen ihn, denn er verursacht Magenentzündungen und im schlimmsten Fall sogar Magenkrebs. Das hat man erst vor 30 Jahren herausgefunden – und schon 2005 gab es dafür den Nobelpreis. Erst jetzt entdecken Forscher, dass der Keim auch mehrere gute Seiten hat – und dass seine ganze Wirkungsweise im Menschen viel komplexer ist als gedacht.

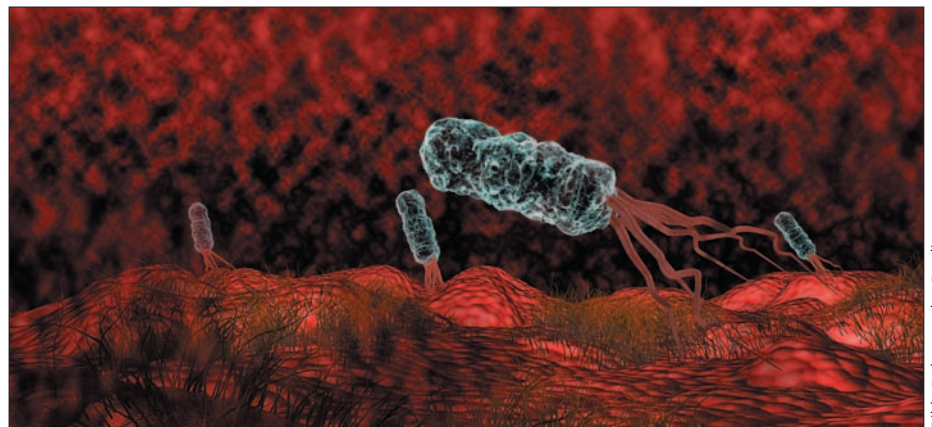
» Sabine Goldhahn

Über 50 Prozent der Weltbevölkerung sind mit dem Magenparasiten *Helicobacter pylori* infiziert. Obwohl er als ein sicherer Verursacher von Magengeschwüren gilt, erkranken gerade einmal 10 Prozent der Infizierten, etwa ein Prozent bekommt im späteren Leben Darmkrebs. Demgegenüber stehen Studien, die zeigen, dass *Helicobacter* vor allergischem Asthma und teilweise auch vor Allergien schützt. Das haben Wissenschaftler nicht nur anhand von epidemiologischen Daten, sondern bereits an Versuchen mit Mäusen nachgewiesen.

Zeitpunkt der Infektion entscheidet

«Es macht einen grossen Unterschied, wann im Leben wir uns mit *Helicobacter* infizieren», erklärt Anne Müller vom Institut für Molekulare Krebsforschung der Universität Zürich. «Wenn das im ersten halben Lebensjahr passiert, dann bewirkt *Helicobacter* eine Modulation des Immunsystems, was zu einem Schutz vor allergischem Asthma führt. Wenn die Infektion jedoch erst im höheren Alter geschieht, dann nützt uns der Magenparasit nichts mehr, weil es dann für diese positive Wirkung auf das Immunsystem zu spät ist.»

Die Infektion im frühesten Kindesalter bewirkt eine dauerhafte Besiedelung der Magenschleimhaut mit *Helicobacter*, die das Immunsystem nicht bekämpfen kann. Der Grund dafür sind zwei Faktoren: Gamma-Glutamyl-Transpeptidase und vakuolisierendes Zytotoxin. Diese zwei Faktoren programmieren dauerhaft die sogenannten



Helicobacter pylori

dendritischen Zellen unseres Immunsystems um. Das sind antigenpräsentierende Zellen des Immunsystems, die an den Ort des Infektionsgeschehens im Magen eingewandert sind.

Zellen des Immunsystems werden umgepolt

«Die dendritischen Zellen, die dann in der Magenschleimhaut auf *Helicobacter* treffen, werden durch diesen Keim so effizient umprogrammiert, dass sie nicht mehr Immunität gegen *Helicobacter* bewirken wollen, sondern Toleranz», betont die Zürcher Biologin. «Dazu wandern sie aus der infizierten Magenschleimhaut zurück in die Lymphknoten und generieren dort nicht, wie sie eigentlich sollten, immunogene T-Zell-Antworten, sondern vor allem sogenannte regulatorische T-Zell-Antworten.»

Als Folge dessen wandern die regulatorischen T-Zellen bis in die Lunge und führen dazu, dass allergenspezifische Immunreaktionen dort ausbleiben – unabhängig

davon, ob Pollen, Tierhaare oder andere Allergene auf die Lunge einwirken. Das hat die Zürcher Forscherin gemeinsam mit einer deutsch-niederländischen Arbeitsgruppe in Experimenten an Mäusen nachgewiesen. Erstmals hat sie jetzt den genauen Wirkmechanismus der zwei immunmodulatorischen Faktoren zeigen können und fand heraus, dass zwingend beide Substanzen anwesend sein müssen, um den positiven antiallergischen Effekt auszulösen. Fehlte ein Faktor, waren die Mäuse nicht geschützt.

«Diesen Effekt konnten wir aber nur bei ganz jungen Mäusen nachweisen», so Müller, «wenn ältere Tiere infiziert wurden, blieb der Asthmaschutz aus.» Derselbe Zusammenhang besteht auch bei Infektionen am Menschen. Wenn Kinder erst viel später oder Menschen erst im Erwachsenenalter betroffen werden, gibt es diesen natürlichen Schutz vor Asthma nicht mehr – das Immunsystem wird nicht mehr positiv umprogrammiert, sondern seine Reaktion ähnelt dann viel mehr einer ganz normalen

Bild: © dragonxxl – Fotolia.com

Abwehrreaktion, die nach Infektionen mit anderen Bakterien wie Salmonellen oder Choleraerregern auftritt.

Antibiotika zerstören den natürlichen Asthmaschutz

Auch durch eine Antibiotikatherapie verliert man den Schutz vor allergischem Asthma. Das hat die Forscherin schon bei Mäusen gezeigt. Nach ihrer Ansicht sind die frühe Antibiotikatherapie in der Kindheit und die oftmals übertriebene Hygiene die Hauptgründe dafür, dass *Helicobacter pylori* in westlichen Industrienationen bald ausgestorben ist. Anders ist die Situation in Entwicklungsländern: Dort wird der Keim noch wie einst bei uns über Generationen hinweg von der Mutter auf ihr Kind übertragen, wodurch das Immunsystem frühzeitig umprogrammiert wird. Entsprechend gering ist später die Zahl der allergischen Erkrankungen.

Impfung soll Kinder vor allergischem Asthma bewahren

Dem Aussterben des Bakteriums und dem damit verbundenen Verlust des natürlichen Asthmaschutzes will die Biologin jetzt mit einer Impfung im frühesten Kindesalter abhelfen. Gemeinsam mit anderen Forschern entwickelt sie derzeit einen Impfstoff, der vor allem die zwei wichtigen immunmodulatorischen Faktoren Gamma-Glutamyl-Transpeptidase und vakuolisierendes Zytotoxin enthält. Die Gefahr eines Magengeschwürs durch eine Impfung mit *Helicobacter* besteht Müller zufolge nicht, da der Impfstoff keine lebenden Keime enthält. Auch auf Impfstoffverstärker, die sogenannten Adjuvantien, die beispielsweise bei Grippeimpfungen in der Kritik sind, will die Zürcher Forscherin bewusst verzichten, «weil die möglicherweise den Asthmaschutz sogar zerstören würden.» Dass die Impfung helfen kann, hat sie bereits an

Mäusen gesehen. Jetzt hofft sie, den Impfstoff schon in 2–3 Jahren so weit zu haben, dass sie ihn erstmals Kindern aus Familien mit schwerer Allergiebelastung geben kann.

Originalpublikation

Oertli M et al., «*Helicobacter pylori* γ -glutamyl transpeptidase and vacuolating cytotoxin promote gastric persistence and immune tolerance», published ahead of print February 4, doi:10.1073/pnas.1211248110 (2013)

Kontakt



Prof. Anne Müller
Institut für Molekulare
Krebsforschung
Universität Zürich
Schweiz

Telefon +41 (0)44 635 34 74
mueller@imcr.uzh.ch
www.imcr.uzh.ch

Innovation aus Tradition

Messbar sicher!



DR3900

Weltweit erstes Spektralphotometer mit Funktechnologie RFID aus dem Hause Hach Lange



RFID Funktechnologie → Automatisch sicher in Probenerkennung und Geräteupdate



IBR+ 2D-Barcode → Alle Informationen auf der Küvette (Charchenzertifikat, Verfalldatum...)



Q+ AQS neu definiert → Qualitätssicherung mit minimalem Aufwand (GMP/GLP konforme Doku)



LANGE

UNITED FOR WATER QUALITY