



Immunologische Grundlagen und Pathomechanismen von Lebensmittelallergien

Einleitung

Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese, der klinischen Symptomatik und den unterschiedlichen Eigenschaften der auslösenden Lebensmittelallergene wird zwischen primären und sekundären Lm-Allergien unterschieden. Die sekundäre Lm-Allergie betrifft zumeist Jugendliche und Erwachsene mit bestehender Inhalationsallergie und resultiert aus einer immunologischen Kreuzreaktion von Inhalationsallergenen mit strukturhomologen Lm-Allergenen. Bei der primären Lm-Allergie, die häufig Kleinkinder betrifft, erfolgt die Sensibilisierung kausal durch Lm-Allergene, in der Regel über den gastrointestinalen Trakt (GIT) nach Verzehr der Lm. Studien mit Geburtskohorten haben gezeigt, dass sich primäre Lm-Allergien in der Mehrzahl zeitlich vor respiratorischen Allergien entwickeln („allergic march“). Nach der „dualen Allergen-Expositions-Hypothese“ kann sich eine Lm-Allergie durch die Umgehung des gastrointestinalen Trakts durch eine Sensibilisierung über die Haut entwickeln, insbesondere dann, wenn die Hautbarriere durch einen genetischen Defekt der Filaggrin-Synthese gestört ist, wobei die Ingestion der Lm orale Toleranz induziert [1]. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung unterstützt, dass das atopische Ekzem in der frühen Kindheit mit der Pathogenese von Lm-Allergien assoziiert ist. Die Bedeutung der kutanen Sensibilisierung gegen Lm-Allergene ist jedoch nicht abschließend geklärt. Im nachfolgenden Übersichtsartikel werden ingestiv

erworbene, Immunglobulin-E(IgE)-vermittelte, primäre Lebensmittelallergien behandelt.

Immunologische Grundlagen

Das gastrointestinale Immunsystem

Das gastrointestinale System (siehe **Abb. 1**) stellt das größte Reservoir an Immunzellen im menschlichen Körper dar [2]. Anatomisch setzt sich das Darm-assoziierte lymphatische Gewebe (GALT, „gut associated lymphoid tissue“) aus über den ganzen Darmbereich verteilten, definierten Mikrokompartmenten zusammen [3]. Als definierte Strukturen finden wir am Ende des Mundes am Eingang zu Gastrointestinaltrakt und Atemwegen Tonsillen und Polypen, große Aggregate lymphatischen Gewebes, welche gemeinsam den Waldeyerschen Rachenring bilden [3]. Im Darm selbst sind Blinddarm, Peyer-Plaques (PP) und mesenteriale Lymphknoten sowie im Enddarm und Rektum vereinzelt lymphoide Follikel zu finden.

Funktional wird innerhalb des GALT zwischen sogenannten „inductive sites“, in denen antigenspezifische humorale und zelluläre Immunantworten zuerst generiert werden, und „effector sites“, in denen die eigentlichen Immunantworten ablaufen, unterschieden [2]. Die „inductive sites“ beinhalten die PP, isolierte lymphoide Follikel in der Darmmukosa, sowie die drainierenden mesenterialen Lymphknoten [2, 4]. Zu den „effector sites“ zählen das Schleimhautepithel und

die darunter liegende Lamina propria mucosa, in der die terminale Differenzierung und Expansion der T- und B-Effektorzellen stattfindet [4].

Auf zellulärer Ebene werden Darm-lumen und Körperinneres lediglich von einer einzigen Zellschicht aus Darmepithelzellen voneinander getrennt [2]. Die untereinander mittels „tight junctions“ verbundenen intestinalen Epithelzellen (EC) bilden eine physikalische Barriere zwischen intestinalem Lumen und Lamina propria, welche die Penetration von Mikroorganismen erschwert [4]. Lm-Antigene werden im intestinalen Trakt über Transzytose via Enterozyten, M-Zellen, und Becherzellen („goblet cells“), parazellulären Transport über Zwischenzellräume via „tight junctions“ oder rezeptorvermittelte Mechanismen aufgenommen [5]. Intestinale dendritische Zellen (DC; „cluster of differentiation“ (CD103⁺CX3CR1⁺F4/80⁺) können lösliche Antigene direkt aus dem gastrointestinalen Lumen phagozytieren. Zusätzlich produzieren EC antimikrobielle Peptide, die zum Gleichgewicht der bakteriellen Darmflora beitragen [4], und exprimieren eine große Bandbreite verschiedener Rezeptoren („nucleotide-binding oligomerization domain receptors“ [Nod], „Toll-like receptors“ [TLR]), die in Homöostase und Abwehr von Pathogenen involviert sind [3, 4]. Dabei exprimieren EC vornehmlich intrazelluläre Mustererkennungsrezeptoren wie Nod1, Nod2, TLR3, TLR7, TLR8 oder TLR9, welche erst bei einem Eindringen von Pathogenen in die EC durch ihre Liganden aktiviert werden [4]. TLR4

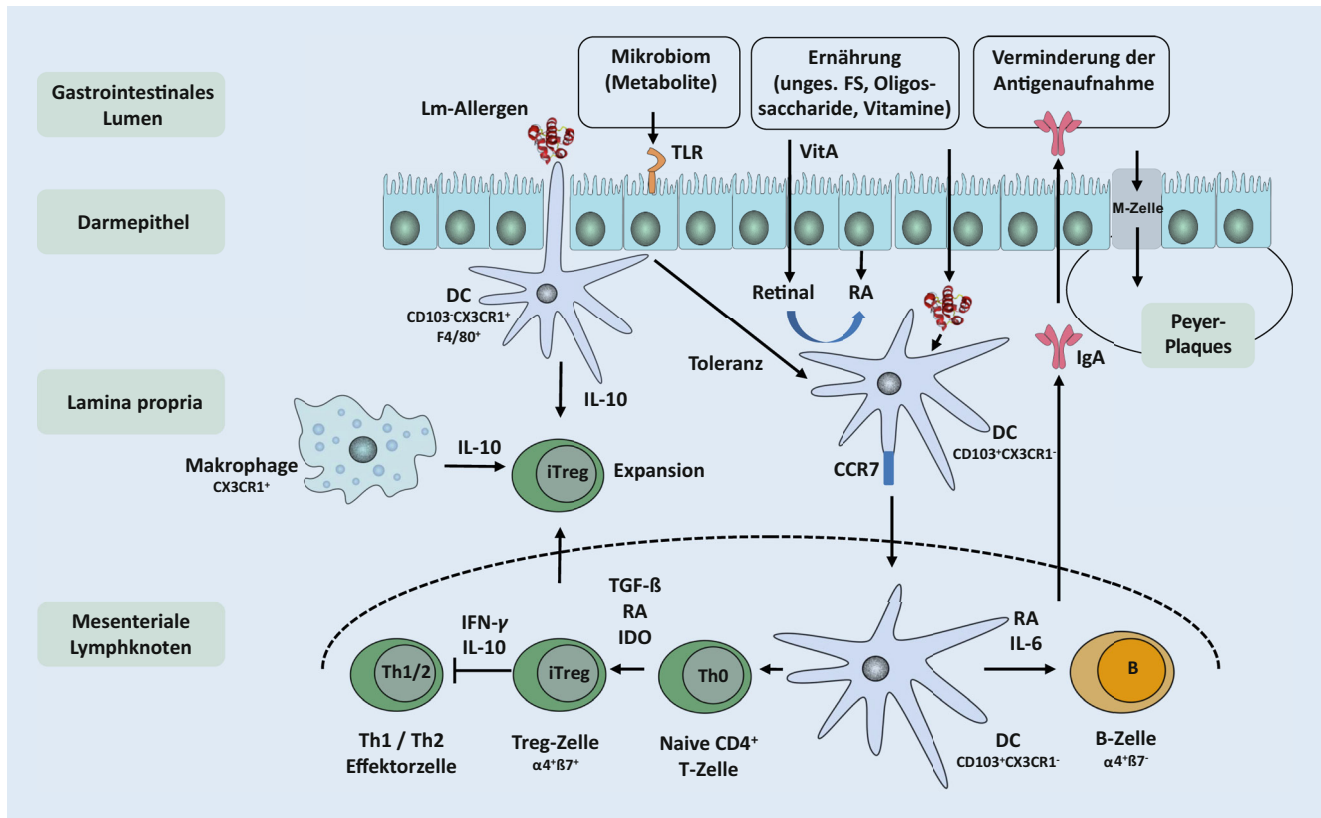


Abb. 1 ▲ Das GALT und die Aufrechterhaltung der oralen Toleranz

und TLR5 sind extrazellulär lokalisierte Rezeptoren auf der luminalen (TLR4) beziehungsweise basolateralen (TLR5) Seite [4]. In EC führt die Erkennung pathogenassoziierter molekularer Muster („pathogen associated molecular patterns“, PAMP) zur Aktivierung des „nuclear factor kappa B“ (NF-κB)-Signaltransduktionsweges und damit zu einer Sekretion von Zytokinen und Chemokinen (Interleukin 8 [IL-8], „CC chemokine ligand 2“ (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5), welche wiederum den Influx von Immunzellen und die Einleitung von Immunantworten induzieren [3].

Die unter dem intestinalen Epithelium liegende Mukosa ist dicht besiedelt mit residenten Immunzellen in „effector sites“: CD4⁺- und CD8⁺-Effektor-T-Zellen, regulatorische T-Zellen, IgA-produzierende Plasmazellen, mononukleare Phagozyten (DC und Makrophagen und eosinophile Granulozyten).

Zusätzlich wird im Bereich des Dünndarms die Schicht aus Darmepithelzellen in unregelmäßigen Abständen von

Peyer-Plaques (PP) durchbrochen, welche wichtige Aufgaben bei der Einleitung von Immunantworten innerhalb des GALTs übernehmen. Die Aufgabe der PP besteht darin, Antigene von epithelialen Oberflächen des Gastrointestinaltrakts (GIT) zu sammeln und – falls nötig – Immunantworten auszulösen [3]. In PP differenzieren antigenspezifische B-Zellen zu IgA-sekretierenden Plasmazellen [3]. Sie ähneln dabei in ihrer Architektur Lymphknoten, besitzen jedoch keine Kapsel oder afferente Lymphbahnen [4]. Anatomisch bestehen PP aus einem zentralen B-Zellfollikel mit einem mittig gelegenen Germinalzentrum sowie lateral lokalisierten T-Zell-Arealen [3, 4]. Das follikulär assoziierte Epithelium an der apikalen Seite der PP besteht aus den sogenannten M-Zellen („multi-fenestrated cells“ oder „microfold cells“), die darauf adaptiert sind, sowohl Antigene als auch Pathogene aus dem Darmlumen zu den PP zu transportieren [3, 6]. Hierfür besitzen M-Zellen eine Reihe von Spezialisierungen, die sie von absorptiven EC unterscheiden: Ihre luminalen Ober-

fläche zeigt ausgedehnte Mikrofaltungen („microfolds“), sie besitzen keine Oberflächenglykokalyx und sekretieren keinen Mukus [3].

M-Zellen nehmen Antigene mittels Transzytose auf. Diese erfolgt durch passive Diffusion oder Endozytose, entweder unter Umgehung des lysosomalen Verdaus oder über Endolysosomen. Partiiell verdaut können Antigene auch mittels Exosomen über die basolaterale Membran freigesetzt werden oder als antigenabgeleitete Peptide zusammen mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex II (MHC-II-Komplex) an T-Zellen präsentiert werden. Das mukosale Epithel ist somit in die Antigenprozessierung und -präsentation involviert. Die auf der basalen Seite der M-Zellen in den Extrazellulärraum sekretierten Antigene werden durch antigenpräsentierende Zellen („APC“) für eine nachgeschaltete Antigenpräsentation aufgenommen [3, 6]. M-Zellen nehmen selektiv partikuläre Antigene, abhängig von Ladung und Hydrophilie des Partikel-Carriers, mit einer optimalen Partikelgröße kleiner als 1 µm

auf [2, 6]. Lösliche Antigene hingegen werden primär über das Darmepithelium aufgenommen und in die mesenterialen Lymphknoten transportiert [2].

Der Mechanismus der oralen Toleranz

Als mukosale Homöostase oder orale Toleranz wird das Stadium der aktiven Inhibition einer Immunantwort gegen ein Antigen bezeichnet, welches zuvor dem Immunsystem über die orale Route präsentiert wurde [4]. Das menschliche Schleimhautepithel ist jährlich circa 100 kg Nahrungsproteinen und 10^{13} – 10^{14} Mikroorganismen ausgesetzt [4]. Die mukosale Toleranz verhindert hierbei schädliche Reaktionen gegenüber Lm-Allergenen, spielt aber auch eine Rolle in Etablierung der Homöostase zwischen Mikrobiom und Wirt [4]. Sie stellt dabei keine fehlende Immunantwort dar, sondern eine spezifische Nichtreaktivität, ausgelöst durch den wiederholten Antigenkontakt [6]. Niedrige Antigendosen induzieren hierbei eine aktive Suppression der Immunantwort gegen das Antigen mittels regulatorischer T-Zellen (Treg, „low dose tolerance“), hohe Antigendosen hingegen führen zu klonaler Deletion und Anergie spezifischer Lymphozyten („high dose tolerance“) [6]. Hierbei scheint die Induktion von Treg der wichtigere der beiden Mechanismen zu sein [3, 6]. Die orale Toleranz wird durch ein fein abgestimmtes Netzwerk miteinander interagierender Mechanismen sichergestellt, bestehend aus: (1) der epithelialen Barriere als mechanischem Schutz und mittels angeborener Abwehrmechanismen, (2) der Immunexklusion mittels IgA und IgM, sekretiert von Plasmazellen, und (3) der Immunsuppression mittels Induktion von Treg. Ein Zusammenbruch der oralen Toleranz kann, bei gleichzeitiger Induktion allergenspezifischer T-Helferzellen Typ 2 (Th2)-Antworten, zu Lm-Allergien führen [2].

Die epitheliale Barriere, welche durch die EC gebildet wird (siehe Abschnitt „Das gastrointestinale Immunsystem“), fungiert als mechanische Barriere, trägt aber auch über die Aktivierung des angeborenen Immunsystems zu einer

Bundesgesundheitsbl 2016 · 59:723–731 DOI 10.1007/s00103-016-2346-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

S. Schülke · S. Scheurer

Immunologische Grundlagen und Pathomechanismen von Lebensmittelallergien

Zusammenfassung

Die immunologischen Untersuchungen in den letzten Jahren haben wesentlich zum Verständnis der Pathomechanismen von Lebensmittelallergien (Lm-Allergien) beigetragen. Lm-Allergien unterliegen einer komplexen Wechselwirkung des angeborenen und adaptiven Immunsystems, wobei antigenpräsentierende Zellen (APC), T-Zellen, „group 2 innate lymphoid cells“ (ILC2), Epithelzellen (EC) und Effektorzellen interagieren. Epigenetische Faktoren, das intestinale Mikrobiom und Ernährungsfaktoren, die das gastrointestinale lymphatische Gewebe modulieren, haben wahrscheinlich

einen starken Einfluss auf die Entwicklung von Lm-Allergien. Warum einige Individuen Toleranz, andere T-Helfer-Typ 2(Th2)-Immunantworten entwickeln, welche Faktoren die Allergenität von Lm-Proteinen definieren und welche immunologischen Mechanismen die Entwicklung einer Lm-Allergie auslösen, bleibt jedoch im Detail zu klären.

Schlüsselwörter

GALT · Orale Toleranz · Lebensmittelallergie · Pathomechanismus · Primärsensibilisierung

Immunological background and pathomechanisms of food allergies

Abstract

Recent advances in immunology have greatly improved our understanding of the pathomechanisms of food allergies. Food allergies are caused and maintained by complex interactions of the innate and adaptive immune system involving antigen-presenting cells (APC), T cells, group 2 innate lymphoid cells (ILC2), epithelial cells (EC) and effectors cells. Additionally, epigenetic factors, the intestinal microbiome and nutritional factors modulating the gastrointestinal lymphatic tissue probably have a significant

impact on allergy development. However, why certain individuals develop tolerance while others mount allergic responses, the factors defining the allergenicity of food proteins, as well as the immunological mechanisms triggering allergy development have yet to be analyzed in detail.

Keywords

GALT · Oral tolerance · Food allergy · Pathomechanism · Primary sensitization

Homöostase gegenüber Lm-Proteinen und kommensalen Bakterien bei. Die intestinale Mukosa und die mesenterialen Lymphknoten erzeugen ein tolerogenes Milieu, indem EC tolerogenisierende Faktoren wie „transforming growth factor beta“ (TGF- β), Retinsäure (RA), Interleukin-10 (IL-10) oder den Hepatozyten-Wachstumsfaktor (HGF) sekretieren [4]. Gleichzeitig exprimieren EC auch MHC-II-Moleküle ohne gleichzeitige Expression kostimulatorischer Moleküle, die bei aktivierten APC von Bedeutung sind [4]. Dadurch können EC als nicht-professionelle APC Anergie gegenüber den von ihnen präsentierten Antigenen induzieren.

Weiterhin schützt von intestinalen Plasmazellen sekretiertes IgA in einem als Immunexklusion bezeichneten Vorgang vor einer Sensibilisierung oder dem Auslösen allergischer Reaktionen. Die Induktion antigenspezifischer B-Zellen findet in den „inductive sites“ statt. Hierfür werden Antigene aus dem Darmlumen z.B. über M-Zellen oder Transzytose an APC weitergereicht, welche wiederum naive antigenspezifische T-Zellen aktivieren [4]. Zusätzlich können durch antigenspezifische „Forkhead-Box-Protein P3“-positive (Fox p 3⁺) Treg IgA-produzierende Plasmazellen aus follikularen B-Zellen induziert werden [6]. Dimere, über die J-Kette verbundene IgA-Moleküle binden an den polymere

rischen Ig-R (pIgR) des basolateralen Epithels, von wo aus sie ins GIT-Lumen transferiert werden [4]. Sekretorisches IgA wird im GIT in hohem Mengen produziert (bis zu 3 g pro Tag) [4] und verhindert durch seine Antigenbindung im Darmlumen die Resorption von Antigenen, sodass diese ohne Aktivierung des Immunsystems ausgeschieden werden können. Zusätzlich ermöglichen IgA-Antikörper den Rücktransport von Antigenen, welche die intestinale Barriere durchdrungen haben, ins Darmlumen [4, 6]. Es ist beschrieben, dass die Defizienz von IgA-Antikörpern in Kindern mit einer erhöhten Prävalenz von Lm-Allergien assoziiert ist [8, 9].

Der wichtigste Mechanismus der oralen Toleranzinduktion ist die spezifische Immunsuppression durch regulatorische T-Zellen. Der Großteil der Treg wird im Rahmen der zentralen Toleranz im Thymus gebildet, es werden jedoch auch im GIT Treg (induzierbare Treg, iTreg) *de novo* über die zuvor geschilderten tolerogenen Faktoren (z. B. IL-10, TGF- β) generiert [4, 6]. Hierbei sind für die Induktion von iTreg die mesenterialen Lymphknoten im Gegensatz zu den PP essenziell. Eine orale Toleranzinduktion konnte in Mäusen ohne PP beobachtet werden, nicht jedoch in Tieren ohne mesenteriale Lymphknoten [2, 6, 7].

DC sind professionelle Antigen-präsentierende Zellen, die in Lamina propria und PP Allergene aufnehmen und diese in Endolysosomen mittels Kathepsinen zu Peptiden verdauen, welche auf der Zelloberfläche zusammen mit MHC-II-Molekülen („major histocompatibility complex“) präsentiert werden. Intestinale CD103⁺CX3CR1⁺F4/80⁺ DC nehmen sowohl in der Maus als auch im Menschen Antigene direkt aus dem Lumen auf, produzieren IL-10 und stimulieren die Expansion von Treg in der Lamina propria. Sie migrieren nicht in die lokalen Lymphknoten und sind vermutlich für die Aufrechterhaltung der Toleranz verantwortlich. Der zweite Typ von DC (CD103⁺CX3CR1⁺CCR7⁺ DC) internalisiert die Allergene nach der Passage des Epitheliums, wird aktiviert und wandert unter dem Einfluss von Chemokinen (CCR7-Liganden) in die mesenterialen Lymphknoten, wo sie mit naiven CD4⁺

T-Helferzellen in Wechselwirkung treten. Unter homöostatischen Bedingungen produzieren CD103⁺ DC Retinolsäure, die zusammen mit TGF- β aus EC und Indolamin 2,3-Deoxygenase (IDO) Treg induziert und so orale Toleranz vermittelt [6, 10]. Die so generierten iTreg sind in der Lage, aktiv antigenspezifische Antworten zu unterdrücken. Wichtige Treg Subtypen sind Th3 (IL-4, IL-10, und TGF-produzierend), Tr1 (IL-10-abhängig TGF- β -produzierend) und Fox p 3⁺ Treg (IL-10- und TGF- β -produzierend) [3]. Hier hat sich gezeigt, dass vor allem Fox p 3 und CD25-doppelt-negative Th3-Zellen durch eine orale Antigenaufnahme induziert werden [2].

Zusätzlich können sowohl CD8⁺-T-Zellen als auch gamma-delta-T-Zellen (γ - δ -T-Zellen) als regulatorische Zellen im GIT fungieren, indem sie andere Immunzellen eliminieren oder eine Induktion tolerogener Moleküle (TGF- β , IL-10) induzieren [4]. Auch regulatorische B-Zellen (Breg), welche unter inflammatorischen Bedingungen generiert werden, sind in der Lage, über die Produktion inhibitorischer Moleküle (IL-10, TGF- β) oder die Induktion und Rekrutierung von regulatorischen T-Zellen Toleranz zu induzieren [4].

Pathomechanismus von Lebensmittelallergien

Immunologischer Mechanismus

Die Pathogenese von Lebensmittelallergien wird durch ein komplexes Zusammenspiel der angeborenen und erworbenen (adaptiven) Immunantwort bestimmt. Der Lm-Allergie liegt dabei eine Dysregulation des Immunsystems zugrunde, wobei die Toleranz gegen Lm-Proteine (siehe Abschnitt „Der Mechanismus der oralen Toleranz“) aufgehoben ist und das Gleichgewicht von Th1- und Th2-Immunantworten gestört ist. Bei Lm-Allergikern kommt es zu einer unangemessenen Immunantwort, die durch eine gegen die Lm-Allergene gerichtete, spezifische Th2- und IgE-Antwort charakterisiert ist. Neben lokalen gastrointestinalen Entzündungen können dabei auch häufig systemische Reaktionen auftreten.

Bei der Pathogenese der primären Lm-Allergien werden zwei Phasen unterschieden: die allergische Sensibilisierung und die Manifestation der Allergie. Bei der allergischen Sensibilisierung (Primärkontakt) kommen die Allergene in Kontakt mit der Mukosa des gastrointestinalen Trakts, wo sie nach Passage der Epithelzellschicht das GALT aktivieren (siehe Abschnitt „Die allergische Sensibilisierung“). Die Allergene werden von APC (Dendritische Zellen, Makrophagen) internalisiert, in Phagolysosomen prozessiert und als T-Zell-Peptide zusammen mit dem MHC-II-Komplex auf der Oberfläche der APC präsentiert. Aktivierte APC wandern in die mesenterialen Lymphknoten, wo sie mit T-Lymphozyten interagieren. Naive T-Zellen, die über ihren antigenspezifischen T-Zellrezeptor (TCR) an den MHC-II-Peptid-Komplex binden, differenzieren zu Th2-Zellen, sekretieren die Th2-Zytokine IL-4 und IL-13 und proliferieren. Durch die Wechselwirkung von antigenspezifischen T-Zellen mit B-Lymphozyten der gleichen Spezifität (B-Helferzellen) werden diese unter dem Einfluss von Th2-Zytokinen zu einem Antikörper-Klassenwechsel und damit zur Synthese von allergenspezifischen IgE angeregt (Plasmazellen). Die Sensibilisierungsphase verläuft asymptomatisch. Wiederholter Kontakt nach Verzehr desselben Lm-Allergens (Effektorphase, siehe Abschnitt „Die Manifestation der allergischen Symptomatik [Effektorphase]“) führt zur Proliferation der B_ε-Gedächtniszellen und einer Steigerung der allergenspezifischen IgE-Synthese. Gleichzeitig werden Effektorzellen (Mastzellen [MC], basophile Granulozyten) durch Allergenbindung an spezifisches IgE, das über den hochaffinen IgE-Rezeptor (Fc ϵ RI) gebunden ist, aktiviert. Die Freisetzung präformierter und neu synthetisierter inflammatorischer Mediatoren führt zur klinischen Symptomatik der Lm-Allergie. Hierbei ist der immunologische Mechanismus der ingestiv erworbenen Sensibilisierung und der Manifestation von Lm-Allergien nur teilweise verstanden.

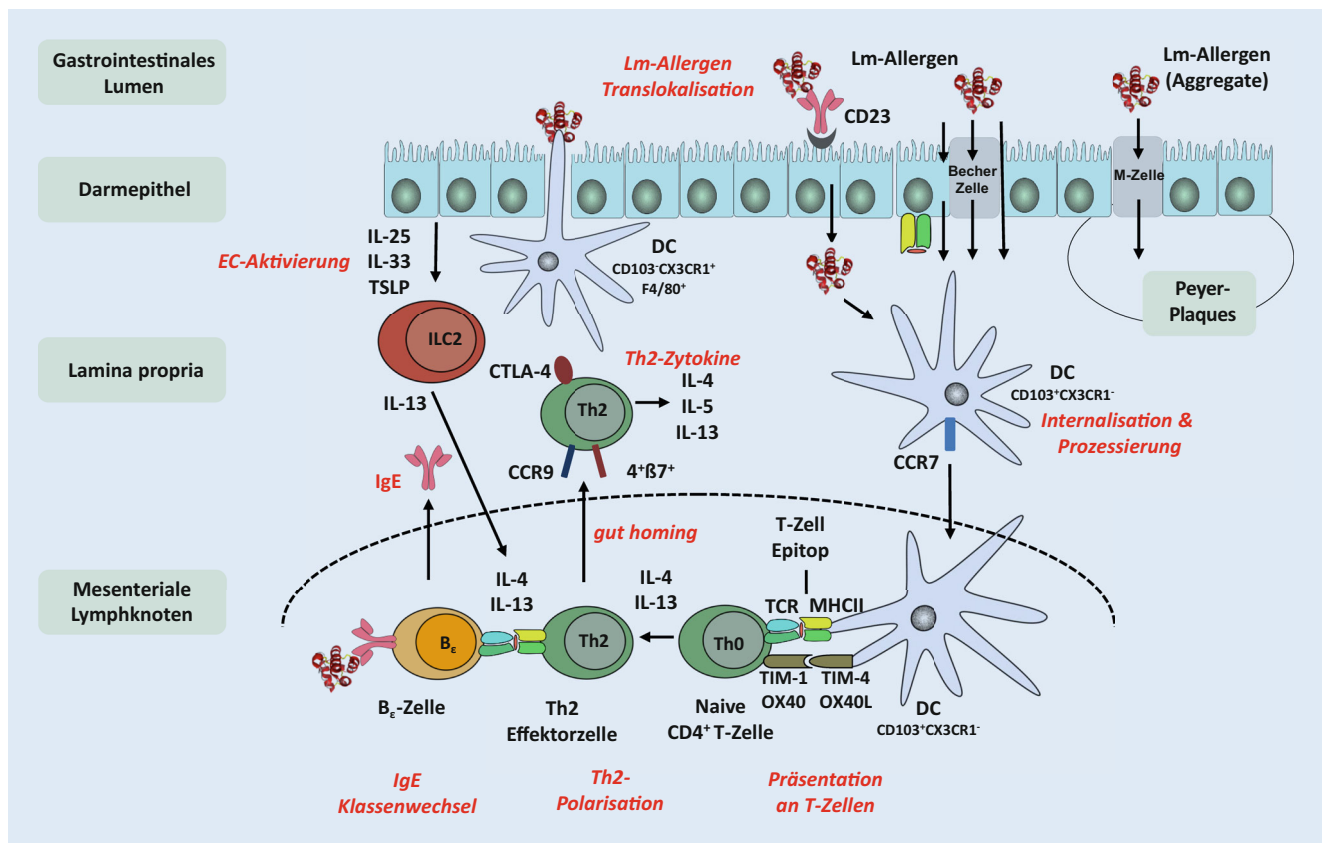


Abb. 2 ▲ Die Sensibilisierung bei primären LM-Allergien

Die allergische Sensibilisierung

Um eine primäre Sensibilisierung (Synthese Lm-allergenspezifischer IgE-Antikörper) auszulösen, müssen die Allergene dem gastrointestinalen Immunsystem in einer immunologisch intakten Form präsentiert werden (siehe ▣ Abb. 2). Dies bedeutet, dass die Immunogenität von Lm-Proteinen wesentlich von exponierter Allergenmenge und physikochemischen Eigenschaften abhängt, etwa strukturellen Merkmalen, der Stabilität und Löslichkeit der Proteine. Typischerweise sind Klasse-I-Lm-Allergene verdauungsstabil, aber auch verdauungs-labile Allergene können bei Störung von Verdauung oder Absorption ein sensibilisierendes Potenzial aufweisen [11].

Die Lm-Matrix, mit der die Allergene zusammen aufgenommen werden, beeinflusst nicht nur den Verdau, sondern auch die Resorption der Allergene durch das Darmepithel. So kann beispielsweise die Interaktion von Proteinen mit Lipiden die Degradation der Allergene vermindern und gleichzeitig die Passage

durch die intestinale epitheliale Barriere in Patienten steigern [12]. Eine gesteigerte Exposition der Allergene an das GALT kommt zustande, wenn die Permeabilität des Darmepithels erhöht ist, wie etwa bei Infektionen oder Entzündungen, oder durch Toxine [13]. Die Integrität der epithelialen Barriere kann durch die Protease-Aktivität einiger LM-Allergene gestört werden [5]. Die gesteigerte Allergenaufnahme mittels parazellulären Transports kann die allergische Sensibilisierung fördern. Darüber hinaus können Enterozyten (Epithelzellen des Darmes) in bereits sensibilisierten Patienten Allergene spezifisch über IgE, das an CD23 (niedrig affiner IgE-Rezeptor Fc_εRII) gebunden ist, aufnehmen und ohne lysosomalen Verdau über die EC transportieren, wobei die Allergen-IgE-Komplexe an der basolateralen Membran freigesetzt werden [6].

Das Darmepithel ist darüber hinaus Teil des immunologischen Netzwerks und kann neben oraler Toleranz (siehe Abschnitt „Der Mechanismus der oralen Toleranz“) auch allergische Reaktionen

begünstigen. Bei Lm-Allergikern wurde eine erhöhte Freisetzung von TSLP, IL-25 und IL-33 aus EC, welche die Th2-Immunantwort und gastrointestinale Entzündung fördern, detektiert [14]. TSLP, IL-25 und IL-33 aktivieren ILC2 und induzieren u. a. die Freisetzung von IL-13 aus ILC2. IL-13 wird als wichtiger Faktor für die Etablierung der Th2-Immunantwort in der sehr frühen Sensibilisierungsphase diskutiert. ILC2 werden somit eine Schlüsselrolle bei der Pathogenese von Allergien zugeschrieben. Obwohl ILC2 ursprünglich im gastrointestinalen Gewebe identifiziert wurden, sind ihre genaue Rolle und der Einfluss der sekretierten Zytokine bei Lm-Allergien im Gegensatz zu respiratorischen Allergien wenig untersucht [15]. Durch EC freigesetztes IL-33 stimuliert in der Maus eine IL-6- und IL-13-Sekretion aus MC und eosinophilen Granulozyten [14], wodurch die Th2-Immunantwort zusätzlich gesteigert wird.

Bei der angeborenen Immunantwort der gastrointestinalen Mukosa spielen DC sowohl für die Induktion der Tole-

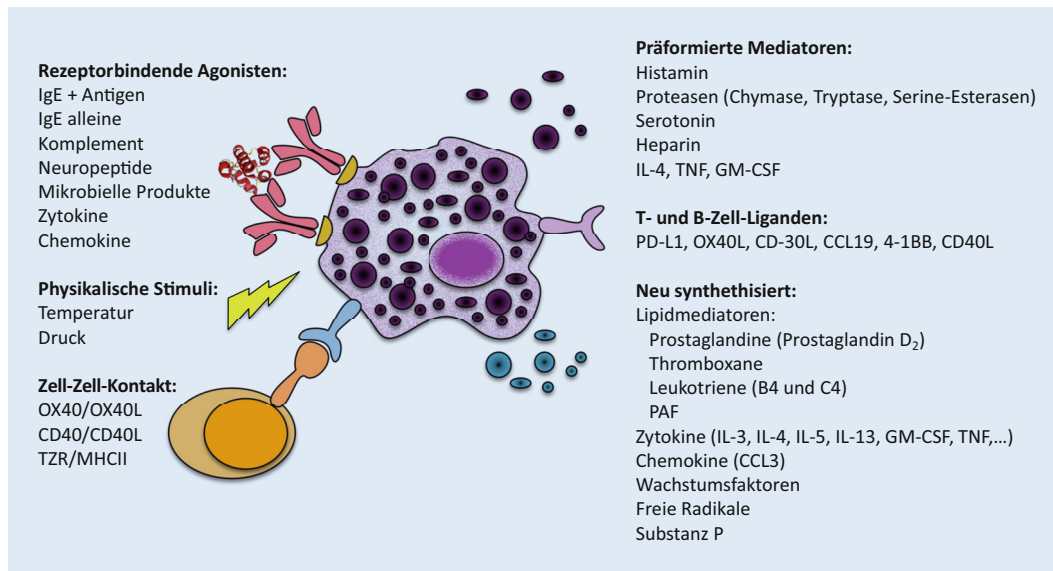


Abb. 3 ◀ Die Manifestation der LM-Allergie

ranz (siehe Abschnitt „Der Mechanismus der oralen Toleranz“) als auch für die allergische Sensibilisierung eine wesentliche Rolle. Die Expression von TIM-4 („T-cell immunoglobulin and mucin domain 4“) und OX40L auf der Oberfläche von CD103⁺ DC scheint offensichtlich für die Polarisierung von Th2-Immunantworten sowohl im Mensch als auch in der Maus von Bedeutung. TIM-4 und OX40L interagieren über TIM-1 und OX40 auf der Oberfläche von T-Zellen und sind an der Ausbildung des Zell-Zell-Kontakts zwischen DC und T-Zellen beteiligt. Hierbei können das aus EC sekretierte TSLP und IL-33 die Expression von OX40L auf DC induzieren, wodurch die Th2-Immunantwort gesteigert wird [10, 14]. Naive CD4⁺-Th-Zellen, die den spezifischen T-Zell-Rezeptor für das T-Zell-Peptid tragen, binden den MHC-II/Peptid-Komplex, proliferieren und differenzieren in suszeptiblen Patienten zu Th2-Effektorzellen, welche die Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13 ausschütten. In den MLN treten die allergenspezifischen Th2-Zellen in Zell-Zell-Kontakt mit B-Zellen, die gleichzeitig den Allergen-spezifischen B-Zellrezeptor (BCR) exprimieren und das entsprechende Antigen erkennen. Die B-Zellen werden in Anwesenheit von IL-4 und IL-13 zur Produktion von allergenspezifischen IgE-Antikörpern angeregt, die an den hochaffinen IgE-Rezeptor Fc_εRI auf der Oberflächen

von Mastzellen und basophilen Granulozyten binden. Murine T-Zellen, die „gut-homing“-Rezeptoren (CCR9 und α₄β₇ Integrin) exprimieren, wandern in die Lamina propria, wo sie ihre Effektorfunktion ausüben [16]. T-Zellen sekretieren u. a. IL-5, was die Aktivierung und Proliferation von eosinophilen Granulozyten bewirkt.

Warum es im Gegensatz zu Individuen mit oraler Toleranz bei allergischen Patienten anstelle einer Th1- zu einer Th2-Immunantwort kommt, ist bislang unzureichend geklärt. Vermutlich spielen Wechselwirkungen des MHC-II/Peptid-Komplexes mit dem TCR, aktivierende Eigenschaften der DC sowie das umgebende Zytokinmilieu und der Einfluss regulatorischer Immunzellen entscheidende Rollen. So ist der Verlust der oralen Toleranz zumeist mit einer reduzierten Treg-Aktivität assoziiert. Die allergische Th2-Immunantwort bei Lm-Allergikern ist mit einer gesteigerten Expression von CTLA-4 („cytotoxic T-cell lymphocyte antigen-4“) auf T-Zellen assoziiert [17]. Daneben korreliert die Expression von Proteinen der TIM-Familie auf verschiedenen Immunzellen (T-Zellen, EC, MC) mit dem Auftreten von Lm-Allergien. Die Aktivierung von TIM-1 auf T-Zellen induziert die Produktion von Th2-Zytokinen [18]. Faktoren, welche die Ausrichtung der Th2-Immunantwort beeinflussen, werden derzeit untersucht.

Die Manifestation der allergischen Symptomatik (Effektorphase)

Die erneute orale Aufnahme von Allergenen in bereits sensibilisierten Individuen führt zur lokalen oder systemischen Manifestation der Lm-Allergie (siehe **Abb. 3**). Bei dem wiederholten Kontakt mit dem Allergen werden Gewebs-Mastzellen (MC) und basophile Granulozyten durch die Kreuzvernetzung der Fc_εRI-gebundenen Allergen-spezifischen IgE-Antikörper aktiviert. Die Aktivierung der MC wird durch Affinität, Konzentration der allergenspezifischen IgE-Antikörper sowie der Anzahl von IgE-Bindungsstellen (Epitope) bestimmt. Die MC-Aktivierung erfolgt innerhalb von Minuten nach dem Allergenkontakt, wobei präformierte Mediatoren (Histamin) freigesetzt werden, die zu der klinischen Symptomatik der Soforttypreaktion führen. Neu synthetisierte Mediatoren (z. B. Leukotriene) führen verzögert (8–24 Stunden) zur Spätphasenreaktion.

Die allergische Soforttypreaktion ist ein komplexer Mechanismus, bei dem die Reaktion zum einen durch das immunologische Netzwerk gesteigert, zum anderen gegenreguliert wird. Während der adaptiven Immunantwort kommt es zur klonalen Expansion von spezifischen T-Gedächtniszellen und IgE-produzierenden B_ε-Gedächtniszellen, was die ra-

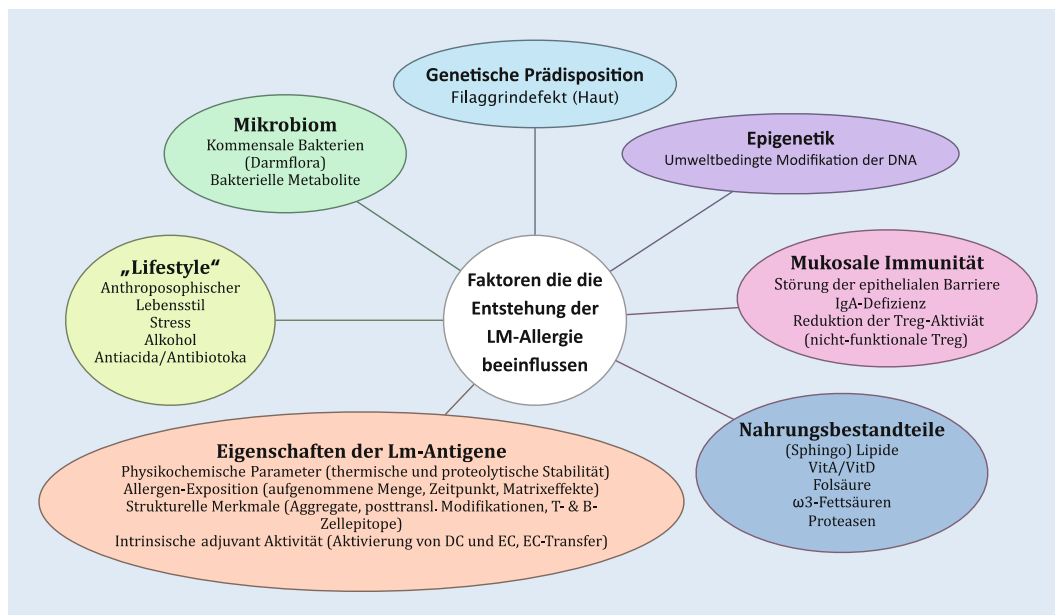


Abb. 4 ◀ Faktoren, die die Entstehung der LM-Allergie beeinflussen

sche Immunantwort bei erneutem Allergenkontakt ermöglicht. Durch die Bindung von IgE an den Fc_εRI wird die Degradation des Rezeptors inhibiert, gleichzeitig die Rezeptordichte durch Neusynthese erhöht und so die MC-Aktivität gesteigert. MC setzen neben IL-4 und IL-5 weitere Mediatoren frei, welche die Th2-Immunantwort steigern, eosinophile Granulozyten rekrutieren, sowie die Reifung und Migration von DC bewirken und somit entzündliche Reaktionen fördern. Freigesetzte MC-Proteasen können im Mausmodell „tight junctions“ zwischen EC spalten und somit die Permeabilität für die Aufnahme der Lm-Allergene erhöhen [19]. Das Th2-Zytokin IL-4 induziert die Expansion der intestinalen MC und die Expression von CD23 auf EC, wodurch die Transzytose gesteigert wird. Allergen-IgE-Komplexe können CD23-abhängig das Chemokin CCL20 aus humanen EC freisetzen, welches die Rekrutierung von DC induziert [20, 21]. CCL20 reguliert die intestinale Homöostase, kann aber auch im Mausmodell die Akkumulation von proallergischen T-Zellen in der intestinalen Mukosa bewirken [22].

Neben IgE wird eine anaphylaktische Funktion von allergenspezifischen IgG und die Aktivierung von Fc_γR (Fc_γRIII/IV) auf verschiedenen Immunzellen (Makrophagen, basophilen und neutrophilen Granulozyten) diskutiert

[14]. Im Weiteren kann Histamin in Abhängigkeit der Expression und Aktivität der Histamin-Rezeptoren H1R-H4R einen inflammatorischen oder protektiven Effekt vermitteln. Die immunregulatorische Funktion von Histamin in der gastrointestinalen Mukosa ist allerdings wenig untersucht [23].

Werden Allergene über die gastrointestinale Mukosa in die Blutbahn aufgenommen, können systemische Reaktionen auftreten, die durch IgE, Histamin und PAF („platelet activating factor“) ausgelöst werden. Lm-Allergien können sich in der Haut, dem respiratorischen Trakt und im kardiovaskulären System manifestieren. Unklar bleibt dabei, ob die Manifestation der Symptome in verschiedenen Organen unterschiedlichen Mechanismen unterliegt, ebenso wie durch Lm-Allergene systemische Reaktionen ohne gleichzeitiges Auftreten lokaler Symptome ausgelöst werden können [2]. Bei Lm-Allergien ist wenig über T-Zell-vermittelte Spätphasenreaktionen (Typ-IV-Reaktionen) bekannt [24].

Intrinsische adjuvante Effekte von Lebensmittelallergenen

Mögliche intrinsische immunmodulierende Eigenschaften von Lm-Allergenen sind wenig untersucht. Einige Beispiele veranschaulichen zwar die stark im-

munogene Aktivität einzelner Allergene, liefern aber kein Paradigma, den Pathomechanismus bei Lm-Allergien zu erklären. So können z. B. die allergenen Weizenproteine α-Amylase/Trypsin-Inhibitoren Tri a 28 und Tri a 30 den TLR4-Signalkomplex auf humanen und murinen Immunzellen aktivieren [25], glykosyliertes Hühnereiallergen Ovalbumin Gal d 2 über den endozytotischen Scavenger-Rezeptor-A (SR-A) auf murinen APC Th2-Immunantworten initiieren [26] oder das glykosylierte Erdnussallergen Ara h 1 mittels des C-Typ-Lektin-Rezeptors DC-SIGN (CD209) [27] oder des Mannose-Rezeptors (CD206) [28] auf humanen DC Th2-ausgerichtete Immunantworten induzieren. Zusätzlich können einige Lm-Allergene wie z. B. Ara h 2 oder allergene pflanzliche Lektine direkt proinflammatorische Zytokinantworten in EC induzieren und proteolytisch aktive Allergene durch Spaltung der „tight junctions“ die intestinale Permeabilität erhöhen oder die Freisetzung von ILC2-stimulierenden Gefahrsignalen (IL-25 und IL-33) aus EC stimulieren.

Die Pathogenese von Lebensmittelallergien beeinflussende Faktoren

Die Pathogenese von Lm-Allergien in prädisponierten Individuen ist multikausal

sal und unterliegt der Wechselwirkung von vielfältigen exogenen (umweltbedingten) und genetischen Faktoren mit dem Immunsystem (■ Abb. 4).

Gene mit Bedeutung für eine genetische Prädisposition sind bislang nicht klar definiert. Vermutlich sind hier insbesondere Gene für die Antigenpräsentation und Einleitung von Th2-Immunitäten relevant. Da Individuen mit gleicher genetischer Prädisposition unterschiedlich häufig Lm-Allergien entwickeln, sind genetische Merkmale allein nicht ausreichend, um die Krankheitsursache zu verstehen. Zudem lässt der rapide Anstieg der Inzidenz von Lm-Allergien vermuten, dass zusätzlich Umweltfaktoren eine entscheidende Rolle spielen [2]. Umweltfaktoren, die das mukosale Immunsystem beeinflussen, basieren im Wesentlichen auf der Ernährung, dem Lebensstil und der Wechselwirkung mit dem intestinalen Mikrobiom [2, 29–33].

Der veränderte Lebensstil (Stressfaktoren, Adipositas, der Gebrauch von Alkohol und Antiazida, verbesserte Hygiene, vermehrter Einsatz von Antibiotika) begünstigt die Allergieentwicklung in industrialisierten Ländern. Die „Hygiene-Hypothese“ (auch „gut microbial deprivation hypothesis“) erklärt die Zunahme von Lm-Allergien durch die verminderte Exposition mit mikrobiellen Erregern in einem kritischen Zeitfenster der frühen Kindheit. Das unreife Immunsystem wird dabei nicht mehr effektiv durch bakterielle und virale Infektionen stimuliert/trainiert, wodurch es zu einer Verschiebung der Immunantwort Richtung Th2-Antworten kommt. Neben der Konfrontation des Immunsystems mit Pathogenen spielt das natürlich vorkommende Mikrobiom des gastrointestinalen Trakts eine bedeutende Rolle für die Homöostase und Pathogenese in der frühen Kindheit, in der sich die Physiologie, Organfunktion und die Entwicklung des Immunsystems gegenüber Erwachsenen unterscheiden [34]. Durch die Entwicklung einer Toleranz gegen Bakterienproteine der kommensalen Darmflora wird auch eine Toleranz gegen homologe Lm-Proteine entwickelt, was die fehlende Homologie von Lm-Allergenen zu bakteriellen Proteinen erklärt

[35]. Möglicherweise sind jedoch die Mechanismen, die zur Suppression der Immunantwort gegen kommensale Bakterien und zur oralen Toleranz gegen Lm-Allergene führen, unterschiedlich [2]. Neben dem gastrointestinalen Mikrobiom sind bakterielle Metabolite für die intestinale Homöostase und Toleranz wichtig [32]. Ein Ungleichgewicht in der Zusammensetzung der kommensalen Bakterienflora, etwa durch umweltbedingte Faktoren und den Gebrauch von Antibiotika, kann ursächlich zur verstärkten Sensibilisierung gegen Lm-Antigene beitragen [36]. Man vermutet hier, dass bestimmte Bakterienspezies Toleranz induzieren, während andere die allergische Sensibilisierung begünstigen [16].

In jüngster Zeit wird zunehmend der Einfluss epigenetischer Faktoren, d. h. die Wechselwirkung zwischen Umweltfaktoren (z. B. Ernährungsbestandteilen, mikrobiellen Faktoren, Luftverschmutzung, Lebensstil) und dem Genom (etwa die Methylierung der DNA oder die Modifikation der Chromatinstruktur) bei der Entwicklung von Allergien diskutiert [37]. Epigenetische Modifikationen können möglicherweise die genetische Prädisposition und die Allergie-begünstigende Genexpression beeinflussen [38].

Fazit

Unser Verständnis über den Pathomechanismus von Lm-Allergien hat sich in den letzten Jahren stark verbessert: Mit der Entdeckung der ILC2 konnten die molekularen Mechanismen, die zu einer IgE-Produktion und damit zu einer allergischen Sensibilisierung führen, sehr viel besser verstanden werden. Darüber hinaus erlaubt uns unser Verständnis der Etablierung und Aufrechterhaltung der intestinalen Toleranz, die für eine Allergieentstehung notwendigen Ereignisse besser einordnen zu können. Zusätzlich beginnen wir, die komplexen Wechselwirkungen mit Faktoren, die eine Entstehung von Lm-Allergien beeinflussen (intestinales Mikrobiom, Ernährung, Epigenetik), besser zu verstehen. Trotz dieser Fortschritte bleiben viele Fragen zu klären, wie z. B. welche Faktoren die Allergenität von Lm-Proteinen definieren.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Schülke

Molekulare Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Deutschland
Stefan.Schuelke@pei.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Schülke und S. Scheurer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Lack G (2008) Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 121:1331–1336
2. Berin MC, Sampson HA (2013) Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol* 23:R389–R400
3. Murphy KM, Travers P, Walport M (2007) *Janeway's Immunobiology*. Taylor & Francis Ltd, Abingdon
4. Allam J-P, Novak N (2013) Mukosale Homöostase und orale Toleranz. *Allergo J* 22(5):317–323
5. Reitsma M, Westerhout J, Wichers HJ, Wortelboer HM, Verhoeckx KCM (2014) Protein transport across the small intestine in food allergy. *Mol Nutr Food Res* 58:194–205
6. Ohshima Y (2013) Mucosal immunity and the onset of allergic disease. *Allergol Int* 62:279–289
7. Hammerschmidt SI, Ahrendt M, Bode U, Wahl B, Kremmer E, Förster R et al (2008) Stromal mesenteric lymph node cells are essential for the generation of gut-homing T cells in vivo. *J Exp Med* 205:2483–2490
8. Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N et al (2009) Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol* 133:78–85
9. Järvinen KM, Laine ST, Järvenpää AL, Suomalainen HK (2000) Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? *Pediatr Res* 48:457–462
10. Palomares O (2013) The role of regulatory T cells in IgE-mediated food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 23:371–382 (quiz 2 preceding 382)
11. Lorenz A-R, Scheurer S, Vieths S (2015) Food allergens: molecular and immunological aspects, allergen databases and cross-reactivity. *Chem Immunol Allergy* 101:18–29
12. Bublin M, Eiwegger T, Breiteneder H (2014) Do lipids influence the allergic sensitization process? *J Allergy Clin Immunol* 134:521–529
13. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke J-D, Serino M et al (2014) Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 14:189
14. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ (2014) The immunology of food allergy. *J Immunol* 192:2529–2534
15. Kim BS, Wojno EDT, Artis D (2013) Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 25:738–744
16. Kivit S de, Tobin MC, Forsyth CB, Keshavarzian A, Landay AL (2014) Regulation of intestinal immune

- responses through TLR activation: implications for pro- and prebiotics. *Front Immunol* 5:60
17. Kumar S, Verma AK, Das M, Dwivedi (2013) A molecular insight of CTLA-4 in food allergy. *Immunol Lett* 149:101–109
 18. Li Z, Ju Z, Frieri M (2013) The T-cell immunoglobulin and mucin domain [Tim] gene family in asthma, allergy, and autoimmunity. *Allergy Asthma Proc* 34:e21–e26
 19. Burton OT, Oettgen HC (2011) Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune homeostasis and allergic diseases. *Immunol Rev* 242:128–143
 20. Acharya M, Borland G, Edkins AL, Maclellan LM, Matheson J, Ozanne BW et al (2010) CD23/FcεRII: molecular multi-tasking. *Clin Exp Immunol* 162:12–23
 21. Li H, Chehade M, Liu W, Xiong H, Mayer L, Berin MC (2007) Allergen-IgE complexes trigger CD23-dependent CCL20 release from human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 133:1905–1915
 22. Blázquez AB, Knight AK, Getachew H, Bromberg JS, Lira SA, Mayer L et al (2010) A functional role for CCR6 on proallergic T cells in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 138(275–84):e1–e4
 23. Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L (2014) Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy* 69:273–281
 24. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S (2015) Food allergies: the basics. *Gastroenterology* 148:1120–1124
 25. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisani D, Wieser H, Leffler DA et al (2012) Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 209:2395–2408
 26. Heilmann M, Wellner A, Gadermaier G, Ilchmann A, Briza P, Krause M et al (2014) Ovalbumin modified with pyrraline, a Maillard reaction product, shows enhanced T-cell immunogenicity. *J Biol Chem* 289:7919–7928
 27. Bardina L, Sampson HA, Lencer DA, Shreffler WG (2005) IgE and IgG4 epitope mapping by microarray immunoassay reveals the diversity of immune response to the peanut allergen, Ara h 2. *J Allergy Clin Immunol* 116:893–899
 28. Royer P-J, Emara M, Yang C, Al-Ghoulh A, Tighe P, Jones N et al (2010) The mannose receptor mediates the uptake of diverse native allergens by dendritic cells and determines allergen-induced T cell polarization through modulation of IDO activity. *J Immunol* 185:1522–1531
 29. Ilchmann A, Burgdorf S, Scheurer S, Waibler Z, Nagai R, Wellner A et al (2010) Glycation of a food allergen by the Maillard reaction enhances its T-cell immunogenicity: role of macrophage scavenger receptor class A type I and II. *J Allergy Clin Immunol* 125:175–183.e11
 30. Lehmann S, Hiller J, Bergenhenegouwen J van et al (2015) In vitro evidence for immune-modulatory properties of non-digestible oligosaccharides: direct effect on human monocyte derived dendritic cells. *PLoS ONE* 10:e0132304
 31. Mirotti L, Florsheim E, Rundqvist L et al (2013) Lipids are required for the development of Brazil nut allergy: the role of mouse and human iNKT cells. *Allergy* 68:74–83
 32. Julia V, Macia L, Dombrowicz D (2015) The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 15:308–322
 33. Ruiter B, Shreffler WG (2012) Innate immunostimulatory properties of allergens and their relevance to food allergy. *Semin Immunopathol* 34:617–632
 34. Sampson HA, Sicherer SH (2000) Peanut and tree nut allergy. *Curr Opin Pediatr* 12:567–573
 35. Emanuelsson C, Spangfort MD (2007) Allergens as eukaryotic proteins lacking bacterial homologues. *Mol Immunol* 44:3256–3260
 36. Feehley T, Nagler CR (2014) Cellular and molecular pathways through which commensal bacteria modulate sensitization to dietary antigens. *Curr Opin Immunol* 31:79–86
 37. Harb H, Renz H (2015) Update on epigenetics in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 135:15–24
 38. Quake C, Nadeau KC (2015) The role of epigenetic mediation and the future of food allergy research. *Semin Cell Dev Biol* 43:125–130