

Bakteriefloraen i tarmen afbalancerer immunsystemet

Den rigtige bakterieflora i tarmen kan modvirke allergi og inflammatoriske sygdomme, men vores livsstil har i stigende grad ført til ubalance i kampen mellem »de gode« og »de onde« bakterier

Af Lisbeth N. Fink, Louise H. Zeuthen og Hanne Frøkiær, Nutritional Immunology Group, Centre for Biological Sequence Analysis, BioCentrum-DTU, DTU

I Danmark og resten af Vesten stiger forekomsten af allergi og autoimmune sygdomme med skræmmende hastighed. Forskere er i dag enige om, at vores livsstil spiller en afgørende rolle i denne udvikling og måske endda betyder mere end vores gener. En sandsynlig forklaring på denne triste udvikling er vores høje hygiejnestandard, vores relativt store forbrug af antibiotika samt en ernæring med lavt indtag af de omega-3 umættede fedtsyrer og lavt fiberindhold. Dette har også medført en ændring af vores tarmflora, som kan have uheldige konsekvenser for immunforsvaret.

Der er for tiden meget fokus på tarmfloraen og på måder at påvirke den på. Tarmfloraen består af flere end 10^{14} bakterier, og det betyder, at der er flere bakterier i tarmen, end der er celler i vores egen krop. Denne sameksistens er til fordel for både bakterier og vært, og det er da også blevet undersøgt i mere end 100 år, hvordan tarmfloraen påvirker sundhed og velvære. Helt ny forskning viser f.eks., at overvægtige dyr og mennesker har en anderledes tarmflora end normalvægtige [1].

Flere og flere studier viser, at kosten i høj grad ændrer sammensætningen af tarmfloraen, og en af de gode effekter af et højt fiberindtag er, at det fremmer tilstedeværelsen af de »gode« bakterier. Et andet eksempel, på at kosten påvirker tarmfloraens

sammensætning, er spædbørn, hvor det er vist, at modermælk frem for modermælksersättning fremmer disse »gode« bakterier. Indtag af »gode« bakterier har også vist sig at kunne forebygge allergi hos spædbørn og at kunne øge aktiviteten af »Natural killer«-celler (NK-celler, se faktaboks) hos ældre mennesker [2,3]. I nogle former for inflammatoriske tarmsygdomme har man set en gavnlig effekt af at give patienter kosttilskud eller mad med »gode« tarmbakterier [4,5].

Mekanismerne bag tarmbakteriernes påvirkning af immunforsvaret

Tarmfloraen består af mere end 400 forskellige arter, og det er netop floraens sammensætning og diversitet, som påvirker immunforsvaret. En gunstig flora indeholder mange bifidobakterier og laktobaciller, som, ud over at kunne forhindre eventuelle patogene bakterier i at kolonisere tarmen, også hjælper med at holde tarmens immunforsvar i balance. Vi har i tidligere studier beskrevet stammer af bifidobakterier og laktobaciller samt en tarmafledt *E. coli* stammes påvirkning af immunsystemet [6,7]. Til disse studier anvender vi forskellige modelsystemer baseret på dendritiske celler (se faktaboks), som genkender bakterierne vha. såkaldte mønstergenkendelses-receptorer (pattern

recognition receptors, PRR). Bifidobakterier påvirker de dendritiske celler, så de producerer meget IL-10. IL-10 er et cytokin (immunrelateret signaleringsprotein), der hjælper med at opretholde tolerance i tarmens immunsystem og dermed er gavnligt ift. både allergiske og inflammatoriske tarmsygdomme. Forskellige stammer af *E. coli* giver ligeledes anledning til høj produktion af IL-10, men disse bakterier inducerer samtidig kraftig modning af de dendritiske celler, hvilket resulterer i et kraftigt T-cellerespons (som kan være gavnligt eller skadeligt afhængigt af omstændighederne). Endelig fordeler laktobaciller sig i to grupper: én gruppe som inducerer meget IL-10 i de dendritiske celler,

Faktaboks

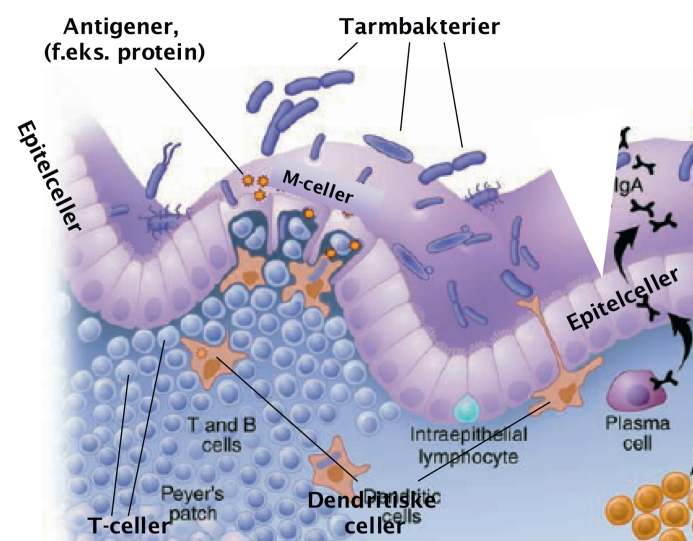
Celler i immunsystemet og i tarmen		
Celletype		Funktion
Immunceller	Dendritiske celler	Optager og behandler antigen (proteiner, bakterier, virus etc.). Herefter 'modner' cellen ved at opregulere molekyler som kan binde til T-celler og de udstiller fragmenter af antigen på MHC-molekyler på overfladen (heraf navnet 'antigen-præsenterende celler'). De dendritiske celler med antigen på overfladen bliver genkendt af T-celler, som er specifikke for det pågældende antigen og det sætter gang i et immunrespons
	T-celler	Cytotoksiske T-celler dræber celler inficeret med bakterier eller virus. Der findes mindst to typer; Th1- og Th2-celler. Th1-celler fremmer de cytotoksiske T-celler og NK-celler, mens Th2-celler fremmer B-celler og antistofproduktion.
	Cytotoksiske Hjælper	
	Regulatoriske	Regulatoriske T-celler (Treg) dæmper aktiviteten af både cytotoksiske og hjælper T-celler, og hjælper med at opretholde tolerancetilstanden som gør at immunsystemet ikke reagerer på f.eks. fødevarer. De kan også være med til at afslutte et immunrespons, som ellers ville give en kronisk betændelsestilstand
	Natural killer celler	Genkender og dræber kræftceller samt celler, der er inficeret af virus
Tarmceller	B-celler	Producerer antistoffer, bl.a. i tarmen, hvor der produceres store mængder IgA antistof
	Epitelceller	Tarmslimhinden er et lag af epitelceller som er én celle tykt. Epitelcellernes primære rolle er at optage næringsstoffer fra tarmen, men de samarbejder også med immunsystemet i genkendelsen af både harmløse og skadelige bakterier
	M-celler	Specialiserede epitelceller som kan optage antigen og fragte det igennem epitelcellelaget

ligesom bifidobakterierne, og én anden gruppe som de dendritiske celler reagerer på ved at modne meget og producere IL-12. IL-12 er et cytokin, der fremmer et immunrespons rettet mod intracellulære bakterier og vira (Th1-respons, se faktaboks), som for det meste er gavnlige, da specifikke genkendelsesmønstre gør, at kun de inficerede celler bliver slået ihjel af immunsystemet. Et sådant immunrespons kan dog også komme ud af kontrol, f.eks. i nogle autoimmune sygdomme.

Vi arbejder i øjeblikket på at identificere, hvilke komponenter i bakterierne som er immunstimulerende, og hvilke der er ansvarlige for de immunregulerende effekter. I denne sammenhæng prøver vi også at identificere de involverede receptorer i de dendritiske celler. Hvis vi kan forstå mekanismen bag de gunstige effekter af mælkesyrebakterier, har vi et bedre grundlag for at udvælge stammer til behandling af eksempelvis inflammatoriske tarmsygdomme.

Tarmens immunsystem

I tarmen, som er stedet hvor både mælkesyrebakterier og Gram-negative bakterier såsom *E. coli* kommer i kontakt med kroppen, findes der også dendritiske celler. Disse dendritiske celler er kun i direkte kontakt med tarmbakterierne under meget kontrollerede forhold. Laget af epitelceller danner en intakt barriere mellem tarminholdet og resten af kroppen (figur 1). Denne barriere kan brydes, når en dendritisk celle stikker en »arm« ud i tarmen og detekterer nogle af de bakterier, der er til stede. Barrieren brydes også på en kontrolleret måde af såkaldte M-celler, som aktivt kan transportere både opløste stoffer og bakterier fra tarmen, igennem epitellaget, og ind til de dendritiske celler, der findes lige på den anden side [8]. Samtidig ved man, at netop kroppens kontakt med tarmbakterierne er yderst vigtig for selve udviklingen af immunsystemet, som skal beskytte kroppen mod infektioner. Der er derfor ingen tvivl om, at de dendritiske celler møder og reagerer på tarmbakterierne.



Figur 1. Tarmslimhinden består af epitelceller, der adskiller tarmfloraen (øverst) fra immunsystemets celler (nederst). M-celler transporterer antigener over tarmslimhinden, så de kommer i kontakt med dendritiske celler og T-celler. De dendritiske celler kan også stikke en arm ud gennem epitelcellelaget og registrere, hvilke bakterier der er til stede. [9].

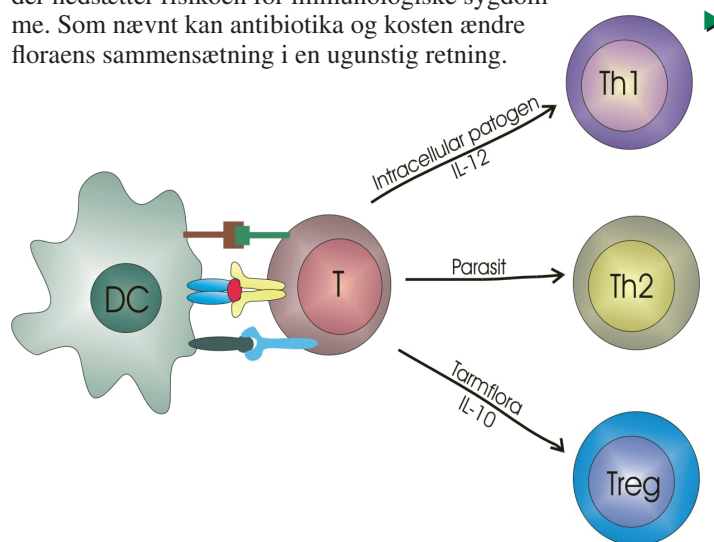
Immunsystemets vigtige samarbejdspartnere: Epitelcellerne

Det er vigtigt at undersøge, om de dendritiske celler fra model-systemerne ovenfor ligner de dendritiske celler i tarmen, og i den forbindelse spiller epitelcellerne ikke bare en inaktiv rolle som barriere mellem tarmbakterier og immunceller. Epitelcellerne detekterer også tarmbakterierne vha. PRR og producerer cytokiner og andre faktorer afhængigt af, hvilke bakterier der

er til stede. Disse faktorer påvirker de dendritiske celler lige under epitellaget til at reagere mere afdæmpet på de tarmbakterier, de møder. Det samme gør sig gældende for fragmenter af fødevarer, der også kan virke som antigen. Hvis de dendritiske celler møder disse antigener, mens de er under indflydelse af faktorer fra epitelcellerne, så sætter de sandsynligvis ikke gang i et kraftigt T-cellerespons. Denne tolerancetilstand sikrer, at immunsystemet ikke reagerer mod ufarlige antigener (f.eks. tarmbakterier og fødevarerkomponenter) og hindrer en konstant kraftig betændelsestilstand i tarmen. Vi har netop vist, at tarmbakterier kan øge epitelcellers produktion af disse regulerende proteiner. Således påvirker tarmfloraen immunceller både direkte og indirekte, igennem epitelcellerne, som sørger for en tolerancetilstand i de underliggende immunceller. Et helt andet beredskab er påkrævet under eksempelvis en *Salmonella*-infektion, hvor »de onde« bakterier invaderer epitelcellerne og starter produktionen af proteiner, som kan alarmere de dendritiske celler og dermed hele immunsystemet.

Når tolerancetilstanden i tarmen bliver brudt

Forskellige faktorer kan ødelægge immunsystemets tolerance over for fødevarerkomponenter, hvilket kan føre til allergi, mens brudt tolerance over for visse tarmbakterier kan lede til inflammatoriske tarmsygdomme. De dendritiske celler starter et immunrespons ved at kommunikere med T-celler. Tarmfloraen kan dirigere dendritiske celler til at uddanne såkaldte naive T-celler til enten hjælper-T-celler (type 1 og 2) eller regulatoriske T-celler (figur 2). Der er en hårfin balance mellem disse T-celler i tarmen, og ændringer i floraens sammensætning kan få balancen til at tippe (figur 3, side 22). Således kan et Th1-drejet immunsystem øge risikoen for autoimmune sygdomme, mens et Th2-domineret miljø øger risikoen for udvikling af allergi. Det er optimalt, at balancen mellem disse to slags hjælper-T-celler opretholdes, hvilket regulatoriske T-celler hjælper til med. Tarmfloraens sammensætning kan altså hjælpe med at opretholde tolerancetilstanden ved at fremme de regulatoriske T-celler, der nedsætter risikoen for immunologiske sygdomme. Som nævnt kan antibiotika og kosten ændre floraens sammensætning i en ugunstig retning.



Figur 2. Dendritiske celler »polariserer« hjælper-T-celler i retning af Th1, Th2 eller Treg. Input fra patogene mikroorganismer, men også fra tarmfloraen påvirker de dendritiske cellers polarisering af T-cellerne. Derfor er dendritiske celler velegnede som model til at studere effekter af tarmbakterier på immunsystemet.

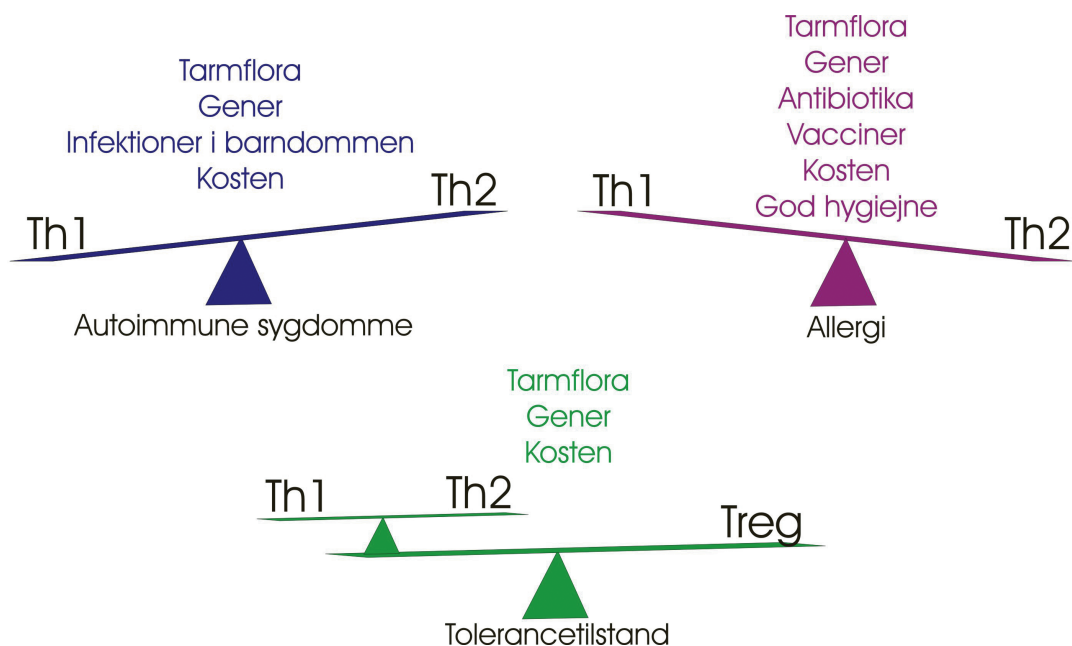
4916 3388

CLAUS DAMM

Udstyr til:

- ★ steril produktion
- ★ bioteknologi
- ★ forskning

www.clausdamm.dk



Figur 3. Balancen mellem hjælper-T-cellerne er vigtig for både bekæmpelse af infektioner og for vedligeholdelse af tolerance-tilstanden i kroppen, når der ikke er infektioner, som skal bekæmpes. De eksterne påvirkninger, der polariserer T-cellerne mod den ene eller den anden type hjælper-T-celler er vist over vipperne. Konsekvensen af at have en overvægt af enten Th1, Th2 eller Treg-celler er vist under vipperne.

Nutrigenomics

Vi undersøger netop nu tarmbakteriernes påvirkning af dendritiske celler vha. »nutrigenomics«-metoder, hvilket dækker over, at vi måler hvilke gener og proteiner de dendritiske celler udtrykker, når de møder forskellige tarmbakterier. Målet er at afdække, hvilke signaler de dendritiske celler sender videre til T-celler og NK-celler. Et projekt i samarbejde med Institut for Human Ernæring, KU, undersøger genudtrykket i immunceller i mennesker, der er disponeret for forskellige inflammatoriske sygdomme, efter indtagelse af mælkesyrebakterier. Det skal give os en idé om, hvorvidt mælkesyrebakterierne i tarmen har en hæmmende effekt på de betændelsestilstande, som spiller en rolle i udviklingen af både allergi, type II diabetes og hjerte-kar-sygdomme. Vi har en formodning om, at sammensætningen af tarmfloraen påvirker immunsystemet mest tidligt og sent i livet, og det skal disse forsøg også være med til at undersøge. Når vi ved præcist, hvilke bakteriestammer der virker forebyggende på hvilke sygdomme, og hvornår de skal være til stede i tarmen, så kan der designes fødevarer og medicinske produkter, som indeholder disse stammer. Og, mindst ligeså vigtigt, der kan udvikles anbefalinger for, hvilke almindelige madvarer, som fremmer den gunstige tarmflora på forskellige tidspunkter i livet.

E-mail-adresser

Louise H. Zeuthen: lh@cbcs.dtu.dk,

Lisbeth N. Fink: ln@cbcs.dtu.dk

Hanne Frøkiær: hf@cbcs.dtu.dk.

Referencer

1. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022-3.
2. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001; 357:1076-9.
3. Takeda K, Suzuki T, Shimada SI, Shida K, Nanno M, Okumura K. Interleukin-12 is involved in the enhancement of human natural killer cell activity by *Lactobacillus casei* Shirota. *Clinical and Experimental Immunology* 2006; 146:109-15.
4. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon ATR. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *The Lancet* 1999; 354:635-9.
5. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A *et al.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119:305-9.
6. Zeuthen LH, Christensen HR, Frøkiær H. Lactic acid bacteria inducing a weak IL-12 and TNF- α response in human dendritic cells inhibit strongly stimulating lactic acid bacteria but act synergistically with Gram negative bacteria. *Clinical and Vaccine Immunology* 2006; 13:365-75.
7. Christensen HR, Frøkiær H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *Journal of Immunology* 2002; 168:171-8.
8. Kelsall BL, Leon F. Involvement of intestinal dendritic cells in oral tolerance, immunity to pathogens, and inflammatory bowel disease. *Immunological Reviews* 2005; 206:132-48.
9. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science* 2005; 307:1920-5.

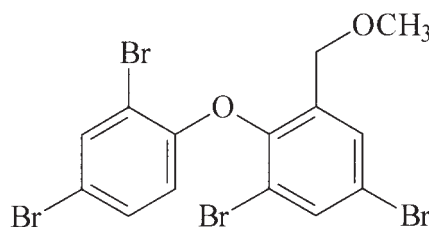
Nyt om...

...PBDE

PBDE er polybromerede diphenylethere. MeO-PBDE er methoxy-PBDE. Figuren viser en MeO-PBDE.

Christopher M. Reddy ved Oceanografisk Institut i Massachusetts har til stor overraskelse for mange påvist MeO-PBDE i hvalspækket fra et nordatlantisk dyr.

Bos



Litteratur: 2005: Halogenated ethers of natural origin. *Chemical & Engineering News* 14. februar: 34.