

## IMMUNBIOLOGIE

## Wie eukaryontische Darmmikrobiota Nahrungskonkurrenz vermeiden und die Immunabwehr fördern

Der Darm von Säugetieren einschließlich des Menschen beherbergt eine bislang unbekannt Vielfalt von Protozoen aus der Gruppe der Parabasalia. Durch unterschiedliche Nahrungspräferenz vermeiden diese Protozoen Konkurrenz untereinander und mit Bakterien. Der Ballaststoffgehalt der Nahrung beeinflusst die Effekte von Gärungsprodukten auf die Immunabwehr.

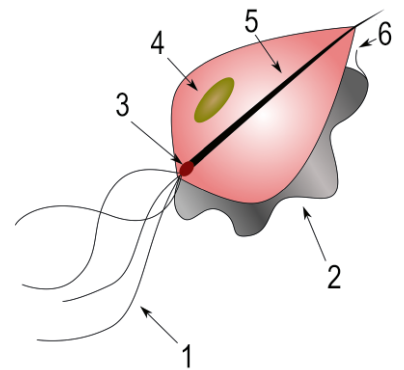
Die mikrobiellen Besiedler unseres Darms – die Darmflora oder Darmmikrobiota – sind bekanntlich nicht nur Kommensalen, d. h. harmlose Nutznießer. Vielmehr stehen einige von ihnen mit dem Wirt in mutualistischer Beziehung, indem sie lebenswichtige Vitamine oder eine Reihe gesundheitsfördernder Gärungsprodukte liefern. Acetat und Butyrat dienen den Zellen der Darmschleimhaut als Energiesubstrate und – zusammen mit anderen kurzkettigen Fettsäuren – beeinflussen sie das Immunsystem. Darüber hinaus unterstützen Darmmikrobiota die körpereigene Infektionsabwehr durch Konkurrenz um Nährstoffe im Darm sowie die Produktion von Antibiotika. Bekannt sind derartige Dienstleistungen bislang überwiegend von Darmbakterien. Welche Rolle andere Besiedler des Darms – Archaeen, Viren, Pilze, Protozoen – spielen, ist dagegen weitgehend unklar. Bei Termiten bzw. Wiederkäuern unterstützen Zellulose abbauende Flagellaten und Ciliaten die Verdauung. Kürzlich wurde bekannt, dass eukaryontische Einzeller auch die Immunabwehr im Darm steuern [1]. Dabei handelt es sich um Vertreter der Parabasalia, eine systematische Gruppe, die vor allem durch Erreger von Genitalinfektionen aus der Gattung *Trichomonas* bekannt ist.

Zellbiologisch fallen die Parabasalia durch ihre charakteristische Morphologie auf: Neben mehreren kurzen Zuggeißeln besitzen sie eine lange Schleppgeißel, die mit einer Membran verbunden ist und deren

wellenförmige (undulierende) Bewegung steuert (Abbildung 1). Eine weitere Besonderheit betrifft den Energiestoffwechsel bzw. den Besitz von Hydrogenosomen. In diesen doppelwandigen Zellorganellen, die sich im Verlauf der Evolution der Parabasalia sekundär aus Mitochondrien gebildet haben, wird Pyruvat zu Acetat, Kohlenstoffdioxid und Wasserstoff abgebaut [2].

Eine Bestandsaufnahme im Darm der Maus [1] zeigte jetzt neben der im Lumen dominierenden *Tritrichomonas musculus* (früher *T. muris*) eine neue Species: *Tritrichomonas casperi*, die sich morphologisch von ersterer vor allem durch ihre geringere Größe unterscheidet und bevorzugt die Oberfläche der Darmschleimhaut besiedelt. Die beiden Spezies sind eng verwandt mit zu 83,4 Prozent identischer Genomsequenz. Ihre unterschiedliche Verteilung im Darm zeigt die Nutzung unterschiedlicher Kohlenhydratquellen an: *T. musculus* verwertet fermentierbare Pflanzenfasern aus dem Ballaststoffanteil der Nahrung, während *T. casperi* bevorzugt die Mucine des vom Darmepithel ausgeschiedenen Schleims verwertet. Passend zur Nahrungspräferenz fällt bei *T. casperi* eine hohe Expression Mucin-abbauender Enzyme auf, darunter Galactosidasen und die UDP-Galactose-4-Epimerase, die Galactose in Glucose als nutzbares Energiesubstrat umwandelt.

Beide *Tritrichomonas*-Arten sind konkurrenzstark. Um im Darm von zuvor Tritrichomonaden-freien Mäusen eine stabile Population aufzu-



**ABB. 1** Schema einer Trichomonaden-Zelle mit Zuggeißeln (1), undulierender Membran (2), Kinetosom (3) Zellkern (4), Achsenstab (5) und Schleppgeißel (6). Die Gattung *Tritrichomonas* besitzt nur drei Zuggeißeln. Schema: Johannes Bedenbender, CC BY-SA 2.0, ergänzt.

bauen, genügen jeweils 1000 Zellen einer Art. Das ist bemerkenswert wenig, um sich gegen die Konkurrenz der residenten Mikrobiota durchzusetzen, d. h. die inhärente Kolonialisierungsresistenz der Mikrobiota zu unterlaufen. Beide Tritrichomonaden können sich nicht nur als Neankömmlinge behaupten, sondern auch bakterielle Konkurrenten verdrängen: Bei Besiedlung mit *T. musculus* nimmt die Zahl der Pflanzenfaserkonsumenten *Bifidobacterium pseudolongum* und *Turricibacter sanguinis* ab, bei Besiedlung mit *T. casperi* die auf Mucine spezialisierte *Akkermansia muciniphila*. Andererseits erwies sich die Spezialisierung von *T. musculus* auf Ballaststoffe als Konkurrenzvermeidung, wie die Behandlung von Mäusen mit Antibiotika zeigte: Wurden die Mucine verwertenden Bacteroidetes und *A. muciniphila* durch Ampicillin ausgeschaltet, konnte sich *T. musculus* auch ohne fermentierbare Pflanzenfasern behaupten, indem sie Mucine verwertete.

### Stimulation von Immunantworten

Die Tritrichomonaden verwerten die Kohlenhydrate durch Succinatgärung (Abbildung 2). Dabei entsteht Succinat letztlich aus Malat durch Fumarase und Fumarat-Reduktase. Dass *T. musculus* das Gärungs-

produkt Succinat ausscheidet, welches die Typ2-Immunantwort (humorale Immunantwort) stimuliert, wurde bereits früher gezeigt. Daraus resultiert eine Vermehrung der Th2-Helferzellen im distalen Dünndarm. Dagegen nimmt bei Besiedelung mit *T. casperi* die Anzahl der GATA3- und CD4-positiven Th2-Helferzellen ab [1]. Diesen gegenläufigen Effekt erklären die Autoren der aktuellen Studie damit, dass *T. casperi* das Gärungsprodukt Succinat nicht aus der Zelle ausscheidet. Im Colon und Caecum stimulieren beide Trichomonaden über einen bislang ungeklärten Mechanismus CD4-positiv Th1-Helferzellen und Th17-Helferzellen, die ihrerseits entzündliche Immunreaktionen fördern. Wenn der Darm ausschließlich mit *T. casperi* besiedelt war, zeigte sich dieser Effekt auch im distalen Dünndarm, während dort bei gleichzeitiger Anwesenheit von *T. musculus* die durch Succinat ausgelöste Typ2-Immunantwort dominierte. Mit dieser Palette von immunstimulierenden Mechanismen können die Trichomonaden den Verlauf von Infektionen oder Entzündungsreaktionen beeinflussen. Dies geschieht unabhängig vom Stoffwechsel bakterieller Mikrobiota, denn die genannten Effekte der Immunstimulation zeigten sich auch bei Besiedlung keimfreier Mäuse mit Trichomonaden.

Die der Immunstimulation zugrunde liegenden Mechanismen sind bislang nur ansatzweise bekannt. Succinat wirkt über den chemosensorischen Rezeptor GPR91 und löst eine Signalkaskade unter Beteiligung des Calciumkanals TRPM5 aus. Die Stimulierung der Typ1-Immunantwort erfordert dagegen ein intaktes Inflammasom mit funktioneller Caspase 1 als Effektor. Die Kenntnis dieser Komponenten ermöglichte es, im Experiment die durch Succinat ausgelösten Effekte selektiv abzuschalten. Bei Mäusen ohne funktionellen TRPM5-Kanal, die nicht auf Succinat reagieren, induzierte *T. musculus* auch im Dünndarm die CD4-positiven Th1-Helferzellen und

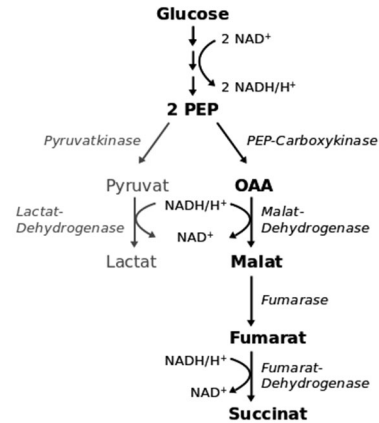
Th17-Helferzellen – d. h. beide Spezies der Trichomonaden haben den gleichen Effekt auf die Typ1-Immunantwort; allerdings wird dieser bei Wildtyp-Mäusen durch den Succinateffekt maskiert.

### Ernährungsbedingte Verarmung der Darmmikrobiota

Auch im menschlichen Darm sind Parabasalia nachweisbar, z. B. *Pentatrichomonas hominis* und *Dientamoeba fragilis*. Eine systematische Untersuchung von Stuhlproben mit für Parabasalia spezifischen genetischen Sonden zeigte jetzt signifikante Unterschiede in Populationen mit unterschiedlichem Lebensstil. Mit bis zu zwölf verschiedenen Spezies – darunter zwei bislang unbekannte – war die Vielfalt der Parabasalia in Jäger-Sammler-Gesellschaften besonders groß. In deren Populationen ließen sich bei mindestens jedem fünften Individuum Parabasalia nachweisen, darunter *T. buttrei* sowie die beiden in Mäusen charakterisierten Trichomonaden. Dagegen wurden nur in vier Prozent der Stuhlproben aus industrialisierten Populationen Parabasalia gefunden und unter diesen dominierte *D. fragilis*. Demnach hat die Industrialisierung zu einer Verarmung der eukaryontischen Darmmikrobiota geführt, wie bereits früher für bakterielle Mikrobiota gezeigt wurde.

Bei Jäger-Sammler-Populationen impliziert die Präsenz von *T. musculus* und *T. casperi* die Möglichkeit immunstimulierender Effekte. Ob Vergleichbares auch bei industrialisierten Populationen zum Tragen kommt, hängt davon ab, welche Vertreter der im Darm angesiedelten Parabasalia Succinat ausscheiden. Aufgrund der engen Verwandtschaft zu den Trichomonaden der Maus erscheint diese Option plausibel, aber nicht zwingend, denn manche Parabasalia betreiben Milchsäuregärung (Abbildung 2). Um diese Frage zu klären, sind weitere Untersuchungen erforderlich.

Im Hinblick auf die beim Menschen festgestellten ernährungsbe-



**ABB. 2 Vereinfachtes Schema des Gärungsstoffwechsels bei Parabasalia unter Berücksichtigung der Umsetzung von Redoxäquivalenten. *T. musculus* und *T. casperi* betreiben Succinatgärung (rechts). Malat-Dehydrogenase und Fumarat-Dehydrogenase regenerieren in der Glycolyse verbrauchte Redoxäquivalente. Bei Milchsäuregärung betreibenden Parabasalia geschieht dies durch die Lactat-Dehydrogenase (links) [3].**

dingten Unterschiede der Besiedelung mit Parabasalia ist ein Experiment mit Mäusen bemerkenswert. Wenn deren Nahrung keine fermentierbaren Pflanzenfasern enthielt und *T. musculus* deshalb Mucine verwertete, unterblieb die Stimulierung der Typ2-Immunantwort. Auf den ersten Blick überrascht dieser Befund, denn auch die Mucine werden durch Succinatgärung abgebaut und die Succinatausscheidung pro Zelle bleibt konstant. Allerdings wird *T. musculus* unter diesen Bedingungen durch konkurrierende Bakterien geschwächt, d. h. die Populationsdichte nimmt ab. Vermutlich reicht bei Mucinverwertung die Zelldichte von *T. musculus* nicht aus, um die für die Immunantwort erforderliche Menge an Succinat zu produzieren. Dieser Befund zeigt einmal mehr die Bedeutung von Ballaststoffen als Nahrungsbestandteil.

### Literatur

- [1] E. R. Gerrick et al. (2024). Cell 187, 62–78.e20.
- [2] I. Čepička et al. (2016). Parabasalia. In: J. Archibald et al. Handbook of the Protozoa. Springer, Cham.
- [3] M. Müller et al. (2012). Microbiol. Mol. Biol. Rev. 76, 444–495.

Annette Hille-Rehfeld, Stuttgart