

## Immunantwort auf eigentlich harmlosen Hefepilz wird bei Morbus Crohn zum Problem

**Kieler Forschende zeigen, dass Immunzellen gegen *Candida albicans* ihren Ursprung vermutlich in der Mundschleimhaut haben und bei chronischer Darmentzündung gefährliche Eigenschaften annehmen - ein neuer Ansatzpunkt für die Therapie.**

Fast jeder Mensch trägt *Candida albicans* in sich. Der Hefepilz besiedelt menschliche Schleimhäute wie beispielsweise im Mund oder im Darm: und das meist still und meist ohne Beschwerden. Das Immunsystem lernt früh, mit ihm umzugehen. Es bildet spezialisierte Abwehrzellen, sogenannte Th17-Zellen, die den Pilz in Schach halten. Was diese Zellen im gesunden Körper genau tun, wo sie entstehen und warum sie bei Morbus Crohn gefährlich werden können, hat ein Forschungsteam des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel nun erstmals systematisch aufgedeckt. Die Studie ist heute in der Fachzeitschrift *Immunity* erschienen.

### **Präzise Abwehr gegen einen alten Bekannten**

Das Immunsystem hält *Candida albicans* mit einer bestimmten Klasse von Abwehrzellen in Schach: den Th17-Zellen. Sie patrouillieren an menschlichen Schleimhäuten und schütten Botenstoffe aus, die den Pilz kontrollieren. Jede dieser Th17-Zellen reagiert dabei auf ein bestimmtes Ziel, ein sogenanntes Antigen.

Der Hefepilz *Candida albicans* besitzt Tausende solcher möglichen Zielstrukturen. Man würde erwarten, dass die Th17 Zellen viele davon erkennen und so eine breite, diversifizierte Immunantwort gegen viele verschiedene Pilzproteine entsteht. Doch das Gegenteil ist der Fall: Die Th17-Antwort richtet sich auf eine überraschend kleine Auswahl von Pilzproteinen und diese stammen vor allem aus extrazellulären Vesikeln. Das sind winzige Partikel, die *Candida* aktiv nach außen abgibt – gewissermaßen seine Botschaften an die Umgebung. Dass genau diese Vesikel die Th17 Antwort so stark beeinflussen, war bisher nicht bekannt. „Wir haben nicht erwartet, dass die Immunantwort gegen *Candida albicans* so fokussiert ist. Dass sich das gesamte *Candida*-spezifische Th17-Repertoire auf eine Handvoll Proteine aus extrazellulären Vesikeln konzentriert, war für uns ein echter Überraschungsbefund“, sagt Gabriela Rios Martini, Erstautorin der Studie. Diese fokussierte Antwort hängt vermutlich mit den Vesikeln selbst zusammen. „Die Schleimhautbarriere wirkt vermutlich als Filter: Im gesunden Zustand können vor allem die Vesikel passieren wodurch wahrscheinlich nur diese Proteine dem Immunsystem zur Verfügung stehen“, sagt Philipp Hofmann, ebenfalls Erstautor der Studie.

### **Die Mundschleimhaut als Ursprungsort?**

Wo genau diese *Candida albicans*-spezifischen Th17-Zellen ihren Ursprung haben, war bisher ungeklärt. Die neuen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mundschleimhaut dabei eine wichtige Rolle spielt. Dort lassen sich besonders viele dieser Th17-Zellen nachweisen. Das macht biologisch Sinn: Die Mundschleimhaut ist ein wichtiger Kontaktpunkt zwischen *Candida* und dem menschlichen Körper. Dort begegnet das Immunsystem dem Pilz vermutlich häufig, was zur Prägung und Aktivierung entsprechender Immunantworten beitragen könnte.

## **Gemeinsame Immunzellen in Mund und Darm**

Um zu verstehen, ob dieselben Th17 Zellen auch anderswo im Körper auftauchen, analysierte das Forschungsteam die T-Zell-Rezeptoren von Zellen aus verschiedenen Geweben. Jeder T-Zell-Rezeptor ist einzigartig: Er funktioniert wie ein molekularer Fingerabdruck, der verrät, welches Antigen eine Zelle erkennt. Taucht derselbe Fingerabdruck in zwei verschiedenen Geweben auf, stammen die Zellen höchstwahrscheinlich aus derselben Immunreaktion.

Das Team konnte genau das nachweisen: Identische Immunzellklone tauchen sowohl in der Mundschleimhaut als auch im Darm auf. Und als wichtigster Treiber dieser Überschneidung erwies sich *Candida albicans*. Mund und Darm sind immunologisch also enger miteinander verbunden als bisher angenommen.

## **Wenn die Kontrolle verloren geht**

Bei gesunden Menschen bleiben die *Candida*-spezifischen Th17-Zellen in einem stabilen, kontrollierten Zustand. Im entzündeten Darm von Morbus-Crohn-Patientinnen und -Patienten verändert sich das. Dort reichern sich diese Zellen an und tragen dabei molekulare Merkmale, die auf eine Prägung in der Mundschleimhaut hinweisen. Sie sind also keine neu entstandenen Zellen, sondern die alt bekannten Immunzellklone in einer neuen Umgebung.

Allerdings verändert diese Umgebung die Immunzellen. Sie behalten zwar ihre ursprüngliche Spezifität und erkennen nach wie vor dieselbe kleine Auswahl von Pilzproteinen. Doch sie nehmen zusätzliche Eigenschaften an, die mit einer potenziell gewebsschädigenden Immunreaktion in Verbindung stehen. Was sich verändert, ist nicht das Ziel der Immunantwort – sondern die Art, wie sie ausgeführt wird.

## **Ein neuer Ansatzpunkt**

Die Ergebnisse eröffnen eine neue Perspektive auf die chronische Entzündung bei Morbus Crohn. Bisherige Therapien dämpfen oft große Teile des Immunsystems. Ein so präziser Befund wie dieser könnte künftig einen gezielteren Ansatz ermöglichen:

„Unsere Daten deuten darauf hin, dass bereits vorhandene, eigentlich homöostatische Th17-Zellen im Krankheitskontext funktionelle Veränderungen durchlaufen, anstatt infolge der Entzündung im Darm neu zu entstehen“ sagt Prof. Petra Bacher, Direktorin des Institutes für Medizinische Immunologie und Seniorautorin der Studie. „Das gibt uns einen konkreten Ausgangspunkt für gezieltere Therapieansätze“.

Auch bereits vorhandene Biologika könnten die veränderten Th17 Zellen gegen *C. albicans* modulieren. Wirkstoffe, die die Wanderung von Immunzellen beeinflussen, wie  $\alpha\beta7$ -Integrin-Antagonisten oder S1P-Modulatoren, könnten verhindern, dass sich die *Candida*-reaktiven Th17-Zellen im Darm anreichern. Anti-IL-23-Therapien wiederum könnten ihre krankheitsfördernden Eigenschaften abschwächen. Wie sich diese Biologika-Therapien konkret auf diese Immunzellpopulation auswirken, soll in weiteren Studien untersucht werden.

„Die Arbeit ist ein hervorragendes Beispiel für die Übertragung von Forschungsergebnissen in die Klinik, insbesondere im Hinblick auf die Rolle von *Candida*. Diese Ergebnisse dokumentieren auch die besondere Rolle immunologischer Forschung in der Entzündungsmedizin“ sagt Prof. Stefan Schreiber, Sprecher des Exzellenzclusters PMI und Direktor der Klinik für Innere Medizin I, UKSH, Campus Kiel, mit dessen Zusammenarbeit die Studie durchgeführt wurde.

## **Originalpublikation:**

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2026.06.013>