

## Neuer Mechanismus für die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien entdeckt

Der Komplementrezeptor C5aR1 kontrolliert die Bildung von Nahrungsmittel-Allergen-spezifischen IgE Antikörpern. Die IgE Antikörper-vermittelte Aktivierung von FcεR1 verstärkt die Expression des Komplementrezeptors C5aR1 und amplifiziert dadurch die IgE-vermittelte Freisetzung von proinflammatorischen Botenstoffen wie Histamin. Die Aktivierung des Komplementrezeptors C5aR1 kontrolliert Histamin-vermittelte Effektorfunktionen.

### **Geschlechtsspezifische Unterschiede - Möglicher neuer Ansatz für die Therapie**

Wenn das Immunsystem eigentlich harmlose Bestandteile von Nahrungsmitteln erkennt und mit einer Entzündungsreaktion reagiert, spricht man von einer Nahrungsmittelallergie. Die geschätzte Prävalenz von Nahrungsmittelallergien liegt bei ca. 20 Prozent. Häufig wendet sich das Immunsystem gegen Bestandteile von Nüssen, insbesondere Erdnüssen, Getreide, Eiern, Fischen oder Krebstieren. Die klinischen Symptome reichen von leichten Hautreaktionen über Durchfälle bis hin zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Der Zeitraum zwischen Nahrungsmittelaufnahme und der Entwicklung von klinischen Symptomen ist variabel und reicht von Sekunden bis zu wenigen Stunden.

Bei der Immunreaktion gegen die Nahrungsmittelbestandteile, sprich Nahrungsmittelallergenen, spielt die Entwicklung von Nahrungsmittel-spezifischen Antikörpern vom IgE-Typ (Immunglobulin E) eine wesentliche Rolle. Diese IgE-Antikörper entstehen, wenn das angeborene Immunsystem Nahrungsmittelbestandteile erkennt und über komplexe zelluläre Mechanismen das erworbene Immunsystem aktiviert. B-Zellen werden auf den Plan gerufen, die die Nahrungsmittelbestandteile spezifisch erkennen und in der Folge große Mengen Nahrungsmittelallergen-spezifischer IgE-Antikörper produzieren und systemisch freisetzen. Diese IgE-Antikörper binden an spezifische IgE-Fc-Rezeptoren (FcεR1) auf Mastzellen und basophilen Granulozyten z.B. im Darm. Wenn die so gebundenen IgE-Antikörper nun das Nahrungsmittelallergen erkennen und binden, werden die Mastzellen und basophilen Granulozyten über FcεR1 aktiviert und schütten präformierte Botenstoffe wie z.B. Histamin aus. Dadurch wird u.a. die Schleimhaut im Darm durchlässig und es kommt zu Durchfällen. In den Blutgefäßen kann es z.B. zu einem Druckabfall kommen.

Einem internationalen Team von Wissenschaftlern aus Lübeck und Cincinnati unter Federführung des Instituts für Systemische Entzündungsforschung (Direktor: Prof. Dr. Jörg Köhl) ist es gelungen einen neuen Mechanismus zu entschlüsseln, der zum einen die Bildung von Nahrungsmittel-Allergen-spezifischen IgE-Antikörpern reguliert und zum anderen die verstärkte Aktivierung der Mastzellen über FcεR1 und die Kontrolle der Histamin-vermittelten Effekte kontrolliert. Dazu haben die Forscher ein tierexperimentelles Modell der Nahrungsmittelallergie verwendet, bei dem Mäusen wiederholt Ovalbumin (OVA), ein Glykoprotein aus dem Eiklar von Vogeleiern, oral verabreicht wurde. Bei 80 – 90 Prozent der Wildtypmäuse beobachteten die Wissenschaftler nach wiederholter oraler OVA-Gabe die Entwicklung von Durchfällen und die Ausbildung eines hypovolämischen Schocks mit Temperaturabfall und Hämatokriterhöhung. Erstaunlicherweise entwickeln männliche Mäuse mit einem spezifischen Defekt im Komplementsystem in nur in 9 Prozent der Fälle Durchfälle und Symptome eines hypovolämischen Schocks. Bei den weiblichen Mäusen waren es max. 50 Prozent. Diese verminderten Symptome waren mit einer verminderten Produktion von

Nahrungsmittel-Allergen-spezifischen IgE-Antikörpern bei männlichen Tieren mit Komplementdefekt assoziiert. Zudem war die Mastzelldegranulation in den Komplement-defekten Tieren im Vergleich zu den Wildtyp-Tieren signifikant vermindert. Darüber hinaus konnten die Wissenschaftler in diesem Modell zeigen, dass das Komplementsystem Histamin-vermittelte Effektorfunktionen wie die Erhöhung der Vasopermeabilität am Gefäßendothel kontrolliert.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Wissenschaftler, dass das Komplementsystem die Ausbildung einer Nahrungsmittelallergie im Experimentalmodell auf mehreren Ebenen reguliert. Interessanterweise finden sich beim Menschen, wie im Tiermodell, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entwicklung der Nahrungsmittelallergie. Im nächsten Schritt wollen die Wissenschaftler nun prüfen, ob die Aktivierung des Komplementsystems auch beim Menschen die Entwicklung von Nahrungsmittelallergien reguliert. „Vorausgesetzt, dass dies der Fall, könnte die spezifische Inhibition des Komplementsystems einen vielversprechenden neuen Ansatz zur Therapie von Nahrungsmittelallergien darstellen“, so Prof. Köhl, der Leiter der Studie.

**Originalpublikation:**

Kordowski A, Reinicke AT, Wu D, Orinska Z, Hagemann P, Huber-Lang M, Lee JB, Wang YH, Hogan SP, Köhl J (2018). C5a receptor 1-/- mice are protected from the development of IgE-mediated experimental food allergy. Allergy Oct 19. doi: 10.1111/all.13637. [Epub ahead of print]