



Serie „Das kleine 1x1 der Immunologie – Teil 14

Aufbau der Mundschleimhaut

JEAN-PIERRE ALLAM, NATALIJA NOVAK

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn

Einführung: Die Mundschleimhaut (MSH) stellt die Eingangspforte zum Gastrointestinaltrakt (GIT) dar. Trotz hoher bakterieller Besiedlung im Mund, bestehend aus etwa 500 apathogenen sowie pathogenen Keimen, und häufigem Kontakt zu geschätzten 100 kg Proteinen pro Jahr aus der Nahrung sind hier akute Entzündungen bzw. allergische Reaktionen äußerst selten zu beobachten. Dies deutet auf eine anti-inflammatorische und pro-tolerogene Immunlage ähnlich der Toleranz im GIT hin. Dennoch unterscheidet sich die MSH von den Schleimhäuten des GIT.

Mikroanatomie der Mundschleimhaut: Anders als die meisten Schleimhäute des GIT besteht die MSH aus einem nicht-verhorhnenden Plattenepithel und ähnelt somit in ihrem Aufbau eher der Epidermis. Innerhalb der Mundhöhle wird die „lining“-Mukosa von der „masticatory“- und „lingual“-Mukosa unterschieden. Die „masticatory“ mit dünner Epithelschicht, kurzen Reteleisten und dichtem Korium findet sich in den Mundschleimhautregionen, die hohen Scherkräften ausgesetzt sind, wie dem Gaumen und dem Zahnfleisch. Obwohl die „lingual“-Mukosa weitgehend einer „masticatory“-Mukosa entspricht, wird sie durch ihre zahlreichen Papillen gesondert betrachtet. Daneben bedeckt die „lining“-Mukosa mit dickerem Epithel, längeren Reteleisten und lockerem Korium alle anderen Regionen wie der Wangen- oder Sublingualschleimhaut. Anders als bei der Epidermis besteht in der MSH eine hohe Permeabilität für Proteine z. B. aus der Nahrung, aber auch für bakterielle Substanzen aus der Standortflora. Es ist deshalb davon auszugehen, dass ein enger Kontakt zu Zellen des Immunsystems entsteht.

Immunologie der Mundschleimhaut: Die MSH ist Bestandteil der mukosalen Immunität, die ein immunologisches Netzwerk beschreibt, in dem die Toleranzinduktion für die Aufrechterhaltung der Homöostase eine entscheidende Rolle spielt. Dabei ist die Induktion sogenannter regulatorischer T-Zellen entscheidend, die entweder über Zell-Zell-Kontakte oder über Zytokine, wie Transforming Growth Factor (TGF) β und/oder Interleukin-10 (IL) eine antigenspezifische Immunsuppression vermitteln können. Im Vergleich zur Epidermis lassen sich in der MSH gesteigerte Mengen der tolerogenen Zytokine TGF- β und IL-10 nachweisen. Zudem befinden sich in der gesunden MSH T-Zellen, die vornehmlich TGF- β , IL-10 und Interferon (IFN) γ produzieren. Th2-Zytokine, wie IL-4 und IL-5 sind nur in unwesentlichen Mengen vorhanden.

Bei der Induktion der regulatorischen T-Zellen in den regionalen Lymphknoten nehmen Antigen-präsentierende Zellen wie dendritische Zellen (DZ) eine zentrale Rolle ein. Orale DZ

(oDZ) befinden sich im Schleimhautepithel und in den subepithelialen Abschnitten und stehen dort bereits in Kontakt zu T-Zellen. Anders als im GIT finden sich aber keine organisierten Strukturen, wie das „mucosa-associated lymphoid tissue“. Durch die Standortflora sind oDZ bakteriellen Substanzen wie Lipopolysacchariden (LPS) ausgesetzt. Interessanterweise exprimieren DZ der MSH Rezeptoren für LPS, wie CD14 und Toll-like Rezeptor-4 (TLR). Die Aktivierung von TLR-4 auf oDZ in vitro führt zu einer verstärkten Produktion von TGF- β und IL-10 und induziert Th1 und regulatorische T-Zellen. Vergleichbare Ergebnisse wurden für die Aktivierung weiterer TLRs im Mausmodell beschrieben, so dass das Mikromilieu in der MSH die tolerogene Funktion der lokalen oDZ zu verstärken scheint.

Bedeutung für die Allergologie: In der Allergologie stellt die sublinguale Immuntherapie mittlerweile eine validierte Alternative zur subkutanen Immuntherapie dar. Bei beiden Therapieformen wird neben einer Verstärkung der Th2-Immunantworten entgegenwirkender Th1-Immunantworten eine Toleranzinduktion postuliert. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass in der MSH lokalisierte oDZ resorbiertes Ovalbumin aufnehmen können und anschließend regulatorische T-Zellen und Th1-Immunantworten induzieren. Ähnliches konnte in einem Ex-vivo-Modell mit humaner MSH gezeigt werden. Hier führte die Resorption des Gräserpollenallergens Phleum pratense 5 (Phl p5) zu einer dosis- und zeitabhängigen Bindung an lokale oDZ, wodurch deren TGF- β - und IL-10-Produktion gesteigert wurde. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass Phl-p5-aktivierte oDZ in der Lage sind, TGF- β - und IL-10-produzierende T-Zellen zu induzieren.

Zusammenfassung: Die MSH enthält ein pro-tolerogenes Mikromilieu, das maßgeblich bei der Aufrechterhaltung der lokalen Homöostase beteiligt ist und ideale Voraussetzungen für die sublinguale Immuntherapie bietet.

PD Dr. Jean-Pierre Allam

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn
E-Mail: Jean-Pierre.Allam@ukb.uni-bonn.de

Weiterführende Literatur

1. Novak N, Haberstick J, Bieber T, Allam JP. The immune privilege of the oral mucosa. Trends Mol Med 2008; 14: 191–8
2. Allam JP, Novak N. Local immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11: 571–8