



# Wie Imker/-innen dazu beitragen, unser Immunsystem und Allergien besser zu verstehen

Allergien entstehen durch Fehler unseres Immunsystems, die zu Entzündungsreaktionen gegen nicht-infektiöse Substanzen führen. Diese Substanzen werden Allergene genannt und Bienengift enthält verschiedene Allergene. Die meisten Imker/-innen erhalten regelmässig Bienenstiche, entwickeln aber keine allergischen Reaktionen. Deshalb bietet die Untersuchung der Immunzellen von Imkerinnen und Imkern wertvolle Einblicke darin, wie unser Immunsystem Allergene toleriert. Dies wiederum kann zur Entdeckung von Behandlungs- und Vorbeugemethoden gegen Allergien führen.

WILLEM VAN DE VEEN, PHD, DAVID MIRER, MSC (ZFH), SCHWEIZERISCHES INSTITUT FÜR ALLERGIE UND ASTHMAFORSCHUNG (SIAF), UNIVERSITÄT ZÜRICH, DAVOS

Unser Immunsystem schützt uns jeden Tag gegen viele verschiedene Krankheitserreger wie Bakterien oder Viren. Ein fein abgestimmtes Zusammenspiel zwischen unterschiedlichen Typen von Immunzellen ist nötig, um solche Schutzreaktionen zu bewerkstelligen.

Die gleichen Typen von Zellen, welche uns gegen Infektionen schützen, nehmen auch eine Schlüsselrolle in allergischen Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis (Schnupfen),

Asthma (Atemwegsentzündung) und allergischen Ekzemen (Hautentzündung) ein.

## Unser Immunsystem hat ein gutes Gedächtnis

Zwei Typen von weissen Blutzellen sind besonders wichtig zum Aufbau einer langfristigen Immunantwort und dem langfristigen Schutz gegen Infektionen: T-Zellen und B-Zellen. Diese beiden Zelltypen bilden die Basis des sogenannten immunologischen

Gedächtnisses. T-Zellen und B-Zellen werden in unserem Knochenmark produziert, wobei jede einzelne Zelle einen einzigartigen Rezeptor auf ihrer Oberfläche präsentiert. Eine T- oder B-Zelle wird aktiviert, sobald sie mit einer Substanz (wie beispielsweise einem Protein) in Kontakt kommt, welche genau auf diesen einzigartigen Rezeptor passt. Da es dermassen viele verschiedene Rezeptoren gibt, haben wir für nahezu jede Substanz, mit welcher wir in Kontakt kommen,

Forschungsgruppe am SIAF (von links nach rechts): Mübeccel Akdis, David Mirer, Anna Globinska, Oliver Wirz, Kirstin Jansen, Tadech Boonpyiathad, Pattraporn Satitsuksanoa, Willem van de Veen und Mirelle Kleuskens.



FOTO UND DIAGRAMME: SIAF



spezifische T- und B-Zellen. Eine solche Übereinstimmung ist selbstverständlich immer dann erwünscht, wenn diese Substanz Teil eines Krankheitserregers ist. Die T- und B-Zellen können einen solchen Keim dank ihren Rezeptoren erkennen und werden dann aktiviert. Dabei beginnen sie sowohl sich zu teilen und damit ihre Anzahl zu erhöhen, als auch Entzündungsfaktoren und Antikörper zu produzieren, welche dazu dienen, den Erreger auszumerzen.

Nachdem die Infektion beseitigt wurde, befinden sich mehr und besser ausgestattete T- und B-Zellen im Körper, welche den Keim erkennen und bekämpfen können. Diesen Erkennungseffekt kann für mehrere Jahre anhalten und bildet die Basis der Vorsorgeimpfstrategie gegen Krankheitserreger.

### **Immunsystemzellen unterscheiden zwischen gefährlichen und ungefährlichen Signalen**

Weil die T- und B-Zellrezeptoren so divers sind, erkennen einige davon Proteine, welche nicht Teil eines Krankheitskeims sind, sondern in Nahrungsmitteln, Pollen oder tierischen Hautschuppen vorkommen. Obwohl unser Immunsystem über Mechanismen zur Unterscheidung zwischen gefährlichen und ungefährlichen Substanzen verfügt und somit ungefährliche Substanzen tolerieren müsste, passiert es manchmal, dass die Immunzellen nicht die richtige Entscheidung treffen. So kann es vorkommen, dass eine harmlose Substanz als vermeintlich gefährlich beurteilt und so durch die Entwicklung allergischer Reaktionen zu einem Gesundheitsproblem wird.

### **Allergische Reaktionen sind Fehler unseres Immunsystems**

Eine allergische Reaktion liegt immer dann vor, wenn unser Immunsystem auf nichtinfektiöse oder nichtkrankmachende Substanzen unserer Umwelt reagiert. Eine starke Reaktion gegen bestimmte Nahrungsmittel wie Erdnüsse oder Kuhmilch bietet uns keinen Schutz oder Vorteil, vielmehr schadet sie uns. Gleiches gilt für

## **GLOSSAR**

### **Rezeptor**

Zellrezeptoren, die massenweise und in verschiedenen Formen auf Zelloberflächen zu finden sind, kann man mit kleinen Armen, die ein Puzzlestück präsentieren, vergleichen. Bindet sich ein passendes Gegenstück an einen Rezeptor, löst dies eine rezeptortypspezifische Zellreaktion aus.

### **Antikörper**

Antikörper sind Rezeptorproteine, welche von B-Zellen produziert werden, um spezifisch Fremdkörper im Körper zu detektieren und unschädlich zu machen. Anders als Zellrezeptoren werden Antikörper auch ins Blut abgegeben und können so fast im gesamten Körper patrouillieren. Die verschiedenen Antikörperklassen wie IgE oder IgG4 (Ig steht für Immunoglobulin) bezeichnen das Grundgerüst sowie teilweise die Funktion der Proteine. IgE zum Beispiel vermittelt den Schutz vor Parasiten wie Würmern.

### **Entzündungsfaktoren**

Entzündungsfaktoren sind körpereigene Signalstoffe, die das Immunsystem aktivieren und auf Krankheitserreger, Fremdstoffe sowie Allergene aufmerksam machen.

### **Differenzierung**

Die Differenzierung einer Zelle bedeutet, dass sich diese strukturell wie auch funktionell von einem «Alleskönner» in einen «Spezialisten» umwandelt, um beispielsweise regulatorische oder Antikörper produzierende Funktionen zu übernehmen.

### **Interleukine**

Zur Kommunikation untereinander bilden Immunzellen Botenstoffe, die als Interleukine bezeichnet werden. Die Vielzahl an verschiedenen Interleukinen geht mit deren diversen Wirkungen einher. So wirken manche Interleukine als Befehl, Unterstützung oder Hemmung auf bestimmte Zellprozesse wie der Zellteilung, -differenzierung oder Antikörperproduktion.

Pollen, tierische Hautschuppen und Insektengifte. Keine dieser Substanzen ist infektiös und die allergische Reaktion, welche sich bei Exposition mit der Substanz bildet, kann sich negativ auf die Lebensqualität betroffener Personen auswirken. Diese Auswirkungen reichen von relativ milden Symptomen wie der allergischen Rhinitis (auch bekannt als Heuschnupfen), bis zu ernsthafteren Ausprägungen wie Asthma oder dem lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock.

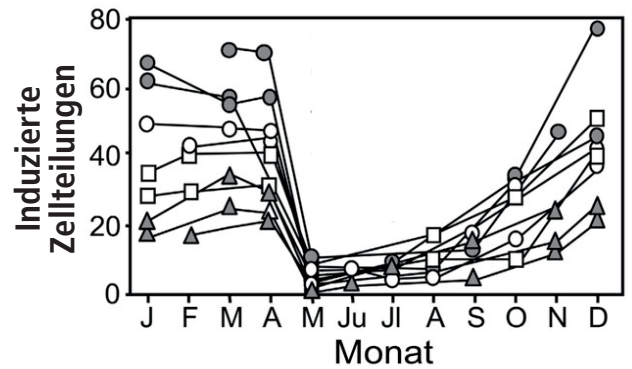
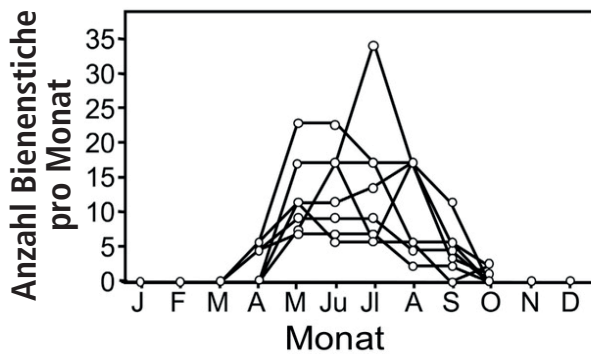
Eine zunehmende Anzahl Menschen leidet unter einer Form von Allergie. Als Immunologen versuchen wir zu verstehen, warum die Zellen des Immunsystems von allergischen Personen andere Entscheidungen treffen als die Zellen von nichtallergischen Personen. Ein besseres Verständnis dieses Prozesses erlaubt es uns, bessere Methoden zur Vorbeugung und Prävention von Allergien zu finden.

Allergische Reaktionen gehen aus der Produktion von IgE-Antikörpern (Immunoglobulin-E Antikörpern) hervor, welche spezifisch gegen das Allergen aktiv sind. Dieser Prozess benötigt

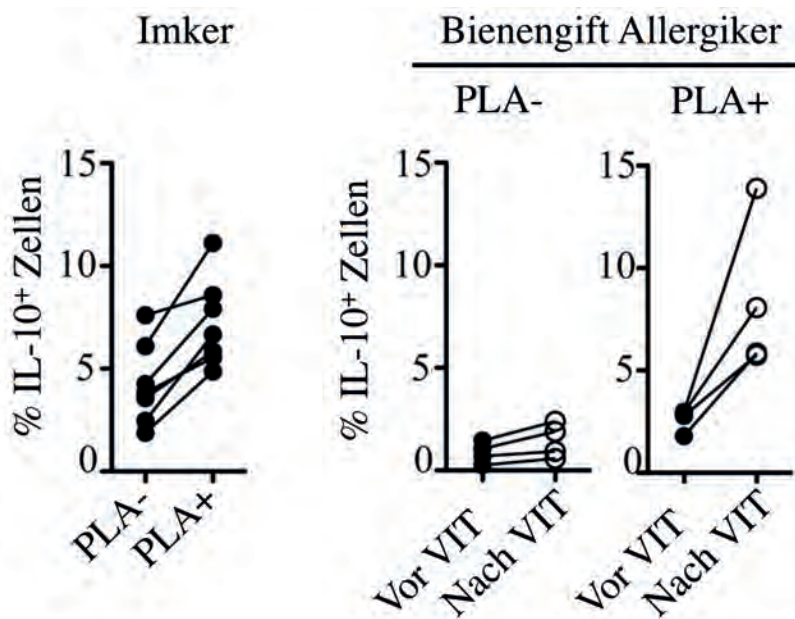
zwei kritische Schritte: Erstens muss eine Aktivierung und Differenzierung von allergenspezifischen T-Zellen vorliegen und zweitens müssen B-Zellen, welche IgE-Antikörper produzieren, aktiviert werden und sich differenzieren. In allergischen Personen geben die aktivierten T-Zellen den B-Zellen den Auftrag zur Produktion dieser IgE-Antikörper. Somit ist es zur Prävention und Heilung entscheidend, die Reaktion dieser Immunzellen auf das Allergen zu verändern.

### **Imker/-innen können helfen, die gesunde Immunantwort auf Allergene zu verstehen**

Während der Arbeit mit den Bienen in den Frühlings- und Sommermonaten werden Imker/-innen regelmässig von Bienen gestochen, wohingegen im Herbst und Winter der Kontakt mit dem Bienengift stark abnimmt bzw. verschwindet. Deswegen bilden nichtallergische Imker/-innen eine einzigartige Gruppe von Personen, in welcher die nichtallergische oder sogenannte gesunde Immunantwort studiert werden kann.



Verminderte antigenspezifische T-Zell-Antwort nach natürlichem Kontakt mit hohen Dosen des Bienengifts. Links: die Anzahl der Bienenstiche pro Monat bei neun Imkern. Rechts: PLA-induzierte Zellteilung (mittels <sup>3</sup>H-Thymidin-Inkorporation gemessen) bei zwei Imkern, welche über drei Jahre untersucht wurden (schwarze Kreise und Dreiecke) und zwei Imkern, welche während zwei aufeinanderfolgenden Jahren untersucht wurden (weisse Kreise und Dreiecke). Insgesamt 67 Blutproben.



Der Anteil IL-10-positiver Zellen unter PLA-spezifischen und -unspezifischen B-Zellen; Links: Imker (n=7). Rechts: Bienengift-Allergiker (n=4) vor und nach Venom-Immuntherapie (VIT). Allergen-spezifische B-Zellen in Imkern zeigen erhöhte Anteile an IL-10-positiven (entzündungshemmenden) Zellen. Diese Beobachtung ist auch in behandelten VIT-Patienten deutlich sichtbar.

In Zusammenarbeit mit einer Gruppe von Imkerinnen und Imkern aus Davos und Umgebung konnte das SIAF (Schweizerisches Institut für Allergie- und Asthmaforschung) bereits verschiedene sehr interessante Mechanismen der gesunden Immunantwort enthüllen.

**Imker/-innen entwickeln unterdrückende T-Zellen gegen das Bienengift-Allergen**

Weisse Blutzellen, darunter auch die T- und B-Zellen, wurden aus Blutproben isoliert, welche vor, während und nach der Imkersaison erhoben worden sind. Diese Zellen wurden dann

in Gegenwart von aufgereinigtem Bienengift-Allergen, der sogenannten Phospholipase A2 (PLA), kultiviert. Die weissen Blutzellen aus der Probe vor der Imkersaison zeigten dabei eine starke Erhöhung der Zellzahl, was bedeutet, dass die Zellen aktiviert wurden und sich selbst durch Zellteilung vermehrt haben. Jene Zellen, welche sich geteilt haben, waren vorwiegend T-Zellen, die über einen spezifischen Rezeptor gegen das Bienengift-Allergen (PLA) verfügen.

Diese Vermehrung der Zellen war bei Proben, welche sieben Tage nach dem ersten Bienenstich in der Imkersaison

erhoben wurden, bereits stark reduziert. Diese Vermehrungsunterdrückung war in sämtlichen Proben bis zum Ende der Imkersaison sichtbar. Nach der Imkersaison nahm dieser Effekt wieder ab (Diagramm oben).

Weitere Analysen ergaben, dass die allergenspezifischen T-Zellen während der Imkersaison grosse Mengen des Proteins Interleukin-10 produzierten, welches die Aktivierung von Immunzellen unterdrückt und gegen übermässige Entzündungsreaktionen wirkt.

Somit beginnen die T-Zellen in Imkerinnen und Imkern dieses entzündungshemmende Protein zu bilden, sobald sie in Kontakt mit dem Bienengift-Allergen kommen.<sup>1</sup> Bienengift-Allergiker hingegen haben eine andere Immunantwort gegenüber diesem Allergen. Ihre T-Zellen produzieren vorwiegend Interleukin-4, einen Signalstoff, welcher B-Zellen zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen das Allergen veranlasst.

**Imker/-innen produzieren neutralisierende Antikörper, welche allergische Reaktionen gegen Bienengift verhindern**

Da die B-Zellen die Antikörper produzierenden Zellen sind, haben wir begonnen, diese Zellen in Imkerinnen und Imkern und Bienengift-Allergikern zu studieren. Wir haben entdeckt, dass die B-Zellen von Allergikern ebenfalls dazu fähig sind, das entzündungshemmende Interleukin-10 zu produzieren. Diese B-Zellen werden regulatorische B-Zellen genannt und





sind im Blut von Imkerinnen und Imkern in grösserer Zahl zu finden als im Blut von Allergikern (unteres Diagramm vorangehende Seite).<sup>2</sup>

Als wir die regulatorischen B-Zellen genauer untersucht haben, stellten wir fest, dass diese nicht IgE-Antikörper produzierten, sondern IgG4-Antikörper. Allergen-spezifische IgG4-Antikörper verursachen keine allergischen Reaktionen, wie das bei IgE-Antikörpern der Fall ist, sondern können das Allergen an sich binden und neutralisieren.

Im Imkerblut war die Menge an allergenspezifischen IgG4-Antikörpern deutlich grösser als die der IgE-Antikörper. In Allergikern hingegen wurden niedrige Konzentrationen an IgG4-Antikörpern gemessen.

Die einzige heilende Behandlung, welche zurzeit für Bienengift-Allergiker verfügbar ist, ist die Venom-Immuntherapie (VIT). Diese beinhaltet aufeinanderfolgende Injektionen von Bienengift, wobei die erste Dosis sehr niedrig ausfällt und mit jeder folgenden Injektion grösser wird. In der Mehrzahl der Fälle lernte das Immunsystem von Allergikern, nach mehreren Monaten in Behandlung, das Bienengift und somit Bienenstiche zu tolerieren. Es war interessant zu sehen, dass die B-Zell-Antwort der Personen nach der Behandlung jener von Imkerinnen und Imkern ähnlicher war als noch vor der Therapie.<sup>3</sup> Dies ist ein Indiz dafür, dass die Venom-Immuntherapie die Immunreaktion von Bienengift-Allergikern hin zu einer gesunden Immunantwort verändern kann, so wie wir sie in Imkerinnen und Imkern sehen.

In unserem neusten Forschungsprojekt führen wir detaillierte Analysen genetischer Sequenzen durch, welche für die bienengiftspezifischen B-Zell-Rezeptoren codieren.

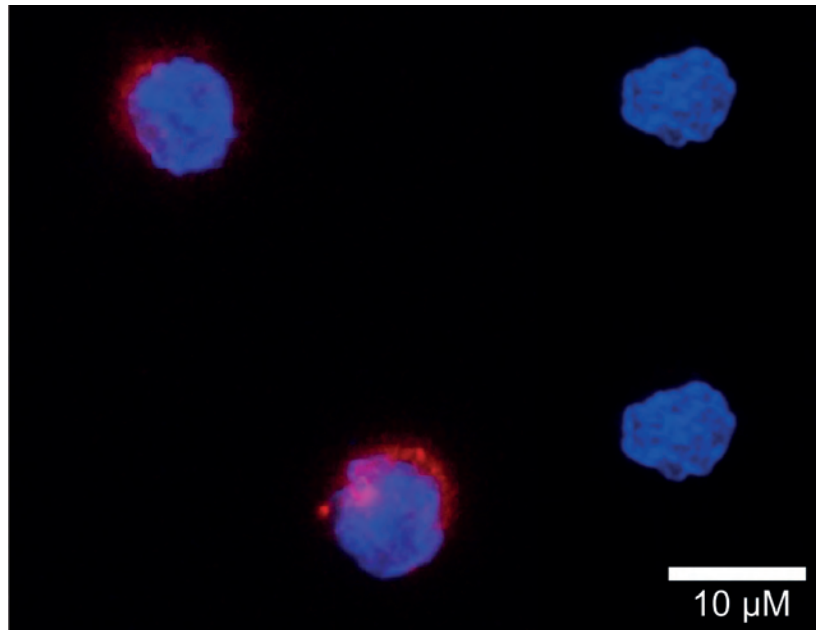
Dazu bringen wir die gewonnenen B-Zellen mit einem Bienengift-Allergen (Phospholipase A2) zusammen, das an einen fluoreszierenden Farbstoff gekoppelt ist. All jene B-Zellen, die einen spezifischen Rezeptor gegen dieses Allergen besitzen, werden dieses an sich binden und somit auch den damit gekoppelten Farbstoff auf sich tragen (Foto oben).

### Kurz und knapp

#### Was geschieht, wenn ein/e (nichtallergischer/e) Imker/Imkerin oder ein/e Bienengift-Allergiker/-in von einer Biene gestochen wird?

Sobald das Bienengift durch die Haut des Imkers/der Imkerin ins Blut gelangt, erkennt eine erhöhte Anzahl spezifischer Immunzellen die Giftstoffe und wählt dann die Option, einen entzündungshemmenden und einen giftneutralisierenden Stoff zu produzieren. Damit schützt sich der Körper vor einer Überreaktion, welche auch die direkten Symptome des Bienenstichs (Hautrötung, Schwellung, Schmerz) deutlich reduziert.

Beim Allergiker/der Allergikerin hingegen produzieren die Immunzellen beim Kontakt mit dem Allergen nicht einen entzündungshemmenden, sondern einen entzündungsfördernden Stoff, welcher allergische Symptome hervorruft.



Visualisierung von Bienengift-allergen-spezifischen B-Zellen. Rot = Phospholipase A2 (Bienengift-Allergen) Blau = Zellkern. Spezifische B-Zellen binden das Allergen und leuchten rot, während bei nichtspezifischen B-Zellen nur der blau gefärbte Zellkern sichtbar ist.

Anhand dieser Farbstoff-Allergen-Markierung lassen sich die spezifischen B-Zellen in einem Zellsortiergerät separieren. Wir analysieren dann den Abschnitt der DNA, welcher für den B-Zell-Rezeptor codiert. Mit diesem Vorgehen haben wir die Möglichkeit, ein tieferes Verständnis dafür zu erlangen, wie Allergen-spezifische B-Zellen und Antikörper sich in gesunden Imkerinnen und Imkern und Bienengift-Allergikern entwickeln. Der tiefere Einblick in die Rezeptorsequenzen und Antikörperstrukturen hilft zu verstehen, wie die Allergene vom Immunsystem gebunden werden. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, neutralisierende Antikörper von Imkerinnen und Imkern zu isolieren, welche ein therapeutisches Potenzial zur Behandlung von Allergikern und Allergikerinnen bieten. ◻

### Literatur

1. Meiler, F.; Zumkehr, J.; Klunker, S.; Rückert, B.; Akdis, C. A.; Akdis,

M. (2008) In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J Exp Med* 205: 2887–2898 (doi: 10.1084/jem.20080193).

2. van de Veen, W.; Stanic, B.; Yaman, G.; Wawrzyniak, M.; Söllner, S.; Akdis, D. G.; Rückert, B.; Akdis, M. (2013) IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 131: 1204–1212 (doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.014).

3. Boonpiyathad, T.; Meyer, N.; Moniuszko, M.; Sokolowska, M.; Eljaszewicz, A.; Wirz, O. F.; Tomasiak-Lozowska, M. M.; Bodzenta-Lukaszyk, A.; Ruxrungtham, K.; van de Veen, W. (2017) High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers. *Allergy* 72: 407–415 (doi: 10.1111/all.12966).