

Der Mensch und seine Mikroorganismen: Interaktionen zwischen Krankheit und Wohlbefinden (Wieviel Mensch ist ein Mensch?)

Urs Jenal – Biozentrum Universität Basel (urs.jenal@unibas.ch)



Neue Zürcher Zeitung

Infektionskrankheiten

Schützende Gemeinschaft

Wissenschaft Mittwoch, 6. März, 06:00



Bakterien der Gattung *Staphylococcus aureus* (gelbe Kugeln) in einer mit dem Computer bearbeiteten Darstellung. (Bild: Pasieka / SPL / Keystone)

Neue Zürcher Zeitung

Erforschung der Darmflora

Die Macht der Bakterien

Wissenschaft 13. September 2012, 08:50



Enterococcus faecalis-Bakterien bewohnen den menschlichen Darm, hier eine kunstvoll dargestellte Kolonie. (Bild: Keystone / SPL / Pasieka)



MIT DARMBAKTERIEN DURCH DICK UND DÜNN



Die Darmflora dicker Menschen schöpft mehr Kalorien aus der Nahrung als diejenige dünner Menschen
Foto: Getty Images

Menschen mit einer geringen Darmflora-Vielfalt neigen eher zu Übergewicht und entzündlichen Erkrankungen. Eine Umstellung der Ernährung kann die Diversität erhöhen

bild der wissenschaft

Leben und Umwelt - Medizin

Schlank durch Darmbakterien von Dünnen



Credit: Thinkstock

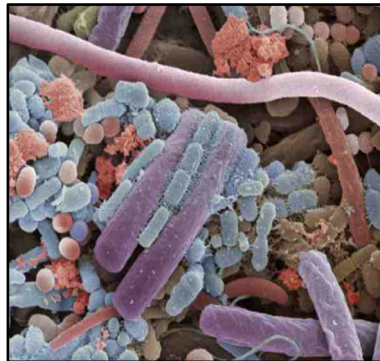
Schützen bestimmte Darmbakterien v
Bei den bisherigen Forschungen zur di
der menschlichen Darmflora blieb die
diese Frage immer ein wenig vage. Nu
klarer: Unsere mikrobiellen Mitbewoh
beeinflussen, ob wir dick oder dünn si
Zusammensetzung wiederum können
Ernährung steuern. Das Das geht aus
Mäusen hervor. Forscher haben den N
Darmbakterien von übergewichtigen l
schlanken Menschen verpasst. Ergebn

Leitfaden:

- Mikroorganismen, Mikrobiom und Mikrobiota
- Experimentelle Möglichkeiten zum Studium des menschlichen Mikrobioms
- The Human Microbiome Project: Resultate
- Mensch und seine Mikroorganismen: Eine Symbiose?
- Moderner Lifestyle, Dysbiosis und Krankheiten
- Herausforderungen der Mikrobiomforschung

Bakterien: Fact sheet

- Grösse: 1 μm (0.000001 m)
- Gewicht: 1 pgr (0.0000000000001 gr)
- Schnelle Verdoppelungsraten (10-20 Minuten)
- Exponentielle Vermehrung



- Bakterien leben seit mehr als 3 Mia. Jahren auf unserem Planeten (Mensch ~1 Mio.)
- Die gesamte Biomasse der Bakterien ist grösser als jene der Pflanzen (,invisible giant')
- Wir kennen nur einen Bruchteil der existierenden Bakterien – den Rest können wir nicht kultivieren -> Grund unklar, symbiontische Gemeinschaften?

Wie erhält man Informationen über Bakterien, die man nicht kultivieren kann?

Begriffe:

Mikrobiom

Gesamtheit aller mikrobiellen Gene/Genome (DNA) im menschlichen Körper.

Mikrobiota:

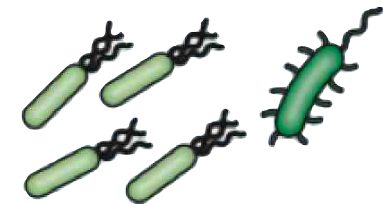
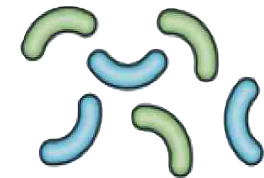
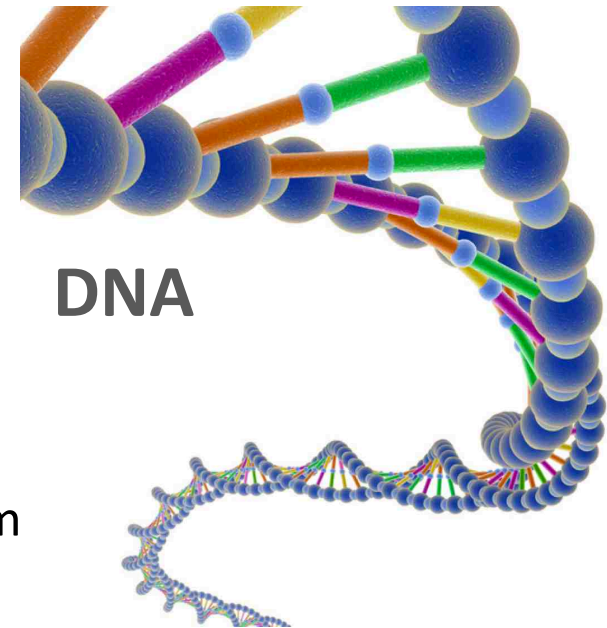
Gesamtheit aller Mikroorganismen im menschlichen Körper.

Kommensale:

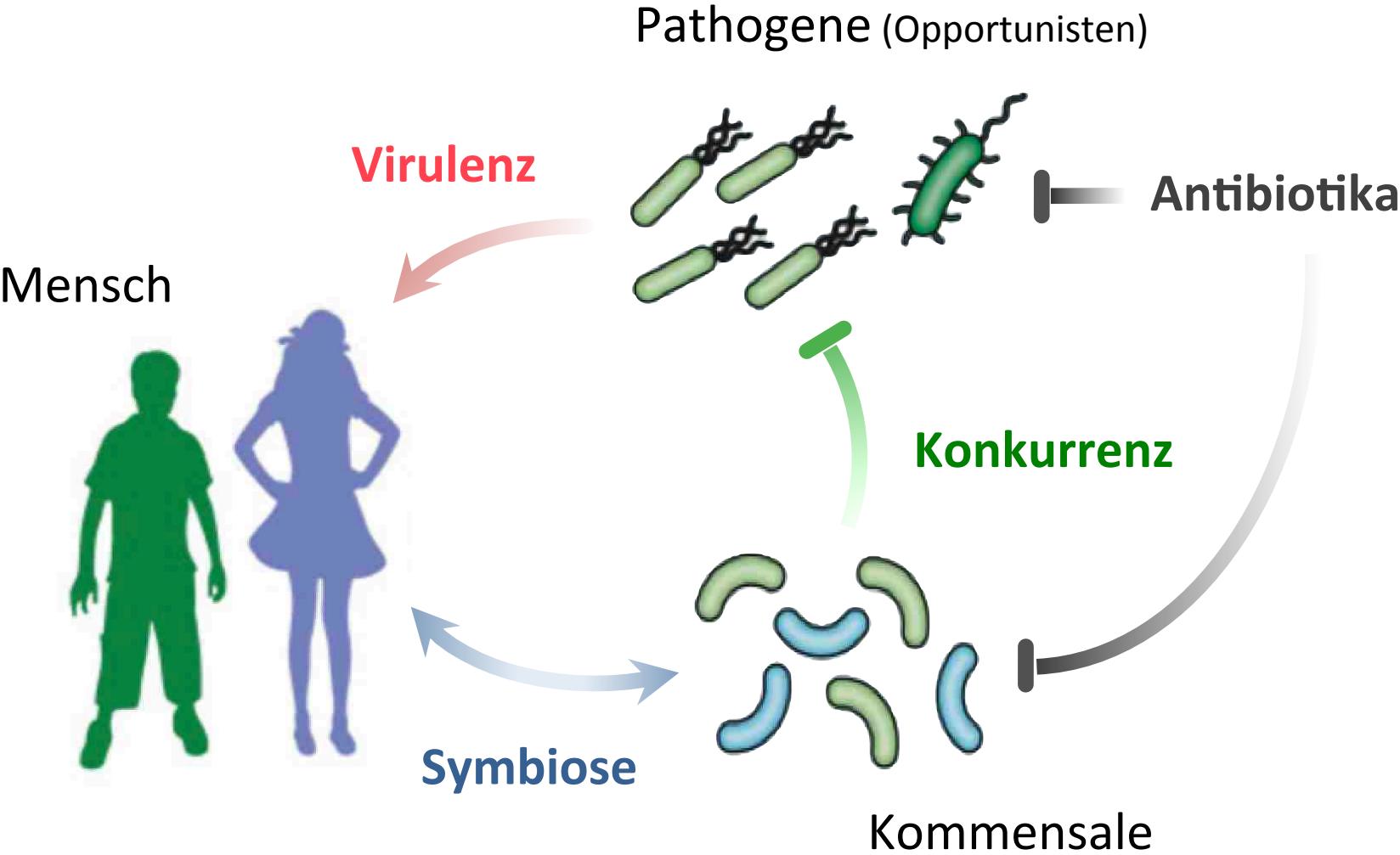
Passive Mitesser/Tischgenossen, die den Wirt nicht schädigen.

Pathogene:

Hoch-virulent oder Opportunisten, die nur bei bestimmten Bedingungen ihre Wirkung als Pathogene entfalten.

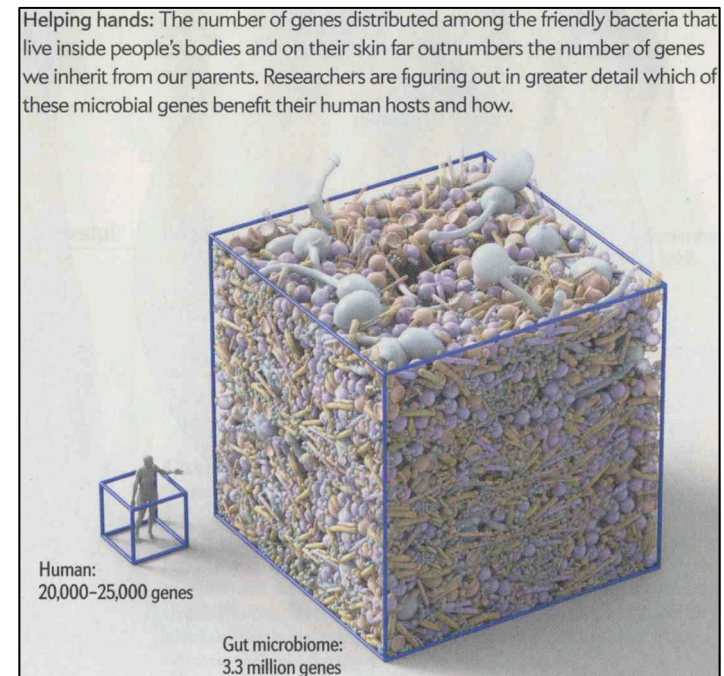


Interaktionen Menschen-Mikroorganismen



Der Mensch als Superorganismus

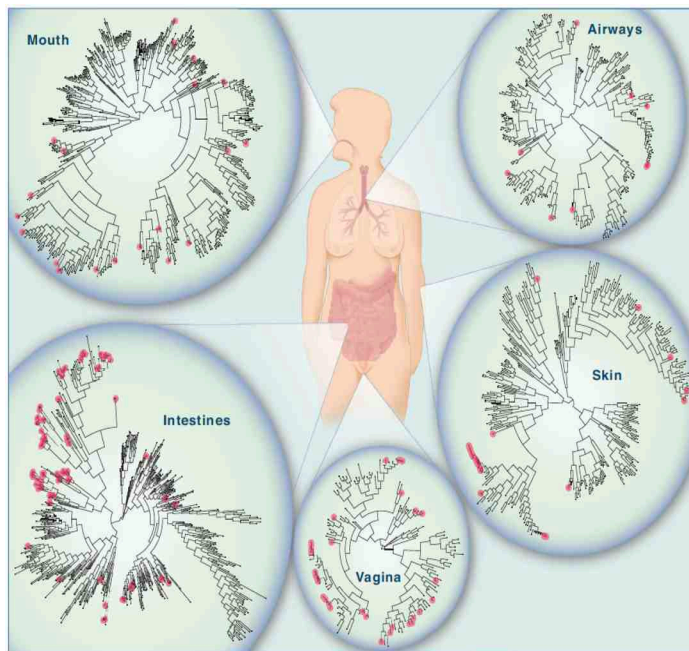
- Bei Geburt ist der Mensch keimfrei
- Besiedelung während und unmittelbar nach der Geburt
- 100 Billionen Bakterien (die meisten im Verdauungstrakt)
- 10x mehr als menschliche Zellen (1-3% des Gewichtes)
- Über 10,000 verschiedenen Arten
- 300x mehr als menschliche Gene
- 100x höheres metabolisches Potential als menschliche Leber



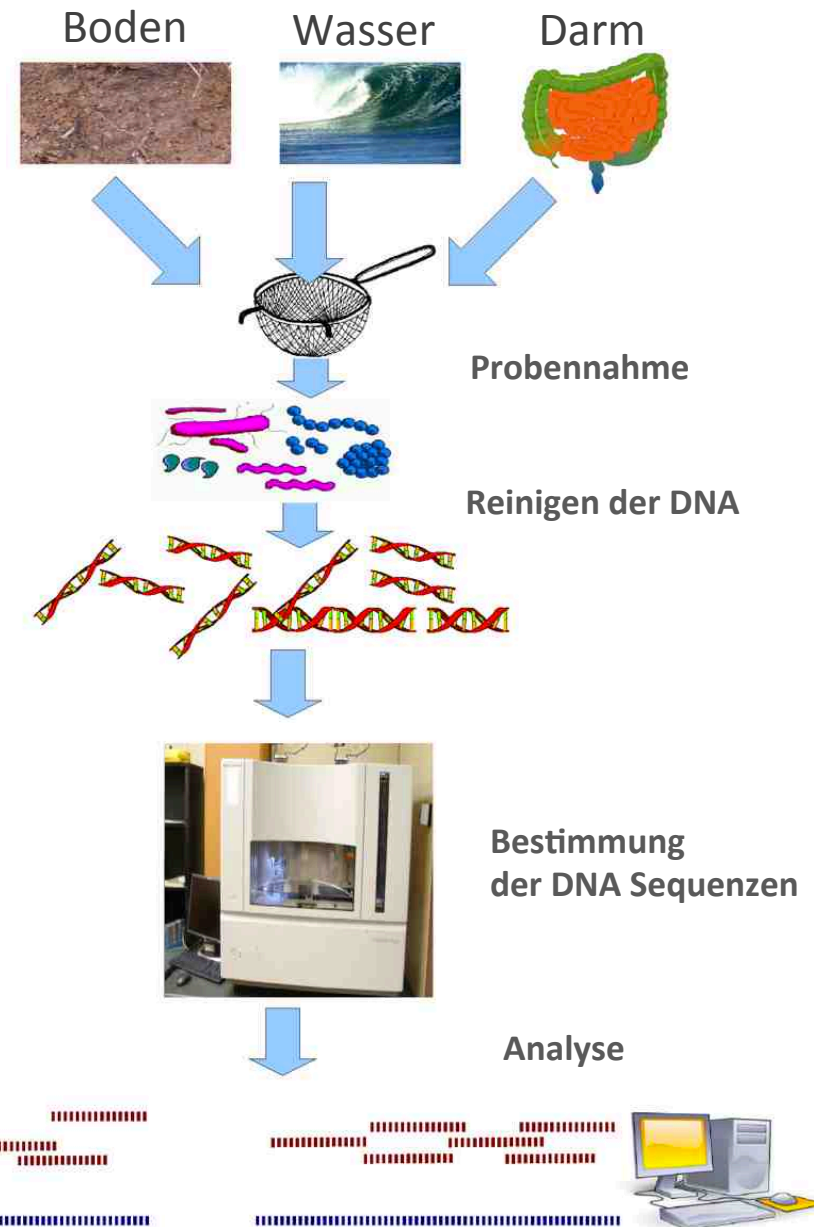
Time magazine, 2012

Metagenomik:

Methoden um die Gesamtheit des Genoms (DNA) eines bestimmten Biotops/ ökologischer Nische zu entschlüsseln.



- Welche Arten von Bakterien?
- Pathogene oder Kommensale?
- Eigenschaften des Stoffwechsels?



The Human Microbiome Project



National Institute of Health – 5-Jahresprogramm (2007-2012) – Budget \$ 146 Mio.
(Human Genome Project (1990-2003) – Budget \$ 3 Mia.)

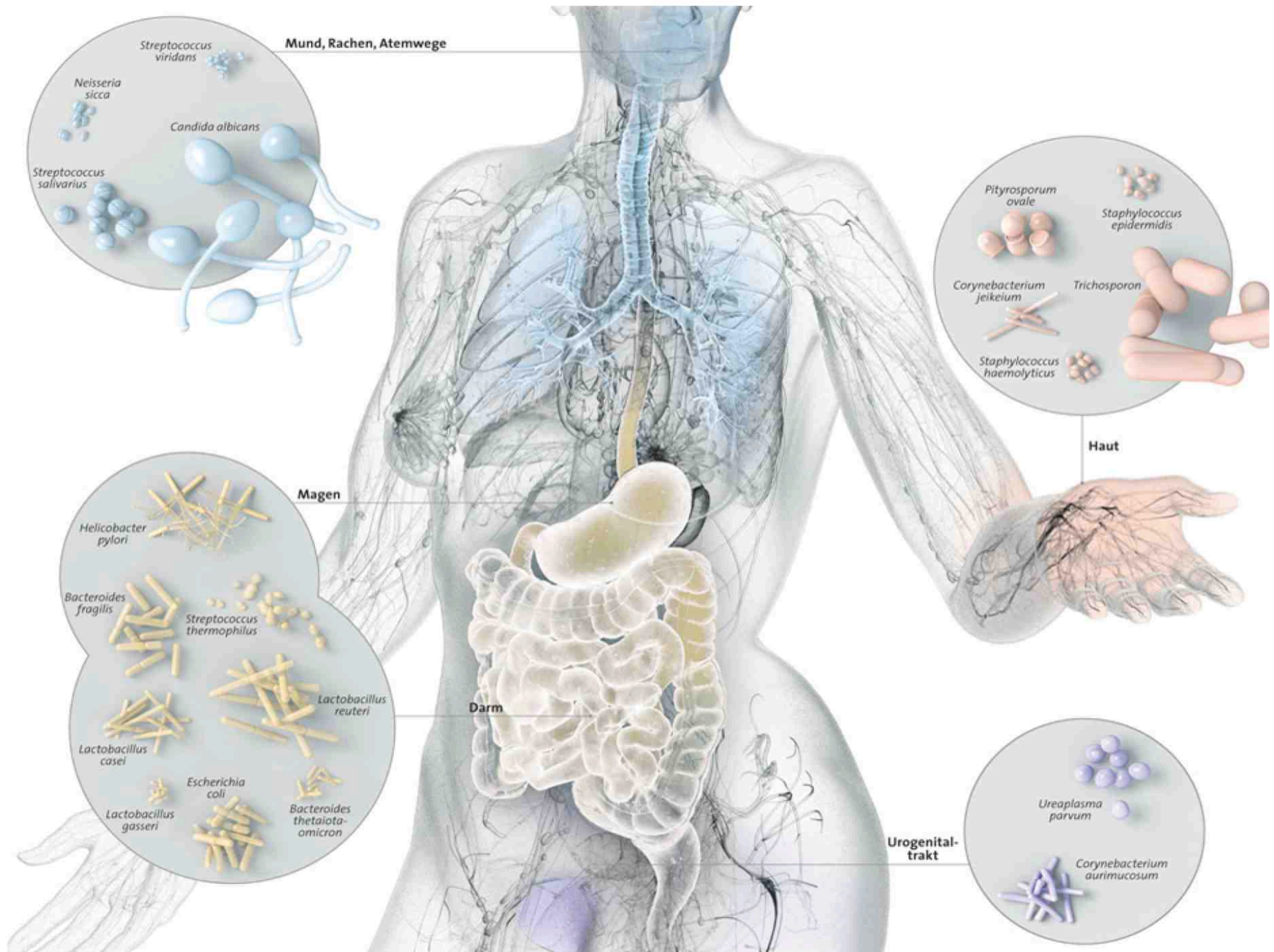
300 Individuen, 15 Körperstellen (Mund, Nase, Haut, Magen, Darm, Vagina....)

690 Proben

35 Milliarden Sequenzierreaktionen

Ziele:

- > Atlas des menschlichen Mikrobioms
- > Basis für ein funktionelles Verständnis des Mikrobioms
(Entschlüsselung der physiologischen und metabolischen Funktionen)
- > Beziehung zwischen Krankheiten und Veränderungen des menschlichen Mikrobioms



Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms:

Hoch-spezialisiert: Von >50 Bakterienstämmen (>10,000 Arten) waren nur gerade vier bereits bekannt -> Co-Evolution mit dem Wirt.

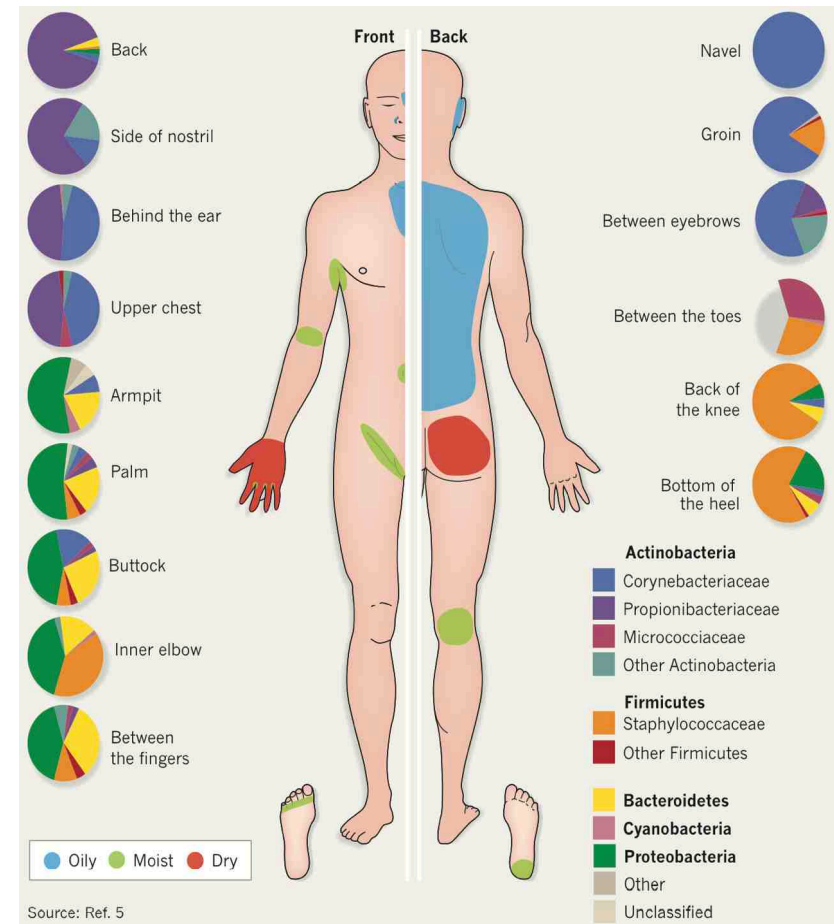
Mensch-spezifisch: Zusammensetzung bei Mensch und Maus verschieden.

Persönlich: Genaue Zusammensetzung Personen- und Anatomie-spezifisch.
Etwa 200 verschiedene Arten pro Person.

Stabil: Geringe zeitliche Schwankungen im mittleren Lebensabschnitt.

Allerdings:

Veränderungen sind möglich -> Dysbiosis



Wie erwerben wir unsere persönliche Mikrobiota?

Familienstudien:

Mikrobiota von verwandten Personen (Mutter-Kind) ähnlicher als Bakterien von Fremdpersonen.

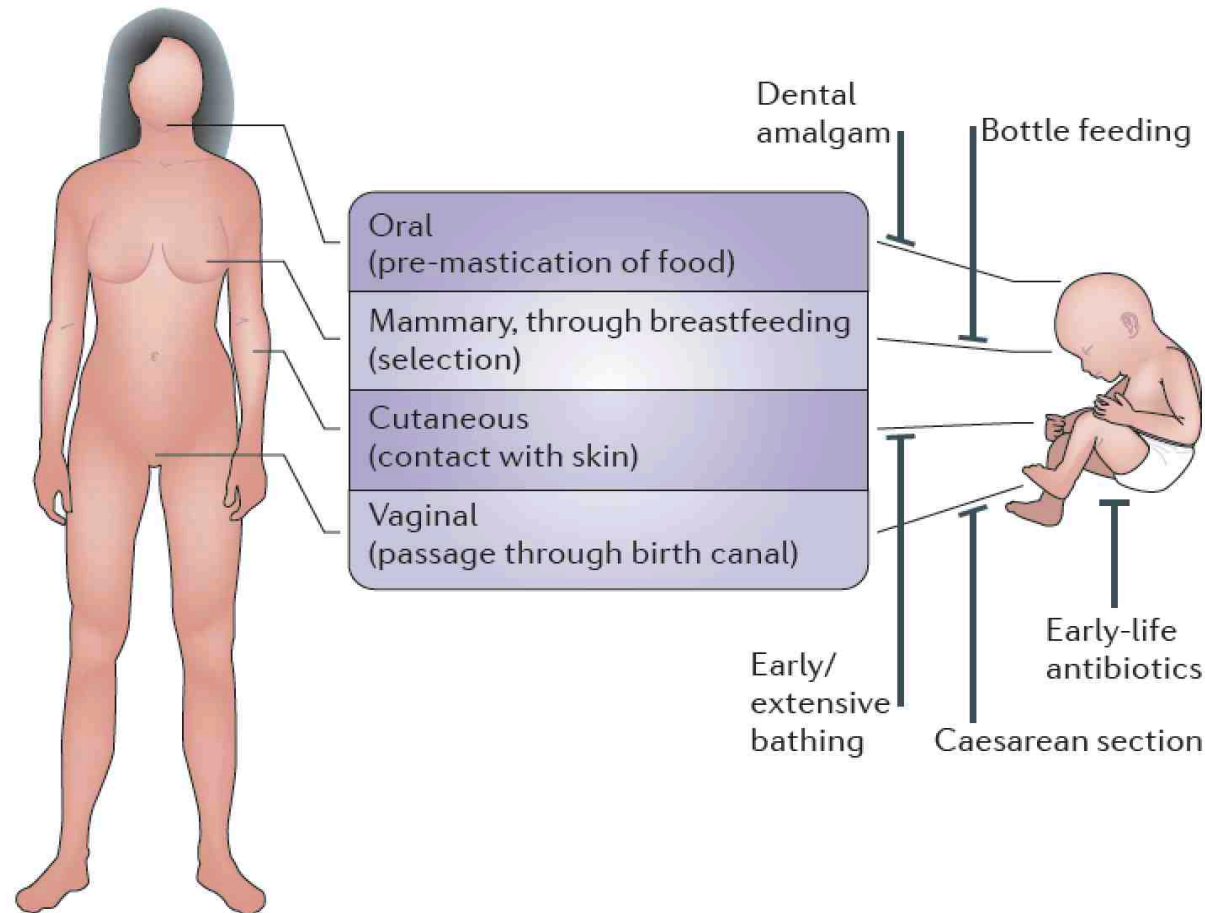


Mikrobielle Pioniergesellschaften im Darm Neugeborener sind ähnlich der vaginalen Flora der Mutter (reich an *Lactobacilli*).

Hypothese: Wichtige Vertreter der Mikrobiota werden sehr früh von Eltern/Geschwister erworben und beeinflussen die physiologischen, metabolischen und immunologischen Eigenarten während des ganzen Lebens.

Wir “erben” nicht nur unsere eigene genetische Information von unseren Eltern sondern auch grosse Teile unseres Mikrobioms (,zweites Genom‘).

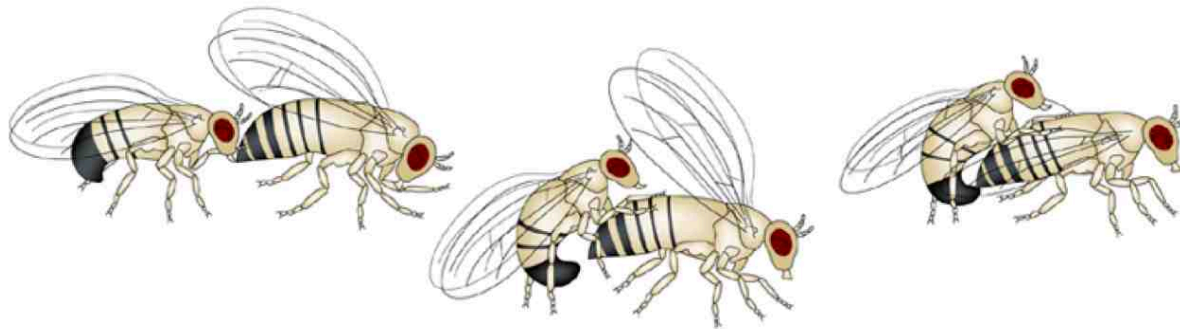
Mutter-Kind Übertragung von Mikrobiota



Wir “erben” nicht nur unsere eigene genetische Information von unseren Eltern sondern auch grosse Teile unseres Mikrobioms („zweites Genom“).

Beeinflusst das Mikrobiom seine Vererbung?

Studie mit Fruchtfliegen (*Drosophila*) (Sharon 2010 PNAS 107, 20051):
Kommensale Bakterien beeinflussen die Auswahl des Geschlechtspartners
(Verschiebung der Sex Pheromone).



Menschliche Ausdünstungen beeinflusst durch Mikrobielle Stoffwechselprodukte
(Mercaptane....).

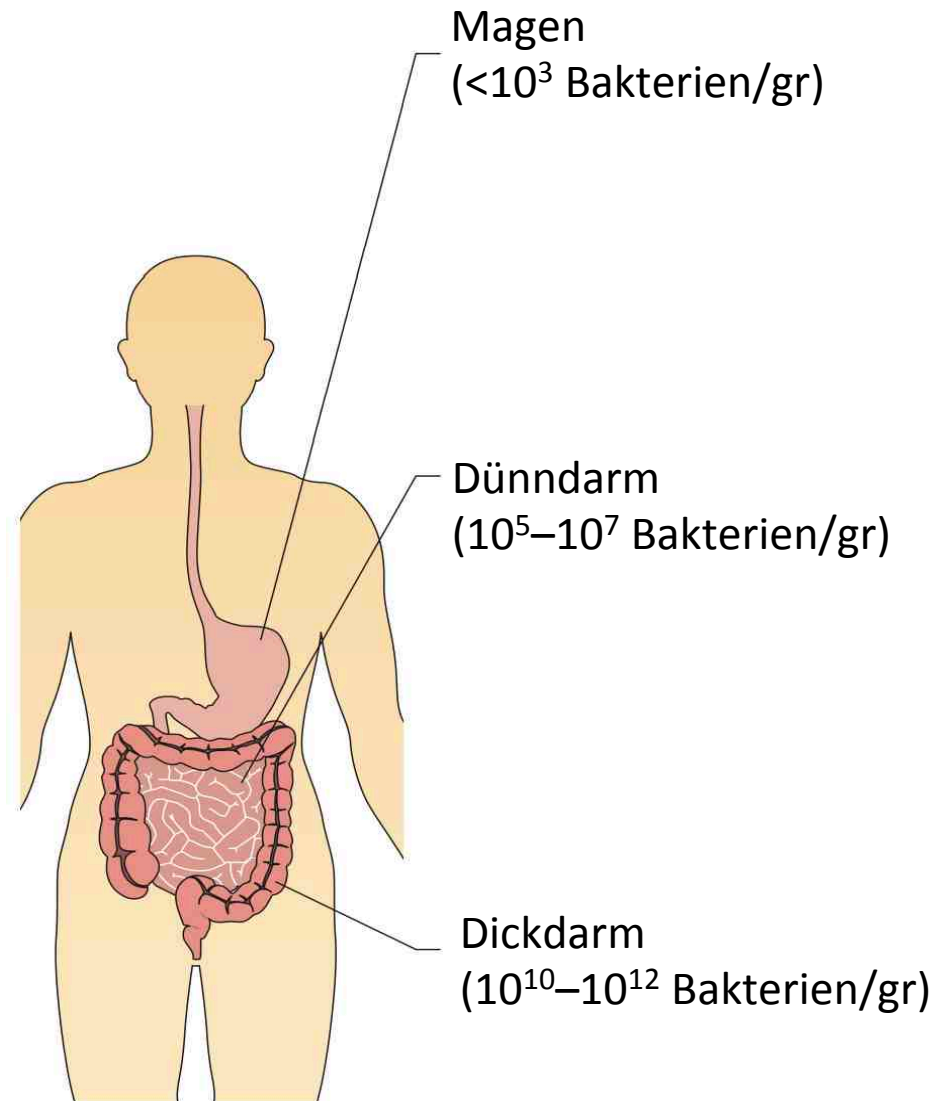
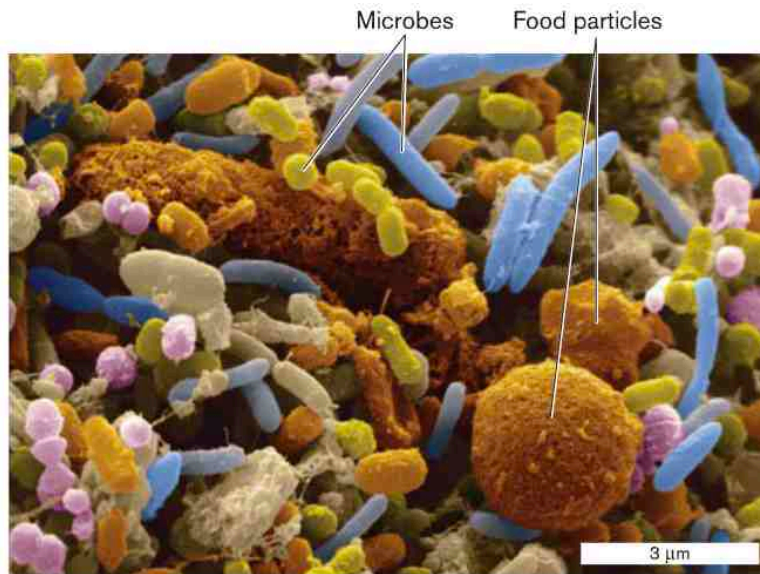
Hypothese:

Unser Mikrobiom hat durch die Beeinflussung des Paarungsverhaltens des Menschen zur Stammesbildung und anderen ethnischen Unterschieden beigetragen.

(Cho&Blaser 2012 Nat Rev Microbiol)

Mikrobiota des Verdauungstraktes

50% des Gewichtes der festen Biomasse, die der Mensch ausscheidet sind Bakterien

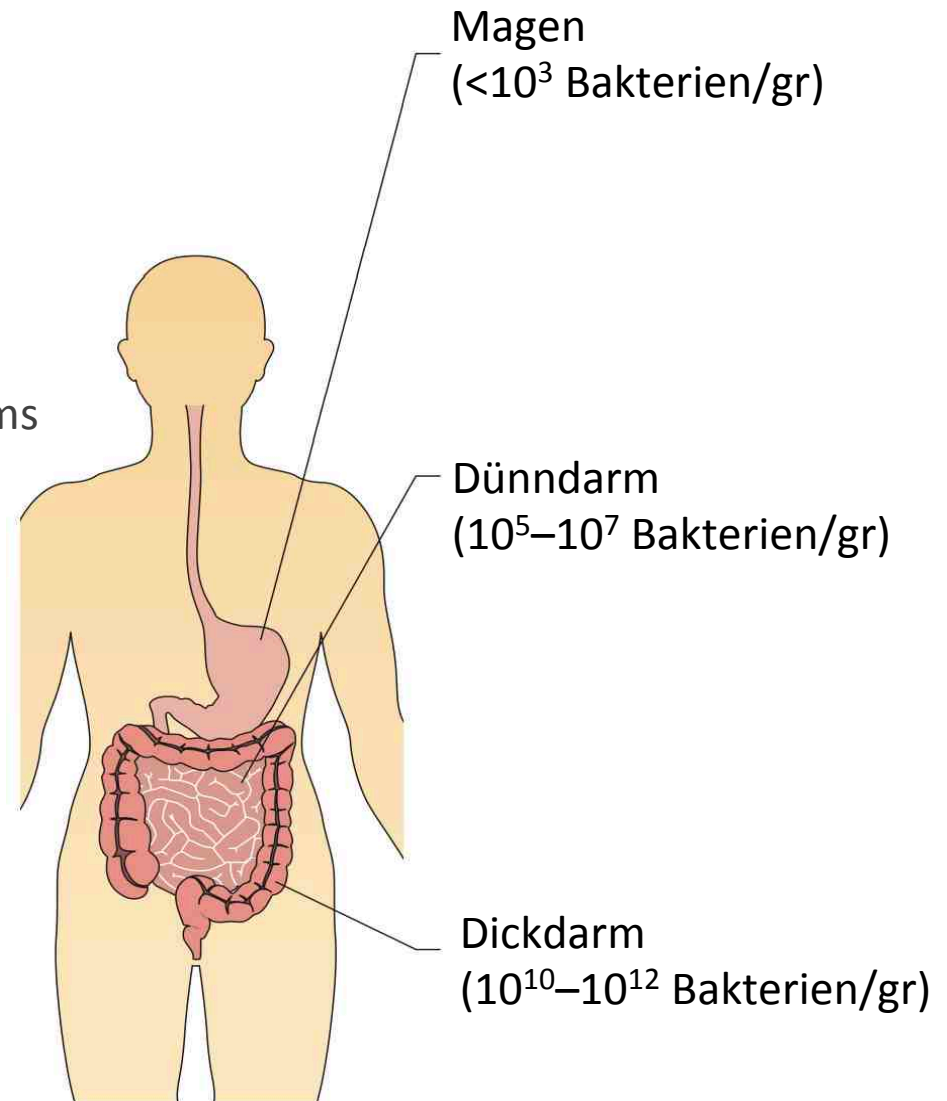


Mikrobiota des Verdauungstraktes

Bekannte Funktionen des Darmmikrobioms:

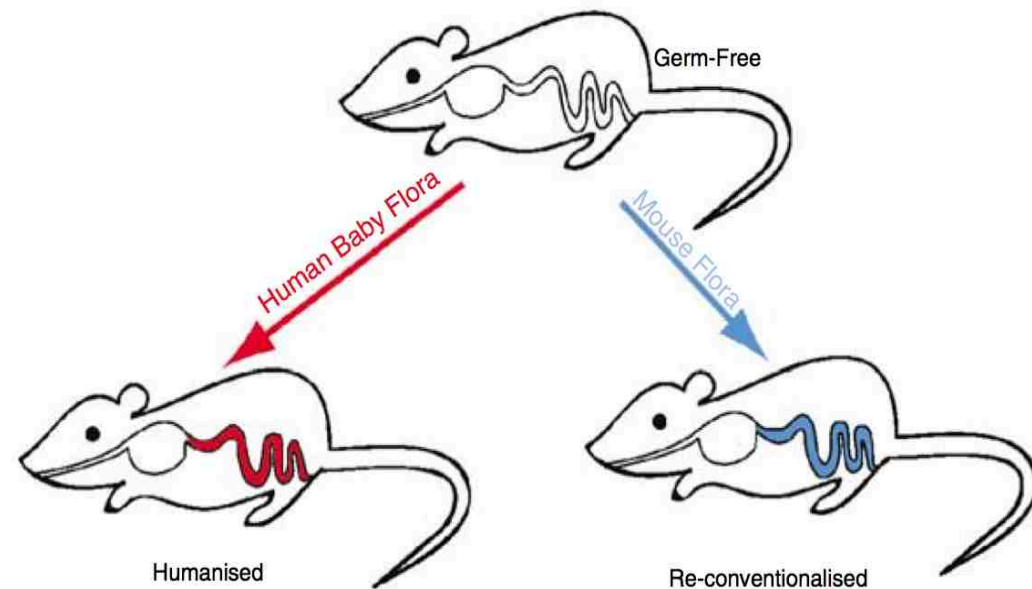
- Steuern essentielle Nährstoffe frei (Vitamin B, K)
- Verbessern Abbau von Nährstoffen (30% der Metaboliten im menschlichen Blut sind mikrobiellen Ursprungs)
- Limitieren Ressourcen für Pathogene
- Steuern die Entwicklung des Immunsystems
- Dysbiosis und Erkrankungen:
Chronischen Darmentzündungen
Diabetes, Arthritis
Multiple Sklerose
Neurodermitis
Asthma, Fettleibigkeit,
Metabolisches Syndrom
best. Arten von Krebs

-> **Mikrobiom des Verdauungstraktes als
,zusätzliches menschliches Organ‘**



Keim-freie Mäuse (germ-free mice):

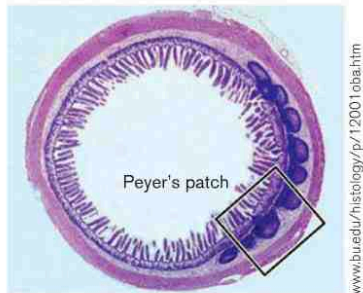
Experimentelle Systems zur Analyse von Mikrobiota-Wirts Interaktion



Gnotobiotische Mäuse: Beimpft mit Cocktail von bekannten, nicht-pathogenen Bakterien.

Darmmikrobiota stimuliert das Immunsystem

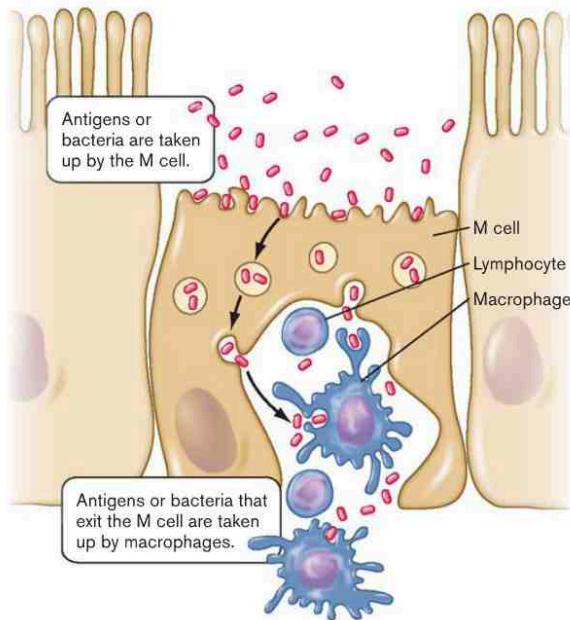
A. Peyer's patch



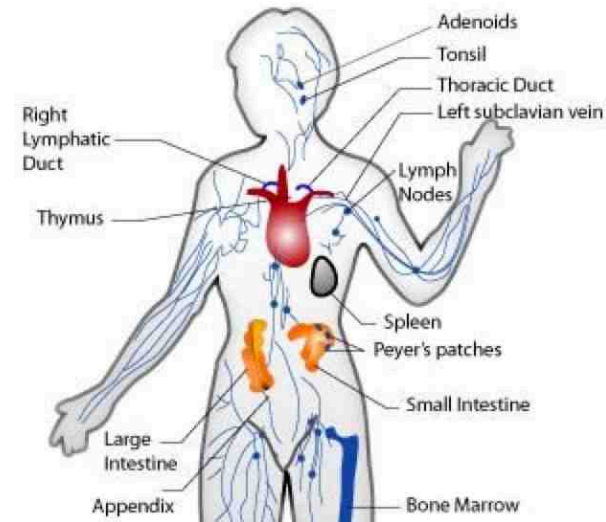
www.bu.edu/histology/p/12001oba.htm

Darmlumen

B. M cell



Lamina Propria



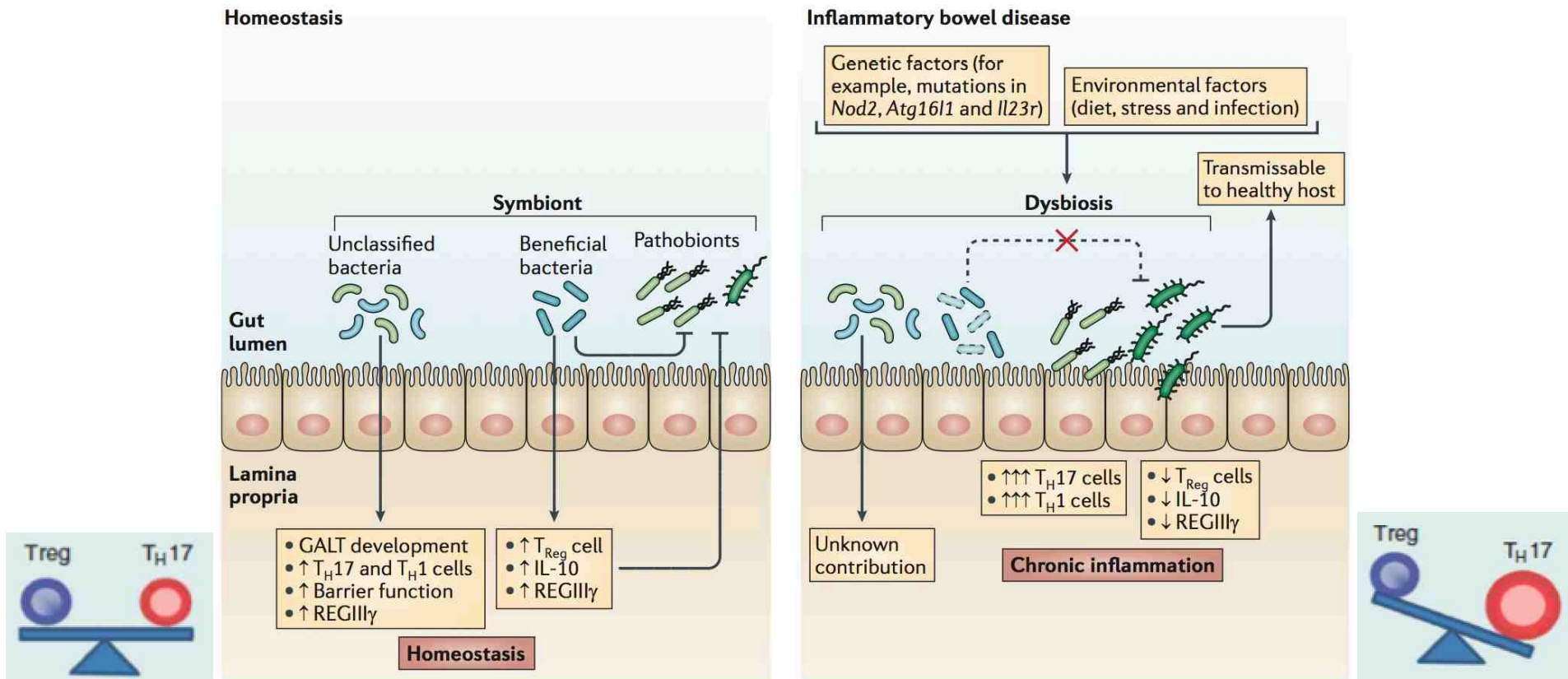
GALT: *Gut-associated lymphoid tissues*
z.B. Peyer'sche Plaques enthalten M-Zellen
-> Präsentation von Fremd-Antigenen an
Immunzellen in der Lamina Propria

Germ-free mice: Ohne Darm Mikrobiota entwickeln sich
keine GALT.

Mechanismus der GALT-Stimulation unbekannt.

Darmflora beeinflusst unser Immunsystem aktiv

Darmmikrobiota moduliert das Immunsystem



Normale Darmflora

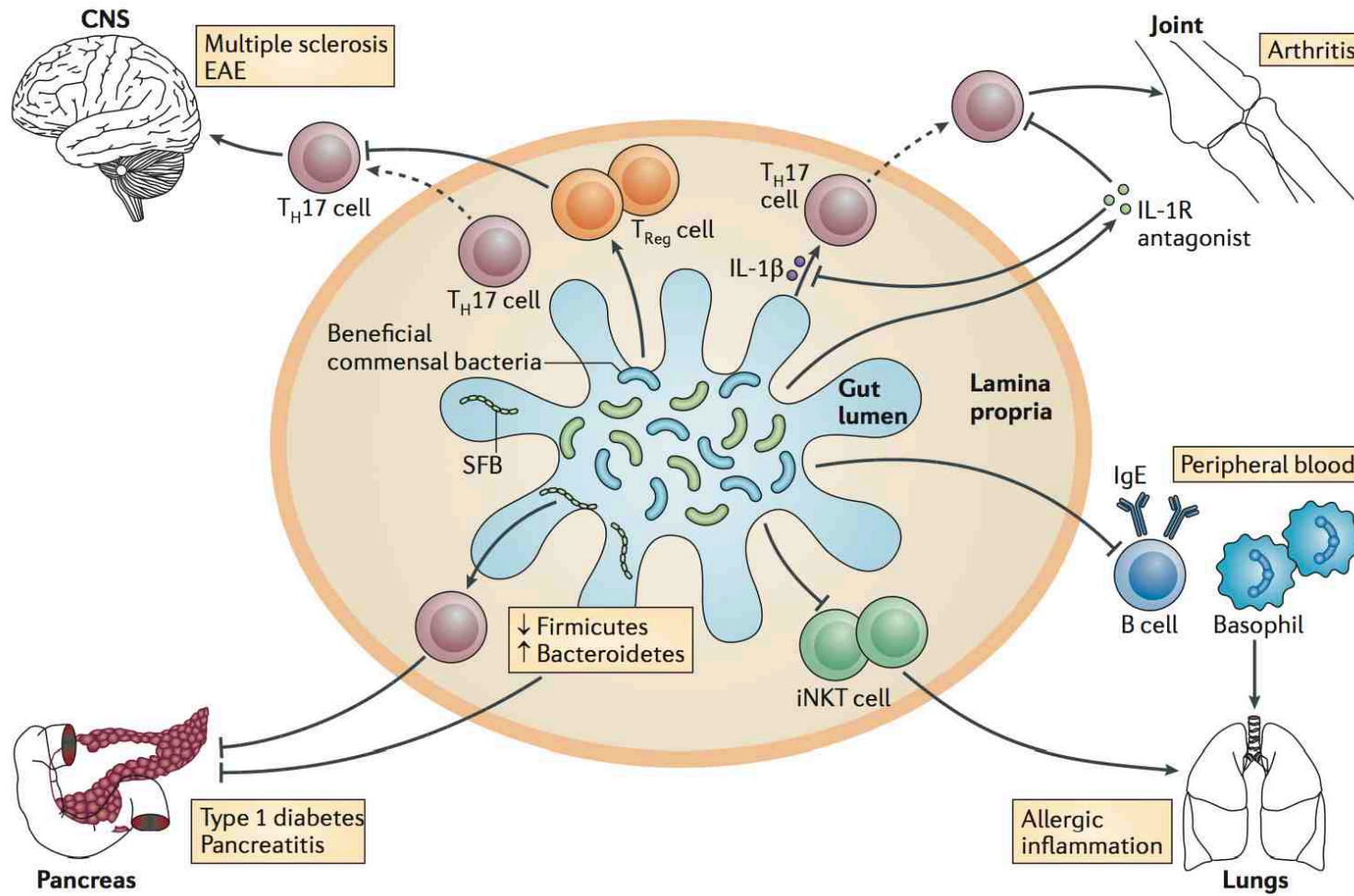
Immunsystem im Gleichgewicht
Keine Entzündung

Dysbiosis

Verlust der schützenden Bakterien
Vermehrung von Pathobionten
Überstimulierung des Immunsystems
Chronische Entzündungsreaktionen

Spezifische Wechselwirkungen zwischen der Darmflora und dem Immunsystem reguliert die Stärke der Immunreaktion.

Periphere Autoimmunkrankheiten



Dysbiosis

Stress
 Toxine
 Ernährung
 Antibiotika
 Infektionen
 Genetische Faktoren

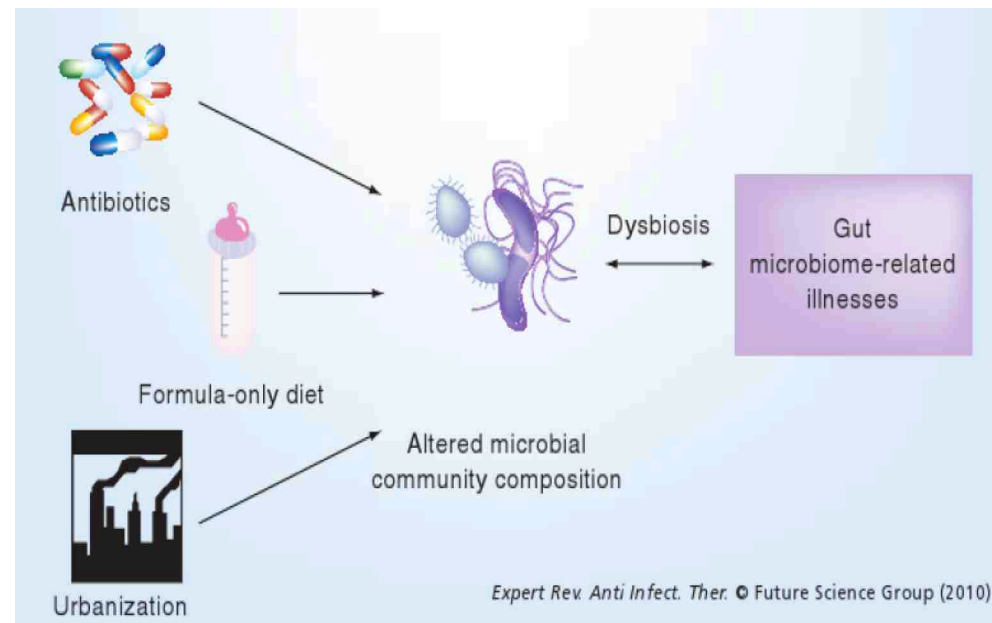


Table 1 | **Examples of associations of human conditions with particular microbiota characteristics**

Disease	Relevant finding	Refs
Psoriasis	Increased ratio of Firmicutes to Actinobacteria	88
Reflux oesophagitis	Oesophageal microbiota dominated by gram-negative anaerobes; gastric microbiota with low or absent <i>Helicobacter pylori</i>	75,133
Obesity	Reduced ratio of Bacteroidetes to Firmicutes	17,31
Childhood-onset asthma	Absent gastric <i>H. pylori</i> (especially the cytotoxin-associated gene A (<i>cagA</i>) genotype)	96,134
Inflammatory bowel disease (colitis)	Larger populations of Enterobacteriaceae	113
Functional bowel diseases	Larger populations of <i>Veillonella</i> and <i>Lactobacillus</i>	135
Colorectal carcinoma	Larger populations of <i>Fusobacterium spp.</i>	101,102
Cardiovascular disease	Gut-microbiota-dependent metabolism of phosphatidylcholine	136

Assoziation zwischen Dysbiosis und Krankheiten:

Gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Mikrobioms und der Gesundheit des Menschen?

Was die Forschung kann:

Beschreibung veränderter Zusammensetzung des Mikrobioms im Verlauf einer Krankheit (**Korrelation**)

Was sie nicht kann:

Kausalität bestimmen (Ursache oder Folge?)



Beispiele:

- Seit den 50er Jahren hat sich sowohl die CO₂ Konzentration in der Atmosphäre sowie die Verbreitung von Fettleibigkeit stark erhöht. **Schlussfolgerung:** Atmosphärisches CO₂ verursacht Fettsucht.
- Wenn ich mit den Schuhen an den Füßen aufwache, habe ich in der Regel Kopfschmerzen. **Schlussfolgerung:** Mit den Schuhen schlafen verursacht Kopfschmerzen.

Ernährung, Dysbiosis und Obesitas

WHO Report 2012 (Obesity and overweight*):

- 2008: >200 Mio Männer und >300 Mio Frauen von fettleibig betroffen
- 2011: >40 Mio Kinder unter 5 Jahren fettleibig
- Zahl der Betroffenen hat sich in den letzten 30 Jahren verdreifacht
- USA: >60% der Bevölkerung übergewichtig, 50% fettleibig (China 20%!)

2012: American Medical Association (AMA) – Fettleibigkeit als Krankheit anerkannt:

- Erhöhtes Risiko für chronische Krankheiten (Herz-Kreislauferkrankung, Diabetes, Osteoarthritis, best. Krebsarten)

2.8 Mio Todesfälle pro Jahr weltweit

18% der Gesundheitskosten in den USA

* www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

Ernährung, Dysbiosis und Obesitas

Obesitas als Folge eines Kalorien-reichen und sesshaften Lebensstils entwickelter Gesellschaften.

Le Chatelier et al. 2013 Nature

Fettleibigkeit ist assoziiert mit veränderter Darmflora (reversibel)
Diversität der Mikrobiota bei Übergewichtigen stark reduziert

Koren et al. 2012 Cell:

Darmflora bei Schwangeren Obesitas-ähnlich

Wu et al. Science 2011

Fettreich/faserarm vs. fettarm/faserreich
Nur Langzeit-Diäten führen zu stabilen Veränderungen der Darmflora

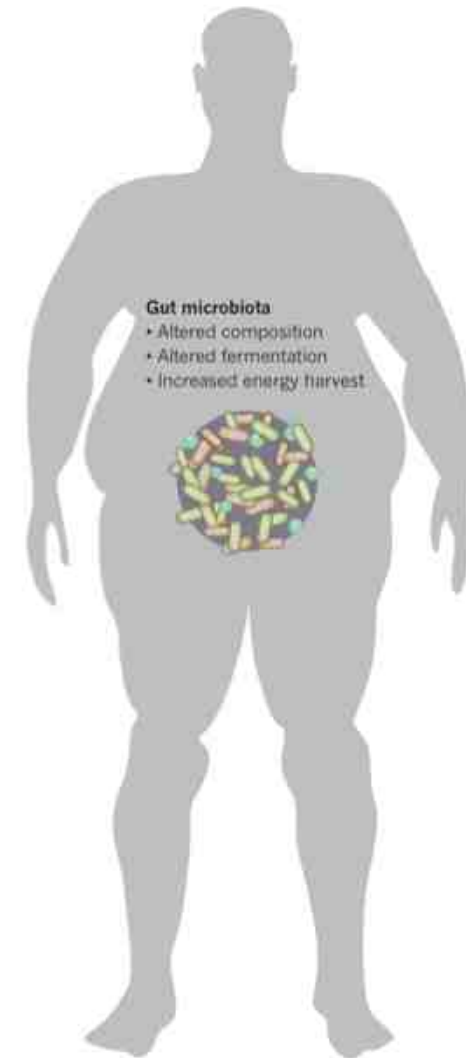
De Filippo et al. PNAS 2010

Analyse der Darmflora von Kindern

- Burkina Faso (Kohlenhydrat-reich, wenig tierisches Eiweiß)
- Westeuropa (Reich an Fett und tierischen Eiweißen)

Dysbiosis:

- Erhöhte Verfügbarkeit von Energie (energy harvest)
- Bakterielle Stoffwechselprodukte
 - Butyrat – Fettsäure fermentiert aus Nahrungsfasern
 - Sättigungsgefühl, Entzündungshemmend etc.
- Endotoxine – induzieren Darmentzündungen



Ernährung, Dysbiosis und Obesitas

Bäckhed et al. PNAS 2007

- Keimfreie Mäuse entwickeln auch bei dauerhafter fett- und zuckerreicher Diät keine Fettleibigkeit

Cho et al. Nature 2012

Mäuse, die früh im Leben mit Antibiotika behandelt werden, entwickeln Symptome der Fettleibigkeit

Turnbaugh et al. Nature 2006 / Zhang et al. ISME J. 2012

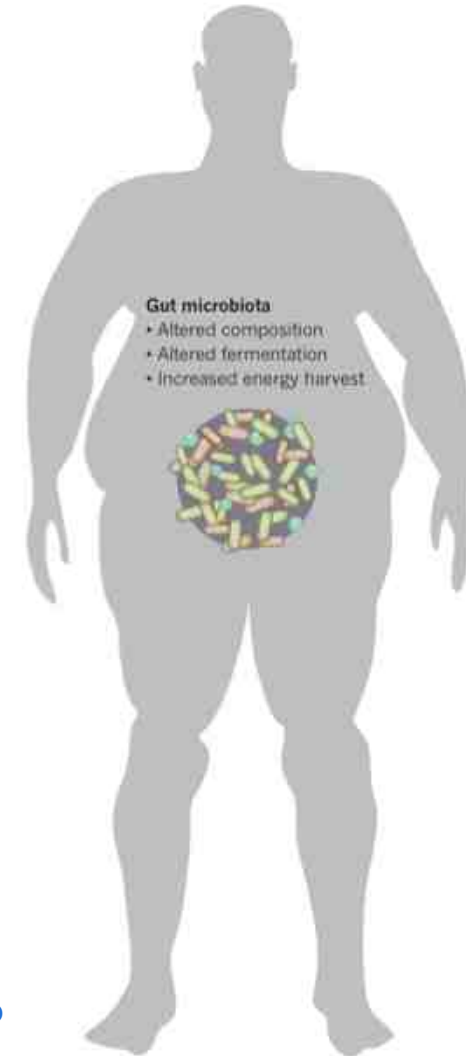
- 'Energy harvest' bei Mikrobiota von fetten Mäusen stark erhöht.
- Eigenschaft ist übertragbar (Transplantationsstudien).
- Übertragen von Mikrobiota von fetten Mäusen auf magere Mäuse induziert fettleibigkeit trotz reduzierter Nahrungsaufnahme.

Darmflora kann Fettspeicherung verursachen (unabhängig von der Ernährung)

Vrieze et al. Gastroenterology 2012

- Transplantationsstudien beim Mensch.
- Flora von mageren Probanden erzeugt bei fettleibigen Probanden deutlich erniedrigte Insulinwerte (Empfindlichkeit)

Welche Pathobionten sind für diese Symptome verantwortlich? Was sind die Ursachen von Dysbiosen?



The ‘disappearing microbiota’ hypothesis

- Gesundheitssituation und Lebenserwartung der Menschen hat in den letzten beiden Jahrhunderten in entwickelten Ländern stark zugenommen.
- Trotzdem: Neue Krankheiten (Allergien, metabolische Krankheiten...)
- Vermutung: Verlust eines Teils der Ur-Mikrobiota durch erhöhte Hygiene, veränderte medizinische Praktiken und verändertes Verhalten.

Hygiene Hypothese: reduziertes “Einsammeln” von MO

Table 1 | **Changes in human ecology that might affect microbiota composition**

Change	Consequence
Clean water	Reduced faecal transmission
Increase in Caesarean sections	Reduced vaginal transmission
Increased use of pre-term antibiotics	Reduced vaginal transmission
Reduced breastfeeding	Reduced cutaneous transmission and a changed immunological environment
Smaller family size	Reduced early life transmission
Widespread antibiotic use	Selection for a changing composition
Increased bathing, showering and use of antibacterial soaps	Selection for a changing composition
Increased use of mercury-amalgam dental fillings	Selection for a changing composition

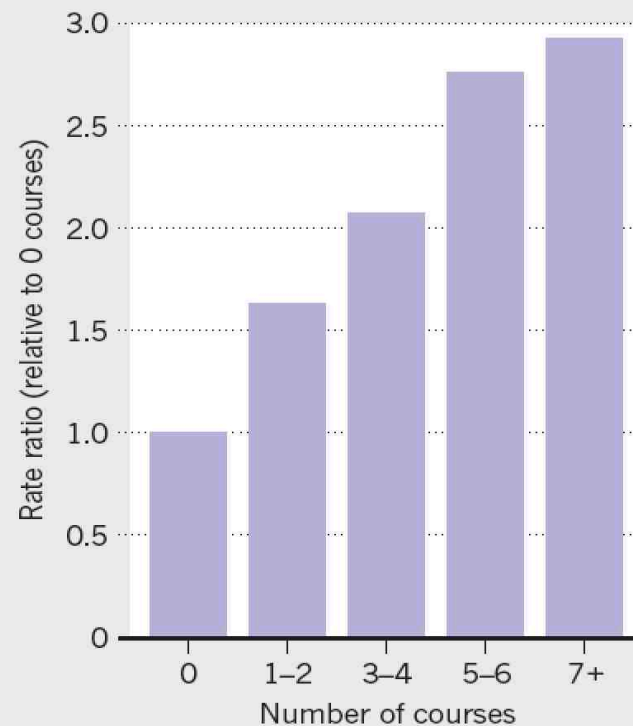
Erhöht ‚exzessive‘ Verwendung von Antibiotika im frühen Kindesalter das Risiko an bestimmten Symptomen zu erkranken?



Dosed up: could excessive prescription of antibiotics be hampering children's ability to fight disease?

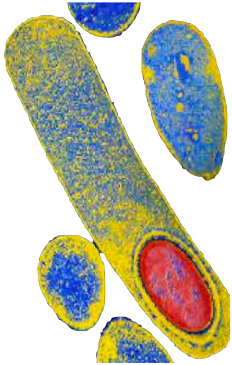
TROUBLING CORRELATION

The risk of inflammatory bowel diseases in children rises with the number of courses of antibiotics taken.



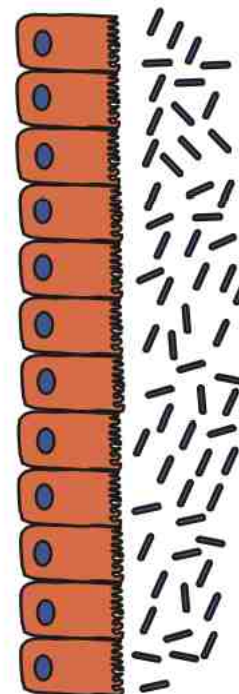
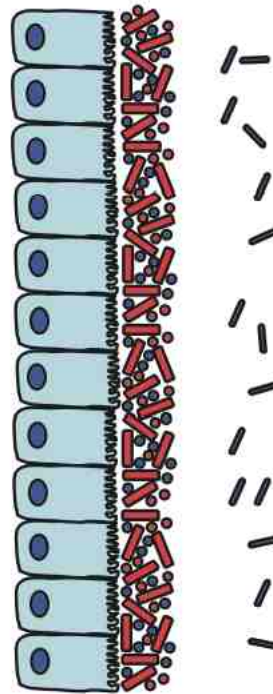
Korrelation zwischen AB Einnahme und Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

Clostridium difficile, ein klassischer Opportunist



- Häufiger Krankenhauskeim (UK, USA)
- Bei gesunden Menschen ein harmloses Darmbakterium
- Starke Vermehrung nach Verlust der konkurrierenden Darmflora (Antibiotika) -> lebensbedrohende Colitis

Endogenous microbial flora prevents *C. difficile* from causing mucosal damage in the mammalian colon



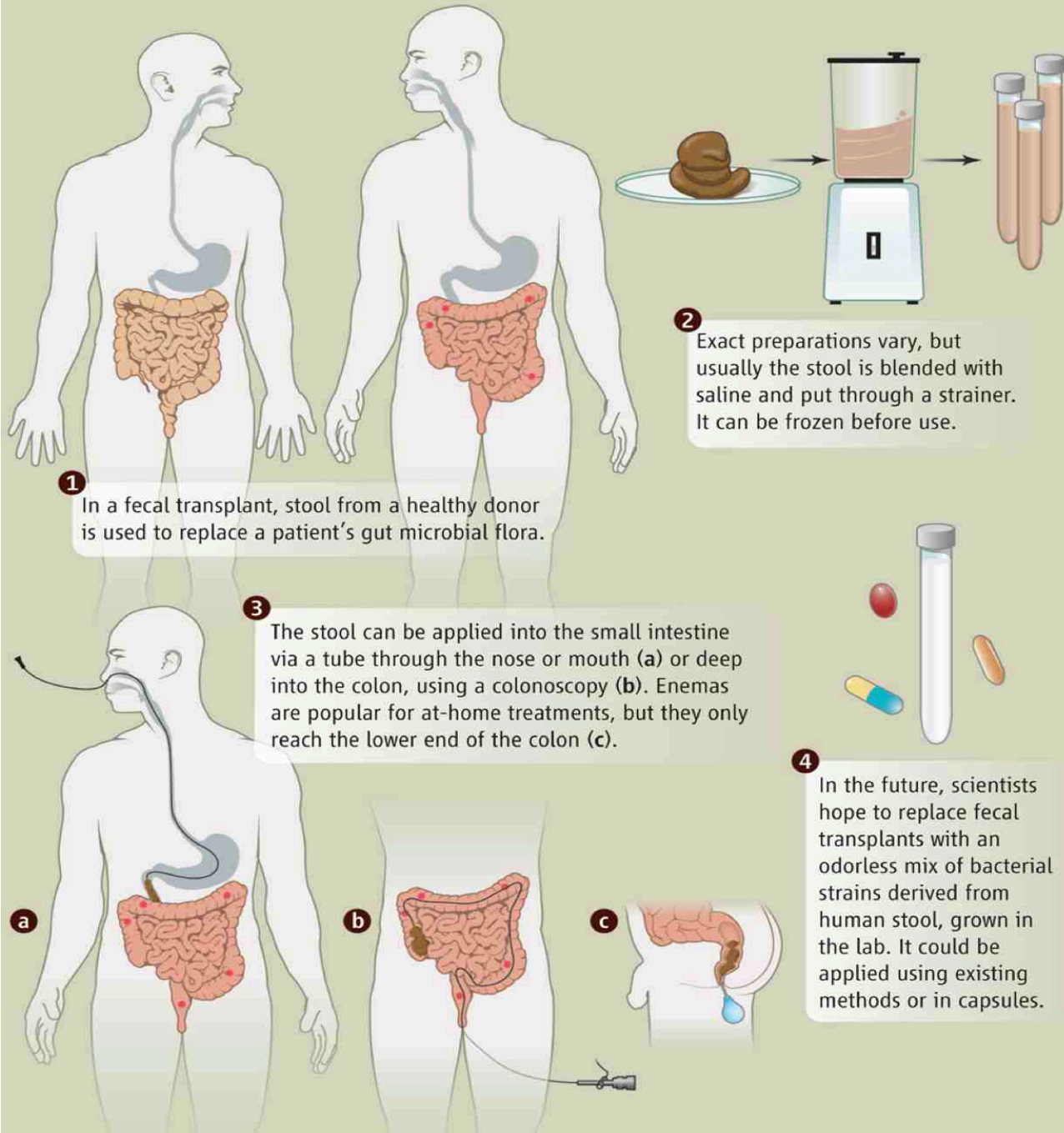
Antibiotic treatment eliminates endogenous microbial flora, enabling *C. difficile* to flourish, secrete toxins A and B and damage intestinal mucosa

The Promise of Poop

Fecal transplants offer hope for treating many diseases. But they need to be studied more scientifically, says one of the treatment's pioneers



HOW FECAL TRANSPLANTATION WORKS



GUT FEELING

Researchers have reported positive effects with fecal transplants in more than 15 different diseases, but for most, the evidence is still weak.

GASTROINTESTINAL DISEASES

- Recurrent infection with *C. difficile* (photo above) **4**
- Irritable bowel syndrome **3**
- Chronic constipation **3**
- Ulcerative colitis **3**
- Crohn's disease **3**

NONGASTROINTESTINAL DISEASES

- Metabolic syndrome **4**
- Chronic fatigue syndrome **2**
- Multiple sclerosis **2**
- Idiopathic thrombocytopenic purpura **2**
- Autism **2**
- Parkinson's disease **1**
- Rheumatoid arthritis **1**
- Sacroiliitis **1**
- Halitosis **1**
- Acne **1**
- Insomnia **1**
- Depression **1**

KEY:

- 4** Randomized, controlled trial
- 3** Case series published
- 2** Isolated case(s) published
- 1** Unpublished clinical observations

Take-home messages:

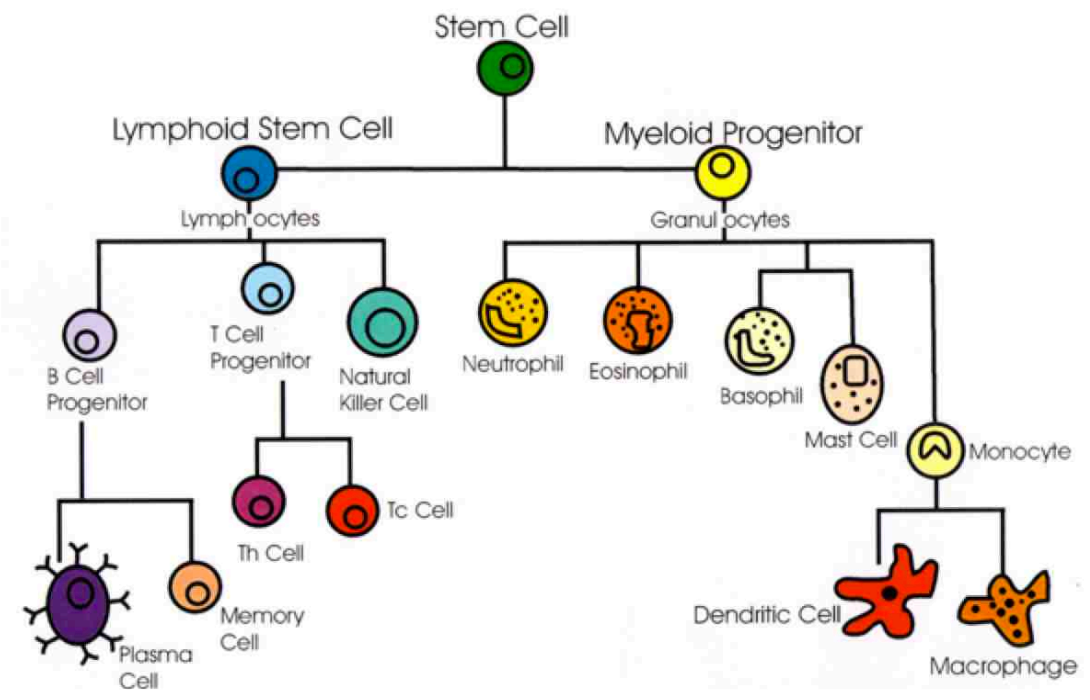
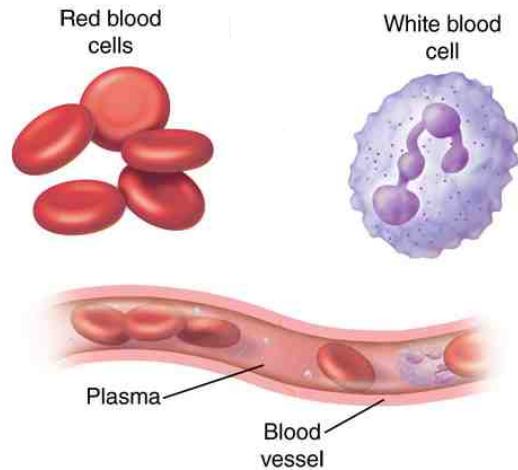
- ✓ Der Mensch ist eine Art **Superorganismus**, entstanden durch ein enges und symbiontisches Beziehungsgeflecht mit seiner Mikrobiota.
- ✓ Die **Zusammensetzung** der menschlichen Mikrobiota ist **persönlich**, in der Regel **stabil** und vom unmittelbaren familiären Umfeld erworben.
- ✓ Das menschliche Mikrobiom erfüllt eine Reihe wichtiger **Funktionen**: liefert wichtige **Stoffwechselprodukte**, schützt vor **Pathogenen**, steuert die Entwicklung des **Immunsystems**.
- ✓ **Änderungen** der herkömmlichen mikrobiellen Gemeinschaften durch Störungen von aussen (Dysbiosis) können unsere **Gesundheit** wesentlich beeinträchtigen.
- ✓ Konzept: das langsame „**Verschwinden**“ der menschlichen Mikrobiota ist verantwortlich für eine Reihe moderner **Zivilisationskrankheiten**.

Wichtige Fragen der zukünftigen Mikrobiom-Forschung :

- Welche Eigenschaften des menschlichen Mikrobioms werden vererbt?
- Welche Langzeittrends gibt es bei der Entwicklung des Mikrobioms?
- Bei welchen Krankheiten spielen Veränderungen des Mikrobioms eine wichtige Rolle und welches sind die wichtigen Pathobionten?
- Kann die Zusammensetzungen des Mikrobioms dazu dienen bestimmte Krankheiten besser/früher zu diagnostizieren?
- Wie beeinträchtigen Antibiotika unser Mikrobiom kurz- und langfristig?
- Können wir vertiefte Kenntnisse über die Wechselwirkung von Wirt und Mikrobiom dazu nutzen um neue Behandlungsformen zu entwickeln.
(z.B. Antibiotika mit engem Wirkungsspektrum)
- Können wir Erkenntnisse über das menschliche Mikrobiom nutzen um wirkungsvolle Probiotika zu entwickeln?

Fragen?

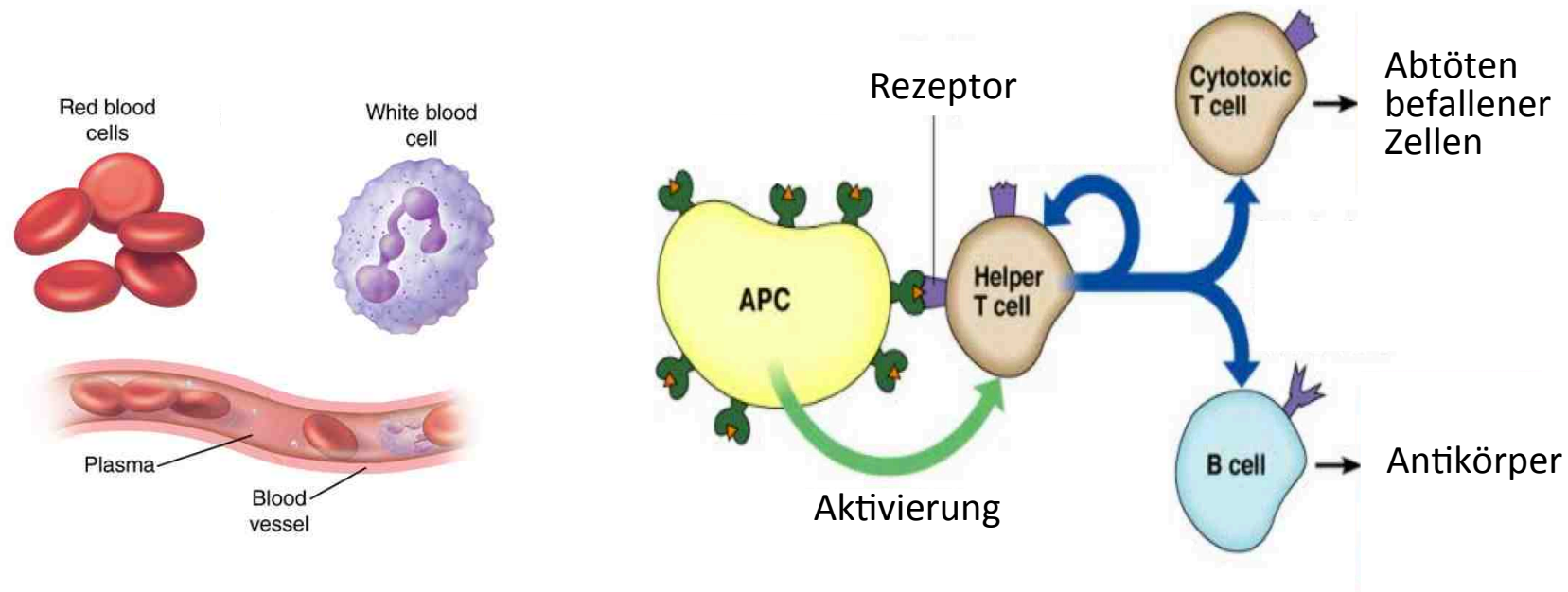
Das Immunsystem des Menschen



Spezifische (adaptive) Immunabwehr
 Antikörper, Killerzellen

Angeborene Immunabwehr
 Fresszellen

Das Immunsystem des Menschen



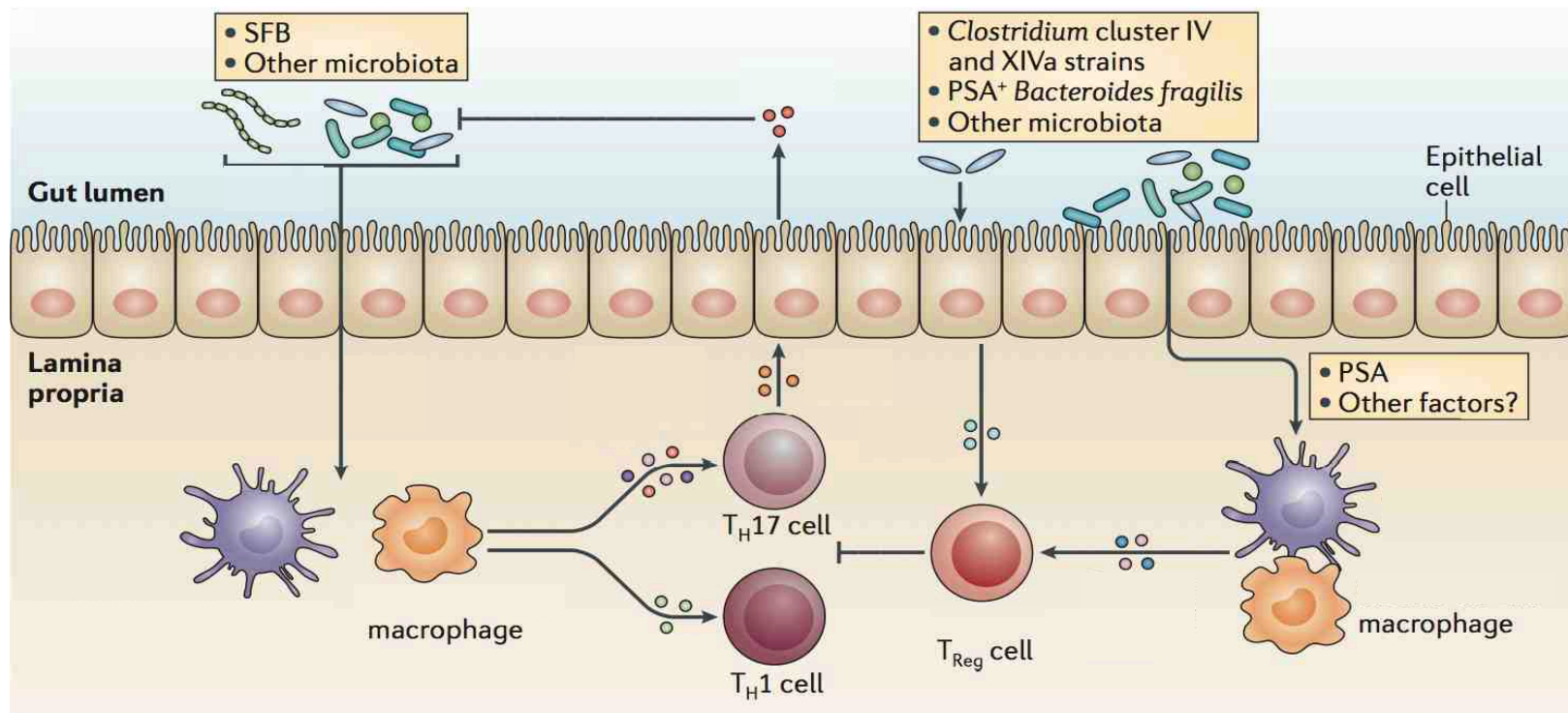
T-Helferzellen:

Koordinieren die Immunreaktion

Antigen-Erkennung

Aktivierung der zellulären und humoralen Immunantwort

Mikrobiota modulieren das Immunsystem



T_H17: Darm-spezifisch

Schlüsselrolle bei Entzündungsreaktionen und Autoimmunkrankheiten

T_{Reg}: Dämpfen Immunantwort durch Hemmung der normalen T-Helfer Zellen

Keim-freie Mäuse: Spezifische Vertreter der Darm Microbiota stimulieren die Vermehrung von T_H17 und T_{Reg} Helfer Zellen in der Lamina propria (**Chung et al. 2012 Cell**)



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005

Barry J. Marshall, J. Robin Warren

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 was awarded jointly to Barry J. Marshall and J. Robin Warren "for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease"



Photo: C. Northcott
Barry J. Marshall

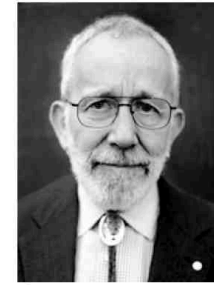
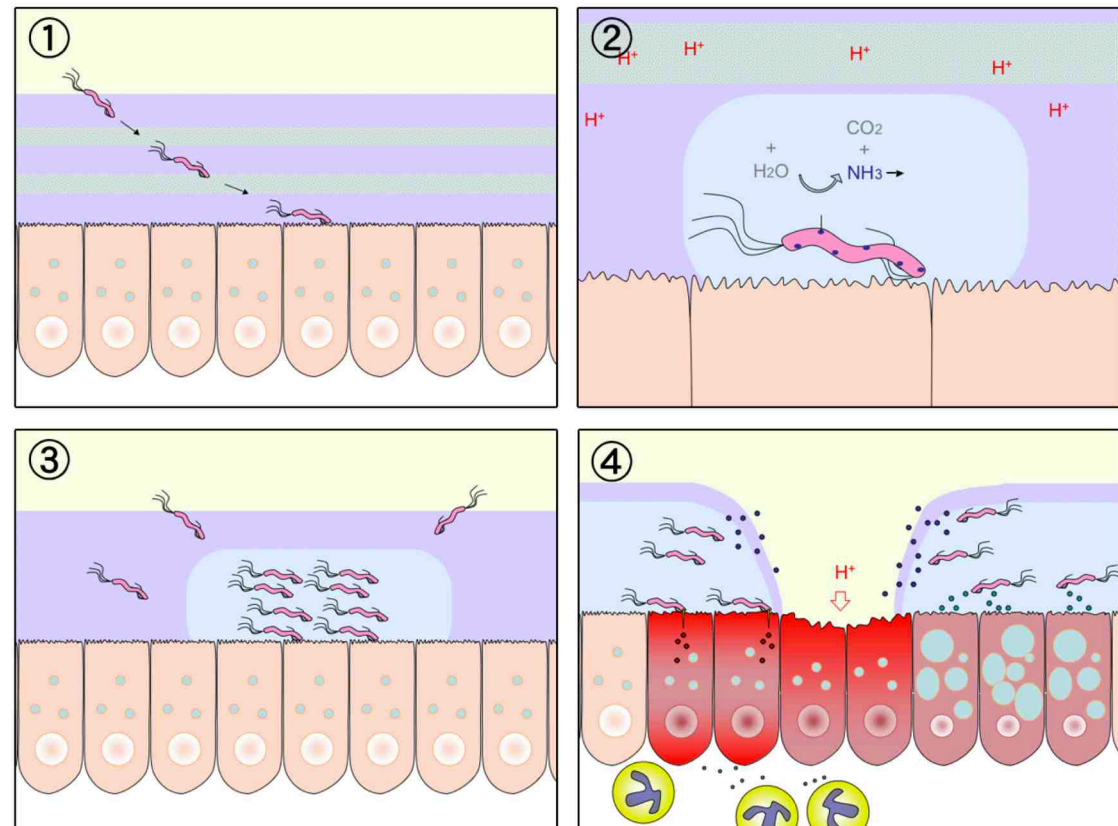
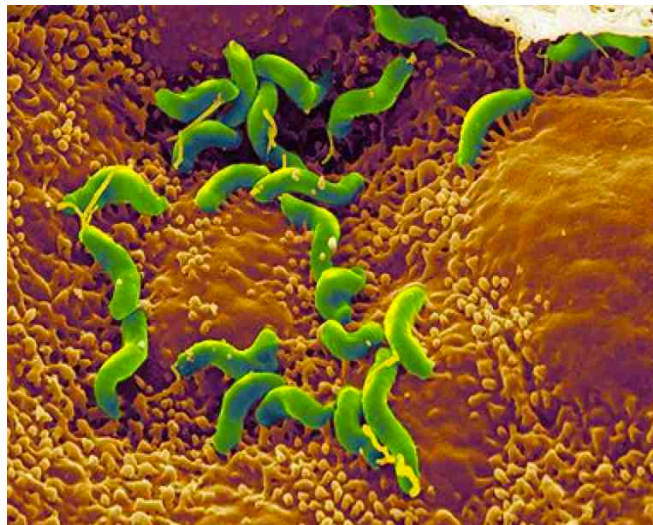


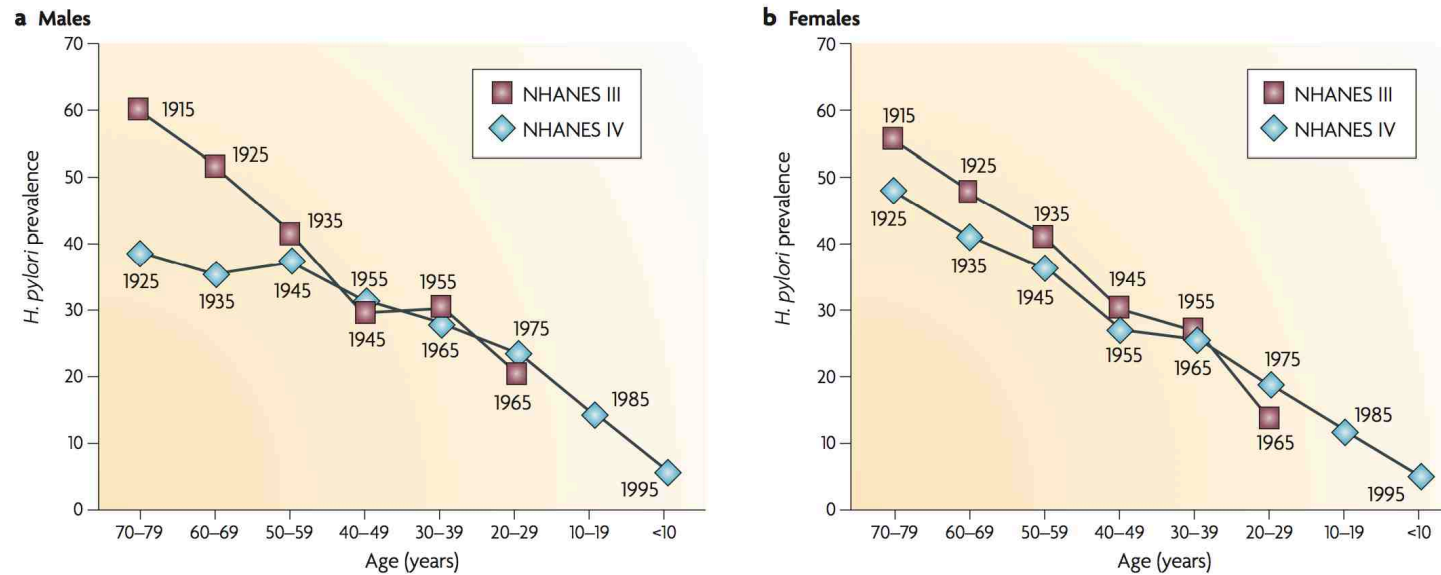
Photo: U. Montan
J. Robin Warren



Helicobacter pylori:

Verantwortlich für den Grossteil der Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre. Risikofaktor für Magenkarzinome. Herkömmliche Therapie: Magensäurehemmer

Rückgang von *Helicobacter pylori* Besiedlung des Magens



Kinder ohne *H. pylori* erkranken mit höherer Wahrscheinlichkeit an Asthma, Heuschnupfen oder Hautallergien.

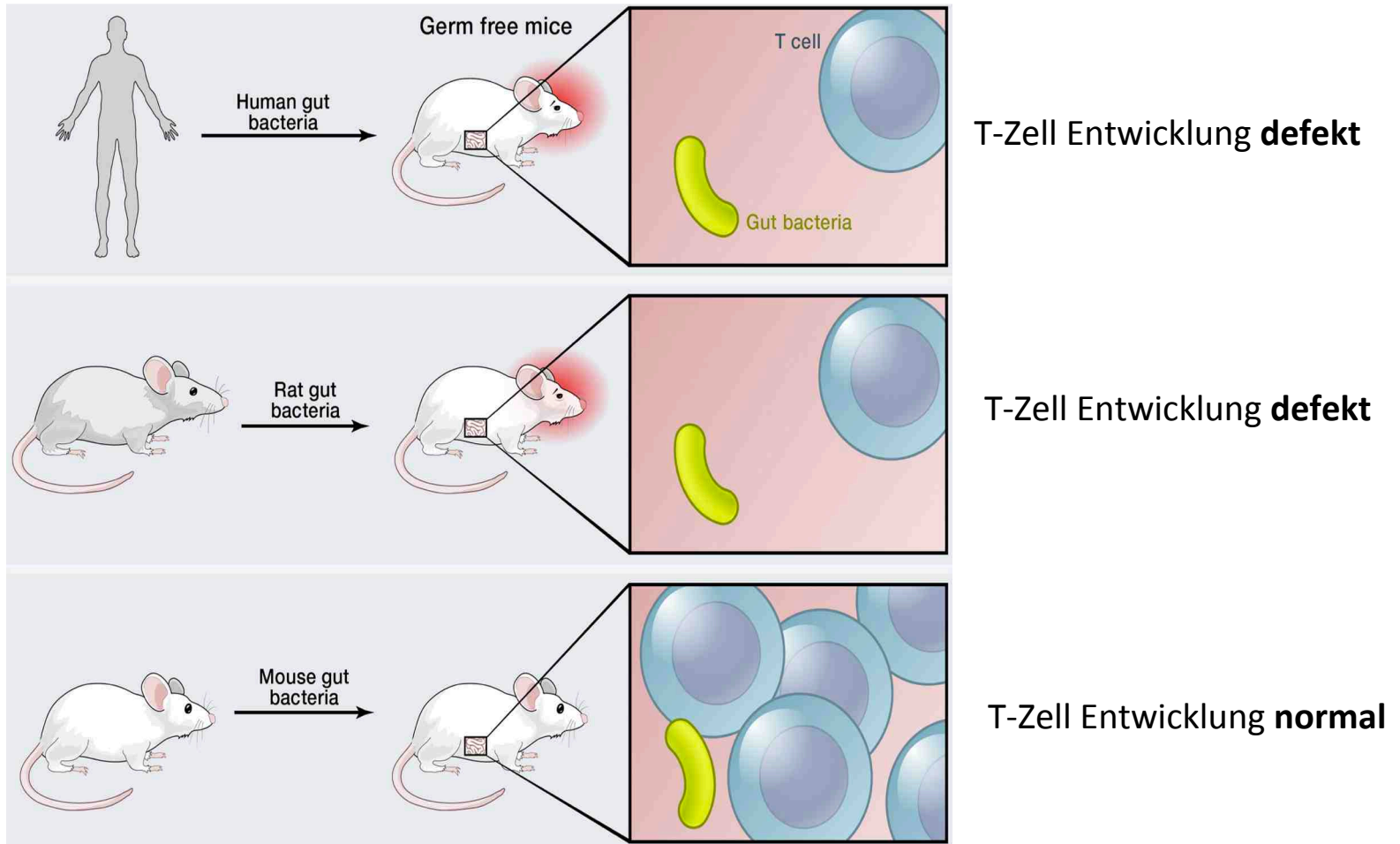
Vermutet: Zusammenhang zur epidemischen Verbreitung von Fettleibigkeit und Diabetes

H. Pylori gesteuerte Hormone:

Ghrelin -> Reguliert Nahrungsaufnahme und Abgabe von Wachstumshormon)

Leptin -> Regulierung des Fettstoffwechsels

Stimulation der T-Zell Entwicklung ist Wirts-Mikrobiome spezifisch



Spezifische Interaktionen zwischen Mikroorganismen und dem Wirt sind essentiell für die Reifung und Entwicklung des Immunsystems.

A Case Study of Gut Fermentation Syndrome (Auto-Brewery) with *Saccharomyces cerevisiae* as the Causative Organism

2004: Knochenbruch – Operation – Antibiotikatherapie

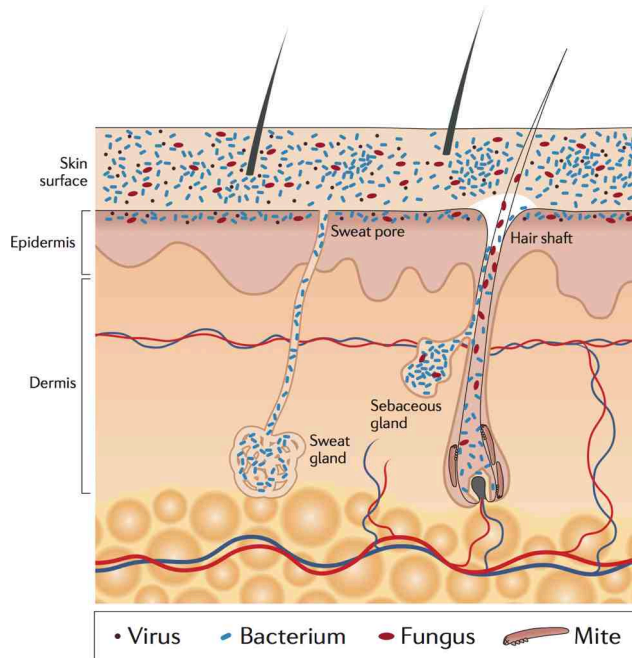
Ab 2005:

Periodisch wiederkehrende schwere Alkoholvergiftungen mit 3-4 Promille (!)
unabhängig von Konsum.

2010: Spitalaufenthalt – Stuhlproben positiv auf *Saccharomyces cerevisiae* getestet.
Therapie mit Fluconazole/Nystatin (Anti-Fungal, Pilzmittel)
-> Heilung innerhalb weniger Wochen

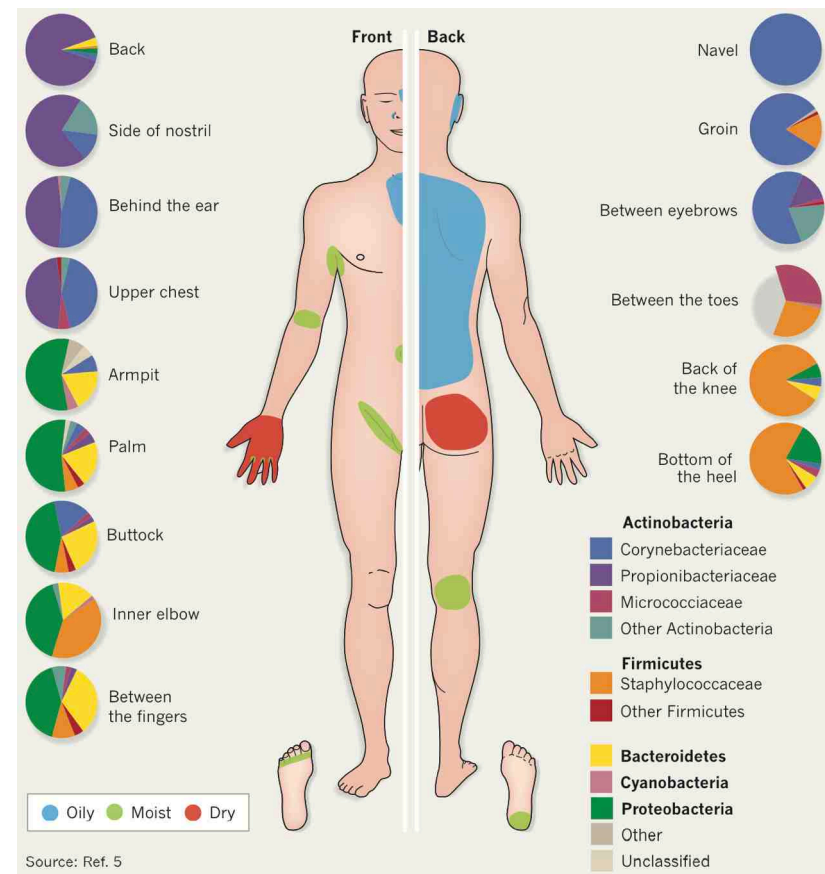
Invasion der Bäckerhefe nach Störung der Darmflora durch Antibiotika Behandlung

Die Haut als Biotop für Mikroorganismen



1.8 m² -> grösstes Organ des Menschen
 Mikroumgebung beeinflusst MO Zusammensetzung
 Rolle bei Hautausschläge (Psoriasis, Ekzeme)?

Naik 2012 Science: *Staphylococcus epidermidis*
 schützt Mäuse vor Parasiten (Leishmania) indem es
 die Immunantwort im Hautgewebe stimuliert.

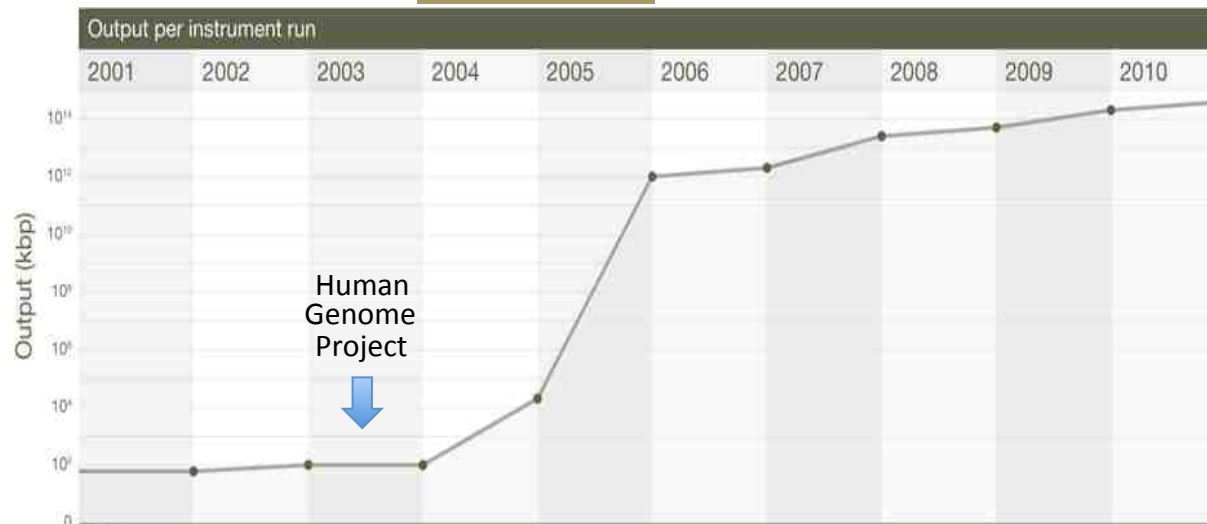


Hypothese:

Störung des Hautmikrobioms könnte uns anfällig machen gegen bestimmte Krankheiten.

Entwicklung von DNA Sequenziermethoden

Technologiesprung



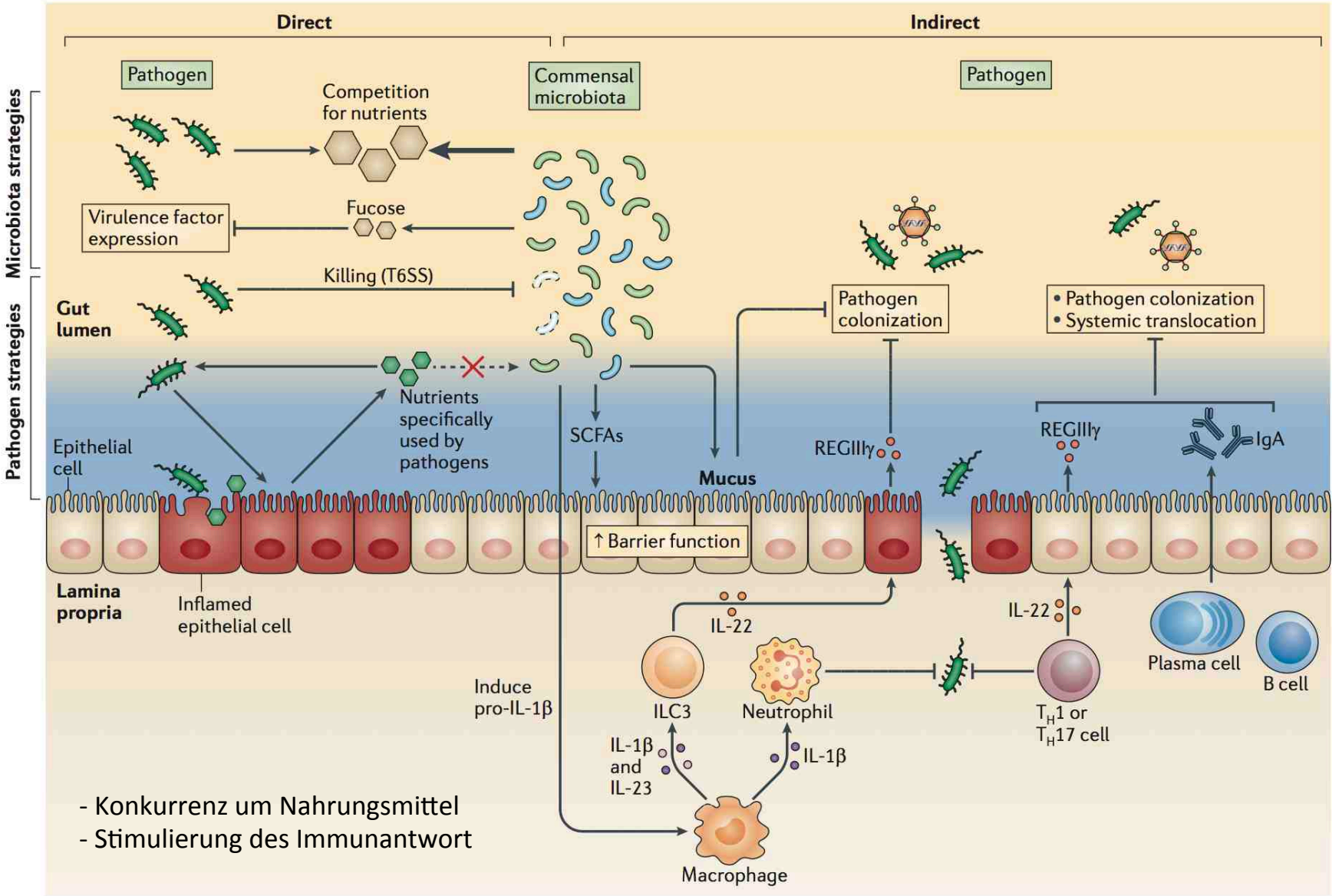
Illumina/Solexa
(Balasubramanian, Klenerman
University of Cambridge)

Costs/megabase (1Mio Bp): \$0.05

Sanger: \$2400 /megabase



Darm Mikrobiota schützt vor Pathogenen Bakterien



- Konkurrenz um Nahrungsmittel
- Stimulierung des Immunantwort