

Zellen eine hohe Bindungsaffinität über ihren Rezeptor; die Bindungsaffinität war hingegen deutlich vermindert, wenn HEL löslich vorlag. Um beide Phänomene im Mäuseorganismus untersuchen zu können, wurde eine anti-HEL Ig-Rezeptor transgene Maus mit einer HEL transgenen Maus gepaart, die HEL als Selbstantigen entweder löslich oder zellgebunden exprimierte. Die Nachkommen zeigten, dass im Falle des zellgebundenen HEL, die unreifen B-Zellen im Knochenmark deletiert wurden. Hingegen verließen bei denjenigen Mäusen die B-Zellen das Knochenmark, die HEL in löslicher Form exprimierten. Die B-Zellen dieser Tiere besaßen aber nur noch wenige Ig-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche und konnten in der Peripherie nicht mehr gegen HEL aktiviert werden (Abb. 6.3).

B-Zell Toleranz in der Peripherie

Binden autoreaktive B-Zellen in der Peripherie an ein Selbstantigen und bekommen keine Aktivierungshilfe (kostimulatorische Signale) durch CD4⁺ T-Zellen, so werden sie anerg (funktionell inaktiv). Sie sind im anergen Zustand nicht mehr in der Lage, gegen ihr Antigen zu reagieren.

Treffen anerge B-Zellen auf eine antigenspezifische CD4⁺ T-Zelle, so können sie durch die T-Zelle Fas abhängig in die Apoptose geführt werden. Bei Mäusen, die Mutationen in Fas oder FasL tragen, funktioniert dieser Weg nicht mehr. Vermutlich wird die Entstehung von Autoimmunerkrankungen durch eine fehlerhafte Fas-FasL Signalgebung begünstigt. Zusätzlich verlieren anerge B-Zellen die Fähigkeit, in Lymphfollikel einzuwandern, da sie die Expression des Chemokinrezeptors CXCR5 stark reduziert haben (Abb. 6.1).

Vermutlich werden viele Autoimmunerkrankungen durch Autoantikörper vermittelt, deren Entstehung auf eine Fehlregulation während der B-Zell Aktivierung zurückzuführen ist. In diesem Zusammenhang erschien ein gängiges Prinzip für die Aktivierung autoreaktiver B-Zellen über die Hilfe durch autoreaktive T-Helferzellen zu führen. In Mausmodellen konnte entsprechend die Koexistenz von autoreaktiven B- und T-Zellen nachgewiesen werden. Diese ist aber für sich betrachtet nicht ausreichend, um zum Ausbruch einer Autoimmunkrankheit zu führen. Durch Arbeiten der letzten Jahre wurde deutlich, dass hierfür Ereignisse eintreten müssen, die zu einem Versagen der Toleranzmechanismen führen. Hierbei spielen Regulationsmechanismen eine wichtige Rolle, die über regulatorische T-Zellen ausgeübt werden. In diesem Kontext gewinnen aber auch Toll-like Rezeptor vermittelte Aktivierungsmechanismen von dendritischen Zellen sowie B-Zellen zunehmend an Bedeutung (Kap. 6.5).

6.3 Transplantatabstoßung

In einer mittelalterlichen Legende des Jakob von Voragine ist ein Wunderbericht nachzulesen. In diesem Bericht wird von der Verpflanzung eines Mohrenbeines auf einen weißhäutigen Menschen durch die Ärzte Kosmas und Damian berichtet.

Von dieser Geschichte wird gerne im Kontext der „ersten Transplantation“ berichtet. Diese Legende hat ein gutes Ende; doch eine tatsächlich durchgeführte, vergleichbare Transplantation würde zu einer Abstoßung des Transplantates führen. Warum aber wird mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Transplantat eines Menschen auf einen anderen Menschen abgestoßen? **Die Transplantatabstoßung ist eine immunologische Reaktion, die hauptsächlich von T-Zellen vermittelt wird.** Das Ziel der immunologischen Abwehrreaktion konnte durch eine Reihe von Transplantationsexperimenten im Mausmodell identifiziert werden (Kap. 2.4). Durch Hauttransplantationen an congenen Mausstämmen wurde deutlich, dass die Ursache der Abstoßungsreaktionen auf einen bestimmten Genbereich von Chromosom 17 zurückzuführen war, der daraufhin als Gewebeverträglichkeitslokus (*histocompatibility* oder H2-Lokus) bezeichnet wurde. Beim Menschen liegt dieser Bereich auf Chromosom 6 und wird Hauptgewebeverträglichkeitskomplex (*major-histocompatibility complex*) oder kurz MHC, genannt. In diesem Kontext wird oft anstelle des H2-Lokus der Maus auch vom MHC der Maus gesprochen. Die hauptsächlich für die Transplantatabstoßung verantwortlichen Gene innerhalb der MHC Region sind die hochpolymorphen MHC-I und MHC-II Gene, bzw. ihre Genprodukte, die MHC-I und MHC-II Moleküle (Kap. 2.4.2). Jeder Mensch (mit Ausnahme von eineigen Zwillingen) unterscheidet sich in diesen Genen. Die Funktion der MHC-I und -II Moleküle liegt darin, antigene Peptide zu binden und über antigenpräsentierende Zellen dem Immunsystem (T-Zellen) kenntlich zu machen. Indem jeder Mensch seine individuelle Ausstattung von MHC-I und -II Molekülen besitzt, wird bei jedem Menschen ein individuelles Spektrum von Peptiden präsentiert. Als Folge davon werden bei Infektionen mit den gleichen Erregern bei jedem Menschen unterschiedliche T-Zellklone aktiviert. Aus diesem Grund trägt der MHC Polymorphismus dazu bei, dass es in Zeiten von immunologischen Katastrophen (Epidemien, Pandemien) mit hoher Wahrscheinlichkeit Individuen geben wird, die diese Katastrophen überstehen. Im Kontext von Transplantationen bedeutet es aber, dass Spender und Empfänger in ihren MHC-I und -II Genen weitestgehend übereinstimmen sollten, um Abstoßungsreaktionen vorzubeugen. Da eine absolute Übereinstimmung in den seltensten Fällen gegeben ist, sind häufig nach Transplantationen immunsuppressive Medikamente wie beispielsweise Cyclosporin notwendig, um eine vorzeitige Abstoßung des Transplantates zu verhindern. **Insgesamt werden drei unterschiedliche Mechanismen der Transplantatabstoßung unterschieden: die MHC-I und -II gebundene akute Transplantatabstoßung, die langsame Abstoßungsreaktionen aufgrund von Nebengewebeverträglichkeitsantigenen (*minor histocompatibility antigens*), sowie die hyperakute Transplantatabstoßung.**

Definition

Cyclosporin A Dieser Stoff verhindert die Ausschüttung von inflammatorischen Cytokinen (u.a. IL2) durch T-Zellen. Dadurch wird die T-Zell Aktivierung gehemmt. Cyclosporin A wird aus Schlauchpilzen gewonnen.



<http://www.springer.com/978-3-540-72568-8>

Immunbiologie

Eine Einführung

Neumann, J.

2008, X, 286 S., Hardcover

ISBN: 978-3-540-72568-8