

Allogene Immunregulation

Wechselwirkung zwischen dem Immunsystem der Schwangeren und des Feten Von Jürgen Neppert

An der Universität Gießen werden gegenwärtig in verschiedenen Fachbereichen und Arbeitsgruppen die Mechanismen untersucht, durch die der mütterliche Organismus Feten trotz fremder, vom Vater geerbter Antigene nicht abstößt. In der Ambulatorischen und Geburtshilflichen Veterinärklinik (PD Burkhard Meinecke) und im Institut für Tierzucht und Haustiergenetik (Dr. Sabine Meinecke-Tillmann) wird die Toleranz des trächtigen Schafes gegen Feten vom Ziege-Schaf-Chimärentyp analysiert. Am Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin (PD Jürgen Neppert und PD Gertrud Mueller-Eckhardt) in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Dr. Olaf Heine) wird die immunologische Beeinflussung des intrauterinen Absterbens von Feten bei Kreuzung verschiedener Mäuseinzuchtstämme erprobt. Unter Leitung von Frau PD G. Mueller-Eckhardt führt diese Arbeitsgruppe eine immunologische Therapie der krankhaften Fehlgeburtneigung beim Menschen durch. Im folgenden wird eine neue Hypothese zur Erklärung der allogenen Verträglichkeit dargestellt und dazu eigene experimentelle Befunde und die anderer Autoren herangezogen.

Allotypie und allogene Immunreaktion

Die biologische Vielfalt, die sich während der Evolution entwickelte, ist das Produkt von Untergang und Neuentstehung einzelner Arten. Die Selektion einzelner Spezies könnte bei hoch organisierten Lebewesen auch durch die Reaktion ihres Immunsystems gegen Mikroorganismen bedingt worden sein. Das setzt voraus, daß die Immunreaktion zwischen artigen und artfremd unterscheiden kann. Tatsächlich greift das Immunsystem mit wenigen Ausnahmen (Autoimmunkrankheiten) nicht eigene (autologe) Strukturen an. Dieses Phänomen nennt man *autologe Immuntoleranz*. Die Mikroorganismen sind jedoch nicht nur Objekt der Immunreaktion. Bestimmte Krankheitserreger arrangieren sich mit der Immunreaktion ihres Wirts, umgehen sie oder nutzen einzelne ihrer Komponenten aus. Nach der Hypothese des „molekularen Mimikry“ schaffen sich einige Mikroorganismen solche Oberflächenantigene, die denen des Wirts sehr ähnlich sind. Aufgrund der autologen Immuntoleranz kann das Immunsystem diese Antigene und damit die sie tragenden Krankheitserreger nicht ausreichend als fremd erkennen und abwehren. Hätten alle Individuen einer Wirtsart dieselben Antigene, wären auch alle Individuen, wäre also die gesamte Art, durch Infektion mit dem Erreger gefährdet, der die wirtsähnlichen Antigene aufweist. Für den Fortbestand der Art hätten nun einzelne Gruppen ihrer Individuen Antigene, die sie von anderen Gruppen derselben Art unterscheiden (allogene Antigene, Alloantigene, Phänomen der Allotypie). Nur einzelne dieser Gruppen wären so durch die Mikroorganismen gefährdet, die ein molekulares Mimikry entwickelten.

Die allotypische Vielfalt von einem Individuum zum anderen in einer Art hat zur Folge, daß die Immunreaktion auch zwischen

dem individuellen Selbst und Nichtselbst unterscheidet. Beispiele für die Vielfalt der Allotypie sind beim Menschen die etwa 100 für die Unverträglichkeit bei allogener Transplantation verantwortlichen Antigene (auf allen kernhaltigen Körperzellen) und die über 600 für die Unverträglichkeit bei der allogenen Transfusion verantwortlichen Blutgruppen (auf den roten Blutzellen). Die Transplantationsantigene werden von einer Ansammlung nahe beieinander liegender Gene auf dem Chromosom 6 kodiert. Diese Ansammlung nennt man Major Histokompatibilitäts Complex (MHC), die von dort kodierten Transplantationsantigene auch MHC-Antigene und die gegen sie gerichteten Alloantikörper MHC-Antikörper. Die Blutgruppen werden von annähernd 300 Genorten verschiedener Chromosomen kodiert.

Die allotypische Vielfalt hat gelegentlich auch klare Nachteile: So kann ein Individuum das andere seiner eigenen Art immunologisch angreifen. Gelegenheit dazu bieten Transfusion und Organtransplantation, bei denen die allogene Immunreaktion gefährliche Zwischenfälle bzw. Transplantatabstoßungen verursachen können. Gelegenheit dazu besteht auch während des intrauterinen Heranwachsenden der Nachkommen. Diese können vom Vater geerbte Alloantigene tragen, welche bei der Mutter nicht vorkommen. Reagiert ihr Immunsystem auf dieses Nichtselbst, so kann eine Mutter-Kind-Unverträglichkeit auftreten. Diese kommt z. B. vor als Rhesusunverträglichkeit (Rhesusfaktorenantikörper der Rhesusfaktor-negativen Mutter gegen Rhesusfaktor-positive kindliche rote Blutkörperchen) oder als Alloimmunthrombozytopenie des Neugeborenen (analoge Antikörperbildung gegen kindliche Blutplättchen, „Thrombozyten“) oder als Alloimmunneutropenie des Neugeborenen (analoge Anti-



Abb. 1: Osteomyelitis maxillae (Entzündung des Oberkieferknochens). Eine seltene Ausnahme von der mütterlichen Toleranz gegenüber dem Feten stellt die Bildung der Antikörper dar, die gegen fetale Alloantigene der weißen Blutkörperchen gerichtet sind. Vom Bildungsort in der Mutter treten diese Antikörper in den fetalen Kreislauf über und reduzieren dort die Zahl dieser weißen Blutkörperchen, die für die normale Infektabwehr nötig sind. Dadurch treten verschiedene Infekte der Haut, des Knochens (im Beispiel die Osteomyelitis), der Atem- und Harnwege beim Neugeborenen auf (Abbildung aus: Mitchell: Disease in Infancy and Childhood, 7. Aufl., Churchill Livingstone 1973).

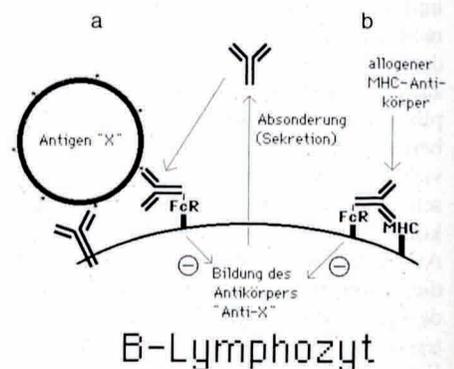


Abb. 2: Erklärungen im Text.

körperbildung gegen kindliche weiße Blutkörperchen, „Neutrophile“, s. Abb. 1).

Zur Mutter-Kind-Unverträglichkeit kommt es aber trotz der großen allotypischen Vielfalt nur in seltenen Ausnahmen. MHC-Antikörper verursachen die stärksten Unverträglichkeitsreaktionen gegen allogene Transplantate. Bisher ist völlig ungeklärt, warum gerade diese Antikörper trotzdem keine Mutter-Kind-Unverträglichkeiten hervorrufen. Der bisher unbekannte Mechanismus, der diese Unverträglichkeit während der normalen Schwangerschaft ausschließt, könnte für die Transfusions- und Transplantationstherapie von großer Bedeutung sein. Die Annahme, daß Schwangere eine verringerte Fähigkeit zur Immunantwort gegen verschiedene, z. B. väterliche Antigene haben, konnte nie belegt werden. Tierexperimentell in den Uterus transplantiertes väterliches Gewebe wird schnell abgestoßen, weshalb die Annahme eines immunologisch privilegierten Ortes im Uterus nicht mehr ohne Berücksichtigung auch fetaler Faktoren aufrechterhalten wird. Die Plazenta ist auch kein Immunfilter für Antikörper der Mutter gegen vom Vater auf den Feten vererbte Antigene, sondern transportiert diese Antikörper zur fetalen Seite, wo sie als intakte Antikörper in den Organen nachweisbar werden, ohne dort eine Schädigung hervorzurufen. Bemerkenswert ist, daß auch mit empfindlichen Methoden bei den meisten Schwangeren keine humorale oder zelluläre Alloimmunisierung nachweisbar ist. Dies hängt vielleicht mit der geringen Anzahl von MHC-Antigenen auf den Plazentazellen zusammen. Warum jedoch bei etwa einem Viertel der Schwangeren, die gegen väterliche MHC-Antigene immunisiert werden, die Feten nicht geschädigt werden, versucht die eigene Hypothese zu erklären. Sie basiert auf einer immunologischen Wechselwirkung zwischen der Schwangeren und dem Feten, der *allogenen Immunregulation*.

Allogene Immunregulation im kindlichen Organismus?

Unsere hypothetischen Erklärungen gehen von einer für das Überleben des Feten notwendigen Beeinflussung seines Immunsystems durch die mütterliche Immunreaktion aus. Folgende Beobachtungen erlauben die Vermutung, daß derartige allogene Immunregulationen im kindlichen Organismus vorkommen:

1. MHC-Antikörper hemmen Funktionen der allogenen zytotoxischen T-Lymphozyten.
2. MHC-Antikörper hemmen die Stimulierung und die T-Lymphozyten-abhängige Differenzierung der allogenen B-Lymphozyten. Das läuft auf eine Hemmung der Antikörperbildung durch diese Zellen hinaus. Durch Antikörper werden normalerweise

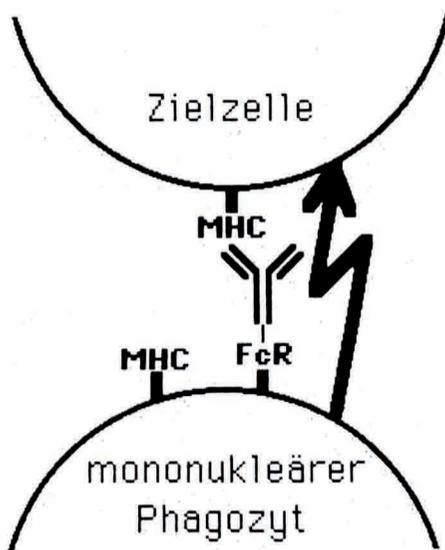


Abb. 3: Fc-Rezeptor vermittelter Angriff und Immunphagozytose durch mononukleäre Phagozyten. Vermutlich machen die Antikörper bei ihrer Reaktion mit den Antigenen (wie hier auf der Zielzelle) eine Gestaltsänderung durch. Diese ermöglicht die Bindung zwischen dem Fc-Anteil des Antikörpers und dem Fc-Rezeptor des mononukleären Phagozyten. Als Folge wird die Zielzelle vom Phagozyten geschädigt oder in den Phagozyten einverleibt (Immunphagozytose).

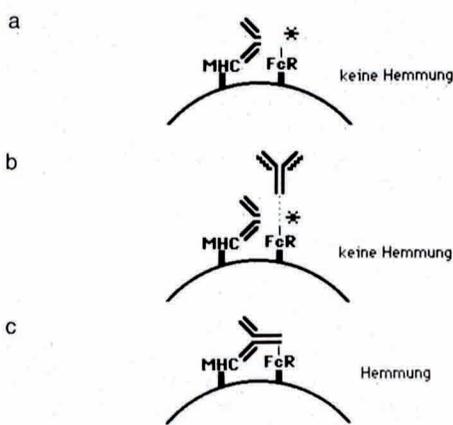


Abb. 5: Immunphagozytosehemmung durch einen dreimolekularen Komplex. a) Monozyt + $F(ab')_2$ -Fragment eines MHC-Antikörpers. b) Monozyt + $F(ab')_2$ -Fragment eines MHC-Antikörpers + nicht fragmentiertes Molekül eines MHC-Antikörpers mit veränderter leichter Kette (Verlust der Fähigkeit zur spezifischen Bindung). c) Monozyt + nicht fragmentiertes Molekül eines MHC-Antikörpers. * = Freier bindungsfähiger Fc-Rezeptor.

fremde und gefährdende Partikel im Organismus markiert und eliminiert. Eine spekulative Erklärung dieser Hemmungen erlaubt die Beobachtung, nach der die B-Lymphozyten einem negativen Feed-Back ihrer Antikörperbildung in folgender Weise unterliegen: Alle Antikörper haben

zwei das Antigen fest bindende Anteile an einem Ende [antigen-binding fragments: $F(ab')_2$] und am anderen Ende ein an einige Zellen bindenden Anteil. Dieser ist als Fragment kristallisierbar (Fc). Für diese Bindung haben die Zellen spezielle in der Membran verankerte Moleküle, die *Fc-Rezeptoren*. Die von B-Lymphozyten absonderten Antikörper reagieren mit korrespondierenden fremden Antigenen, die auch von den in der Membran verankerten Antikörpern der selben Spezifität gebunden wurden. Danach heften sich die Fc-Anteile der erstgenannten Antikörper an benachbarte Fc-Rezeptoren. Deren so erfolgende Quervernetzung ist das Signal für die Hemmung der Antikörperbildung (Abb. 2 Buchstabe a). Nach spezifischer Reaktion mit MHC-Antigenen könnten sich auch allogene MHC-Antikörper mit ihren Fc-Anteilen zusätzlich an die Fc-Rezeptoren in der Nachbarschaft binden und so das entsprechende Signal für das negative Feed-Back geben (Abb. 2 Buchstabe b).

3. MHC-Antikörper hemmen nach unseren Untersuchungen die Immunphagozytose der mononukleären Phagozyten (der großen Freßzellen, z. B. Makrophagen und Monozyten), welche die zu diesen Antikörpern passenden MHC-Antigene tragen. Immunphagozytose nennt man die zelluläre Aufnahme solcher Zellen, die mit Antikörpern beladen sind. Die *Immunphagozytosehemmung* hängt entscheidend von dem Fc-Anteil der hemmenden Antikörper ab.

Bedeutung der allogenen Immunregulation

Während die unter den Absätzen 1 und 2 beschriebenen Phänomene einer möglichen allogenen Immunregulation in ihrer biologischen Bedeutung schwer zu verstehen sind, kann die unter dem Absatz 3 aufgeführte Immunphagozytosehemmung für den Feten nützlich sein, wenn die Mutter gegen ihn MHC-spezifische Alloantikörper bildet. Theoretisch können mütterliche Alloantikörper die Zellen des Feten in verschiedener Weise schädigen. Nach spezifischer Reaktion mit Antigenen auf der Zellmembran einer Zielzelle aktivieren viele Antikörper das Komplementsystem und zerstören mit seiner Hilfe diese Zelle. Allerdings ist dies bei menschlichen MHC-Antikörpern von untergeordneter Bedeutung. Im Gesamtorganismus weitaus wichtiger sind Schädigungen, die durch mononukleäre Phagozyten vermittelt werden. Wenn bestimmte Antikörper spezifisch mit Zielzellen reagieren (z. B. mit deren MHC-Antigenen), binden sich die Phagozyten mit ihren Fc-Rezeptoren fest an die nach spezifischer Reaktion veränderten Fc-Anteile der Antikörper. Dem folgt die Schädigung und/oder Immunphagozytose der Zielzelle (Abb. 3). Die Phagozyten werden dabei aktiviert und sondern eine Reihe von interzel-

lulär wirksamen Hormonen, Enzymen, reaktiven Sauerstoffmetaboliten und chemotaktischen Faktoren ab. Dadurch treten unter dem Bild der Entzündung lokale Gewebszerstörungen auf. Die von uns beobachtete Hemmung der Immunphagozytose durch die MHC-Antikörper ist gegenüber ihrer komplementabhängigen Zellschädigung um den Faktor 10 bis 100 wirksamer, hemmt alle Monozyten und Makrophagen und hält über mehrere Tage auch nach Entfernen der hemmenden Antikörper noch an.

Fetale mononukleäre Phagozyten tragen dieselben vom Vater geerbten MHC-Antigene wie die übrigen fetalen Zellen. Wenn mütterliche Antikörper mit fetalen Zielzellen reagieren, werden diese unter vereinfachten experimentellen Bedingungen von allen (auch den autologen) mononukleären Phagozyten geschädigt – wie oben geschildert. Da die mütterlichen Antikörper auch mit den fetalen Phagozyten reagieren, wird vermutlich deren Fähigkeit der Immunphagozytose gehemmt (Abb. 4). Daher greifen die fetalen Phagozyten die mit Antikörpern beladenen Zielzellen im Feten vermutlich nicht an, und dadurch bleiben viele sekundäre, die Zelle und das Gewebe schädigende Reaktionen beim Feten aus.

Die durch MHC-Antikörper bewirkte Immunphagozytosehemmung ist nicht mit einer allgemeinen Funktionsfähigkeit der Phagozyten gleichzusetzen. Anderenfalls könnte diese Hemmung bei intrauterinen Infekten für den Feten verhängnisvoll sein. Wir konnten zeigen, daß die Phagozyten mit Hilfe verschiedener Rezeptoren, die nicht mit Fc-Rezeptoren identisch sind, auch noch nach dem Wirksamwerden der Immunphagozytosehemmung unvermindert fähig sind, Hefen, Bakterien, Polyacrylsäurepartikel und die mit dem Enzym Neuraminidase behandelten Schafererythrozyten aufzunehmen. Daher bleiben den mononukleären Phagozyten des Feten auch im Zustand der durch die MHC-Antikörper verursachten Hemmung viele Funktionen erhalten.

Mechanismus

Monoklonale Antikörper der Maus mit Spezifität für menschliche MHC-Antigene auf Phagozyten und mit bestimmten Eigenschaften (IgG2a, IgG2b, IgG3) hemmen die Immunphagozytose ebenso wie Alloantikörper des Menschen mit derselben Spezifität und mit entsprechenden Eigenschaften. Nach Pepsinfragmentierung, sorgfältiger Reinigung der $F(ab')_2$ -Fragmente und Einstellung auf vergleichbare Konzentrationen hemmen die Fragmente der sonst hemmenden kompletten Antikörper nicht mehr (Abb. 5 a). Auch ein Gemisch aus diesen $F(ab')_2$ -Fragmenten mit nicht Antigenbindendem kompletten Antikörper hemmt

nicht (Abb. 5b). Daher setzt die Hemmung der Immunphagozytose vermutlich einen dreimolekularen Komplex voraus: Er besteht aus (1.) dem MHC-Klasse I- oder II-Antigen, (2.) dem eng benachbarten Fc-Rezeptor und (3.) dem MHC-Antikörper, der mit seinem Fc-Anteil einerseits und mit seinem spezifisch bindenden $F(ab')_2$ -Anteil andererseits die beiden vorgenannten Moleküle verbindet (Abb. 5 c). Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe zeigten, daß die MHC-Antigene auf B-Lymphozyten und mononukleären Phagozyten nach

Reaktion mit korrespondierenden Antikörpern schnell, innerhalb von 10 bis 20 Minuten in die Zelle einverleibt werden. Nach einer intrazellulären Transitzeit von etwa 15 Minuten werden die MHC-Antigene auf der Zelloberfläche reexprimiert (*Recycling* oder *Reshuttling*), während die zugleich in die Zelle gelangten Antikörper intrazellulär abgebaut werden. Bei Annahme des beschriebenen dreimolekularen Komplexes werden die Fc-Rezeptoren vermutlich ebenso in die Zelle mit eingeschleust. Verschiedene Arbeitsgruppen zeigten, daß auch die meisten Fc-Rezeptoren intrazellulär abgebaut werden, die nach Bindung von aggregierten Antikörpern oder von Immunkomplexen in die Zelle gelangen. Das erneute Erscheinen von Fc-Rezeptoren ist von deren Neusynthese abhängig und erst nach mehreren Stunden zu erwarten. Durch das ständige Recycling verbleiben auf der Zelloberfläche für die Bindung von MHC-Antikörpern immer MHC-Antigene. Diese sind mit einem rotierenden Schöpfrad vergleichbar, das durch die Kraft der Antikörper bewegt wird. Die Fc-Rezeptoren sind mit dem Wasser zu vergleichen, das in nur einer Richtung von einem Niveau zum anderen gebracht wird. So werden die Fc-Rezeptoren erschöpfend von der Zelloberfläche entfernt. Hitze-aggregierte Antikörper eliminieren dagegen nur 50 bis 60 Prozent der Fc-Rezeptoren.

Gegenwärtig postulieren einige Arbeitsgruppen schwangerschaftserhaltende, sogenannte *blockierende* Antikörper der Schwangeren. Diese Antikörper sollen mit

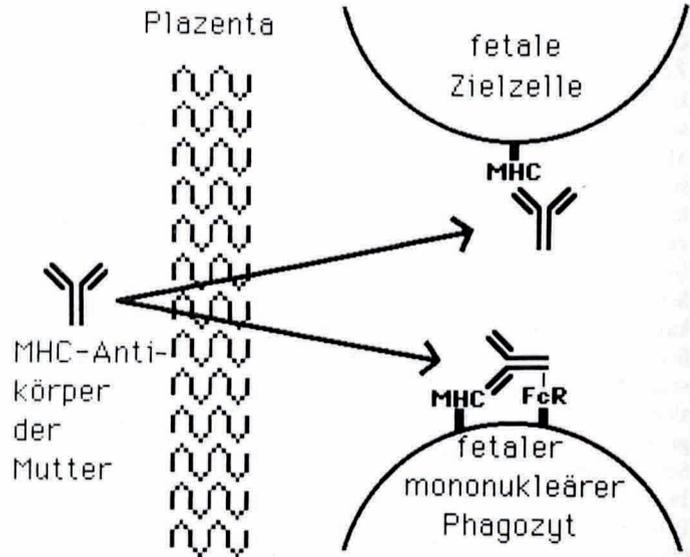


Abb. 4: Immunphagozytosehemmung im Feten durch mütterliche MHC-Antikörper. Fetale mononukleäre Phagozyten tragen die selben MHC-Antigene wie die übrigen fetalen (Ziel-)Zellen. Mütterliche MHC-Antikörper binden sich spezifisch an die Zielzellen und Phagozyten. Auf den letzteren binden sich auf die Fc-Anteile der MHC-Antikörper an die Fc-Rezeptoren und verhindern so, daß diese mit Antikörpern auf den Zielzellen reagieren und die Zellen anschließend geschädigt werden.

Antigenen von Plazentazellen und Lymphozyten kreuzreagieren. Diese sogenannten *TLX-Antikörper* sollen nicht mit MHC-Antikörpern identisch sein. Die zahlreiche Parameter einbeziehenden Experimente sind jedoch schwer zu reproduzieren. Allgemein ist auch eine Antikörperwirkung, die das antigentragende Ziel – wie postuliert – begünstigt, eine ungewöhnliche immunologische Eigenschaft. Wenig berücksichtigt die Annahme von TLX-Antikörpern die Plazentapassage und das nachfolgende Eindringen der mütterlichen Antikörper in die fetalen Organe. Nach unserer Hypothese behütet die Mutter nicht den Feten, sondern dieser ist in der Lage, sich gegen eine aggressive Mutter zu wehren. Die Immunphagozytosehemmung ist als ein fetaler Mechanismus der Abwehr zu verstehen, der dann wirksam wird, wenn die Mutter MHC-Antikörper bildet. Es ist eine Abwehr gegen die ungünstigen Effekte dieser Antikörper, möglicherweise auch gegen ungünstige Effekte anderer, gleichzeitig auftretender Alloantikörper, welche eine Mutter-Kind-Unverträglichkeit und vielleicht auch die krankhafte Fehlgeburtstendenz verursachen. Während ein Nachweis für die zuletzt genannten Mechanismen aussteht, konnten wir die Plazentapassage mütterlicher MHC-Antikörper und ihre hemmende Wirkung auf die Immunphagozytose der Monozyten von Neugeborenen belegen.

(An den durch die DFG unterstützten experimentellen Arbeiten waren beteiligt: G. Aichert, M. Clemens, A. Faust, E. Kaufmann, K. Kissel, F. Marquard, E. Pohl und U. Prochaska.)