



SCLERODERMA LIGA e.V.

Anlage zum Scleroderma INFOBRIEF Nr. 78

Autoimmunität und Autoantikörper bei Kollagenosen insbesondere der progressiven systemischen Sklerodermie

I. Theoretische Grundlagen

Die Steuerung der unterschiedlichen Leistungen des **Immunsystems** wird durch zwei entscheidende Faktoren beeinflusst. Zuerst einmal ist das Immunsystem einem genetisch festgelegten Programm unterworfen, das mannigfaltige Reaktionsweisen überwacht und steuert. Daraufhin tritt das genetisch festgelegte Antwortverhalten des Immunsystems mit inneren oder äußeren Reizen in Wechselwirkung. Es ist dabei die Aufgabe des Immunsystems, die Unterscheidung von körpereigenen und körperfremden Strukturen zu erfassen, um entweder eine Toleranz gegen bestimmte Strukturen zu gewährleisten oder aber im Falle einer Gefahr Abwehrreaktionen auszulösen.

Die **Autoimmunität** dagegen repräsentiert den Verlust dieser Selbsttoleranz. Körpereigene Proteinstrukturen werden als fremd charakterisiert und vom Immunsystem nicht mehr akzeptiert. Bei einem Verlust dieser Selbsttoleranz resultieren daraus u.a. Antikörperbildungen, die durch B-Lymphozyten freigesetzt werden, oder eine durch T-Lymphozyten getriggerte zelluläre Immunreaktion, die gegen körpereigenes Gewebe gerichtet ist.

Man unterscheidet zwei Arten von Autoimmunantworten.

1. Die normale, also „physiologische“ Autoimmunantwort:

Zur Aufrechterhaltung des körpereigenen Gleichgewichtes und der körpereigenen Regulation helfen natürliche Antikörper bei der Entfernung von Stoffwechselprodukten inklusive körpereigener oder körperfremder Fremdstofffragmente. Hierunter versteht man Substrate, die in der Regel eine entsprechende Immunantwort hervorrufen können. Es handelt sich dabei also um Autoimmunreaktionen, die als Begleiterscheinung bei der Immunabwehr von harmlosen biologischen, chemischen oder umweltbedingten Stoffen vorkommen. Die normalen, also physiologischen Immunantworten sind in der Regel vorübergehend und ohne klinische Veränderungen an Haut oder anderen Organen.

2. Die „pathologische“ Autoimmunantwort:

Pathologische, also krankmachende, Autoimmunreaktionen sind in der Regel mit einer wiederholten bzw. permanenten Immunstimulation verknüpft und führen bei entsprechend genetisch veranlagten Menschen zu klinisch manifesten Erkrankungen. Hauptmerkmal solcher Krankheiten ist die Ausbildung und die Persistenz entzündlicher Prozesse, ohne dass in jedem Fall die verantwortlichen krankheitsauslösenden Proteine identifiziert werden können. Auf diese Weise kommt es zum chronischen Untergang von Gewebe mit entsprechender klinischer Symptomatik. Die klinischen Symptome sind wiederum abhängig von den Organsystemen, an denen sich diese autoimmunen Phänomene manifestieren (z. B. Autoimmunhepatitis, Autoimmuncolitis, Insulinitis, Angiitis, etc.) und die ggf. zu einer lebenslänglich anhaltenden Immunfehlregulation mit davon abhängigen Krankheitssymptomen führen.

Entsprechend der jeweiligen Lokalisation unterscheidet man zwischen Organ-spezifischen und/oder systemischen (nicht primär Organ-spezifischen) Autoimmunerkrankungen. Während die Gewebeschädigung bei Organ-spezifischen Autoimmunerkrankungen

aus einer direkten Zerstörung gewebspezifischer Strukturen mittels Autoantikörper, zytotoxischer Zellen oder Immunkomplexen resultiert, handelt es sich bei den systemischen Autoimmunerkrankungen um eine generalisierte Fehlregulation des Immunsystems, die das Gefäßsystem, die weichen inneren Häute, das kollagene Bindegewebe wie bei der Sklerodermie oder andere Gewebssysteme als Zielstruktur hat.

Autoantikörper sind gegen bestimmte im kleinen oder großen Zellkern bzw. innerhalb des Zelleibs liegende Komponenten gerichtet, die für die DNA/RNA-Synthese, Proteinreparatur, Aufspaltung und Übertragung von Informationen notwendig sind. Sie können nach Bindung an die Zielstruktur Immunkomplexe ausbilden, die am Ort des Niederschlags dieser Komplexe entsprechende Schäden, wie z. B. eine Glomerulonephritis (Nierenerkrankung), Vaskulitis (Gefäßzerstörung), Arthritis (Schädigung der Gelenke) oder Polymyositis (Muskelentzündung), zu induzieren vermögen.

Neben den organspezifischen und systemischen Autoimmunerkrankungen existieren noch kleinere Gruppen von Autoimmunassoziierten Erkrankungen mit dem Auftreten von Antikörpern gegen nicht Organ-spezifische zelluläre Bestandteile, Membranen oder Enzyme, bei denen sich die pathologischen Veränderungen entweder auf ein oder wenige Organe beschränken oder es zu einer Beeinträchtigung physiologischer Zellfunktionen kommt.

Es wurden bereits Vorschläge mitgeteilt, derartige Autoimmunerkrankungen, bei denen eine selektive Schädigung kleiner Zellbestandteile oder Zellprodukte auftritt, als zellspezifische Autoimmunreaktionen zu klassifizieren wie z.B. Muskelschwund (Acetylcholinrezeptor), autoimmunologische hämolytische Anämie (rote Blutkörperchen) oder dem sehr seltenen Goodpasture Syndrom (Basalmembran).

In der nun folgenden Tabelle soll ein Überblick über bisher definierte Autoimmunerkrankungen und die dabei erkannten krankheitsrelevanten Autoantigene gegeben werden.

Tabelle 1.

Autoimmunerkrankungen	Klinische Bezeichnung einiger Antigene
------------------------------	---

Organ-spezifische Autoimmunerkrankungen

Hashimoto-Thyreoiditis	Thyreoglobulin, Thyreoperoxidase, zytoplasmatische Mikrosomen
Morbus Addison	Zytochrom P450 Enzyme, 21-Hydroxylase, 17- α Hydroxylase
Diabetes mellitus Typ 1	Glutaminsäure-Decarboxylase, Insulin

Systemische Autoimmunerkrankungen

Lupus erythematodes	nukleäre Antigene, DNA, Histone, Sm, RNP, SS-A/Ro, SS-B/La und andere
Mixed connected tissue disease	RNP, RNA-Polymerase
Medikamenten-induzierter Lupus	antigene Histone
Sjögren-Syndrom	nukleäre Antigene, SS-A/Ro, SS-B/La
Sklerodermie/CREST	nukleäre Antigene (Scl-70, DNA, RNP, nukleär, centromer)
Dermato-/Polymyositis	Jo-1, PM Scl-70
Rheumatoide Arthritis	Kryoglobuline, Kollagen, Fibronectin

Weitere Autoimmunerkrankungen

Atrophische Autoimmungastritis	zytoplasmatisches Lipoprotein der Magenparietalzellen, Intrinsic-Faktor
Perniziöse Anämie	Magen-ATPasen, Thyreoglobulin
Ulzerative Colitis	Lipopolysaccharide
Morbus Crohn	Retikulin, antineutrophiles zytoplasmatisches Antigen, ANCA
Zöliakie	Retikulin, Endomysium der glatten Muskulatur, Gliadin

Lebererkrankungen

Chronisch aktive Autoimmunhepatitis	G-Aktin, Vimentin
Primär biliäre Zirrhose	Mitochondrien

Sonstige

Myasthenia gravis	Acetylcholinrezeptor
Goodpasture Syndrom	Glomerulum-Basalmembran
Pemphigus vulgaris	Vernetzungsstrukturen von Oberhautkomponenten
Bullöses Pemphigoid	Verbindungsantigene zwischen Oberhaut und Lederhaut
Dermatitis herpetiformis	Retikulin, Endomysium der glatten Muskulatur

II. Antigene Zellstrukturen

Zu den standardisierten laborchemischen Nachweismethoden von Autoantikörpern zählen die indirekte Immunfluoreszenz auf Hep-2-Zellen, Immundiffusion, ELISA, Immunpräzipitation sowie der Western-Blot. Praktische klinische Bedeutung bei den systemischen Autoimmunerkrankungen hat die Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA) mit ihren verschiedenen im großen und kleinen Zellkern gelegen bzw. zytoplasmatischen Fluoreszenzmustern. Erst seit einigen Jahren ist es möglich diese unterschiedlichen Fluoreszenzmuster bestimmten Antigenstrukturen zuzuordnen.

Mit Hilfe der Immunfluoreszenz konnten in den letzten Jahren zahlreiche von Autoantikörper als Antigen erkannte Zellorganellen aufgedeckt werden. Mittels dieser Technik ließen sich spezifische Besonderheiten wie Größe, Form und Lokalisation individueller Antigenstrukturen identifizieren. Die Identifizierung dieser Strukturen zeigte, dass es sich zum Teil um hochfunktionelle, makromolekulare Komplexe handelt, die unter anderem an der Nukleinsäuresynthese sowie der Genexpression und Zellregulation beteiligt sind.

III. Funktionale Prozesse

1. Erkennung und Präsentation

Nicht alle Komponenten des jeweiligen Zellkern-lokalisierten Antigenkomplexes haben entsprechenden Erkennungscharakter. Das Epitop stellt den funktionellen, aktiven Antigenabschnitt eines Proteinmoleküls dar, den der entsprechende Antikörper als seine Antigenstruktur erkennt. Hinzu kommt, dass manche Antigenabschnitte nur in einem bestimmten Zellzyklusstadium vom Antikörper erkannt werden können. So sind bestimmte zelluläre Antigene nur während einer bestimmten Phase des Zellzyklus (G 1 und S-Phase) für Autoantikörper als entsprechendes Epitop erkennbar.

Trotz all dieser experimentellen Befunde ist die Entstehungskaskade der Autoimmunreaktionen weithin unbekannt. In der Literatur existie-

ren zahlreiche Hinweise, dass dem HLA-System für die pathogenetischen Abläufe der Autoimmunregulation große Bedeutung zukommt.

Es existieren hierzu eine Reihe von Hypothesen. So könnte die Induktion einer Autoimmunreaktion aufgrund der Präsentation von atypisch exprimierten oder veränderten eigenen Antigenen gesteuert sein. Andererseits könnten nicht kontrollierte, sog. autoreaktive T-Zellen der negativen Selektion im Thymus entkommen und als autoaggressive T-Zellen Selbst-Antigene attackieren. Hierbei dürften Helferzellen und Suppressorzellen vom T-Zelltyp eine entscheidende Rolle spielen.

So konnte durch die Übertragung autoaggressiver T-Zellklone im Tierversuch eine Autoimmunerkrankung ausgelöst werden. Dies legt den Schluss nahe, dass bei Autoimmunerkrankungen dem Bruch der Selbsttoleranz, der durch Stimulation bestimmter T-Zellklone ausgelöst wird, große Bedeutung zukommt. Als Stimulans eines solchen Prozesses könnten Peptidsequenzen in Produkten von Viren, Bakterien oder Parasiten dienen, die eine große Ähnlichkeit oder gar Identität mit menschlichen Autoantigenen aufweisen. Diese Phänomene werden als molekulare Mimikry beschrieben.

Es werden darüber hinaus eine Reihe von Risikofaktoren wie Silikat, Chemikalien, Medikamente, inter- und intrazelluläre Überträgerstoffe, Stressproteine sowie Viren als auslösende Ursachen von Autoimmunvorgängen diskutiert.

Nach neueren Experimenten könnten Schwermetalle (z. B. Quecksilber) an der Entstehung der Autoimmunität beteiligt sein. Hierzu ist offenbar eine genetische Veranlagung Voraussetzung. Möglicherweise führt die Bindung von bestimmten Schwermetallen an Peptide zu einer Strukturveränderung dieser Proteine, so dass ein Mimikry Antigen entsteht. Werden derartige Peptide an immunkompetente Erkennungsfunktionen gebunden und an der Zelloberfläche exprimiert, können T-Zellen mit ihrem entsprechenden Rezeptor diesen Mimikry-Komplex erkennen. Eine derartige Präsentation eines Mimikry Antigens könnte die Aktivierung eines autoaggressiven T-Zellklons bewirken und mittels T-Helfer-B-Zell-Interaktionen die

Bindung von Autoantikörpern induzieren. Diese Hypothese konnte inzwischen teilweise im Tierversuch nachvollzogen werden.

Letztendlich konnten alle diese Hypothesen den multifaktorellen Ursprung von Autoimmunerkrankungen nur teilweise erklären. Diese Erkrankungen sind im Ergebnis eine chronische Immunaktivierung bei genetischer Disposition und gleichzeitiger Einwirkung spezieller, krankheitsauslösender Umweltfaktoren. Mit der immunchemischen und molekularen Charakterisierung von Autoantigenen wurde zunehmend deutlich, dass jede Autoimmunerkrankung, auch die Sklerodermie, mit einem individuellen Spektrum von Autoantikörpern verknüpft ist. Somit kommt der weiteren Aufdeckung antigener Strukturen unter Berücksichtigung bereits beschriebener Autoantigene im Hinblick auf das Verständnis der komplexen Zusammenhänge von Autoimmunerkrankung besondere pathogenetische Bedeutung zu.

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Christoph Luderschmidt
Hautarzt – Allergologie – Umweltmedizin
Fachpraxis für Bindegewebskrankheiten
Residenzstraße 27, 80333 München

