

Toleranz: Eine Aufgabe für die Leber?

Die Leber und ihr Blutgefässsystem sind jeden Tag einer Vielzahl von fremden Stoffen ausgesetzt. Ein beträchtlicher Teil davon sind harmlose Nahrungsmittelantigene, die durch den Gastrointestinaltrakt und das Portalsystem in die Leber gelangen und die vom Immunsystem von gefährlichen Pathogenen unterschieden werden müssen. Ob die Leber zu dieser Antigen-diskriminierung beiträgt und welche Zellen diese Aufgabe übernehmen, ist nicht klar. Normalerweise werden extrazelluläre Antigene durch professionelle Antigen-präsentierende Zellen, z.B. dendritische Zellen, aufgenommen und auf MHC-Klasse-II-Molekülen CD4⁺-T-Helferzellen präsentiert, die dann ihrerseits CD8⁺ zytotoxische T-Zellen aktivieren. Umstritten ist aber, ob Endothelzellen, in diesem Fall die sinusoidalen Leberendothelzellen, extrazelluläre Antigene auf MHC-Klasse-I-Molekülen präsentieren und damit die CD8⁺-Zellen direkt aktivieren können, ein Phänomen, das als Cross-Priming bezeichnet wird.

Die Gruppe um Percy Knolle aus Heidelberg ist diesen Fragen in einem Mausmodell nachgegangen und konnte zeigen, dass Ovalbumin nach intravenöser Applikation spezifisch in sinusoidalen Leberendothelzellen angereichert und auf MHC-Klasse-I-Molekülen präsentiert wird. In vitro aktivierten diese Leberendothelzellen tatsächlich CD8⁺-T-Zellen (Cross-Priming), was mittels einer vermehrten Interleukin-2-Sekretion und Proliferation gemessen wurde. Innerhalb von 5 Tagen sistierte diese Proliferation jedoch und die T-Zellen wurden unempfindlich für eine zweite Antigen-spezifische Stimulation. Diese Toleranzentwicklung wurde auch in vivo beobachtet und zumindest teilweise einer vermehrten Sekretion der be-

kanntermassen immunsuppressiv wirkenden Zytokine TGF- β und Interleukin-10 zugeschrieben.

Die neue Erkenntnis dieser Arbeit besteht darin, dass Leberendothelzellen zu Cross-Priming befähigt sind und dass diese Interaktion zur Antigen-spezifischen Toleranz der CD8⁺-T-Zellen führt. Allerdings wurde nicht gezeigt, wie lange diese Toleranz bestehen bleibt und ob die Zellen nach einigen Tagen wieder normal stimulierbar sind. Es könnte sich daher bei der beobachteten Toleranz lediglich um ein vorübergehendes Phänomen handeln. Für eine längerfristige Toleranzinduktion ist eventuell eine ständige Antigenpräsentation nötig. Zudem wurden die Leberendothelzellen mit einer sehr hohen Konzentration des Antigens überschwemmt, was beschriebenermassen zu einer sog. «high-dose tolerance» führen kann, und es ist eher unwahrscheinlich, dass solche Dosen auch physiologisch vorkommen. Schliesslich stellt sich die Frage, weshalb die T-Zellen zuerst durch eine Phase der Proliferation gehen müssen, bevor sie tolerant werden, und ob diese Zellen nach der Toleranzinduktion zum Beispiel durch Apoptose eliminiert werden oder als Suppressorzellen die Aktivierung weiterer Zellen verhindern können.

Obwohl einige Fragen noch unbeantwortet sind, hat der Artikel einen interessanten Aspekt der immunologischen Rolle der Leber aufgezeigt, der für das Verständnis z.B. von Nahrungsmittelallergien von Bedeutung sein könnte.

Nature Medicine 2000;6(12):1348–54.

G. Stüssi, J. D. Seebach; Universitätsspital Zürich