

Physiologie von Immunkomplexen

Teil 1

Physiologie des complexes immuns

1^{re} partie

Urs E. Nydegger^a, Stefano Fontana^b

^a Klinik für Herz- und Gefässchirurgie

^b Abteilung für Transfusionsmedizin des Hämatologischen Zentrallabors, Inselspital Bern

Quintessenz

- Die spezifische Antikörperabwehr resultiert in der Bildung von Immunkomplexen (IK).
- Erythrozyten transportieren nicht nur Sauerstoff, sondern auch Immunkomplexe.
- Der Antigenanteil in erythrozytengebundenen IK wird als Huckepack im retikuloendothelialen System entsorgt.
- Ein breitgefächertes Rezeptornetzwerk, welches mit Immunkomplexen im Ligandverhältnis bindet, entscheidet mit, ob Immunkomplexe physiologisch bleiben oder pathogenetisch wirksam werden.

Quintessence

- *Le résultat de la formation de complexes antigène-anticorps est la formation de complexes immuns.*
- *Les hématies ne transportent pas seulement l'oxygène mais aussi des complexes immuns.*
- *La partie antigénique des complexes immuns liés à l'hématie est transportée en «sac-à-dos» vers le système réticuloendothélial où elle est éliminée.*
- *Un réseau étendu de récepteurs capables de se lier à des complexes immuns est responsable du sort des complexes immuns qui restent physiologiques ou deviennent pathogéniques.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf
S. 349 oder im Internet unter
www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple
concernant cet article à la page 349 ou sur internet
sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Weitaus der grösste Teil infektiöser Erreger wird beim Gesunden dank der Synthese spezifischer Antikörper beseitigt. Diese erkennen auf der mikrobiellen Oberfläche Antigene und binden daran, womit ein Antigen-Antikörper-Komplex (Synonym: Immunkomplex [IK]) entsteht. Ein antikörpergebundener Erreger ist opsonisiert, d.h. für Phagozyten schmackhaft gemacht (opsoniso, Griechisch: essbar machen). Auch Autoantigene in Form von abgeschilferten, körpereigenem Material werden durch niedrige Konzentrationen von Autoantikörpern ohne Autoaggression im Rahmen der Toleranz gegen «Selbst» eliminiert – auch hier spielen IK zum Erhalt der Gesundheit eine fein abgestimmte Rolle. Es darf bei diesen Vorgängen Komplement nicht überschüssig aktiviert werden, und die IK müssen durch ein gesundes und leistungsfähiges retikuloendotheliales System (RES) abgeräumt werden. Eine Anzahl neuer infektiöser Antigene, wie Corona-, Ebola-, Hanta-, Vogelgrippe- oder West-Nil-Viren, und die Ausweitung unserer Kenntnisse von Autoantigenen erwecken erneutes Interesse für IK. Wenn IK die Konsequenz therapeutischer Interventionen sind, wie bei i.v.-Immunglobulin-Therapie (IVIG) oder dem Infundieren monoklonaler Antikörper, so müssen wir die erfolgreiche therapeutische Neogenese von IK noch besser verstehen, vorwiegend das optimale Antigen-Antikörper-Verhältnis, damit die wirksame Dosis vor der Rezeptur kostbarer Antikörperpräparate abschätzbar sei. Eine Aufdatierung der jüngsten Ergebnisse zur Kenntnis über die physiologische Rolle der IK lohnt sich und führt hoffentlich zu einem vertieften Verständnis deren immunpathologischen Rolle (s. Teil 2).

Antigen-Antikörper-Interaktion

Die Antikörpersynthese gegen ein und dasselbe Antigen ist unter verschiedenen Individuen recht ähnlich; so werden Hepatitis-B-Viren vor allem durch IgG1- und IgG3-Antikörper abgewehrt. Alle Antikörpermoleküle teilen gemeinsame strukturelle Merkmale, und doch zeigen sie eine bemerkenswerte Vielfalt in der antigenerkennenden variablen N-terminalen Region, welche wir dank der Erfassung von somatischen Hypermutationen, Immunglobulinklassenwechseln (z.B. von IgM zu IgG) oder auch Gen-Umstellungen in letzter Zeit besser verstehen.

Die Bindung irgendeines Antigens an das Antikörpermolekül, letzteres ist immer ein Immunglobulin, geschieht durch hydrophobe Interaktionen an der Antigen-Antikörper-Interaktionsfläche. Antigenseitig nennt man diese Fläche Epitop, und antikörperseits stellt sie eine hutförmige Struktur am N-Terminus des Moleküls dar, zu der halbseitig die schwere und anderhältig

die leichte Kette beisteuert. Elektrostatische Kräfte halten Antigen und Antikörper zusammen: Anziehungen durch entgegengesetzt geladene Stellen der Partner. Es kann aber geradeso gut eine Abstossung damit verbunden sein, dann nämlich, wenn sich die äusseren Ladungswolken überlappen, wodurch sich Antigen und Antikörper wie elastische Körper abstossen. In einem reinen Gemisch von Antigen und Antikörper verhalten sich die Partner nach der Formel: Bindungskonstante $K = \frac{[AgAk]}{[Ag][Ak]}$. Zur Etablierung dieser Formel brachte man ursprünglich Antigen und Antikörper in zwei Kammern, die durch eine semipermeable Membran voneinander getrennt waren, so dass nur das kleine Antigen hindurchdiffundieren konnte und der Antikörper auf seiner Seite blieb. Durch Isotopenmarkierung des Antigens konnte man so nach definierter Zeit und bei definierter Temperatur ermitteln, wie schnell, wieviel und wie stark die Antigen-Antikörper-Bindung denn auch sei (Resultat aus assoziierenden und dissoziierenden Kräften). Weil genauere Kenntnisse über diese Verhältnisse auch heute wichtig bleiben, will man diese Methoden verbessern. Eine Möglichkeit besteht in der Durchflussmessung markierter Antigene durch kleine Kunststoffkammern, auf deren einen Seite Sensorchips mit integriertem Antikörper angebracht sind. Es lässt sich so kontinuierlich die Markerintensität auf den Chips messen, und man hofft, dass durch Weiterentwicklung solcher Systeme die Ligand-Rezeptor-Interaktion (s. unten) dynamisch erfasst werden kann (Bindung *versus* Ablösung). Die Immunoaffinitätselktrophorese erlaubt eine Momentanalyse der Resultate zwischen Bindung und Abstossung [1].


Dank Nanotechnologie, Kristallographie und verfeinerten Kenntnissen in Proteomik wächst die Überzeugung, dass die Feinstruktur der Moleküle, sowohl der Antigene wie der Antikörper, darüber entscheidet, wie sich IK letztlich verhalten werden. Die Konformationsanpassungen, welchen die Antikörpermoleküle im komplementaritätsbestimmenden hypervariablen Bereich auf den Fab-Armen unterzogen werden, könnten von spezialisierten Aminosäuren im Molekül, vor allem von Tyrosin, eingebracht werden.

Weiteres Anwachsen von Immunkomplexen

IK haben die Tendenz, zu grösseren Gebilden heranzuwachsen, was begünstigt wird durch 1. die gleichzeitige Bindung mehrerer Antigene an denselben Antikörper; 2. die gleichzeitige Bindung mehrerer Antikörper an dasselbe Antigen; 3. die Grösse des Antigens und dessen Multiplizität auf demselben Träger, sei dies ein Makromolekül oder gar eine Virus-, Bakterien- oder

sonstige Zelloberfläche, und 4. durch die Vielzahl nicht-polarer, wasserabstossender Bezirke von Immunglobulinen, welche deren Verklumpung begünstigt. Das Grössenwachstum ist schier unbegrenzt, und in Form von Kryoglobulinen (s. Teil 2) und von Agglutinaten wird das Ganze von blosserem Auge sichtbar: eine chaotische, von Fraktalen (Selbstähnlichkeitsmuster) gekennzeichnete Struktur, bei welcher sich also unregelmässige Wachstumsabfolgen wiederholen.

IK können aber auch klein bleiben; für medizinische Belange wichtig ist dabei das Modell der Antikörperneutralisation, welche durch eine Abdeckung der Antigenbindungsstelle mit wenigen kleinen Antigenen auf spezifischen Antikörpern zustande kommt, ohne dass daraus ein grösserer Komplex entsteht – und doch genügt ein solches Gebilde der Definition des IK.

Bestimmte *Plasmaproteine* sind zur Bindung an IK prädestiniert. Dazu gehört Komplement, dessen erste Komponente C1q elektrostatisch mit den im IK quervernetzten Fc-Fragmenten der IgG Verbindungen eingeht [2]. Mit dieser Bindung wird die Aktivierung des klassischen Aktivierungsweges des Komplementsystems ausgelöst. Wichtigste Konsequenz: Der IK wird mit C4b und C3b beladen (Abb. 1 ) , welche beide kovalent an die Fd-Stelle der schweren Kette binden. Genügend Komplement zu Beginn der IK-Bildung verhindert sogar das IK-Wachstum zu grösseren, unlöslichen Komplexen [3], wenn nicht, wie sicherlich im Patienten auch oftmals der Fall, bereits bis zur Unlöslichkeit gewachsene Komplexe durch Komplement wieder in Lösung gebracht oder aus Gewebe herausgelöst werden. Diese protektive Wirkung von Komplement zeigt sich besonders bei Patienten mit genetisch bedingten Mangelzuständen einzelner Komplementkomponenten, wo zirkulierende IK bereits bei geringer Konzentration zur Immunkomplexkrankheit führen. Dies macht man sich auch für In-vitro-Versuche nutzbar, welche solche Verhältnisse am besten begründen, wenn komponentendefiziente Reagenzien verwendbar werden. So vermag z.B. C1q-defizientes Serum IK nicht in Lösung zu bringen.

Die Vorgänge sind temperaturabhängig und schon wenige Celsiusgrade Unterschied können physikochemische Eigenschaften von IK beeinflussen. Klassisches Beispiel sind Kälteagglutinine, also Antikörper, die z.B. gegen das erythrozytäre P-Antigen gerichtet sind. Dort sind es die Antigene auf den Erythrozytenoberflächen, welche sich bei kühlen Temperaturen zusammenballen und dann für Antikörper eine privilegierte antigene Reaktionsfläche bieten. Kälteagglutinine binden sich bei 20 oder 30 °C an die Erythrozyten, fixieren dort auch Komplement und springen, sobald der Erythrozyt wieder in die Körpertemperatur von 36 °C übertritt, wieder ab. In der Folge bleibt Komplement, vor allem

C3b, auf der Erythrozytenoberfläche zurück. Solche C3b-beladenen Erythrozyten werden dann besonders in der Leber von Komplementrezeptoren (CR) gepackt und von der Zelle phagozytiert, wenn der Erythrozyt nicht sogar von der lytischen C5b-9-Stufe in der Zirkulation lysiert wird. C5b-9 ist ein multimolekularer Komplementkomplex, der sich zu einem Ring formiert und Löcher in Zellmembranen stanzt.

Nicht zu verwechseln mit Kälteagglutininen sind Kryoglobuline: lösliche IK mit der Eigenschaft, *in vitro* bei <20 °C auszufallen. Die temperaturabhängige Aggregationstendenz stellt eine einfache diagnostische Darstellungsart der Immunkomplexe dar und könnte für die Erhöhung der Viskosität in der kühleren Peripherie des Kreislaufs für kälteabhängige Symptome verantwortlich werden.

Als Beispiel der IK-Bildung mit mikrobiellen Antigenen bei wiederholten Kontakten wurde die Synthese von IgG1 und IgG3 als Antwort auf bakterielle und virale Proteine bereits erwähnt. Tetanus-, Toxoid- oder Virusoberflächenproteine sind gute Beispiele (T-Zell-abhängig); dabei spielen IgG2 nur eine marginale Rolle. Andererseits

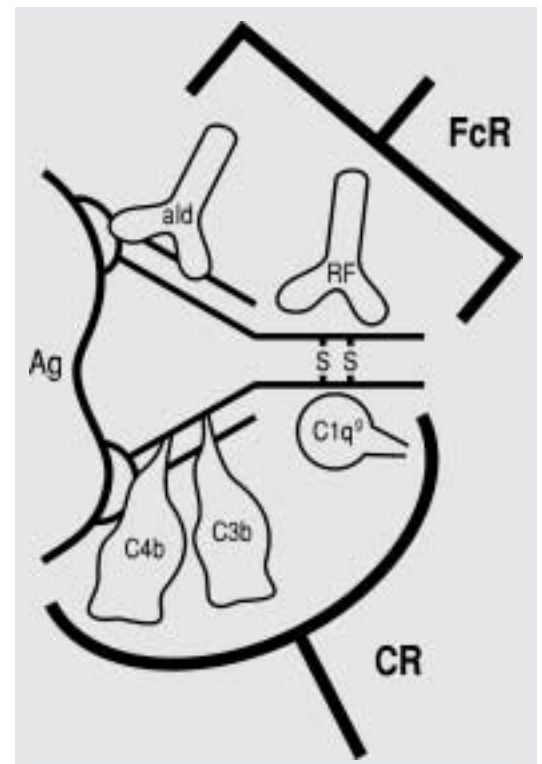


Abbildung 1.

Beispiele von Proteinen, welche ausser dem konstituierenden Antigen und dessen spezifischem Antikörper auch noch an Immunkomplexe binden können. RF = Rheumafaktor; ald = anti-idiotypischer Antikörper; C4b, C3b, C1q^o = Teile von Komplementkomponenten. S-S = Disulfidbrücke, hält Antikörpermoleküle kovalent zusammen; FcR und CR = Fc- und Komplementrezeptoren auf Zellen (Tab. 1), hier schematisch so gezeichnet, dass sie mit allen exponierten Immunkomplextteilen binden können.

stellen IgG2 die Exklusivität für die Reaktion gegen (T-Zell-unabhängige) bakterielle Polysaccharidantigene dar (*N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*). Patienten mit Hämophilie, welche regelmässig mit Gerinnungsfaktor VIII behandelt werden, können inhibitorische Antikörper gegen dieses Plasmafraktionsprotein ausbilden, welche der IgG4-Subklasse angehören. Allgemein gesagt sind antivirale Antikörper oft der IgG1- und IgG3-Subklasse angehörig. Die Antigenbindungsaktivität der 4 Subklassen dieselbe, nicht aber die Fähigkeit, nach der IK-Bindung C1q zu binden gemäss dem Schema: IgG3 > IgG1 > IgG2. IgG3 und IgG1 aktivieren C1 und das Gesamtkomplementsystem besonders stark, im Gegensatz zu IgG4, welches dies nicht zustande bringt.

Rezeptoren für IK

Die Eigenheit, dass lösliche Proteine auf Zelloberflächen spezifische Bindungsorte, *Rezeptoren*, vorfinden, ist längst bekannt. Dabei hat ein bestimmter Zelltyp selten nur einen Rezeptortyp an Bord, sondern besitzt gleich deren mehrere. Zur Definition «Zellrezeptor» gehört für die meisten Zellbiologen nicht nur die Bindung des Liganden an den Rezeptor, sondern auch die Definition der nach dieser Ligandenbindung ausgelösten Folgeaktion, Effektorreaktion genannt, in den meisten Fällen dank Tyrosin-Kinase-Phosphorylierung (Tab. 1 ↻).

Die Phagozytenfunktion hängt von Rezeptoren ab, welche Phagozytose erst erlauben: Es handelt sich um die Fc-Rezeptoren, an welche die Fc-Teile an Bakterien gebundener Antikörper binden. In der Immunologie, vielleicht im Gegensatz zu hormonellen Rezeptoren, ist der Vorgang der Quervernetzung entscheidend. Durch die Be-

setzung mehrerer Rezeptoren wird deren Bewegungsmöglichkeit auf der Lipiddoppelschicht der Zellmembran plötzlich eingeschränkt, man sagt dann: quervernetzt. Dadurch ausgelöste Folgeaktionen der Zelle sind: Ausschüttung von Zytokinen, Histamin oder anderen Botenstoffen und Enzymen. IK aktivieren Komplement zentripetal, sie generieren inflammatorische Polypeptide, werden aber auch selbst zu Zielen der Komplement-Komponenten-Ablagerung an ihrer Gitterstruktur. Ferner können sich Rheumafaktoren, anti-idiotypische Antikörper, histidinreiches Glykoprotein und Fibronectin an IK anlagern/binden (Abb. 1). Für diese angelagerten Proteine gibt es eine Auswahl von Zellrezeptoren auf verschiedenen Zelltypen, womit die Bindung von IK an Zelloberflächen problemlos erfolgt. Wann und wo die Interaktion vorzugsmässig zustande kommt, hängt davon ab, wo sich Ligand und Rezeptor gerade befinden. In einer lokalen Entzündungsreaktion werden durch Komplementaktivierung und Anaphylatoxin-/Chemokin-Freisetzung professionelle Phagozyten an den Ort angezogen; systemisch entstehende IK verschieben sich eher an die Orte, wo rezeptortragende Zellen vor Ort sind. Letzterer Vorgang wurde erst jüngst entdeckt. Es brauchte dazu die Entdeckung, dass Erythrozyten Komplementrezeptoren (complement receptors [CR]) tragen.

Somit treten IK mit zwei Gruppen von Rezeptoren in Verbindung, den Fc-Rezeptoren und den CR (Abb. 1), erstere prädominant im RES der Milz und letztere in jenem der Leber. Diese Bindungen haben folgende Konsequenzen: 1. Transport von einem Ort zum anderen; 2. Endozytose/Phagozytose des IK, gefolgt von dessen Abbau, und 3. Induktion spezifischer Rezeptorfunktionen. Die Ligand-Rezeptor-Interaktion ist nicht kovalent, sondern beruht auf elektrostatischen Anziehungskräften, was die wichtige

Tabelle 1. Das Immun-Komplex-Effektor-System mit den zuständigen Zelloberflächenrezeptoren.

Bindungsspezifität	CD-Nomenklatur	Rezeptortragender Zelltyp	Folgereaktion nach Ligandbindung	Rolle bei der Immunkomplexweiterverarbeitung
I. Fc-Rezeptoren				
Fc χ R1IIa, gp50–65	16	NK, G, M	Zytolyse der neutrophilen Granulozyten	Einleitung der Phagozytose
Fc χ R1I, gp40	32	M, G, B, eosinophile G	schwache Bindung von IgG, bindet nur Immunkomplexe (ITAM und ITIM)	verstärkte oder gehemmte Weiterverarbeitung
Fc γ R1, gp75	64	M, G act	unter physiologischen Bedingungen mit monomerem IgG besetzt	Signal zur Phagozytose
Fc α R, gp55–70	89	G, M, DC, glatte Myozyten	unter physiologischen Bedingungen mit monomerem IgA besetzt	wichtig für die Immunabwehr auf Mukosa
II. Komplementrezeptoren				
C3b/C4b-Komplementrezeptor (CR) 1	35	G, M, B, einige T/NK	Immunkomplexgitter wird schwach und kurz (ca. 2 Min.) gebunden	Transport von Immunkomplexen auf Erythrozyten
CR3: iC3b-Rezeptor	11b/18	M, G, NK, T sub		
CR4	11c/18	M, G, NK, B sub, T sub		
Decay-accelerating factor (DAF)	75	breit gefächert	hemmt Komplementaktivierung lokal	Verbesserung der Rezeptormobilität auf Zellmembranen

M = Makrophagen; G = Granulozyten; NK = natürliche Killerzellen; T, T sub = T-Lymphozyten, Subtypen; DC = dendritische Zellen

Option ergibt, dass der Ligand auch wieder von der entsprechenden Zelle wegdiffundieren kann. Das eindrucklichste Beispiel ist die Loslösung von IK von ihrem Transportvehikel, dem Erythrozyten, nach erfolgter Ankunft des Huckepacks, vorwiegend an Makrophagenoberflächen im RES von Milz, Leber, Lunge und Knochenmark (Abb. 2 [4]).

Diese Funktion ist teleologisch gesehen die wichtigste, wenn es darum geht, Antigene durch *IK-Transport* von ihrer Eingangspforte zu entfernen. Hierbei verstehen es die spezifischen Antikörper, ihren Weg zum Infektionsort zu finden, womit sie sich um den Organotropismus des entsprechenden Antigens nicht zu kümmern brauchen: Einige Viren ziehen die Leber vor (Hepatitis-B- und -C-Virus), andere das Nervensystem (Masern-, Herpes-Zytomegalo-Virus), wieder andere Knochenmark und Herz (Coxsackie-B3-Virus, Parvovirus-P-19) oder Gelenke (Rubellavirus, Varizella-Zoster-Virus) und Niere, Lunge (Hanta-Virus) [4]. Gelingt der Abtransport nicht vollständig, so gelangt das Zielorgan in einen *Circulus vitiosus* und erkrankt. Die robusten, dafür bestimmten Transportzellen für IK sind die Erythrozyten: Mit fluoreszenzdynamischem Filmmaterial wird ersichtlich, dass ein Erythrozyt durchschnittlich 2 Minuten braucht, um einen Immunkomplex in das Zielorgan zu bringen,

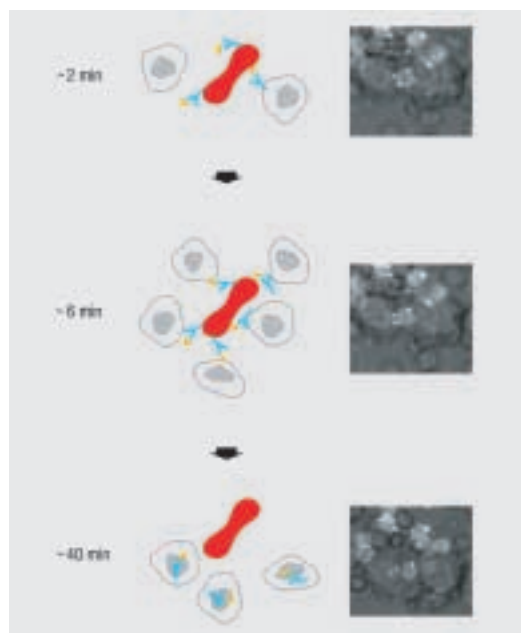


Abbildung 2.

Zeitlicher Ablauf der physiologischen Immunkomplex-beseitigung. Zuerst binden sich die IK an Erythrozyten, welche sie zum retikuloendothelialen System (RES) transportieren (in der Sequenz zuoberst). Dort bleibt das Huckepack an Monozyten/Makrophagen mit Fc-Rezeptoren hängen (mittlere Sequenz), und schliesslich phagozytieren die gewebsständigen Makrophagen die IK (untere Sequenz). Die Bilder wurden mittels fluoreszenzoptischer Zeitverzugselktrenmikroskopie auf humanen Zellen aufgenommen. Mit Erlaubnis von Autor/Verlag zur Reproduktion [4].

worauf in weiteren 15 Minuten die Übergabe dieses Materials an den Phagozyten geschieht. Anschliessend wird der Erythrozyt wieder freigesetzt und steht für neue Aufgaben zur Verfügung. Sollte der CR1-vermittelte Transport durch CR1-Rezeptor-tragende Erythrozyten wegen zu wenig solcher Rezeptoren weniger leistungsfähig werden, so ist die IK-Überladung des Organismus vorprogrammiert (Abb. 2).

Wie die Tabelle 1 zeigt, haben wir also ein *Rezeptornetzwerk*, welches IK mit unterschiedlicher Affinität abfängt. Das Ziel, durch vertiefte Kenntnis auch neue therapeutische Wege zu erschliessen, ist hingegen nicht erreicht. Wie überall in multifaktoriellen Systemen bleibt es auch hier schwierig, den einzig richtigen Ansatzpunkt, wenn es einen solchen überhaupt gibt, zu finden.

Auswirkungen der Immunkomplex-Rezeptor-Interaktion

B- und T-Lymphozyten, NK-Zellen, Monozyten und neutrophile Granulozyten kommunizieren miteinander durch Freisetzung löslicher Zytokine und Chemokine oder durch Austausch von Informationen via spezifische Oberflächenproteine, Adhäsinen. Diese zellulären Interaktionen bringen Zielzellen zu Differenzierung und Proliferation. Kenntnisse über die feine Abstimmung dieser Interaktionen wurden mit Zellkulturen gereinigter Zelltypen erreicht und dürfen nur mit Vorsicht auf die tatsächlichen Verhältnisse im Organismus interpretiert werden.

Zytokine schlagen Brücken zwischen Entzündung und Immunität und stellen ein homöostatisches System dar, mit pro- und antiinflammatorischen, immunstimulierenden und immunsupprimierenden Wirkungen. Auch hier wartet ein ganzes Rezeptorsystem aus spezialisierten Zellen darauf, mit Zytokinliganden informiert zu werden, einem System, welches vor allem lokal im parakrinen Bereich funktioniert. Die Auswirkungen der IK-Bildung hängen nicht zuletzt auch von deren Einfluss auf das Zytokinnetzwerk ab. Zelluläre FcR-Phänotypen erwirken Degranulation, Phagozytose, antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität, Transkription von Zytokingenen und Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren. IK-ligierte FcRII-Rezeptoren wirken auf Zytokinfreisetzung inhibitorisch, indem sie den Kalziumeinstrom in die Zelle hemmen. Zusammenfassend mag man die subtile Grenze zwischen physiologischer Verarbeitung von IK und, wenn's nicht reicht, deren pathologische Auswirkungen (Teil 2) als Algorithmus der Natur konzipieren (Abb. 3 [4]).

Danksagung

Herrn C. Langenegger für das Grafikdesign.

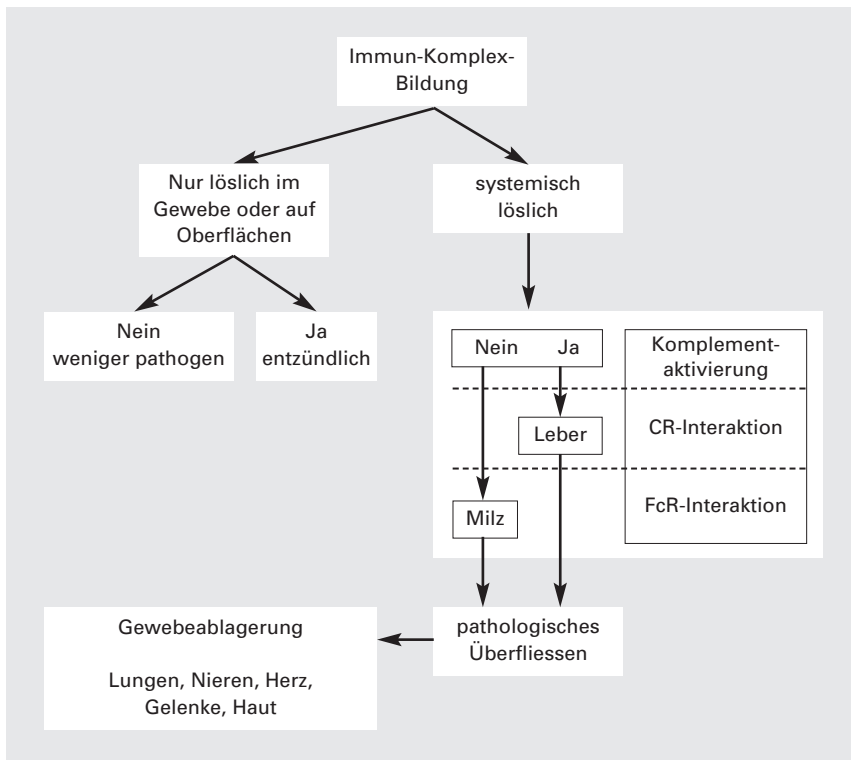


Abbildung 3.

Algorithmus. Je nach Löslichkeitsverhalten und Ort der Gewebsablagerung werden Immunkomplexe unterschiedlich pathogen sein. Die physiologische Entsorgung in Leber (vorwiegend durch Komplementrezeptoren [CR]) und Milz (vorwiegend durch Fc-Rezeptoren) ist beim Gesunden tagtäglich am Werk, und die Überlastung des retikuloendothelialen Systems (RES) in diesen Organen führt zur Krankheit.

Literatur

- 1 Tseng WL, Chang HT, Hsu SM, Chen RJ, Lin S. Immunoaffinity capillary electrophoresis: determination of binding constant and stoichiometry for antibody-antigen interaction. *Electrophoresis* 2002;23:836–46.
- 2 Nydegger UE. Immune complexes. In: Delves PJ, Roitt IM (eds). *Encyclopedia of Immunology*. Volume 3. San Diego: Academic Press; 1998. p 1220–5.
- 3 Davies KA, Schifferli JA, Walport MJ. Complement deficiency and immune complex disease. *Springer Semin Immunopathol* 1994;15:397–416.
- 4 Craig ML, Bankovich AJ, Taylor RP. Visualization of the transfer reactions: tracking immune complexes from erythrocyte complement receptor 1 to macrophages. *Clin Immunol* 2002;105:36–47.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Urs Nydegger
 Universitätsklinik
 für Herz- und Gefässchirurgie
 Inselspital
 CH-3010 Bern
info@immune-complex.ch