

Mechanismen von Immunreaktionen gegen Schwermetalle

von Ernst Gleichmann, Peter Griem, Anna von Mikecz

Unerwünschte Immunreaktionen gegen Schwermetalle können Allergien und Autoimmunreaktionen hervorrufen. Ebenso wie andere Immunreaktionen beruhen diese auf der Reaktion antigenspezifischer T-Lymphozyten. Für ihre Aktivierung bedürfen Antigen-unerfahrene T-Zellen des gleichzeitigen Empfangs von Signal 1 und Signal 2. Signal 1 erfolgt, wenn der T-Zellrezeptor für Antigen ein fremdes Peptid oder ein verändertes Selbstpeptid auf den MHC-Molekülen antigenpräsentierender Zellen (APZ) erkennt. Schwermetallionen können Proteine über verschiedene Mechanismen verändern.

Ein Mechanismus besteht darin, daß Schwermetallionen Metall-Protein- oder Metall-Peptid-Komplexe bilden. Hierzu zählen zum Beispiel Pt(II), Pt(IV), Ni(II) und Hg(II). Die Bildung dieser Metallprotein-Komplexe kann zur Folge haben, daß Metall-Peptid-Komplexe aus dem betreffenden Selbstprotein anstelle der normalerweise von den APZ präsentierten - metallfreien - Selbstpeptide dargeboten werden. Die Metall-Peptid-Komplexe werden dann von T-Zellen als fremd erkannt. Indirekte Hinweise für diesen Mechanismus bestehen für Au(I), Ni(II) und Hg(II), allerdings wurden bisher weder die beteiligten Selbstproteine geschweige denn ihre relevanten Peptide oder gar die exakten Metall-Peptid-Komplexe identifiziert.

Ein anderer Mechanismus der Proteinveränderung durch Schwermetalle beinhaltet, daß die Schwermetalle, wie z.B. Au(III), Proteine irreversibel denaturieren, ohne dauerhaft an sie zu binden [1,2]. Diese Denaturierung kann zur Folge haben, daß die Proteasen der APZ oxidierte Selbstproteine anders spalten als die nativen Selbstproteine, so daß die APZ den T-Zellen jetzt andere als die normalerweise präsentierten, sogenannten dominanten Selbstpeptide darbieten. Gegen derartige, sogenannte kryptische Selbstpeptide besteht keine Immuntoleranz. Auch die zuvor erwähnten Schwermetall-Protein-Komplexe können von den Proteasen anders als die nativen Selbstproteine gespalten werden und so zur Präsentation kryptischer Peptide führen.

Signal 2 für die Aktivierung der Antigen-unerfahrenen T-Zellen in den drainierenden Lymphknoten besteht darin, daß die APZ (dendritische Zellen, Langerhans-Zellen) vom Ort der Begegnung mit Antigen in den drainierenden Lymphknoten wandern und dort sogenannte kostimulierende Moleküle auf ihrer Membran zeigen, die an komplementären Liganden auf den T-Zellen binden. Präsentieren die APZ gleichzeitig fremde oder veränderte Peptide (Signal 1), kommt es zur T-Zellaktivierung. Die aktivierten T-Zellen verlassen den Lymphknoten und können für eine gewisse Zeit (Tage) gegen Zellen reagieren, die die veränderten Peptide präsentieren, ohne daß sie noch einmal Signal 2 erhalten müssen. Wird allerdings über Wochen hindurch allein Signal 1 ohne Kostimulation präsentiert, werden die T-Zellen hiergegen tolerant.

Fremde oder veränderte Proteine und Peptide können zwar Signal 1, aber nicht Signal 2 bereitstellen. Zu letzterem bedarf es einer Adjuvanswirkung. Diese kann unter anderem durch die lokale toxische Wirkung reaktiver Schwermetallionen, wie Au(III), Pt(II), Pt(IV), Hg(II), Ni(III) und Ni(IV), zustande kommen. Ni(II) ist dagegen zwar in der Lage, Signal 1 zu liefern, nicht aber Signal 2. Dies erklärt, warum eine mehrwöchige Verabreichung von Nickel(II)chlorid Immuntoleranz gegenüber Nickel induziert, und zwar auch in bereits sensibilisierten Mäusen.

Gold: Das in Antirheumatika enthaltene Au(I) kann im Körper zu Au(III) oxidiert werden. Dieser hochreaktive Metabolit führt zur Präsentation kryptischer Peptide (Signal 1) und kann gleichzeitig Signal 2 induzieren. Dies kann die Autoimmunreaktion erklären, die nach Behandlung mit Gold(I)-Antirheumatika gelegentlich auftreten.

Kreuzreaktionen: Behandlung eines Modellproteins (RNase) mit verschiedenen Schwermetallionen, und zwar Au(III), Pd(II), Pd(IV) und Ni(IV), führte zur Präsentation desselben kryptischen Peptids aus der RNase. Dies vermag die häufig beobachtete Kreuzreaktivität zwischen verschiedenen Schwermetallen zu erklären [2].

Autoimmunität: Die Präsentation kryptischer Selbstpeptide, die ja, anders als das Protein, dem sie entstammen, das induzierende Agens nicht tragen, erklärt, wieso es nach Exposition gegenüber Schwermetallen, zum Beispiel Au(III) und Hg(II), zur Entstehung von Autoimmunreaktionen kommt.

Nickel: Die Verabreichung von Ni(II) induziert keine allergische Kontaktdermatitis bei der Maus, Ni(III) und Ni(IV) dagegen wohl. In bereits sensibilisierten Mäusen dagegen können sowohl die höherwertigen Nickel-Ionen als auch Ni(II) die Kontaktdermatitis auslösen. Wie bereits erwähnt, können Mäuse mit allergischer Kontaktdermatitis gegen Nickel durch mehrwöchige Verabreichung von Ni(II) (i.p. oder oral) tolerant gegen Nickel gemacht werden. Es ist geplant, diese Behandlung auch bei Patienten mit schwerer Nickelallergie anzuwenden.

Quecksilber: Die Belastung von Mäusen mit Hg induziert Autoantikörper gegen das Kernprotein Fibrillarin. Autoantikörper mit exakt derselben Spezifität findet man bei Patienten mit Sklerodermie. Nach Hg-Exposition der Mäuse kommt es anscheinend zur Präsentation kryptischer Peptide des Fibrillarins. Dieser geht eine Dislokation von Fibrillarin im Zellkern und eine abnormale Vereinigung mit Proteasen der Antigenprozessierung voraus.

[1] Griem, P. et al. In: Comprehensive Toxicology, Eds. I. Glenn Sipes, Charlene A. McQueen, A. Jay Gandolfi, Vol. 5, pp. 323-338, Pergamon Press, Elsevier Science, Oxford (1997).

[2] Griem, P. et al. European Journal of Immunology, 28: 1941-1947 (1998).

Autorenadresse:

Prof. Dr. Ernst Gleichmann, Dr. Peter Griem und Dr. Anna von Mikecz
Abteilung für Immunologie,
Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf
13.02.2002