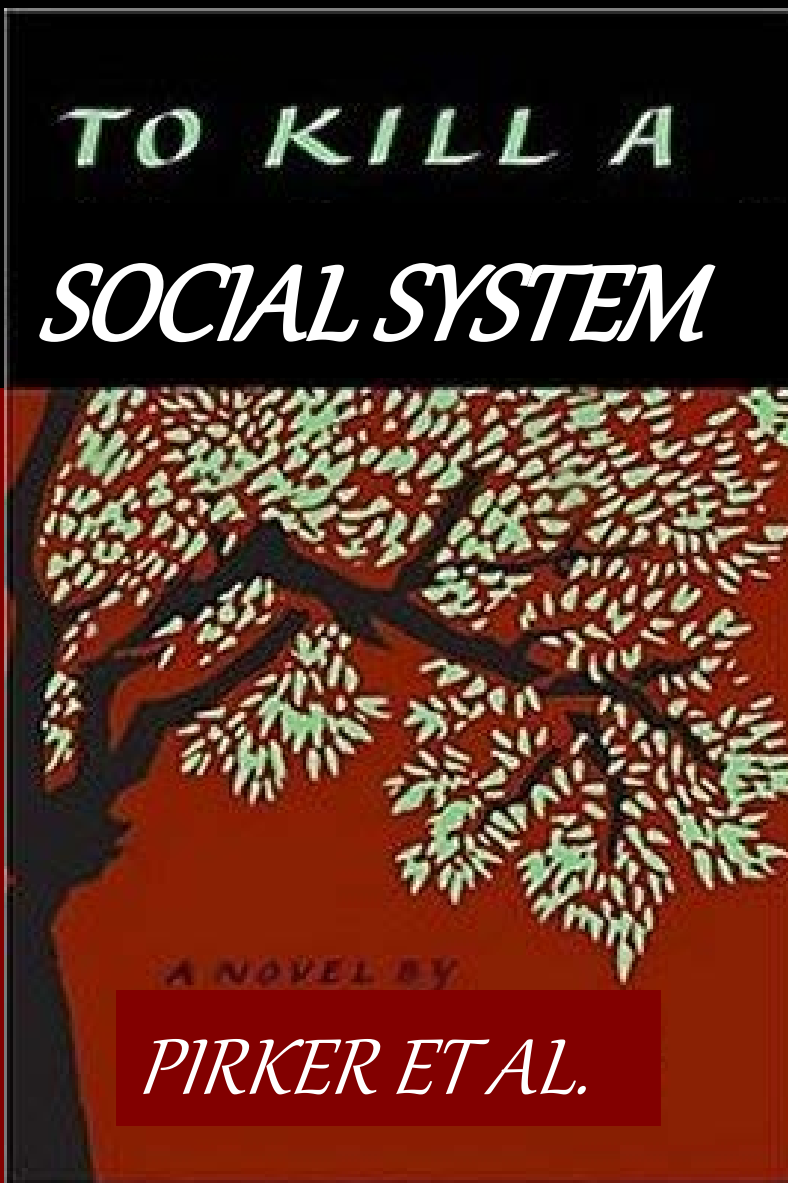


Immunology Basics

Journal Club Winter Semester 2012

Part 2

- 1) Andreas Mitterbauer: To Kill a Social System
- 2) Stefanie Nickl: Emil von Behring (Diphtherie)
- 3) Denise Traxler-Weidenauer: Autoimmunität
- 4) Elisabeth Simader: ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)
- 5) Christoph Nikolowsky: César Milstein und Georges Köhler
- 6) Johanna Kober: Das Komplementsystem
- 7) Thomas Haider: Die Netzwerkhypothese
- 8) Andreas Mitterbauer: Chimerismus
- 9) Diana Lebherz-Eichinger: Peter Medawar - Acquired immune tolerance

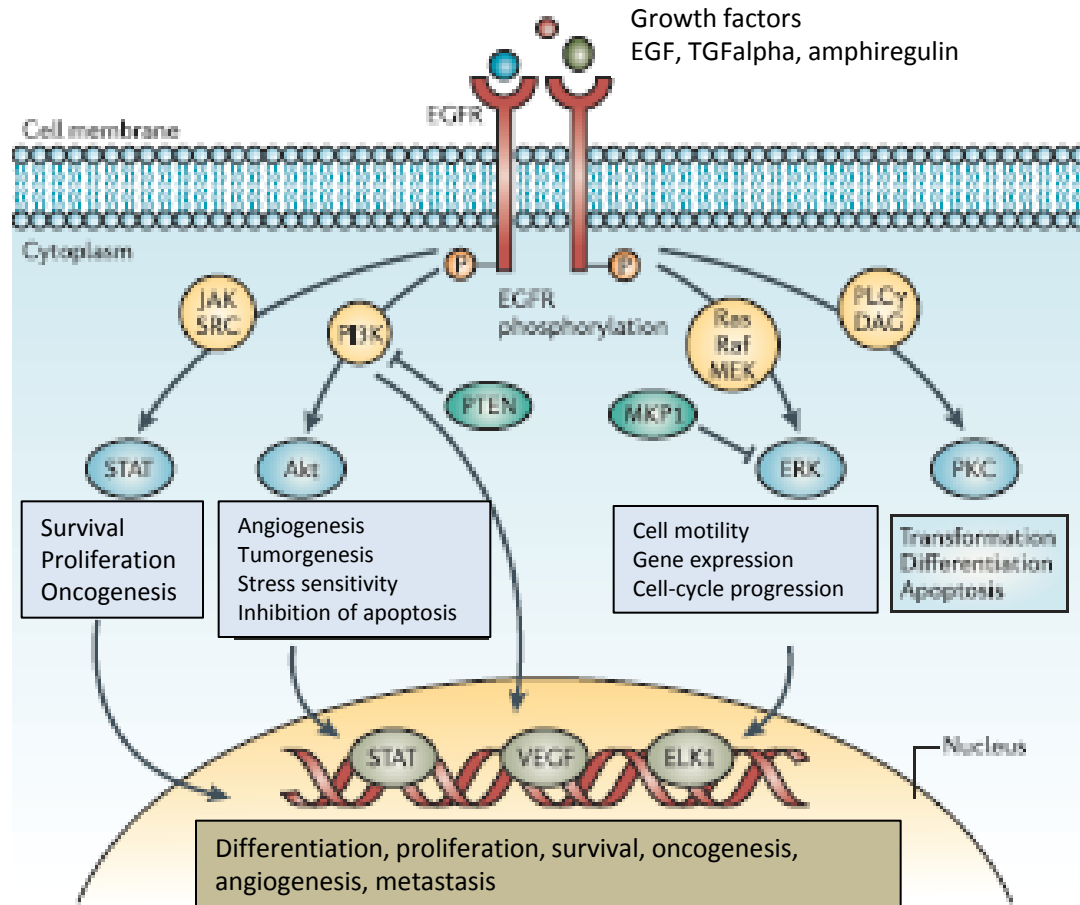


Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial

Robert Pirker, Jose R Pereira, Aleksandra Szczesna, Joachim von Pawel, Maciej Krzakowski, Rodryg Ramlau, Ihor Vynnychenko, Keunchil Park, Chih-Teng Yu, Valentyn Ganul, Jae-Kyung Roh, Emilio Bajetta, Kenneth O'Byrne, Filippo de Marinis, Wilfried Eberhardt, Thomas Goddemeier, Michael Emig, Ulrich Gatzemeier on behalf of the FLEX Study Team

Lancet Vol 373 May 2, 2009

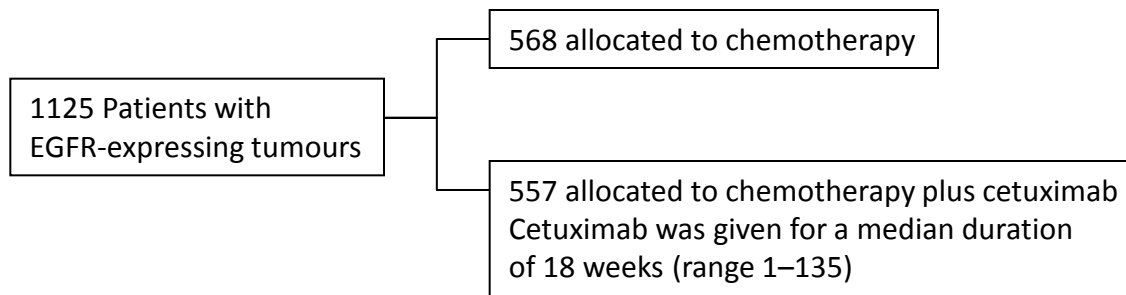
Epidermal growth factor receptor



Side Note:

In 1986 Stanley Cohen and Rita Levi-Montalcini received the Nobel prize in Physiology or Medicine for their discoveries of growth factors

Study design



Notable side effects

Febrile neutropenia 16%

Acne-like rash 10%

Hypokalaemia 6%

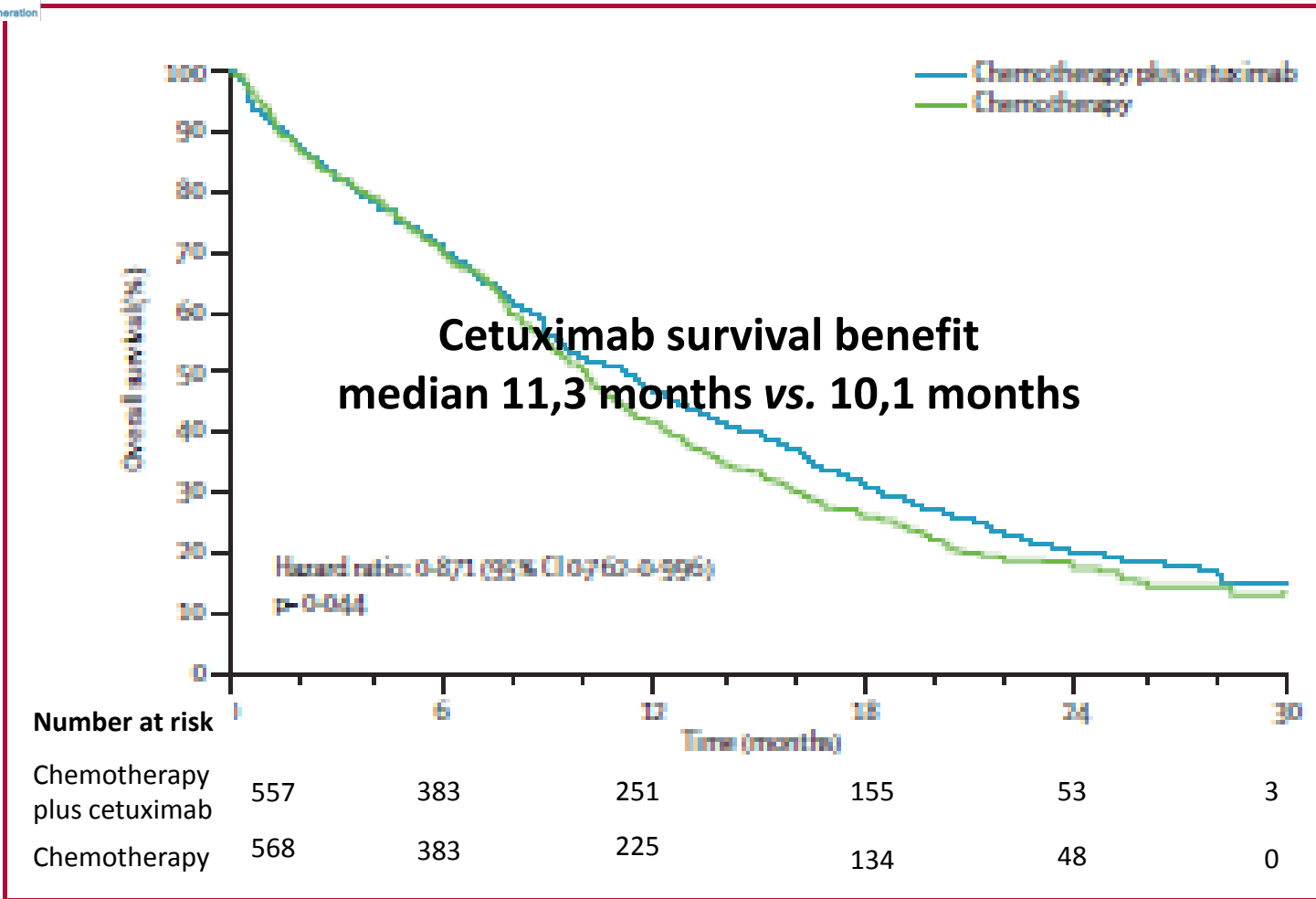
Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update
Gillian Bethune, Drew Bethune, Neale Ridgway, Zhaolin Xu; *J Thorac Dis* 2010

Molecular Predictors of EGFR-TKI Sensitivity in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Xiaozhu Zhang, Alex Chang; *Int J Med Sci* 2008

Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial

Robert Piker, Jose R Pereira, Aleksandra Szczesna, Joachim von Pawel, Maciej Kazakowski, Rodyg Ramfau, Ihor Vynnychenko, Keunchil Park, Chih-Tang Yu, Valentyn Ganu L Jae-Kyung Roh, Emilio Bujetta, Kenneth O'Byrne, Filippo de Marinis, Wilfried Eberhardt, Thomas Goddemeier, Michael Emig, Ulrich Gatzemeier on behalf of the FLEX Study Team*



Kaplan-Meier estimates of overall survival

Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial

Robert Pirker, Jose R Pereira, Aleksandra Szczesna, Joachim von Pawel, Maciej Kozakowski, Radosław Ramiała, Ihor Vynnychenko, Kaunchil Park, Chih-Tang Yu, Valentyn Ganu L Jae Kyung Roh, Emilio Bujetta, Kenneth O'Byrne, Filippo de Marinis, Wilfried Eberhardt, Thomas Goddemeier, Michael Emig, Ulrich Gatzemeier on behalf of the FLEX Study Team*

\$30 000 for eight weeks of treatment per patient

\$75 000 for a 18 week therapy cycle

\$41775000 for the 557 patients in the study

\$2083 for an additional patients day

\$207 150 000 for 2762 new patients in a year in
Austria

\$12 721 500 000 for America in a year

The price tag on progress – chemotherapy for colorectal cancer.
Schrag, D; New England Journal of Medicine July 2004

Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced
non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised
phase III trial

Robert Pirker, Jose R Pereira, Aleksandra Szczerba, Joachim von Pawel, Maciej Kazakowski, Rodyg Ramfau, Iher Vynnychenko, Kaunchil Park,
Chih-Tang Yu, Valentyn Ganu L Jae Kyung Roh, Emilio Bujetta, Kenneth O'Byrne, Filippo de Marinis, Wilfried Eberhard, Thomas Goddemeier,
Michael Emig, Ulrich Gatzemeier on behalf of the FLEX Study Team*

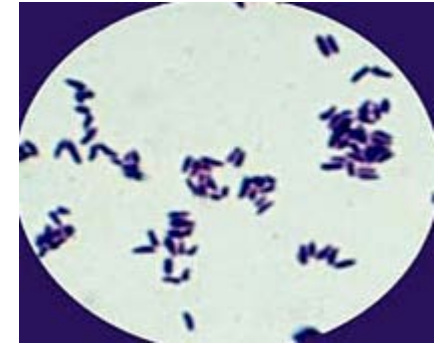
Emil Adolf
von Behring

&

Diphtherie

Diphtherie

- Gram-positives *Corynebacterium diphtheriae*
- Exotoxin Diphtherietoxin
- Schädigung der Proteinbiosynthese
 - Membranbildung
 - Lokale Gewebsdestruktion
- Tröpfchen- oder Schmierinfektion
- Symptome: u.a. “Krupp”
- Komplikationen: Myocarditis, Polyneuritis
- 70.000 Kinder † / Jahr ca. Ende 19. Jhdt.
- Diphtherie ist NICHT ausgerottet!
- Behring ? → Toxin-Antitoxinmischung für Immunisierung



Corynebacterium diphtheriae



Krankheitsbild Diphtherie

<http://gesund.co.at/diphtherie-11838/>

<http://www.gesundes-kind.de/schutzimpfung/diphtherie-krankheitsbild.jsp>

Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. (2007). *Diphtheria*. in: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book)* (10 ed.). Washington DC: Public Health Foundation. pp. 59–70.

T.N.K. Raju. *Acta Pædiatrica*, 2006;95:258/259

Emil Adolf von Behring

15.03.1854 – 31.03.1917

Geschichtliches...

1878 ... Graduierung (Medizinal-Chirurgisches Institut Berlin)

... Militärärztliche Laufbahn

- Studie "Über Jodoform und Jodoformwirkung"
- Stabsarzt am Pharmakologischen Institut Bonn
- "Über die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand"

1889 ... Robert Koch Hygiene Institut Berlin

- ! Serum von Versuchstieren wirkt spezifisch nur gegen die Krankheit bzw. den Keim, für welche das Tier immun war
- ! Unbekannte Stoffe von denen die "bakterienfeindliche" Wirkung ausgeht - Antitoxin



- 1890 ... “Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren” (Dtsch. Med. Wochenschr.)
- 1893 ... therapeutische Applikation des Diphtherieheilsersums
- 1894 ... Großproduktion des Serums in Höchst
- 1896-98 Ordinarius für Hygiene Universität Marburg
Institut für experimentelle Therapie
- 1901 ... Nobelpreis** (erster für Physiologie oder Medizin)
- 1904 ... Behringwerk Marburg – Ausweitung der Produktion mit Beginn von WW1
- 1913 ... Mischung von Antitoxin und Toxin – Anfänge der aktiven Immunisierung



1. Die Gewinnung des Diphtherieserums aus Pferdeblut im Behringwerk zu Marburg

Nach der Natur gezeichnet von Fritz Gebhke

Einige Tage des Diphtherieserums unter die Haut. — Nistentnahme aus einer Halsabsz.

L. A. 1901



Christian
Doppler
Laboratory

for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Autoimmunität

Denise Traxler-Weidenauer

November 2012

- spezifische Immunantwort gegen körpereigenen Antigene
- Antikörper- und/oder T-Zell-mediert
- Mechanismen der Gewebsschädigung sind bei Autoimmunerkrankungen im Prinzip dieselben wie bei schützender Immunität

organspezifisch

Diabetes mellitus Typ I

Goodpasture-Syndrom

Multiple Sklerose

Morbus Basedow

Hashimoto-Thyreoiditis

Morbus Addison

Myasthenia gravis

systemisch

Rheumatoide Arthritis

Sklerodermie

SLE

Sjögren-Syndrom

Polymyositis

Typ-II AK gegen Zelloberflächen-/ Matrixantigenen

Goodpasture-Syndrom

akutes rheumatisches Fieber

autoimmune
thrombocytopenische
Purpura

Typ-III Immunkomplex- erkrankungen

SLE

Rheumatoides Arthritis

Serumkrankheit

Typ-IV T-Zell-vermittelte Erkrankungen

IDDM

Rheumatoide Arthritis

Experimentelle
autoimmune
Encephalomyelitis,
Multiple Sklerose

- genetische Prädisposition: z.B. HLA-Allele
- hohe Expression des potentiellen Autoantigens im Thymus schützt
- Zugänglichkeit des Antigens
 - Goodpasture-Syndrom: AK gegen Typ-IV-Kollagen
 - Nierenglomeruli immer betroffen – Lunge bei Rauchern – Cochlea nie

Systemische Lupus erythematodes

- Prävalenz: 15-50/100 000, vor allem Frauen
- Symptome: Allgemeinsymptome, Schmetterlingserythem, Arthralgie, Glomerulonephritis, Entzündung der serösen Häute, Raynaud-Symptomatik
- Hauptantigene: Nucleosome, Splicesome, kleine cytoplasmatische Ribonucleoproteinkomplexe
- gelangen bei toten/apoptotischen Zellen nach extrazellulär
→ lagern sich als Immunkomplex an Gefäßwand ab → Gewebsschädigung → mehr Antigen



Christian
Doppler
Laboratory

for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

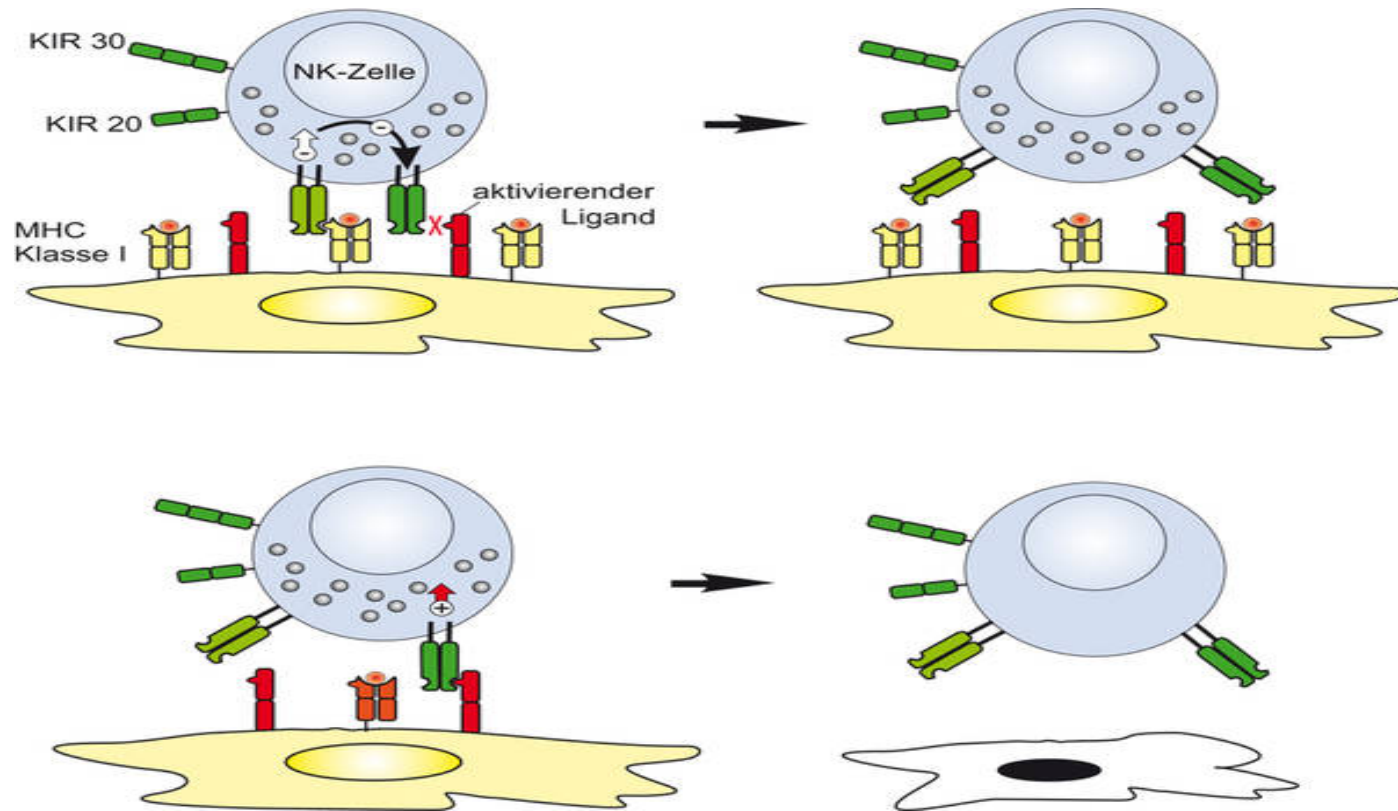
ADCC

**Antibody-dependent cell-mediated
cytotoxicity**

- ADCC ist die Verbindung von angeborener und spezifischer Abwehr
- Natürliche Killerzellen erkennen mit Antikörpern markierte Zellen über Fc γ RIII-Rezeptoren und töten die Zielzellen durch die Freisetzung cytotoxischer Granula

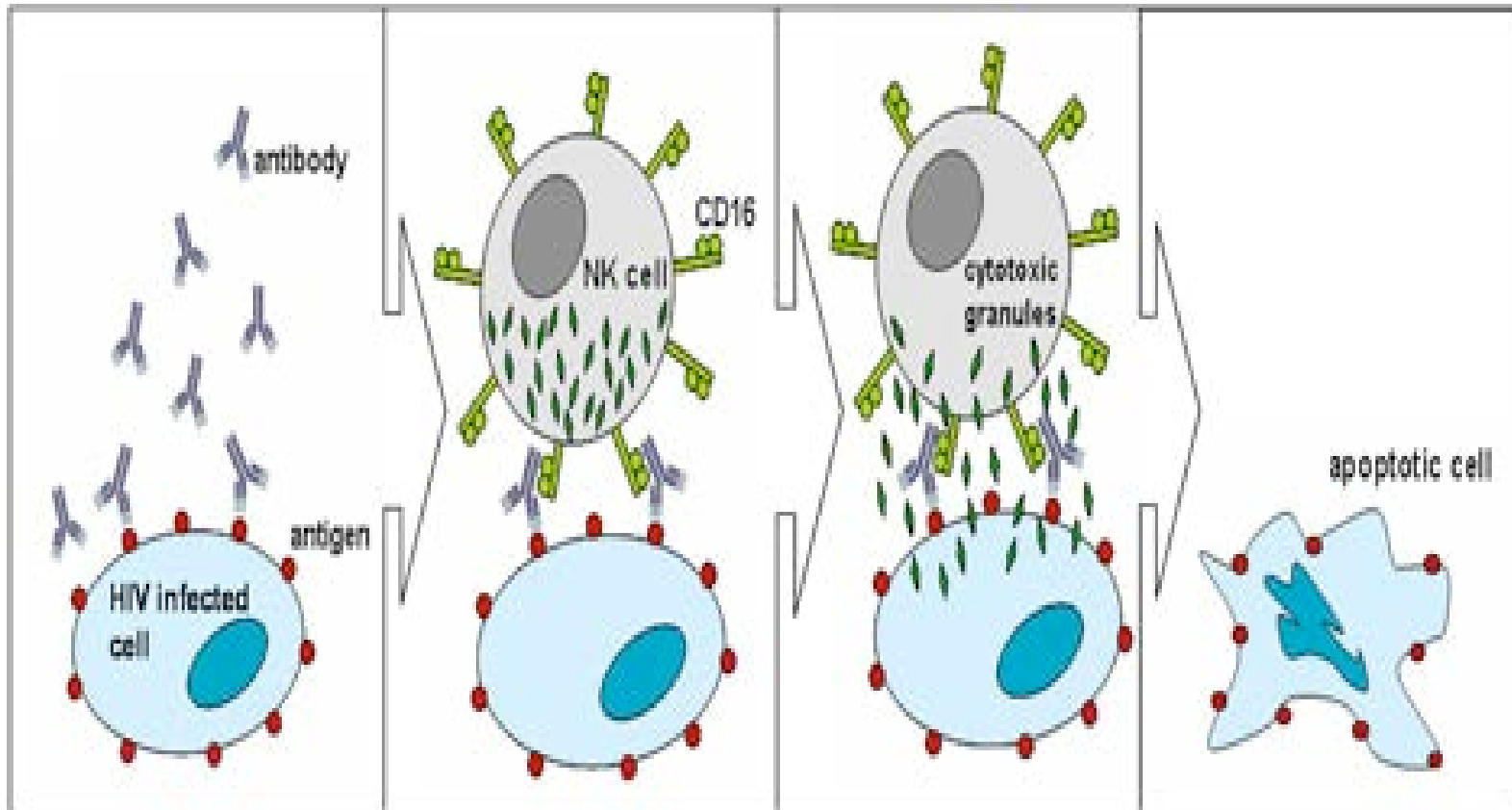
NK-Zellen

- entstehen im Knochenmark aus denselben Vorläuferzellen der B- und T-Lymphozyten
- Haben besondere Bedeutung in der frühen Phase von Virus-Infektionen
- Induzieren Apoptose bei zu geringer MHC Klasse I Expression



ADCC

- NK-Zellen binden mit Fc γ RIII-Rezeptoren (CD 16) an Immunglobuline der IgG1 und IgG3 Subklassen
- NK-Zellen töten ihre Zielzellen durch Ausschüttung zytotoxischer Granula, die Apoptose induzieren



- Zytotoxische Granula enthalten Perforin, Granzyme und das Proteoglykan Serglycin
- Perforin erzeugt eine Pore in der Zellmembran und ermöglicht dem Granzym den Durchtritt
- Granzym B aktiviert Caspase 3
- aktiviert CAD (caspase-activated deoxyribonuclease) durch Spaltung von ICAD

- Granzym B spaltet außerdem BID (BH3-interacting domain death agonist protein)
- tBID führt zur Ruptur des Mitochondrien-Membran
- Pro-apoptotische Substanzen (Cytochrom c) werden freigesetzt

Danke für eure Aufmerksamkeit!

Immunology Basics: César Milstein & Georges J.F. Köhler: Hybridomtechnik

C. Nikolowsky

Christian Doppler Laboratory for Cardiac and Thoracic Diagnosis and Regeneration

Medical University Vienna

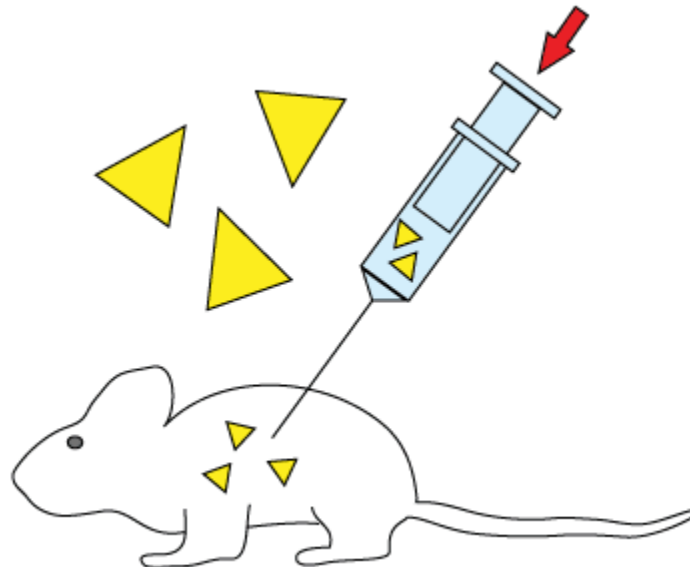
Überblick

- A.K.A. monoklonale Antikörperproduktion
 - durch Fusion von B-Zellen mit immortalisierten Myeloma-Zellen → Hybridom
- Entwicklung 1975 durch César Milstein und Georges Köhler
- Nobelpreis für Medizin und Physiologie 1984

Ablauf

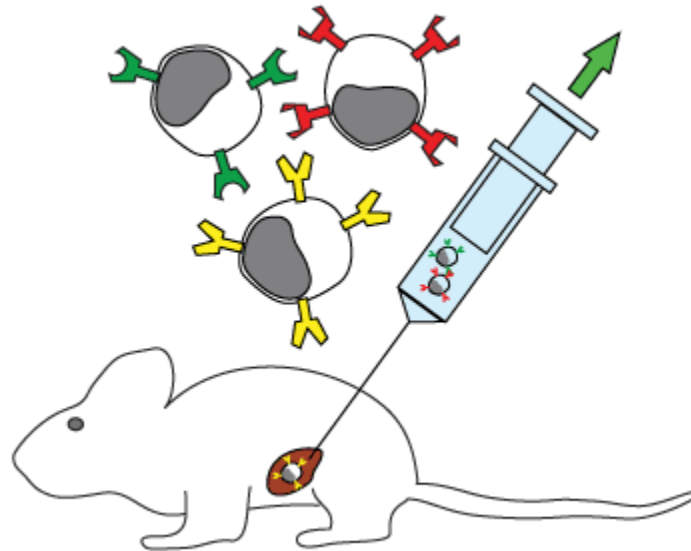
1. Immunisierung des Donororganismus

- mit dem Antigen des gewünschten Antikörpers
- meist Mäuse (BALB/c-Linie)



Ablauf

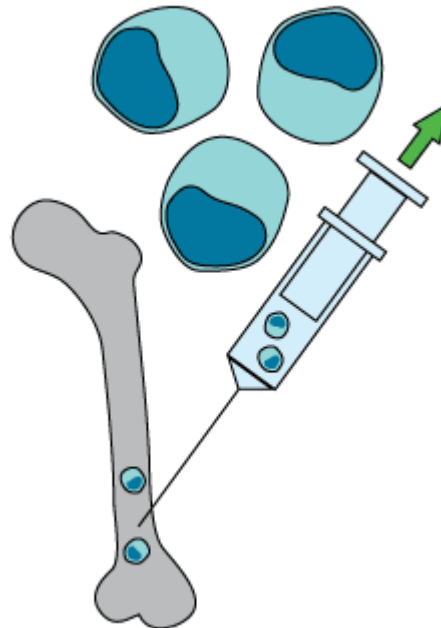
2. Isolation der B-Zellen aus der Milz
 - nach mehreren Wochen Immunisierung



Ablauf

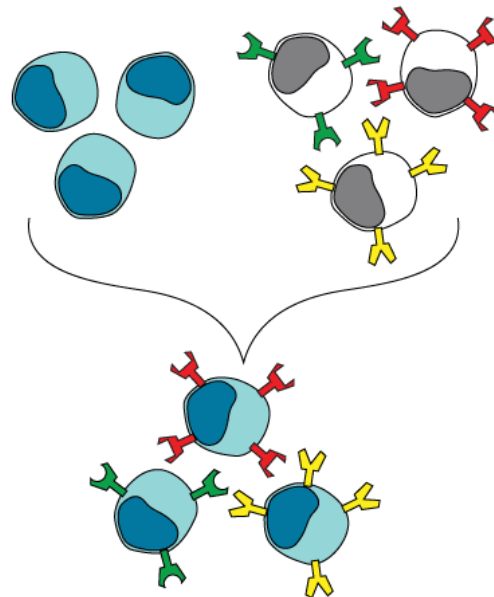
3. Kultivierung von Myeloma-Zellen

- dürfen keine eigenen AK produzieren
- HGPRT negativ



Ablauf

- ## 4. Fusionierung der Myeloma- und B-Zellen
- mittels Polyethylene Glycol
 - Vernichtung unfusionierter Zellen durch HAT





Ablauf

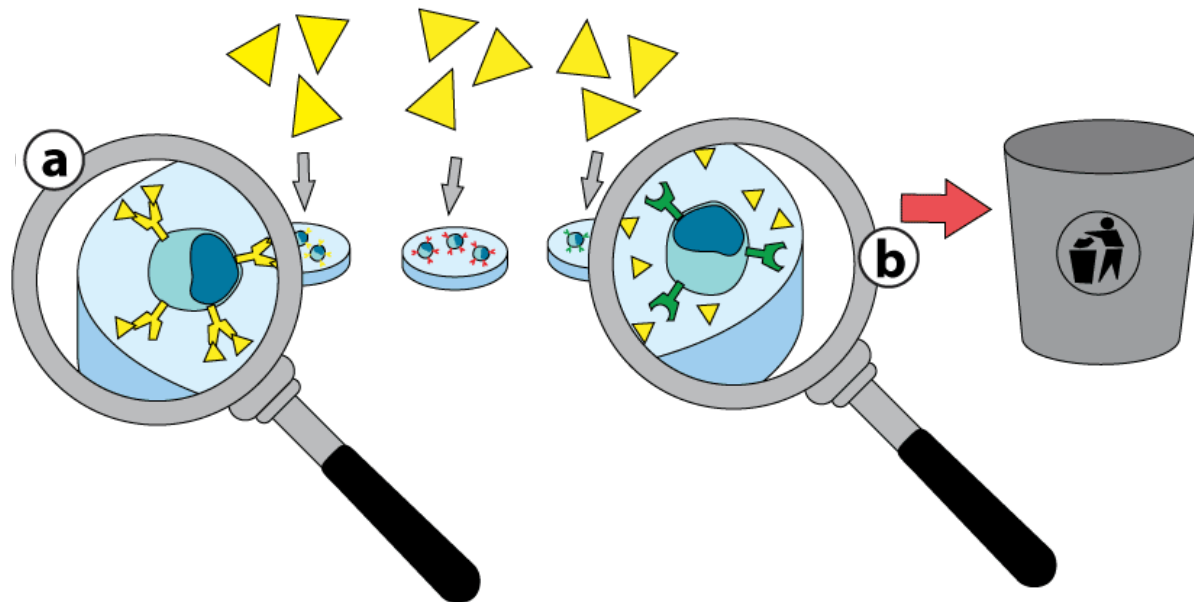
ES LEBT!!!



Ablauf

5. Selektion und Screening geeigneter Zelllinien

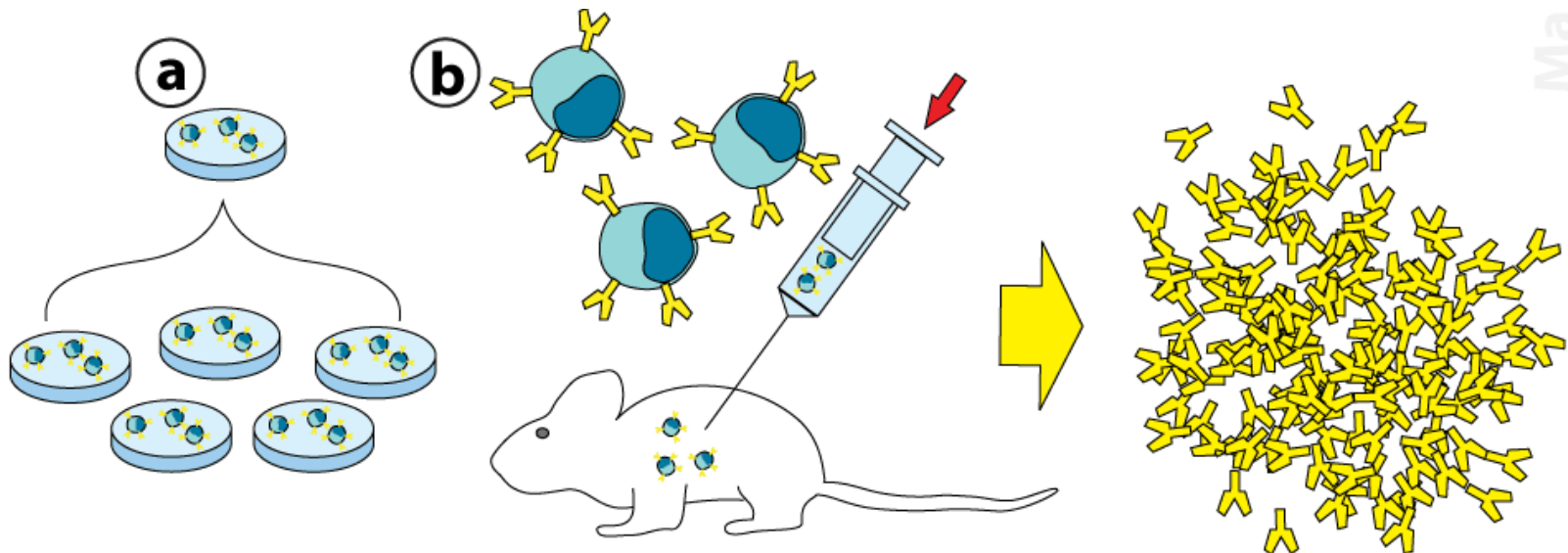
- mittels ELISA
- Isotyp-Bestimmung



Ablauf

6. Produktion in vitro (a) oder in vivo (b) und Gewinnung der Antikörper

- zB. mit RPMI-1640, Antibiotika und FBS



SIP-relevante Fragen

Besonderheiten der Myeloma-Zellen:

1. HGPRT positiv
2. HGPRT negativ
3. Rhesus negativ
4. RTFM negativ
5. keine der oben genannten Möglichkeiten

SIP-relevante Fragen

Besonderheiten der Myeloma-Zellen:

1. HGPRT positiv
- 2. HGPRT negativ**
3. Rhesus negativ
4. RTFM negativ
5. keine der oben genannten Möglichkeiten

SIP-relevante Fragen

Was passiert mit den Zellen im HAT Medium?

1. B-Zellen sterben ab
2. Myeloma-Zellen sterben ab
3. fusionierte Zellen sterben ab
4. unfusionierte Zellen werden phagozytiert
5. Hybridome sterben nicht ab

SIP-relevante Fragen

Was passiert mit den Zellen im HAT Medium?

- 1. B-Zellen sterben ab**
- 2. Myeloma-Zellen sterben ab**
3. fusionierte Zellen sterben ab
4. unfusionierte Zellen werden phagozytiert
- 5. Hybridome sterben nicht ab**

Das Komplementsystem

Komplementsystem

- Wichtiger Effektormechanismus in humoralen Immunantwort
- ebenso Effektormechanismus im angeborenen Immunantwort
- Begriff „Komplement“ von Paul Ehrlich 1890 geprägt, basierend auf Versuchen von Jules Bordet
- Zugabe von Serum mit spezifischen Antikörpern zu Bakterien bei 37°C → Bakterien wurden lysiert, wenn Serum erhitzt auf 56°C → lytische Eigenschaft ging verloren
- Antikörper hitzestabil → es muss eine hitzesensible Komponente vorhanden sein, die den Antikörpern assistiert/ihren Effekt „komplementiert“

Definition

System von Plasmaproteinen, die auf Oberflächen von Pathogenen aktiviert werden können und diese attackieren

Aktivierung kann spontan oder durch gebundene Antikörper an der Pathogenoberfläche stattfinden

Pathogenbekämpfung durch:

- Coating
- Direct killing

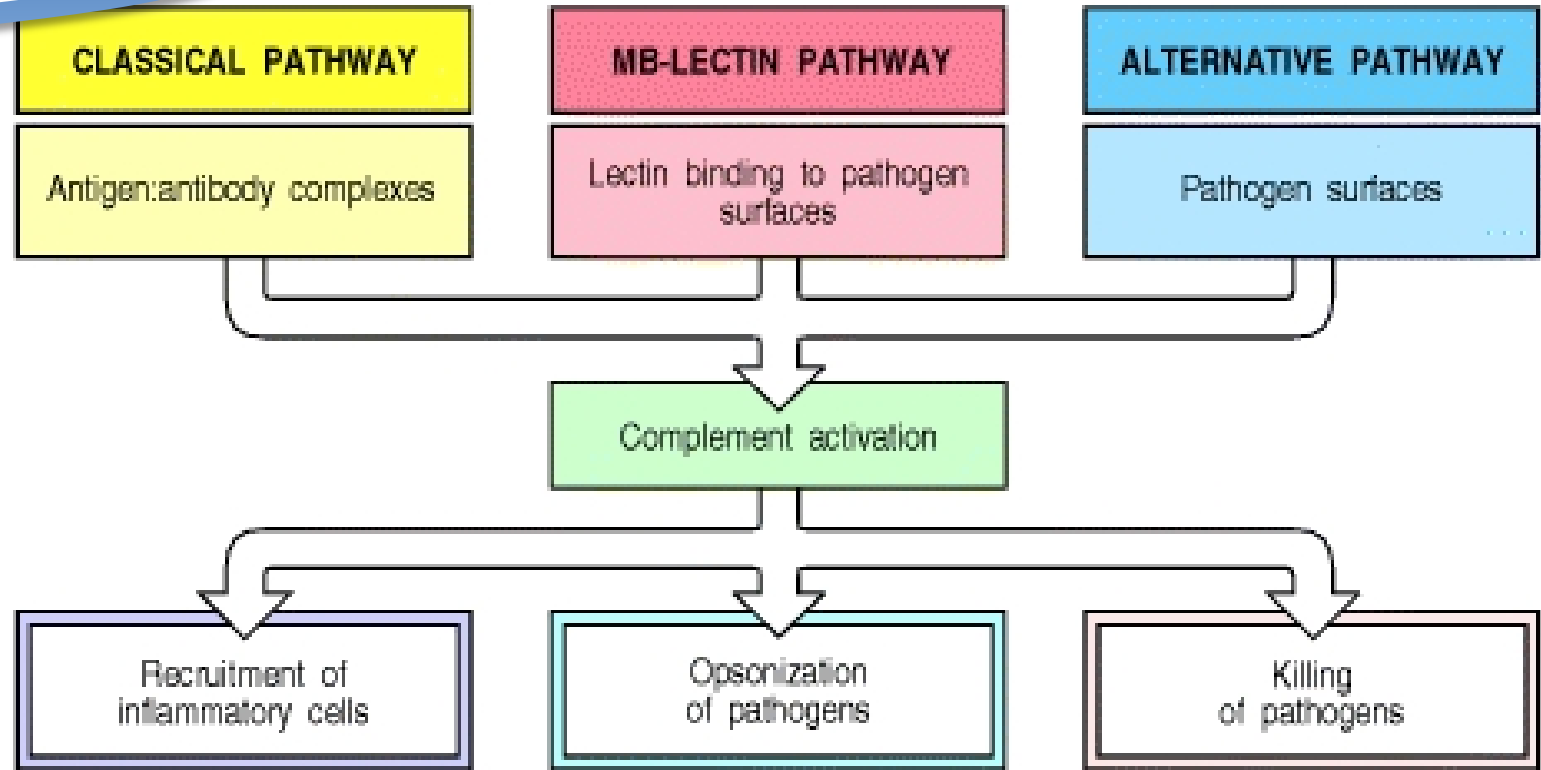
Streng reguliertes System



Aktivierung



- Proteine im Plasma inaktiv
- **Aktivierung** durch sequenzielle Hydrolyse der Proteine, Generierung von Enzymen mit proteolytischer Aktivität (Zymogene = Proteine, die ihre proteolytische enzymatische Aktivität durch andere Proteasen bekommen)
- Proteolytische Kaskade mit sehr hohem Amplifikationspotential
- Aktivierte Proteine binden kovalent an die Oberfläche des Pathogens oder an bereits gebundene Antikörper
- Auch Spaltprodukte binden an der Oberfläche = verhindert eine Aktivierung in der Zirkulation



1. Classical pathway – Aktivierung durch AK oder direkte Bindung von Komplementkomponente C1q an die Pathgenoberfläche

2. MB-lectin pathway – Aktivierung durch Bindung von mannose-binding lectin an Oberfläche

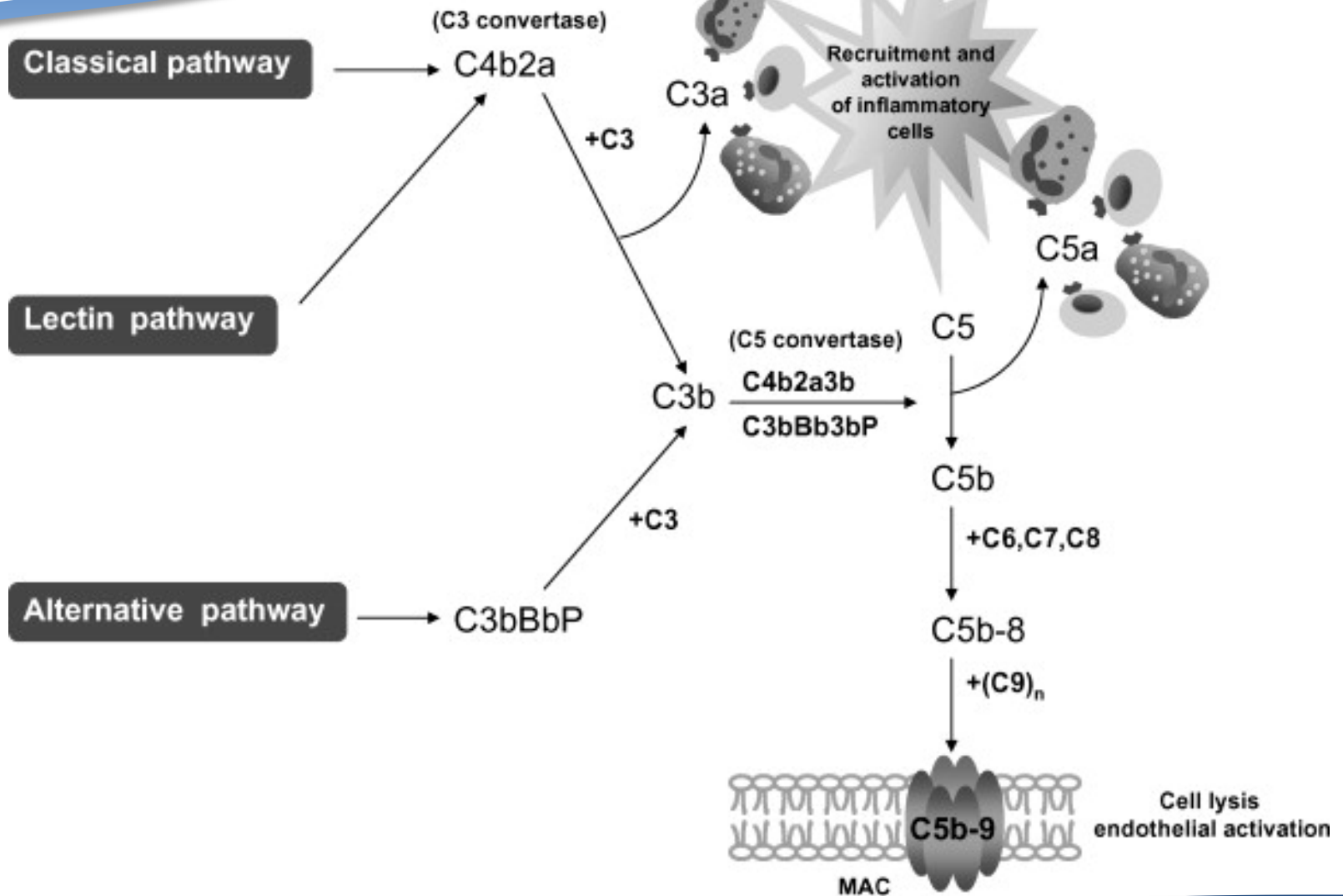
3. Alternative pathway – Aktivierung erfolgt direkt an Pathgenoberfläche



Pathways unterschiedlich in ihre Initialisierung,
alle führen zur Generierung der C3 Konvertase

Frühe Phase: Serie von Spaltungen führen zur Aktivierung der C3 Konvertase → Spaltprodukt C3b bindet kovalent an Pathogenoberfläche oder an AG-gebundenen AK

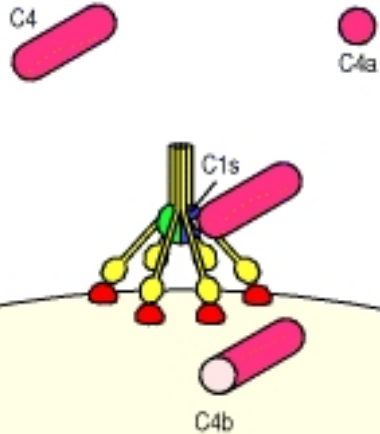
Späte Phase: Formation des lytischen Komplexes



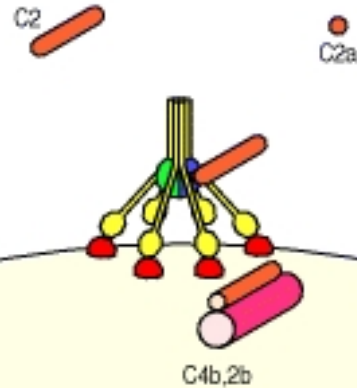


classical pathway

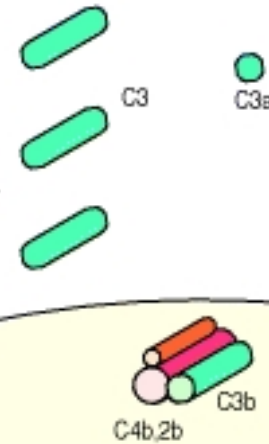
Activated C1s cleaves C4 to C4a and C4b, which binds to the microbial surface



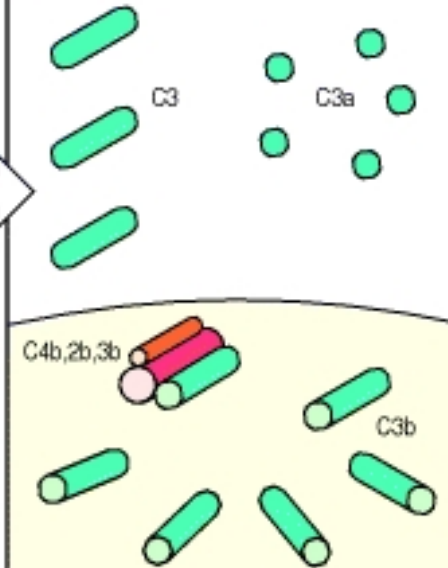
C4b then binds C2, which is cleaved by C1s, to C2a and C2b, forming the C4b,2b complex



C4b,2b is an active C3 convertase cleaving C3 to C3a and C3b, which binds to the microbial surface or to the convertase itself



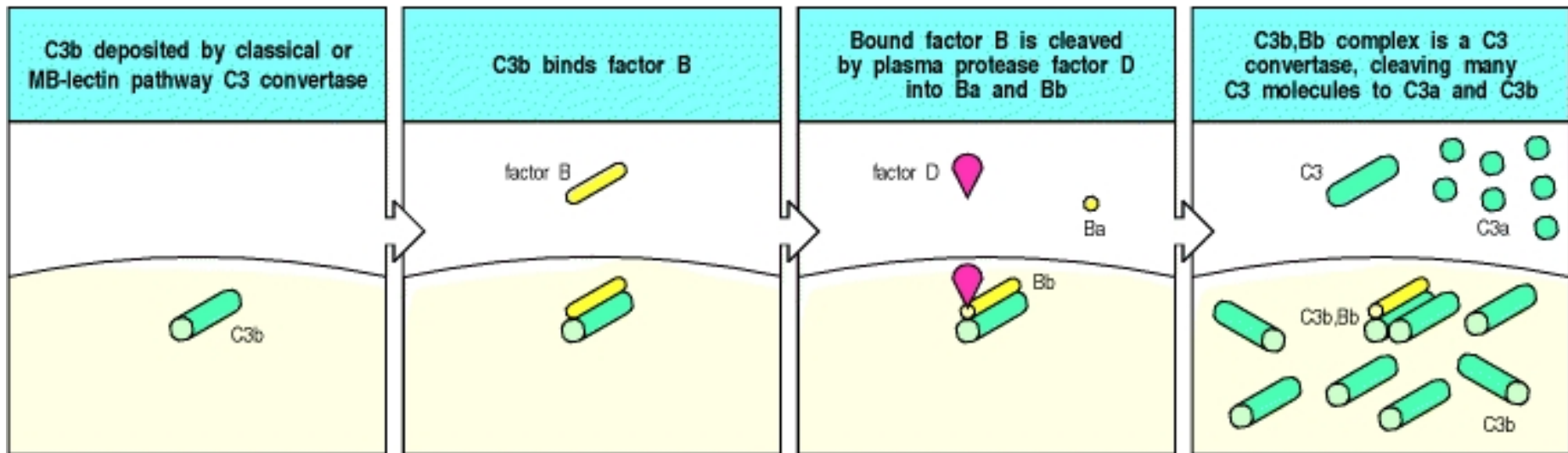
One molecule of C4b,2b can cleave up to 1000 molecules of C3 to C3b. Many C3b molecules bind to the microbial surface



classical pathway of complement activation generates a C3 convertase that deposits large numbers of C3b molecules on the pathogen surface



alternative pathway

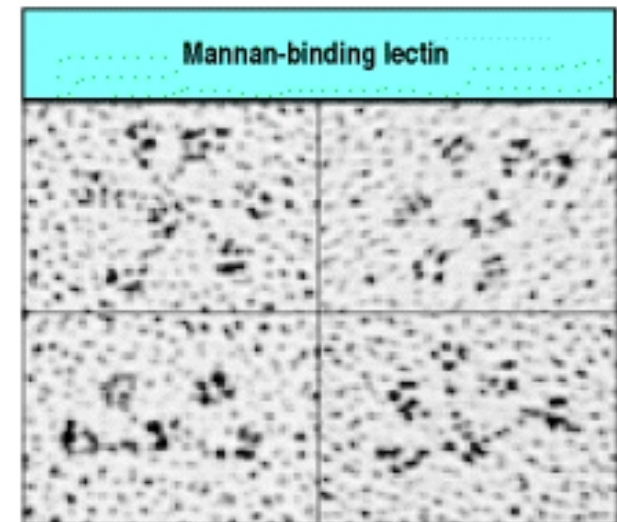
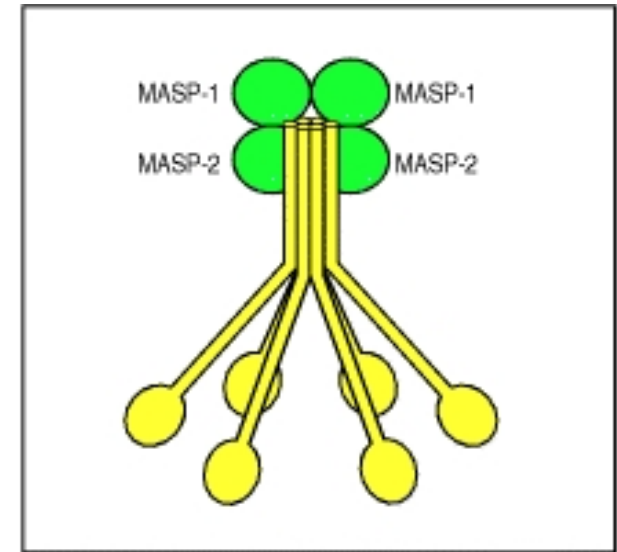


The alternative pathway of complement activation can amplify the classical or the MB-lectin pathway by forming an alternative C3 convertase and depositing more C3b molecules on the pathogen



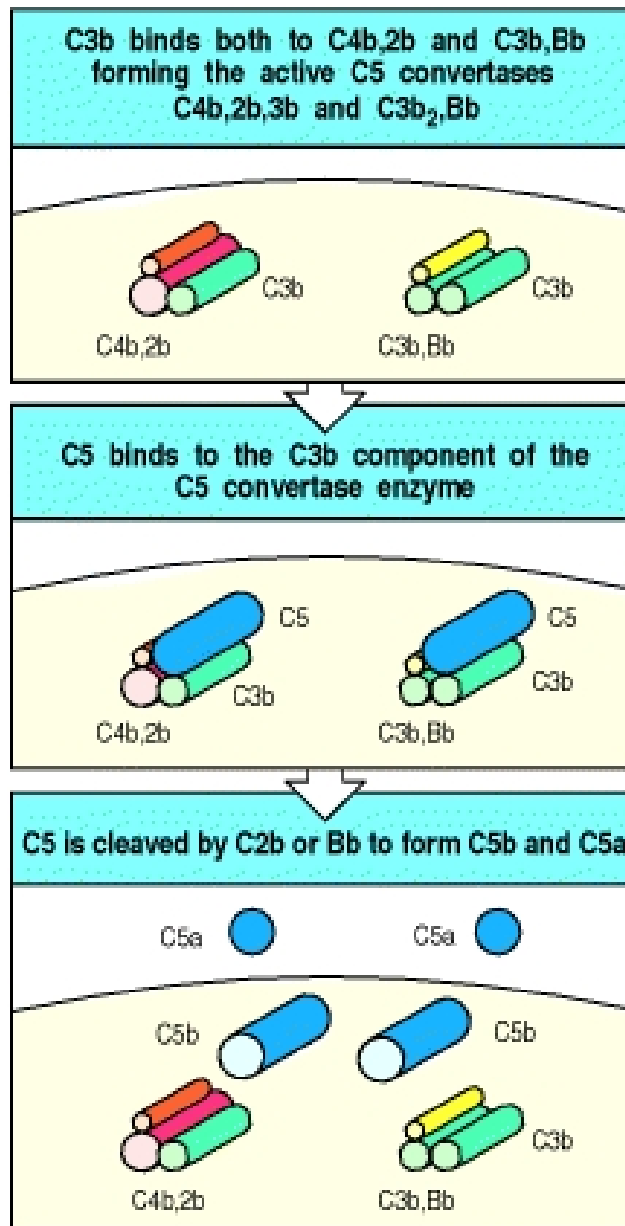
Mannan-binding lectin pathway

Mannan-binding lectin forms a complex with MBL-associated serine protease (MASP)-1 and -2 that resembles the complement C1 complex. Activated serine proteases cleave and activate C4 and C2 (same as classical pathway)

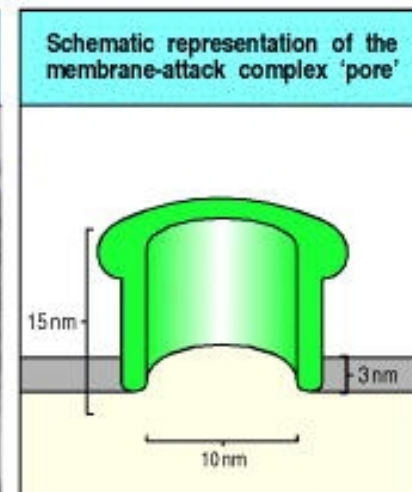
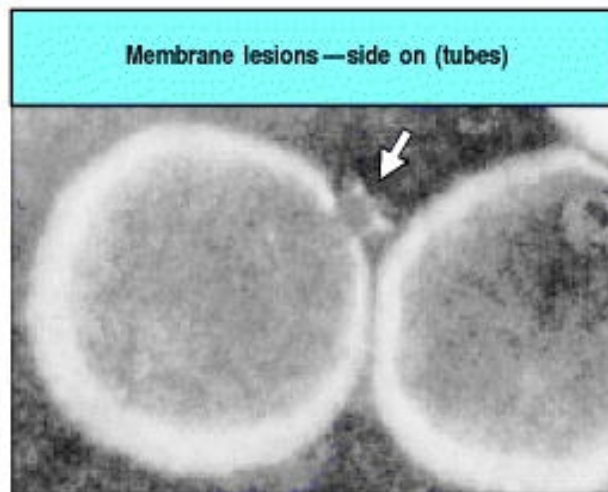
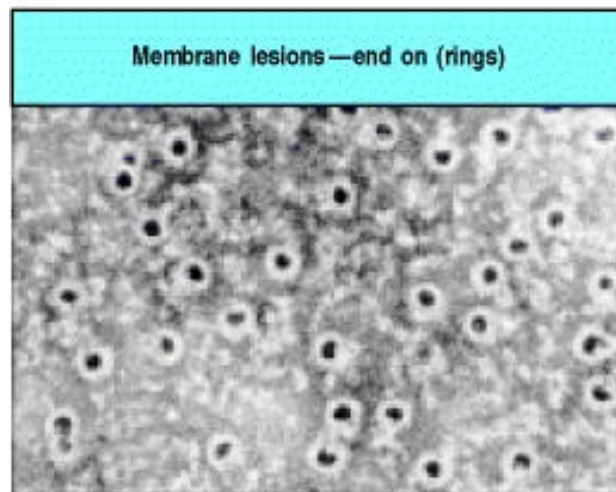
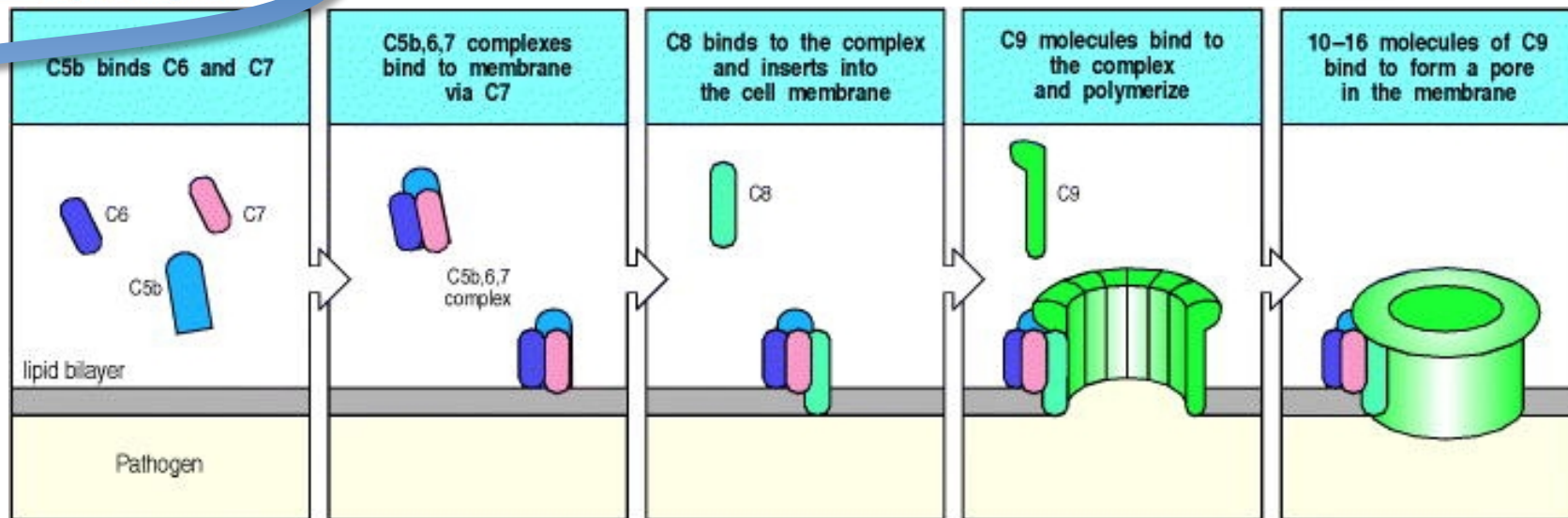




Späte Phase



Complement component C5 is cleaved when captured by a C3b molecule that is part of a C5 convertase complex



Assembly of the membrane-attack complex generates a pore (diameter 100 Å) in the lipid bilayer membrane



Receptors for complement



Receptor	Specificity	Functions	Cell types
CR1 (CD35)	C3b, C4b iC3b	Promotes C3b and C4b decay Stimulates phagocytosis Erythrocyte transport of immune complexes	Erythrocytes, macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, B cells, FDC
CR2 (CD21)	C3d, iC3b, C3dg Epstein- Barr virus	Part of B-cell co-receptor Epstein-Barr virus receptor	B cells, FDC
CR3 (CD11b/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, FDC
CR4 (gp150, 95) (CD11c/ CD18)	iC3b	Stimulates phagocytosis	Macrophages, monocytes, polymorphonuclear leukocytes, dendritic cells
C5a receptor	C5a	Binding of C5a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes
C3a receptor	C3a	Binding of C3a activates G protein	Endothelial cells, mast cells, phagocytes



Funktion

- **Opsonisierung und Phagozytose**

Spaltprodukte C3b, iC3b, C4b (Opsonine) binden an Rezeptoren an Macrophagen und Neutrophilen (C3b und C4b binden CR1, iC3b binden CR3 und CR4) und induzieren Phagozytose

- **Induzieren einer inflammatorischen Reaktion**

C5a, C4a, C3a binden an Mastzellen and Neutrophilen, Mastzellen schütten Anaphylatoxine aus, C5a stimuliert Chemokinausschüttung bei Neutrophilen,

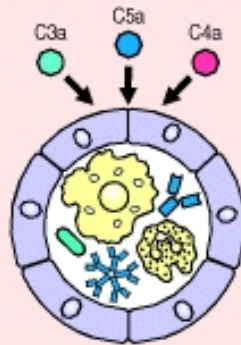
- **Complement-mediated cytolysis (MAC)**

- **Second signals for activation of B cells/production of antibodies**

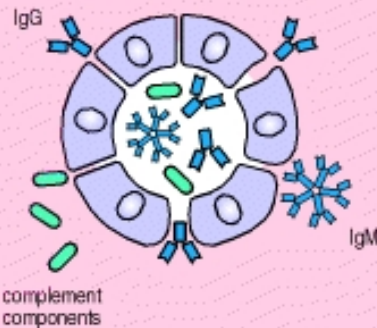
C3d bindet Rezeptor CR2 auf B cells, effektive Aktivierung der humoralen Immunantwort



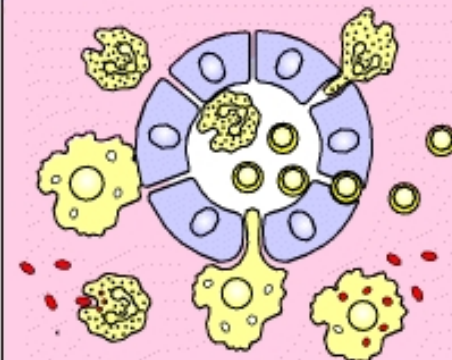
Small complement-cleavage products
act on blood vessels to increase vascular
permeability and cell-adhesion molecules



Increased permeability allows increased
fluid leakage from blood vessels
and extravasation of immunoglobulin
and complement molecules



Migration of macrophages, polymorphonuclear
leukocytes (PMNs), and lymphocytes is
increased. Microbicidal activity of
macrophages and PMNs is also increased



Local inflammatory responses can be induced by small complement fragments

$C5a > C3a > C4a$

acting directly on local blood vessels by

1. stimulating an increase in blood flow
2. increased vascular permeability
3. increased binding of phagocytes to endothelial cells

C5a also activates mast cells to release mediators such as histamine and $TNF-\alpha$ that contribute to the inflammatory response

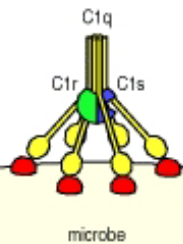
The small complement fragments can also directly increase the activity of the phagocytes.



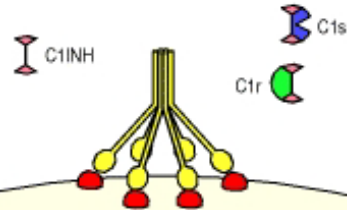
Regulation



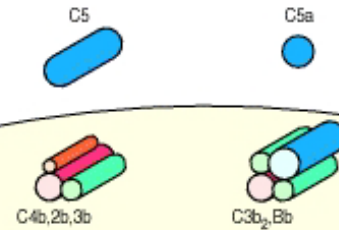
C1q binding to antigen:antibody complexes activates C1r and C1s



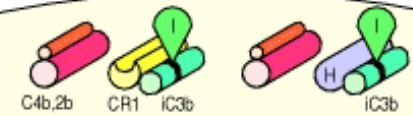
C1 inhibitor (C1INH) dissociates C1r and C1s from the active C1 complex



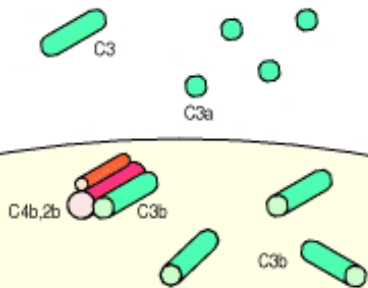
The C5 convertases cleave C5 to C5a and C5b



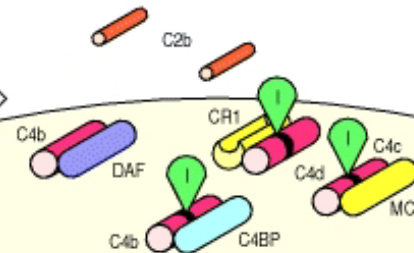
CR1 and H displace C3b. CR1 and H act as cofactors in the cleavage of C3b by I



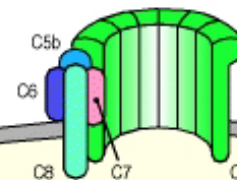
C4b,2b is the active C3 convertase, cleaving C3 to C3a and C3b



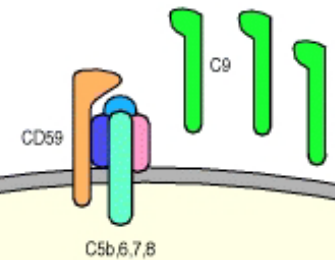
DAF, C4BP, and CR1 displace C2b from the C4b,2b complex. C4b bound by C4BP, MCP, or CR1 is cleaved by a soluble protease I to inactive forms C4d and C4c



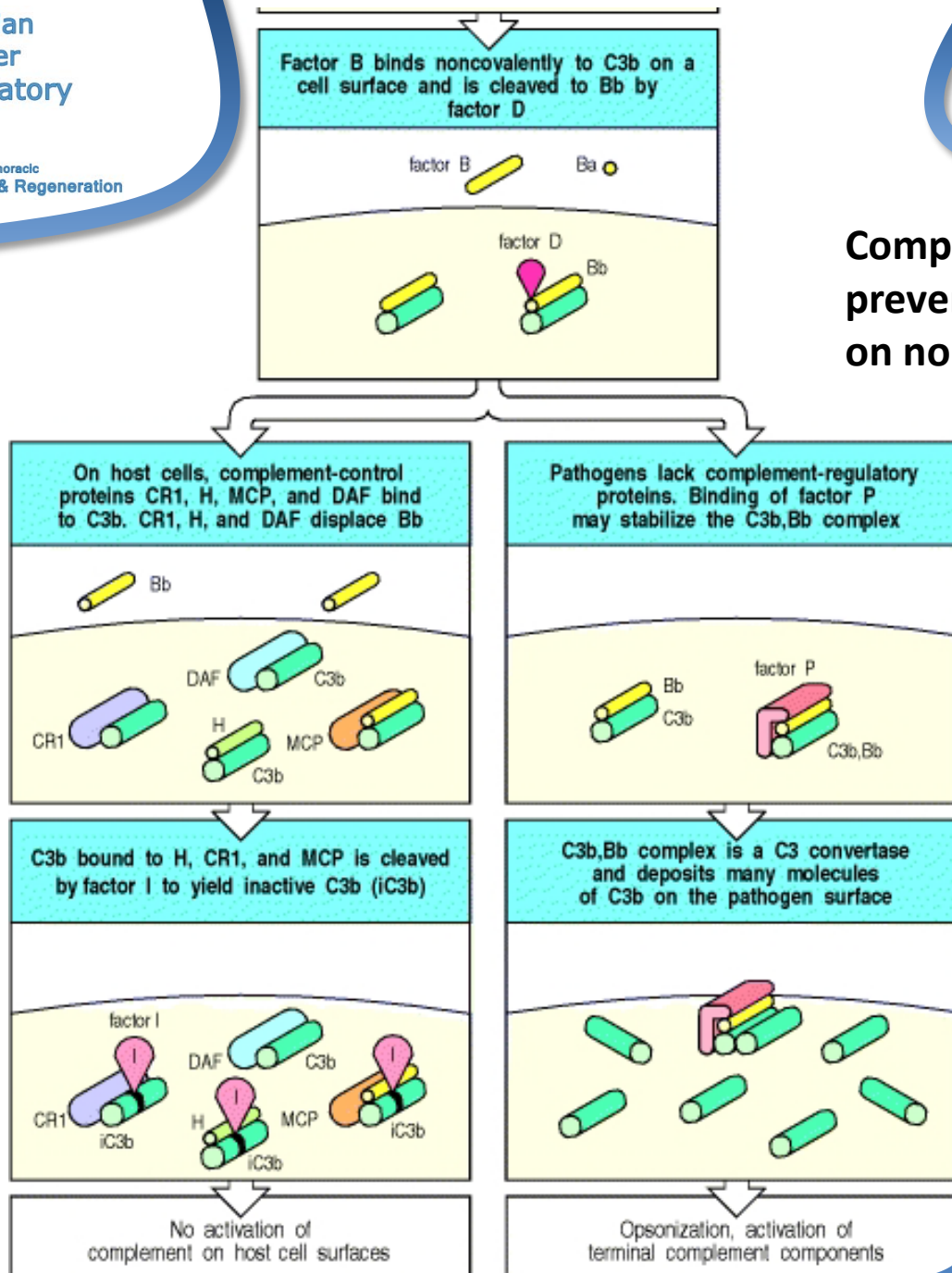
The terminal components of complement form a membrane pore—the membrane-attack complex



CD59 prevents final assembly of the membrane-attack complex at the C8 to C9 stage



Complement control proteins protect host cells from accidental damage.



Complement-control proteins prevent complement activation on normal host cells



Control proteins of the classical and alternative pathways

Name (symbol)	Role in the regulation of complement activation
C1 inhibitor (C1INH)	Binds to activated C1r, C1s, removing it from C1q
C4-binding protein (C4BP)	Binds C4b, displacing C2b; cofactor for C4b cleavage by I
Complement receptor 1 (CR1)	Binds C4b, displacing C2b, or C3b displacing Bb; cofactor for I
Factor H (H)	Binds C3b, displacing Bb; cofactor for I
Factor I (I)	Serine protease that cleaves C3b and C4b; aided by H, MCP, C4BP, or CR1
Decay-accelerating factor (DAF)	Membrane protein that displaces Bb from C3b and C2b from C4b
Membrane cofactor protein (MCP)	Membrane protein that promotes C3b and C4b inactivation by I
CD59 (protectin)	Prevents formation of membrane-attack complex on autologous or allogenic cells. Widely expressed on membranes

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>

Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. *Cellular and Molecular Immunology*. 4th edition. University of Michigan. W.B. Saunders; 2000

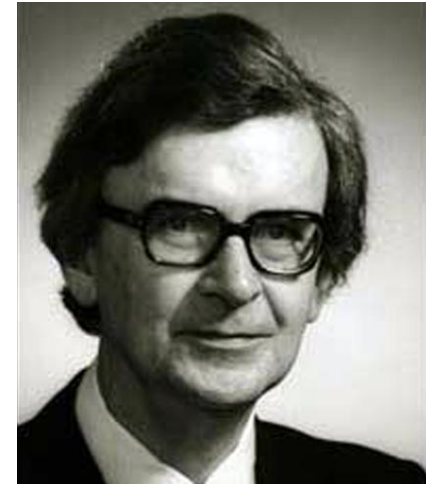
Danke für die Aufmerksamkeit!

Die Netzwerkhypothese

Thomas HAIDER

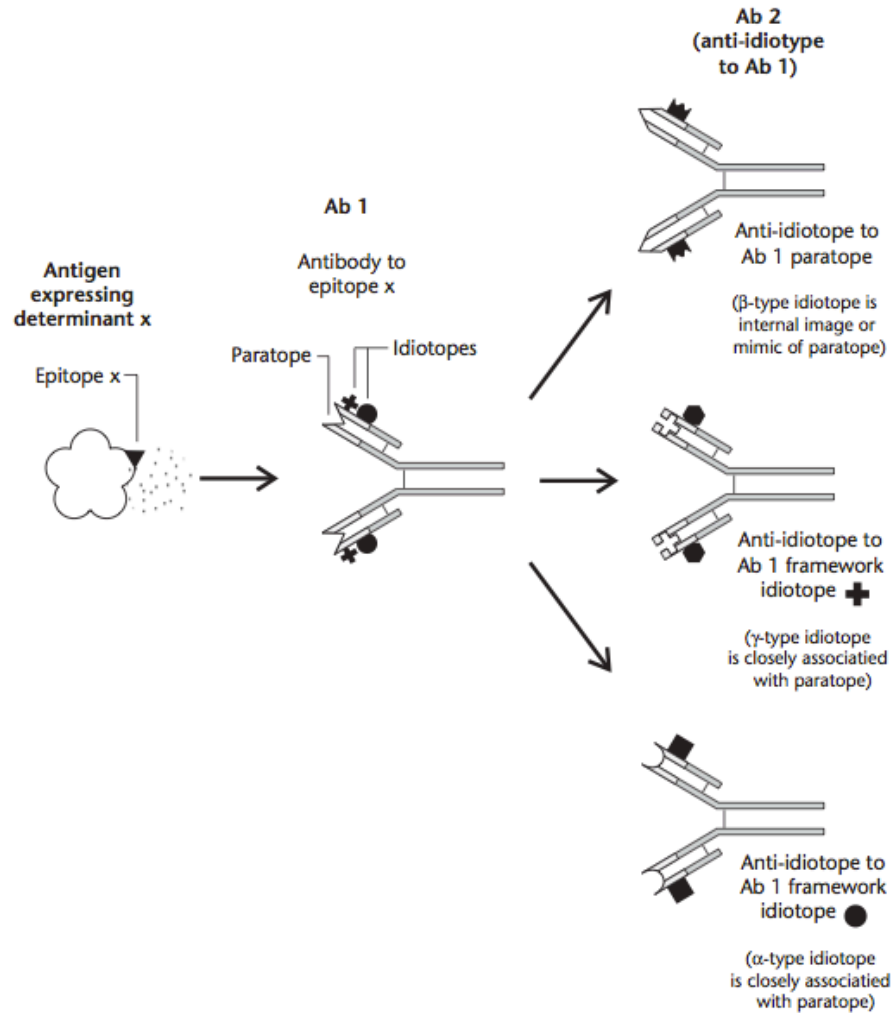
26.11.2012

- Nils Kaj Jerne (1911- 1994)
- 3 seminal theories
 - Prerequisites of Ag-specific lymphocytes
 - Thymus responsible for self-tolerance
 - Network theory
- 1984 Nobel Prize in medicine or physiology



Networktheory

- Extensive network of communication within the immune system
- Steady state disturbed only in presence of Ag
 - Existence of suppressive elements





Chimerismus



Labmeeting 7.1.2013

Chimera

Ein Individuum, das aus zwei oder mehreren genetisch unterschiedlichen Zellen besteht die aus verschiedenen Zygoten entstanden sind

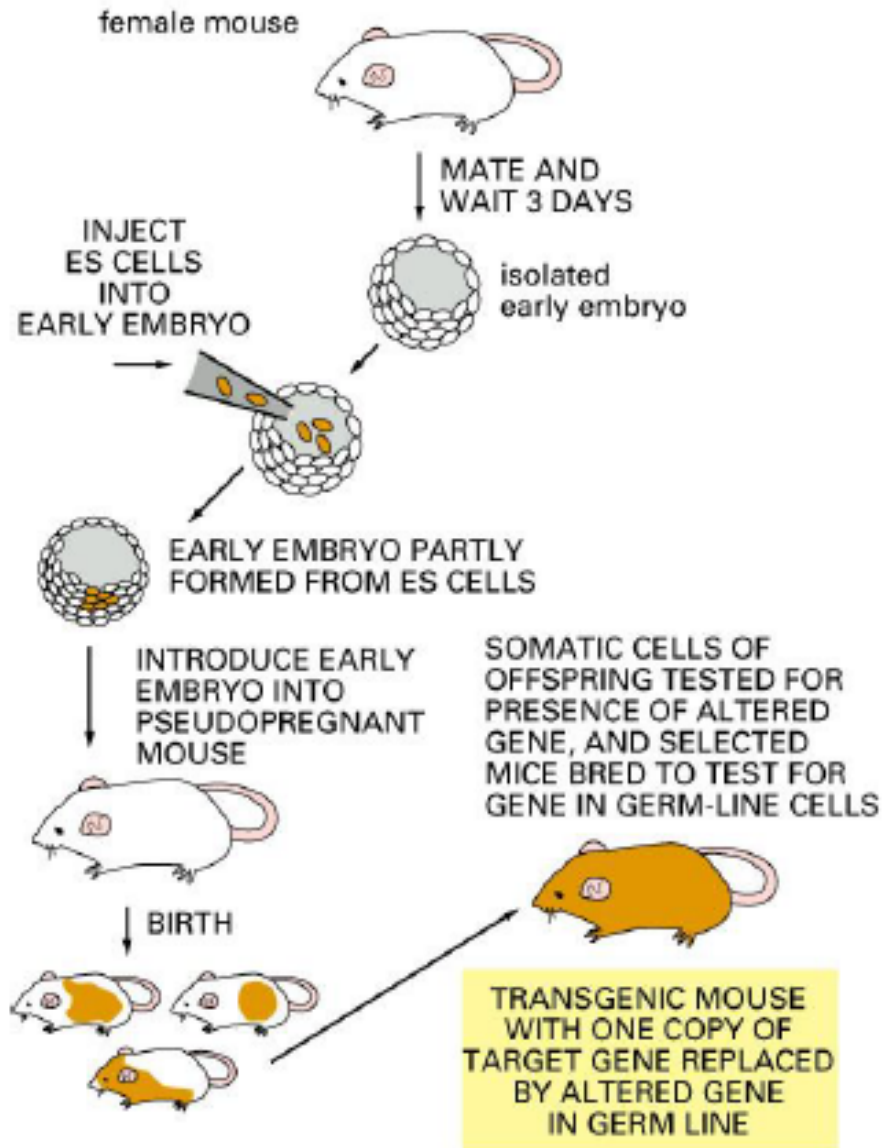


Mosaik

Unterschiede Zusammensetzung des Genoms in Zellen eines Individuums, die von einer Ursprungszelle abstammen



Knockout Maus



Chimärismus im Menschen

Blutchimärismus: vorkommen von 2 verschiedenen Blutgruppen bei zweieiigen Zwillingen durch den Austausch von erythropoetischen Stammzellen über gemeinsame Plazenta

Bestrahlungschimärismus: nach Zerstörung des körpereigenen Immunsystems können allo- und xenogene Zellen toleriert werden

Mikrochimärismus: feto-maternaler Zelltransport während der Schwangerschaft.

BRIEF REPORT

Chimerism and Tolerance in a Recipient of a Deceased-Donor Liver Transplant

Stephen I. Alexander, M.B., B.S., Neil Smith, M.B., B.S., Min Hu, M.D., M.Med., Deborah Verran, M.B., Ch.B., Albert Shun, M.B., B.S., Stuart Dorney, M.B., B.S., Arabella Smith, M.B., B.S., Boyd Webster, M.B., Ch.B., Peter John Shaw, M.B., B.S., Ahti Lammi, M.B., B.S., and Michael O. Stormon, M.B., B.S.

SUMMARY

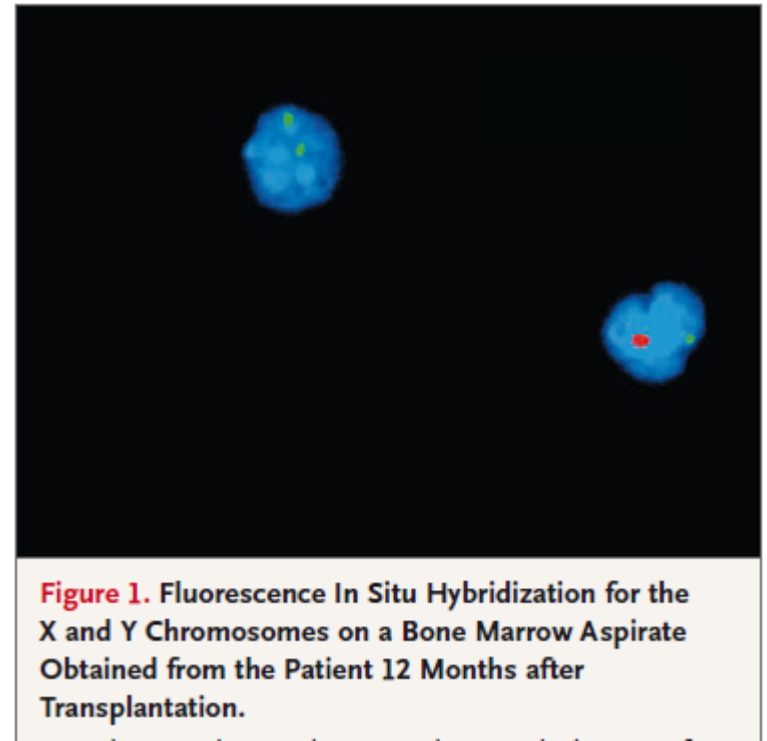
Complete hematopoietic chimerism and tolerance of a liver allograft from a deceased male donor developed in a 9-year-old girl, with no evidence of graft-versus-host disease 17 months after transplantation. The tolerance was preceded by a period of severe hemolysis, reflecting partial chimerism that was refractory to standard therapies. The hemolysis resolved after the gradual withdrawal of all immunosuppressive therapy.

Empfänger: 9 Jahre w. 0-RhD negativ
Lebertransplantation nach Akuter
Hepatitis

Spender: 12 Jahre m. 0-RhD positiv

nach 10 Monaten entwickelte die
Patientin eine schwere Anämie
(Hämoglobin 6,4g/dl)

Untersuchungen Ergaben Blutgruppe
0-RhD positiv





Christian
Doppler
Laboratory

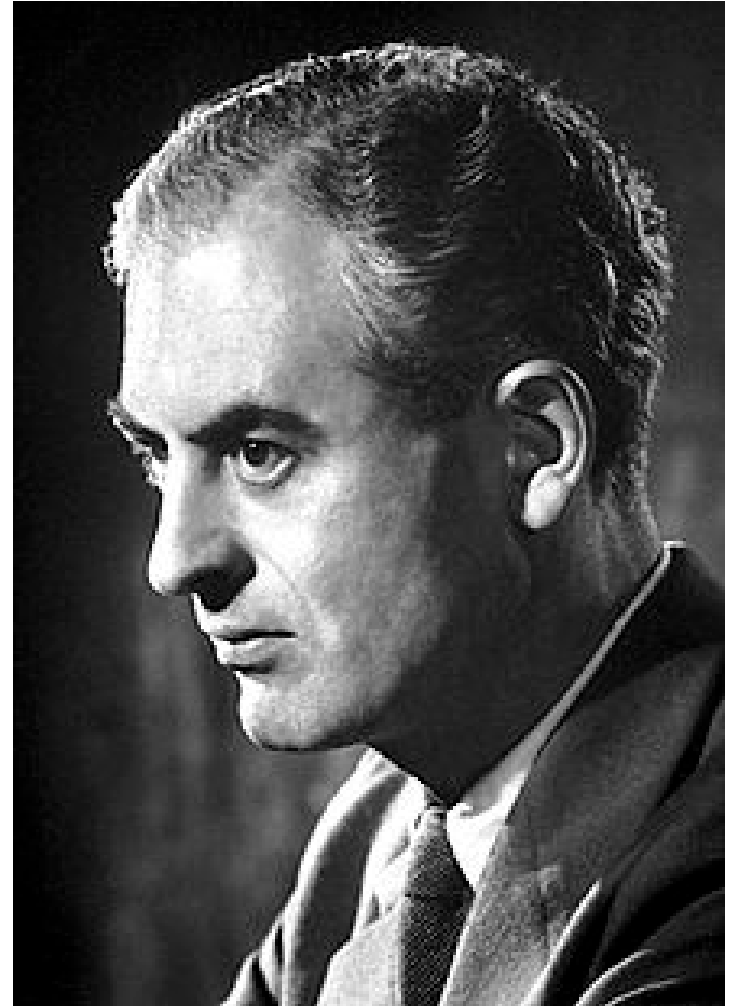
for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Sir Peter Brian Medawar

Acquired immune tolerance



Sir Peter Brian Medawar

Life

* 1915, Rio de Janeiro

† 1987, London

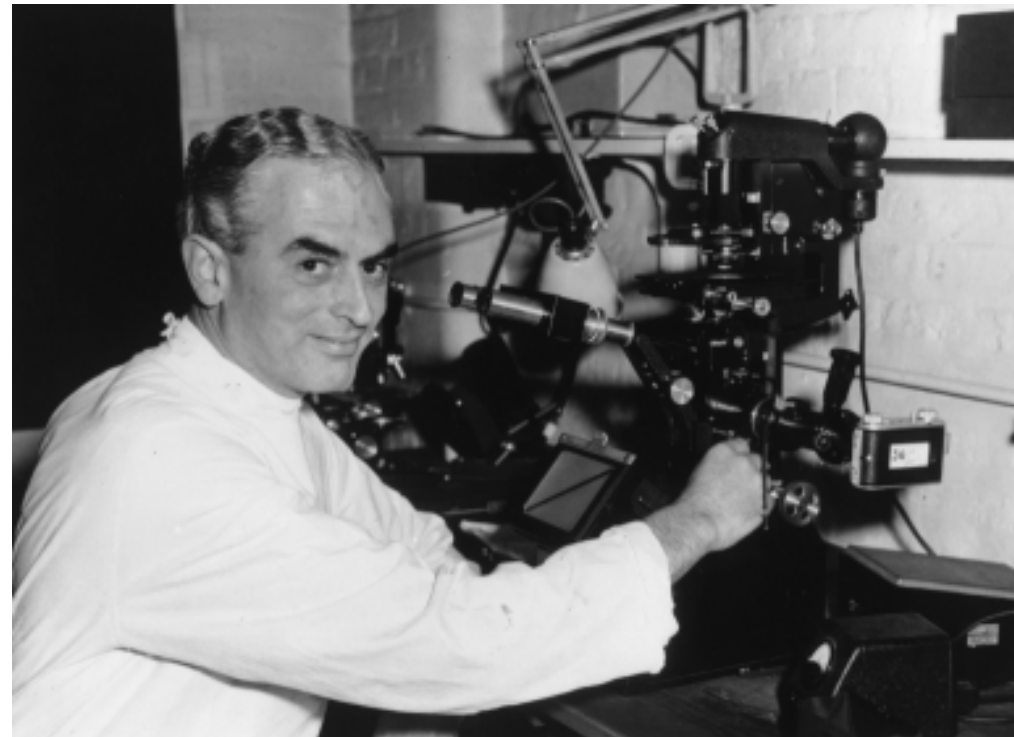
British biologist

Worked on graft rejection

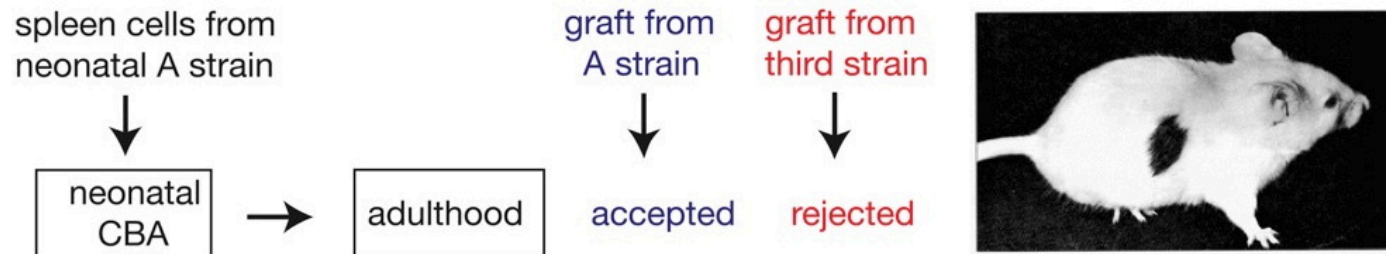
Discovered immune tolerance

Established clonal selection

Nobel price in physiology or medicine
with Sir Frank MacFarlane Burnet, 1960



Acquisition of tolerance in the early stages of life



Billingham RE et al. Nature 172:603 (1953)



Tolerance

- **Deletion**

- the physical loss of self-reactive clones through high antigen concentrations or a second activation

- **Anergy**

- the functional inactivation of self-reactive clones induced by antigen presentation without co-stimulation

- **Suppression**

- the functional inactivation of self-reactive clones induced by other cells of the immune system (mainly regulatory T-cells)



Christian
Doppler
Laboratory

for
Cardiac and Thoracic
Diagnosis & Regeneration



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
WIEN

Sir Peter Brian Medawar

Acquired immune tolerance

