
Immuntolerans

ARNO HÄNNINEN

Immuntolerans omfattar alla de mekanismer som vårt immunsystem använder för att förhindra uppkomsten av förvärvat immunsvår, d.v.s. antigenspecifikt T- och B-cellssvar, riktat mot kroppens egna cell- och vävnadsstrukturer. Ett friskt immunsystem kan på samma gång dels försvara kroppen mot patogener, olika faktorer som orsakar vävnadsskada och farliga cancerceller, dels skydda friska celler och vävnader mot ofrivilligt och skadligt immunsvår (1). På vävnadsnivå har också regleringen av det ospecifika immunsvaret stor betydelse för immuntoleransen. Grunden för immuntolerans är att T- och B-cellernas antigenspecificitet inriktas på andra strukturer än friska celler och vävnader, men det räcker inte ensamt till för att garantera upprätthållen tolerans när kroppen bildar immunsvår mot antigener. I kroppen cirkulerar också T- och B-celler som kan känna igen kroppens egna cell- eller vävnadsstrukturer, och det behövs flera olika mekanismer för att hålla dem inaktiva. Vid sidan av ärftliga riskfaktorer kan immuntoleransen brytas ner och autoimmuna sjukdomar uppkomma också under inverkan av icke-genetiska faktorer, som i samverkan mellan individen och miljön påverkar programmeringen och regleringen av immunsvaret (2). Identifieringen av enskilda genfel i bakgrunden till vissa autoimmuna sjukdomar (3) och hur de inverkar på de centrala och perifera toleransmekanismerna har ökat vår kunskap om principerna för hur immuntoleransen fungerar.

Grundläggande mekanismer vid immuntolerans

Immuntolerans kan granskas som bestående av två skilda delar, s.k. central och perifer tolerans (4). Central tolerans omfattar fenomen som verkar under T- och B-cellernas mognadsprocess, och som gör att cirkulerande mogna T- och B-celler aktiveras mot olika patogener, men mera sällan mot kroppens egna cell- eller vävnadsstrukturer. Perifer tolerans är fenomenet på vävnadsnivå och i den perifera lymfatiske vävnaden, t.ex. lymfkörtlarna, som kompletterar det skydd mot autoreaktivitet som T- och B-cellsselektionen ger. Slemhinnornas och matsmältningskanalens förmåga att undvika immunsvår mot djurdamm, pollen, proteiner i kosten och den massiva mängden mikrober i tarmen är ett utmärkt exempel på den perifera toleransen i arbete. Slemhinnetoleransen omfattar flera mekanismer som delvis är specifika för slemhinnorna, och den ses därför ofta som en delvis fristående enhet.

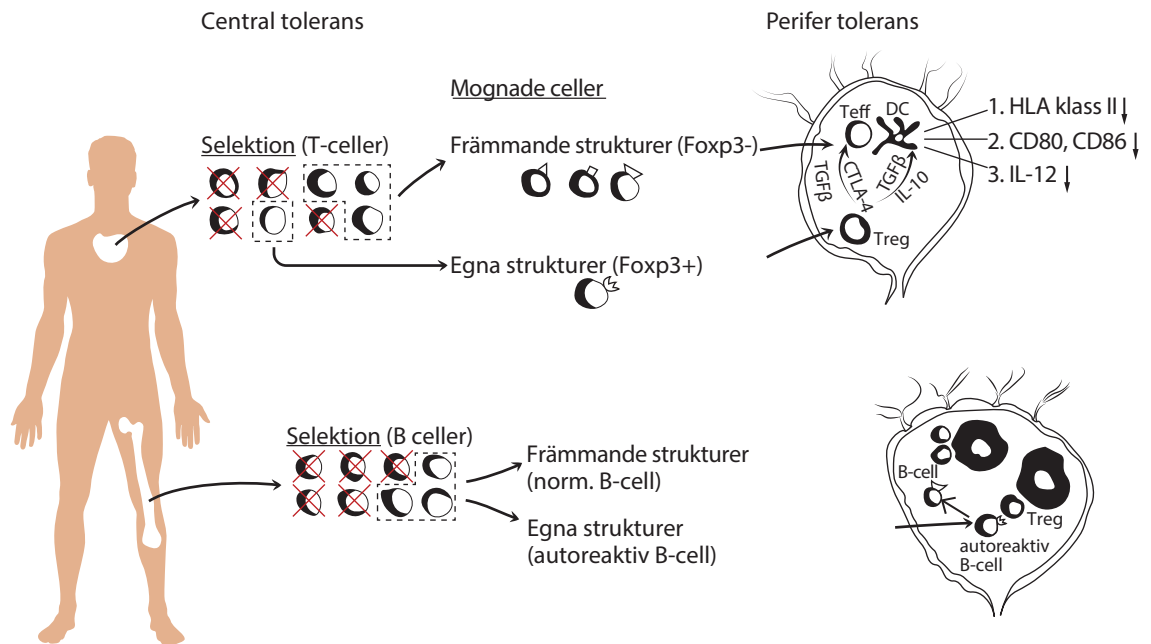
Central tolerans

T- och B-celler mognar från lymfatiske stamceller som differentieras antingen till T-celler i tyms eller till B-celler i benmä-

gen. Under differentieringsprocessen börjar förstadiet till varje enskild T- eller B-cell uttrycka ytreceptorer som känner igen antigen, s.k. T-cellsreceptorer eller B-cellsreceptorer (immunglobulinreceptorer på cellens yta). I de genområden som kodar för T- och B-cellsreceptorer sker en rekombination av det genetiska materialet i varje förstadium till en T- eller B-cell. Detta fenomen kallas somatisk rekombination och utgör grunden för antigenreceptorernas stora diversitet. För toleransen är det väsentligt att immunsystemet kan sålla bort T- och B-celler med antigenreceptorer som reagerar för kraftigt

SKRIBENTEN

Arno Hänninen är specialistläkare i klinisk mikrobiologi och docent i immunologi. Han verkar som klinisk lärare vid Åbo universitet. Han har forskat om miljöfaktorer och mekanismerna för immunologisk tolerans i samband med typ 1-diabetes. Tarmens immunsystem och tarmmikrobiomets betydelse för aktiveringen av dendritceller och autoreaktiva lymfocyter samt deras celltrafik till bukspottkörtelns cellöar har varit föremål för hans intresse.



Figur 1: Mekanismer vid T- och B-celltolerans. Av de mognande T-celler i tymus sållas de T-celler bort som reagerar för kraftigt mot autoantigener där (negativ selektion). Det gör att mogna T-celler i huvudsak känner igen främmande antigenstrukturer (Fc3p3-negativa T-celler, T-effektorceller). Av T-celler som känner igen egna antigener utvecklas en del till mogna T-celler, men samtidigt förändras de till celler som dämpar immunsvaret (Fc3p3-positiva T-celler, regulatoriska Treg-celler). B-cellerna mognar i benmärgen. Av de mognande B-cellerna sållas sådana bort vars ytimningglobulin binder sig för kraftigt till autoantigena strukturer. Gallring av autoreaktiva förstadier till T- och B-celler utgör grunden för immunologisk tolerans (*central tolerans*). I lymfkörtlarna (*perifer tolerans*) presenterar också dendritcellerna (DC) autoantigener i sina HLA-strukturer (signal 1), men de erbjuder varken kostimulering (signal 2) eller aktiverande cytokiner (signal 3). Detta leder till anergi eller utplåning av autoreaktiva T-effektorceller. Dessutom börjar Fc3p3+ Treg-cellerna (en del autoreaktiva) uttrycka transmittorsubstanser och ytstrukturer som dämpar immunsvaret. Detta förhindrar aktivering av cellerna och via cellkontakt också av Fc3p3-negativa T-celler. B-cellsaktivering kräver oftast kontakt med en aktiverad T-cell (T-effektorcell), och för autoreaktiva B-celler finns inte autoreaktiva T-effektorceller (Fc3p3 T-celler) att tillgå. En autoreaktiv B-cell kan bearbeta sin B-cellsreceptor också i moget tillstånd (30) och minska sin autoreaktivitet.

mot kroppens egna cell- eller vävnadsstrukturer. Extra väsentligt för den centrala toleransen är det att avlägsna autoreaktiva T-celler från den repertoar av T-celler som känner igen olika antigener (5). Detta mål kan inte helt uppnås utan att det på samma gång försvinner T-celler som känner igen främmande antigener tillräckligt bra och som därför är nödvändiga för immunförsvaret. Receptorer med alltför stark affinitet för egna vävnadsstrukturer leder alltid till en dödligt stark stimulering av den mognande T-cellen, som på så sätt gallras bort ur repertoaren. En del av de autoreaktiva T-cellerna gallras dock inte bort, utan utvecklas till särskilda regulatoriska T-celler som kan reglera immunsvaret (6). I dessa s.k. Treg-celler aktiveras transkriptionsfaktorn Fc3p3 bestående och det resulterar i att transmittorsubstanser och ytstrukturer som dämpar immunsvaret

utvecklas (se perifer tolerans, Figur 1). Också för B-cellernas del sker en gallring av de mognande förstadierna utgående från immunoglobulinreceptorerna (B-cellsreceptorerna) antigenspecificitet, så att B-celler med för stor affinitet för kroppens egna strukturer som uttrycks i benmärgen utsätts för en dödligt stark stimulering (7). B-cellerna omfattas således också av central tolerans, trots att dess betydelse för immuntoleransen verkar vara något mindre än för T-cellerna.

Perifer tolerans

Förutom vissa B-cellssvar kräver det adaptiva immunsvaret nästan alltid att immunsvarets målantigen kan aktivera T-celler i vissa perifera vävnader. Den ofullständiga centrala toleransen i fråga om T-cellerna skapar därför ett behov av att kontrollera ak-

tivering av T-celler i periferin på flera olika sätt (8). Också de mekanismer som direkt kontrollerar aktiveringen av B-celler i den perifera lymfatiska vävnaden har betydelse för att förhindra uppkomsten av humoral autoimmunitet, alltså autoantikroppar.

Det finns flera strategier för perifer tolerans: ignorans, anergi, deletion och aktiv immunreglering. För B-cellernas del är det också möjligt att omforma B-cellsreceptorn (receptoreditering) både i slutet av mognadsprocessen i benmärgen (central tolerans) och vid aktiveringen av den mogna B-cellen (perifer tolerans). Ignorans innebär att en kroppsegen cell- eller vävnadsstruktur som känns igen av T- eller B-cellen inte kan kännas igen av cellens antigenreceptor. På vävnads- eller cellnivå betyder detta i typiska fall att en potentiell autoantigen är intracellulär eller att den är en sådan struktur i vävnaderna som inte presenteras för T-cellerna i lymfkörtlarna. Aktivering av T-cellen kräver nämligen att antigenstrukturen presenteras för T-cellen på ytan av en annan cell som kallas antigenpresenterande cell (*antigen-presenting cell*, APC). Tolerans baserad på ignorans bryter lätt samman om rikligt med intracellulära antigener eller potentiella vävnadsantigener transporteras till lymfkörtlarna. Vissa organ som öga, könskörtlar och hjärna verkar vara delvis skyddade mot immunsvaret. Inom dessa immunologiskt skyddade områden verkar en immuntolerans som klassificeras som ignorans och som av allt att döma grundar sig på mindre antigenpresentation än vanligt i den lymfatiska vävnaden. Detta skyddar dock inte på långt när alltid mot nedbruten immuntolerans, vilket visas av autoimmuna manifestationer i dessa organ.

Strukturer från cellernas yta, och eventuellt också intracellulära strukturer, transporteras till lymfkörtlarna även under fysiologiska förhållanden och inte endast som följd av en inflammatorisk reaktion orsakad av vävnadsskada eller t.ex. mikrobinvasion. I avsaknad av mikrobinvasion och inflammatorisk reaktion ger de autoantigener som transporteras till lymfkörtlarna dock inte upphov till antigenspecifikt T-cellssvar, inte ens när det finns T-celler i lymfkörtlarna som känner igen dessa strukturer. Detta sker på försorg av dendritceller (DC) som är specialiserade på antigenpresentation. De kan presentera antigener för T-cellerna på ett sätt som underlättar antingen tolerans eller immunsvaret (8). För att generera

ett immunsvaret behöver T-cellen förutom antigenpresentation också s.k. kostimulatoriska signaler av den antigenpresenterande dendritcellen. Dessa signaler utlöses när ytreceptorerna hos DC och T-cellen kopplas ihop (andra signalen, signal 2). Ett effektivt T-cellssvar förutsätter dessutom att lösliga transmittorsubstanser, som interleukiner, tillväxtfaktorer och interferon typ 1, frigörs ur DC i samband med antigenpresentationen (tredje signalen, signal 3). Under fysiologiska förhållanden erbjuds T-cellen vanligen inte den andra eller den tredje aktiveringssignalen. Under sådana förhållanden presenterar DC närmast antigener som härstammar från de perifera vävnaderna och deras celler, men de uttrycker inte cytokiner eller kostimulatoriska strukturer (9). De autoreaktiva T-cellerna känner då igen de autoantigener som DC presenterar, till exempel betacellsantigener från de langerhanska cellöarna i pankreas, men får av dem endast en signal förmedlad av T-cellsreceptorn (signal 1). Detta resulterar i några celldelningar, men de nya T-cellerna dör rätt snart i brist på kostimulatoriska signaler och cytokiner som styr differentieringen (10). De dotterceller som den T-cellsreceptorförmedlade aktiveringen har gett upphov till kan inte på egen hand gå igenom upprepade celldelningar för att de faktorer som aktiverar s.k. kaspaser och som härstammar från mitokondrierna och deltar i celldöden (apoptosen) ska kunna inhiberas i tillräckligt hög grad, och transkriptionsfaktorer som stöder cellernas överlevnad och differentiering samtidigt ska kunna aktiveras. Denna form av perifer tolerans kallas på engelska *deletional tolerance*.

Anergisering är en närliggande strategi (11). I stället för celldelning och celldöd förskjuts reaktionskonstanterna för fosforylering av de kinaser som har samband med antigenreceptorn och som åstadkommer signal 1 mot defosforylerade substrat, ibland rentav bestående. Därmed förhindras aktivering av T-cellen också i fortsättningen. De anergiska T-cellerna upprätthåller tolerans genom att utsöndra interleukiner, exempelvis IL-10, som dämpar immun- och inflammationsreaktionen, och genom att i fortsättningen konkurrera med T-celler som fortfarande är i nativt tillstånd om möjligheten att interagera med DC som presenterar samma antigen. En viktig mekanism för perifer tolerans är aktiv immunreglering, som fortfarande på 1990-talet var mycket omstridd. Den innebär att autoreaktiva

T- och B-cellers aktivitet dämpas utifrån under inverkan av s.k. regulatoriska lymfocyter. B-celler kan ha immunreglerande egenskaper bland annat genom IL-10 som de utsöndrar, men de reglerande T-cellerna spelar en viktigare roll än B-cellerna. Till dessa hör vissa gamma-delta-T-celler, som uttrycker $\gamma\delta$ -T-celleptorkedjor som omformas mera kanoniskt än vanliga T-celleptorer, samt de s.k. Tr1- och Th3-cellerna. Tr1-cellerna utsöndrar IL-10, medan Th3-cellerna uppkommer vid immunsvaret i slemhinnor och tarm och utsöndrar den transformerande tillväxtfaktorn TGF β (*transforming growth factor*). I mitten av 1990-talet identifierades det genfel i genen för transkriptionsfaktorn Foxp3 som ligger bakom ett syndrom som beskrevs på 1980-talet. Detta s.k. IPEX-syndrom (*immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*) leder till autoimmuna manifestationer och generella symtom på inflammation och förlust av näringsämnen (12). Stabilt uttryck av Foxp3 i en T-cell gör den kraftigt regulatorisk, och vid avsaknad av Foxp3 saknar kroppen den typen av kraftigt regulatoriska T-celler (s.k. Treg-celler) (13). T-celler som uttrycker transkriptionsfaktorn Foxp3 förhindrar aktivering och funktion i autoreaktiva T-celler genom många olika mekanismer. En del av dem grundar sig på transmittorsubstanser som cellerna utsöndrar (IL-10, TGF β) och en del på strukturer på cellens yta (bl.a. CTLA-4, ektonukleotidaser). Treg-cellerna inverkar såväl direkt på andra T-celler som på aktiveringsstatus hos DC som presenterar antigener för dem (signalerna 2 och 3 i samband med antigenpresentationen) och också på andra lymfocyter och myeloida leukocyter.

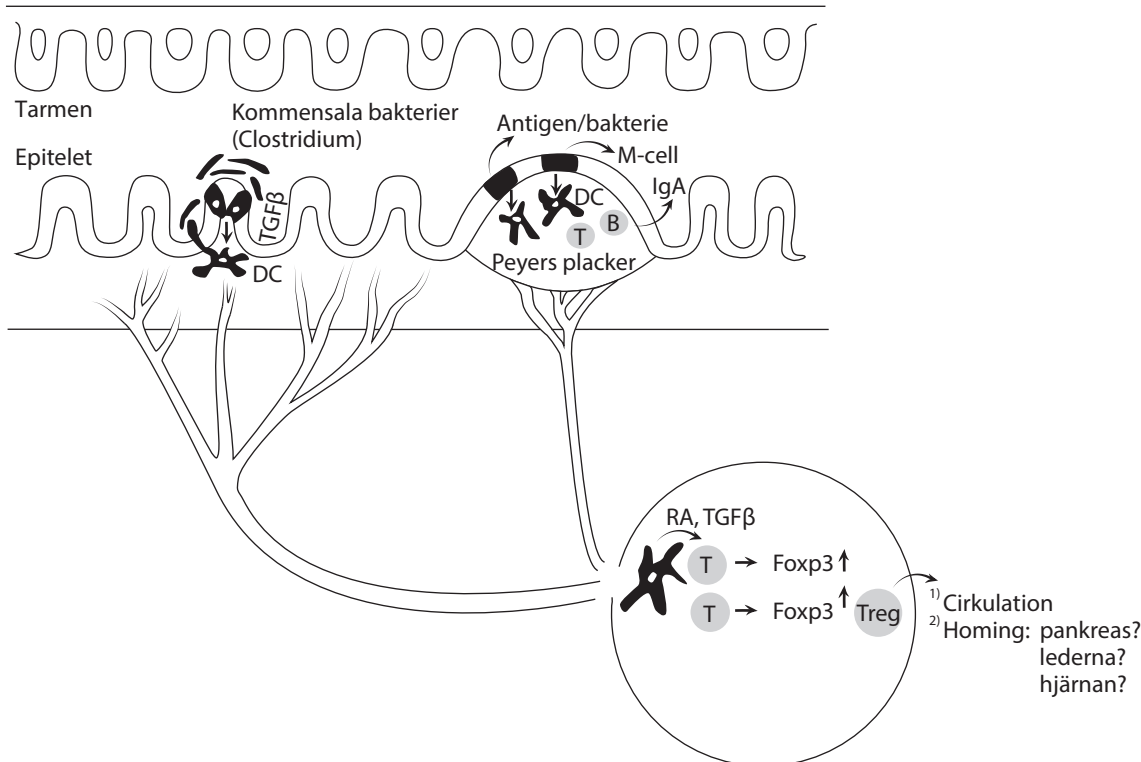
Slemhinnetolerans

Olika partiklar som kommer med inandningsluften till epitelet i nasopharynx och luftvägarna kan orsaka sensibilisering redan i mycket små koncentrationer, vilket hos en del människor yttrar sig som allergiska symtom. Största delen av människorna tolererar dock dessa partiklar utan att sensibiliseras. Matmältningskanalen utsätts dagligen för ett stort antal främmande strukturer, som också de kan ge upphov till immunsvaret men som hos de flesta människor inte gör det. Dessutom innehåller tarmen tio gånger så många bakterier och andra mikrober som det finns celler i hela kroppen (14). Tarmen och

dess immunsystem är specialiserade på att tåla denna mikrobbelastning utan att orsaka icke önskvärda immunsvaret mot sedvanliga mikrober. Detta möjliggör en symbios och ett kommensalt förhållande mellan mikrobiomet och människan som ofta är till ömsesidig nytta. Slemhinnetolerans har undersökts mest i tarmen, och i det följande beskrivs några toleransmekanismer.

Epitelcellerna i tarmväggen har en tät hinna av slem på sin yta. Den består huvudsakligen av muciner, som är kraftigt glykosylerade proteiner (15). Hinnan av slem som täcker epitelet blir allt tjockare ju längre ner i matmältningskanalen man kommer. I dess yttre skikt finns symbiotiska bakterier som producerar substanser, så som butyrat, som stöder epitelcellernas homeostas, men i de inre skikten finns bara små mängder bakterier. Epitelcellerna i tunn- och tjocktarmen är också polariserade så att deras apikala yta saknar flera av de strukturi-genkänningsreceptorer av familjen TLR, som kunde utlösa immunsvaret mot tarmbakterierna. Till exempel receptorn TLR-4 som känner ingen endotoxin uttrycks på cellernas yta, men enterocyterna har utvecklat tolerans mot endotoxinets verkan genom att efter födelsen omvandlas så att molekyler i den kinaskedja som förmedlar TLR-4-svaret inte uttrycks i enterocyterna (16). TLR-2 som känner igen peptidoglykan och TLR-9 som känner igen bakteriernas DNA aktiverar mekanismer i enterocyterna som förstärker epitelets motståndskraft mot bakterieinvasion (17). En störning i vilken som helst av dessa mekanismer kan ensamt ge upphov till en inflammatorisk reaktion i slemhinnan och predisponera för adaptivt immunsvaret som ökar risken för autoimmunitet. Adaptivt immunsvaret mot kommensala mikrober förekommer främst vid inflammatoriska tarmsjukdomar, där de är ett tecken på misslyckad slemhinnetolerans.

Dendritcellerna i tarmens immunsystem har sina särskilda egenskaper. Dendritcellerna i lamina propria kan bilda utskott som tränger genom epitelet till tarmens lumen (18). På så sätt kan DC samla prover på tarmens normalflora eller kostens makromolekyler och presentera dem för T-cellerna. Man har identifierat typer av dendritceller i lamina propria som vandrar till lymfkörtlarna i mesenteriet och ger upphov till immunsvaret där (Figur 2). Under fysiologiska förhållanden producerar dessa DC A-vitaminrederivatet retinoidsyra, som styr den



Figur 2. Mekanismer för slemhinnetolerans i tarmen. Slemskiktet på epitelcellerna och tillväxningen av epitelcellerna till tarmens kommensala mikrober utgör grunden för slemhinnetoleransen. I tarmen uppkommer också aktiv immunologisk tolerans när regulatoriska Treg-celler aktiveras. Dendritceller i lamina propria transporteras till lymfkörtlarna i mesenteriet och styr, bl.a. genom att utsöndra retinoidsyra, de lokala T-cellerna till att differentieras till Treg-celler. Dendritcellerna snappar åt sig antigener i tarmen antingen genom att föra in sina utskott i tarmlumen eller genom att i lymfvävnaden i Peyers plack endocytera bakterieantigener som har transporterats dit genom försorg av M-celler. B-celler i Peyers plack aktiveras och börjar producera IgA, som utsöndras i tarmens slemhinna och som har en funktion för slemhinnetoleransen. Många bakteriearter ur släktet Clostridium verkar ha förmåga att inducera aktiv slemhinnetolerans i tjocktarmen genom att de aktiverar utsöndringen av bl.a. TGFβ ur epitelcellerna (25). Treg-celler som aktiveras i mesenteriets lymfkörtlar frisätts till blodbanan och kan eventuellt också vandra till extraintestinala organ för att stödja den immunologiska toleransen.

aktiverande T-cellen till att differentieras till en regulatorisk Treg-cell som bl.a. uttrycker IL-10 (19). På så sätt styr DC det adaptiva immunsvaret i riktning mot slemhinnetolerans. Epitelcellerna i både tarmen och luftvägarna uttrycker tillväxsfaktorn TSLP (thymic stromal lymphopoietin), som styr T-cellernas utveckling i riktning mot s.k. Th2-hjälpar-T-celler som producerar IL-4 och IL-13. I tarmen stöder denna differentieringsriktning immunförsvaret mot parasiter, men i luftvägarna stöder den immunreaktiviteten vid astma. Produktion av den för slemhinnan typiska tillväxsfaktorn β (TGF β) stöder kraftigt bildningen av Treg-celler (i avsaknad av inflammatoriska transmittorsubstanser som interleukin 6). Dessutom styr TGF β förändringen av B-cellernas klass till produk-

tion av IgA. IgA är en för slemhinnor typisk antikropp, som skyddar slemhinnan mot mikrober och som dessutom kan påverka tarmmikrobiomets artsammansättning (20). Detta kan ses som en toleransmekanism, eftersom den förhindrar immunsvaret som kan orsaka vävnadsskada.

Mekanismer för bruten tolerans vid autoimmuna sjukdomars patogener

I bakgrunden till autoimmuna sjukdomar finns många olika immunologiska mekanismer, allt från produktion av autoantikroppar som känner igen cellernas ytstrukturer eller DNA och andra intracellulära strukturer eller extracellulära vävnadsantigener, till aktivering av autoreaktiva cytotoxiska

T-celler. Till effektormekanismerna hör likaså en omfattande palett av fenomen som orsakar cell- och vävnadsskada och kronisk inflammation. Varje människas sätt att utveckla autoimmunsvaret mot cell- och vävnadsstrukturer påverkas av hennes HLA-genom som styr selektionen av T-celler i tymus (21). HLA-polymorfismens inverkan på T-cellsrepertoaren räcker dock inte ensam till för att förklara varför en viss autoimmun sjukdom bryter ut hos en människa som har predisponerande HLA-alleler i sitt genom. Vissa miljöfaktorer inverkar också, och av mekanismerna för perifer tolerans spelar speciellt Treg-cellernas funktion sannolikt en viktig roll för att dämpa autoreaktiviteten (22).

Treg-celler bildas dels inom det perifera immunsvaret programmerat av dendritcellerna, dels i tymus vid uppkomsten av den centrala toleransen. Treg-cellerna är i sig ofta relativt autoreaktiva, vilket underlättar aktiveringen i samband med en immunreaktion mot ett autoantigen på vävnadsnivå. Störningar av varierande grad i bildningen och funktionen av Treg-celler är därför sannolikt ofta en delorsak till att vissa autoimmuna sjukdomar bryter ut. IPEX-syndromet (12), som beror på ett genfel i transkriptionsfaktorn Foxp3, är den viktigaste av dem. Av andra monogena avvikelser kan här nämnas APECED-syndromet (polyendokrinopati-kandidios-ektodermal dysplasi), som beror på bristfällig funktion av transkriptionsfaktorn AIRE som reglerar ektopiskt uttryck av vävnadsantigener i tymus och lymfkörtlar (23). Också detta fel försämrar funktionen främst hos Treg-celler. Autoimmuna manifestationer hör också till symtomspektret vid immunbristtillstånd (24). Ett allvarligt inflammatoriskt syndrom, som i vissa fall har likheter med IPEX-syndromet, kan bryta ut tidigt i samband med mutationer som stör bildningen av T-celler. Vanligen går det dock inte att påvisa något enskilt genfel bakom autoimmuna sjukdomar. Detta visar hur invecklade och funktionellt uppbyggda de processer är som ger upphov till och reglerar immunsvaret (2). Kunskaperna om de faktorer som gör att toleransen bryts ner vid vanliga autoimmuna sjukdomar är fortfarande bristfälliga. Interaktionen mellan miljöfaktorer, i synnerhet mikrober, och immunsystemet spelar antagligen en avgörande roll för att toleransen bryts och för att det inte går att upprätthålla den.

Manipulering av toleransen och framtidsutsikter

Autoimmuna sjukdomar, såsom tyreoidit, psoriasis, typ 1-diabetes och reumatoid artrit, är relativt vanliga och cirka en till fem procent av befolkningen insjuknar någon gång under livet i dessa sjukdomar. Trots att det finns tillgång till målinriktade läkemedel för behandling av bl.a. MS, reumatoid artrit och psoriasis är det ännu inte möjligt att bestående manipulera toleransen vid en enda autoimmun sjukdom (2). Eftersom miljöfaktorer, i synnerhet mikrober, reglerar immunsvaret och dessutom kan bidra till att upprätthålla toleransen, hoppas forskarna på att av mikrobstrukturer och levande mikrober kunna utveckla terapiformer som stöder upprätthållandet av toleransen. De senaste åren har man upptäckt att det finns bakteriearter i tarmmikrobiomet som har stor betydelse för aktiveringen av regulatoriska Treg-celler i tarmens lymfatiske vävnad (25), och att dessa eventuellt kan ha en immunregulatorisk effekt på hela organismen. Det kan också finnas skillnader i tarmmikrobiomets sammansättning mellan friska personer och personer som insjuknar i t.ex. typ 1-diabetes, men undersökningar på människor har än så länge varit närmast deskriptiva (26). Reglering av mikrobiomet genom s.k. probiot- eller prebiotbehandling väntas i framtiden ge nya behandlingsmetoder mot allergiska och autoimmuna sjukdomar. Vid behandling av allergier har omskolning av immunsystemet bort från svar av typ Th2 redan visat sig fungera i form av hyposensibilisering. Genom att administrera autoantigen via munnen, på slemhinnorna eller under huden hoppas man nu kunna göra regulatoriska Treg-celler av autoreaktiva T-celler (27). Hittills har sådana terapier inte visat sig vara kliniskt effektiva, trots att de har gett Treg-svar hos försökspersoner (28, 29). I kombination med målinriktade behandlingar mot t.ex. dendritceller och, i dagens läge, främst mot effektormekanismerna, kan de ha verkningar som i högre grad förstärker den immunologiska toleransen vid prevention och behandling av autoimmuna sjukdomar.

Arno Hänninen
arno.hanninen@utu.fi

Bindningar:
Föreläsningsarvoden: Teva, Merck, Roche, ThermoFisher, MSD, Professio Finland och Labquality Oy
Konsultarvode: Labquality Oy

Referenser

1. Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev* 2011;241:5–19.
2. Bluestone JA, Bour-Jordan H, Cheng M, Anderson M. T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest* 2015;125:2250–60.
3. Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol* 2012;30:393–427.
4. Xing Y, Hogquist KA. T-cell tolerance: central and peripheral. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4.
5. Hogquist KA, Baldwin TA, Jameson SC. Central tolerance: learning self-control in the thymus. *Nat Rev Immunol* 2005;5:772–782.
6. Moon JJ, Dash P, Oguin TH, 3rd, et al. Quantitative impact of thymic selection on Foxp3+ and Foxp3- subsets of self-peptide/MHC class II-specific CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:14602–7.
7. Melchers F, Rolink A, Grawunder U, et al. Positive and negative selection events during B lymphopoiesis. *Curr Opin Immunol* 1995;7:214–227.
8. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror auto-toxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:351–358.
9. Scheinecker C, McHugh R, Shevach EM, Germain RN. Constitutive presentation of a natural tissue autoantigen exclusively by dendritic cells in the draining lymph node. *J Exp Med* 2002;196:1079–90.
10. van Parijs L, Perez VL, Abbas AK. Mechanisms of peripheral T cell tolerance. *Novartis Found Symp* 1998;215:5–14; discussion 14–20, 33–40.
11. Macian F, Garcia-Cozar F, Im SH, Horton HF, Byrne MC, Rao A. Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. *Cell* 2002;109:719–731.
12. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001;27:20–21.
13. Wan YY, Flavell RA. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature* 2007;445:766–770.
14. Zhu B, Wang X, Li L. Human gut microbiome: the second genome of human body. *Protein Cell* 2010;1:718–725.
15. Hansson GC. Role of mucus layers in gut infection and inflammation. *Curr Opin Microbiol* 2012;15:57–62.
16. Chassin C, Kocur M, Pott J, et al. miR-146a mediates protective innate immune tolerance in the neonate intestine. *Cell Host Microbe* 2010;8:358–368.
17. Cario E (2008) Barrier-protective function of intestinal epithelial Toll-like receptor 2. *Mucosal Immunol* 1 Suppl 1:S62–66.
18. Niess JH, Brand S, Gu X, et al. CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science* 2005;307:254–258.
19. Bakdash G, Vogelpoel LT, van Capel TM, Kapsenberg ML, de Jong EC. Retinoic acid primes human dendritic cells to induce gut-homing, IL-10-producing regulatory T cells. *Mucosal Immunol* 2015;8:265–278.
20. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268–73.
21. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics* 2007;8:453–465.
22. Brusko TM, Putnam AL, Bluestone JA. Human regulatory T cells: role in autoimmune disease and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 2008;223:371–390.
23. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science* 2002;298:1395–1401.
24. Notarangelo LD, Gambineri E, Badolato R. Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol* 2006;89:321–370.
25. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013;500:232–236.
26. Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015.
27. Wang X, Sherman A, Liao G, et al. Mechanism of oral tolerance induction to therapeutic proteins. *Adv Drug Deliv Rev* 2013;65:759–773.
28. Hjorth M, Axelsson S, Ryden A, Faresjo M, Ludvigsson J, Casas R. GAD-alum treatment induces GAD65-specific CD4+CD25highFOXP3+ cells in type 1 diabetic patients. *Clin Immunol* 2011;138:117–126.
29. Orban T, Farkas K, Jalahej H, et al. Autoantigen-specific regulatory T cells induced in patients with type 1 diabetes mellitus by insulin B-chain immunotherapy. *J Autoimmun* 2010;34:408–415.
30. Sukumar S, Schlissel MS (Receptor editing as a mechanism of B cell tolerance. *J Immunol* 2011;186:1301–02.

Summary

Immune tolerance

A healthy immune system defends us against foreign pathogens and tissue-destructive factors, and prevents our developing adaptive immune responses against self. Although immune tolerance is established on the selection of developing T and B cells towards foreign antigen-specificities, self-reactive T and B cells also circulate in the immune system. Numerous mechanisms keep their self-reactivity in control. Besides genetic factors, the breakdown of tolerance and evolution of autoimmunity is influenced by non-genetic, environmental interactions which affect programming and regulation of individual immune responses. Identification of many single-gene defects causing autoimmune syndromes has advanced our understanding of the principles of immune tolerance.