

Grundlagen der Immunologie

Vorlesung 25-26.

**Erbliche und erworbene
Immundefekte**

Toleranz oder Immundefekt (Immundefizienz)?

Toleranz: unser Körper gibt keine Antigen-spezifische Reaktivität, obwohl Antigenrezeptor-tragende Lymphozyten vorhanden sind.

Immundefizienz: ein angeborener oder erworbener Zustand, wo auf verschiedene Antigene eine geringerte oder fehlende Antwort hervorgerufen wird, wegen Fehlfunktion oder Mangel der Antigenrezeptor-tragenden Zellen oder Effektor-Komponente.

Gruppen der Immundefizienzen

I. Erbliche

- 1) Defizienz von Phagozyten
- 2) Defizienz von Komplementen
- 3) Kombinierte Defizienzen (SCID)
- 4) T-Zell-Defizienzen
- 5) B-Zell-Defizienzen

II. Erworbene

- 1) Maligne Erkrankungen (Tumoren, besonders Erkrankungen der Blutbildung)
- 2) Systemerkrankungen (autoimmune Krankheiten, Sarkoidose)
- 3) Infektionskrankheiten/AIDS
- 4) medikamentöse Immunsuppression (z.B.: autoimmune Krankheiten, Transplantation)
- 5) Strahlensyndrom
- 6) Mangelernährung
- 7) Verbrennungen

Allgemeine klinische Symptome

- **sich ständig wiederholende Infektionen**
- **Haut-, Schleimhautrötungen**
- **chronischer Durchfall**
- **Ermüdbarkeit**
- **Hepato-Splenomegalie**
- **Autoimmunität**
- **Chronische Osteomyelitis**

Diagnostik

- **Anamnese, vor allem die Infektionen**
- **Familiengeschichte wegen erblicher Defekte**
- **Höhe, Gewicht und Entwicklung des Kindes**
- **Reaktion auf Impfungen**
- **Labordiagnostik:**
 - T- , B - , NK-Zell-Funktionen, Neutrophil-Funktionsteste, Komplement-Assays**
- **Genetischer Hintergrund**

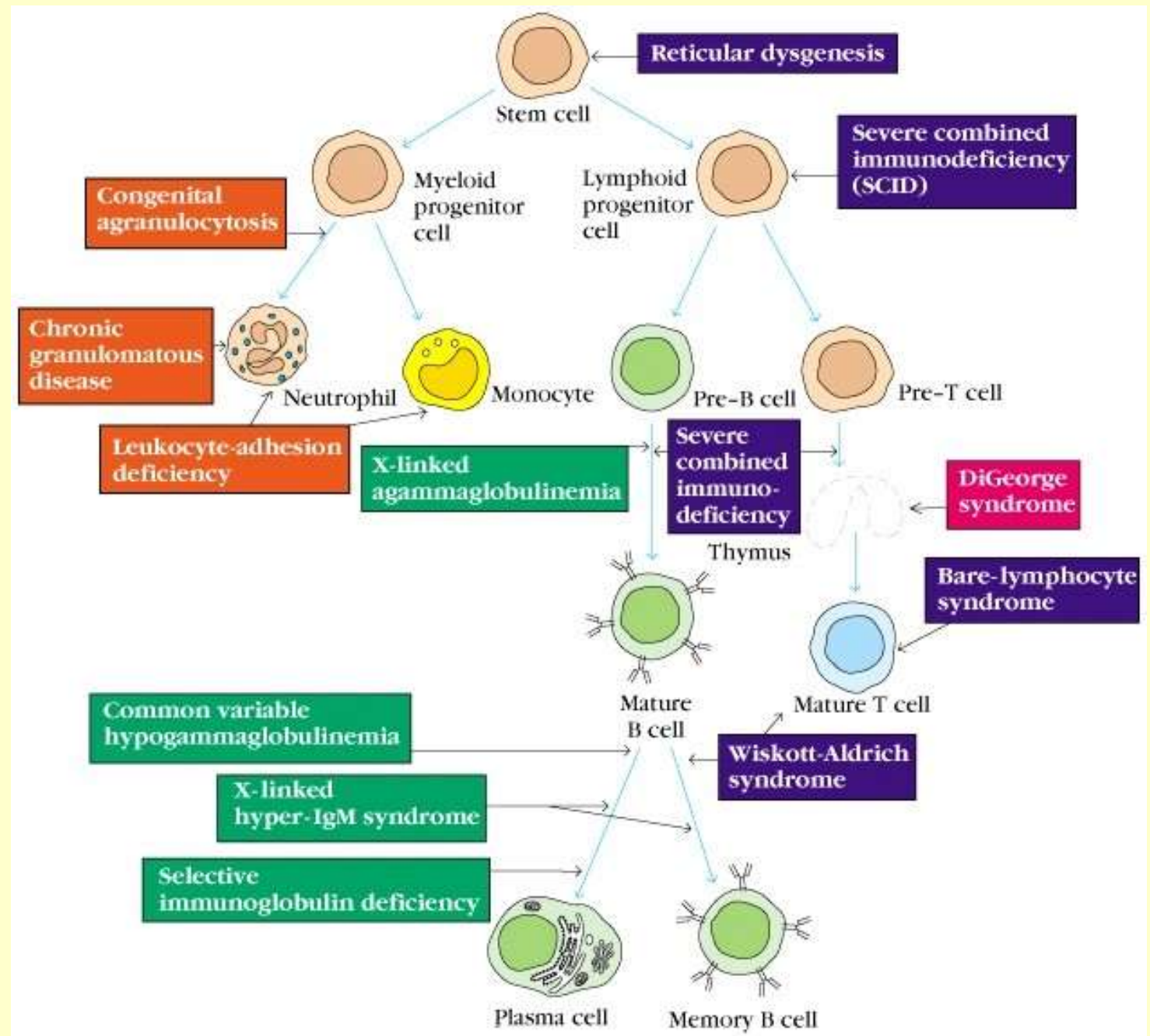
Hintergrund der Immundefekte

Defizienzen der
unspezifischen
Immunität

B - Zell -
Defizienzen

T- und B -Zell-
Defizienzen

T - Zell -
Defizienzen

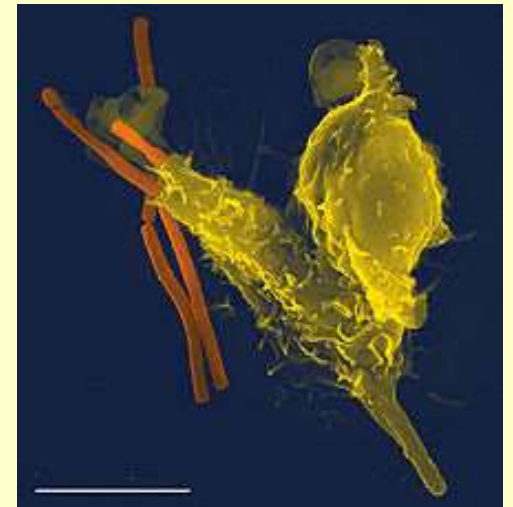


I. Erbliche Immundefekte

1. Angeborene Immunität

„Häufige ” zelluläre Immundefizienzen der angeborenen Immunität

- **Granula– Defekte der Granulozyten/Monozyten**
- **Intrazelluläre Tötungsdefekte**
- **Störungen der Adhäsion und der Chemotaxis**
- **Defekte der NK-Zellen**



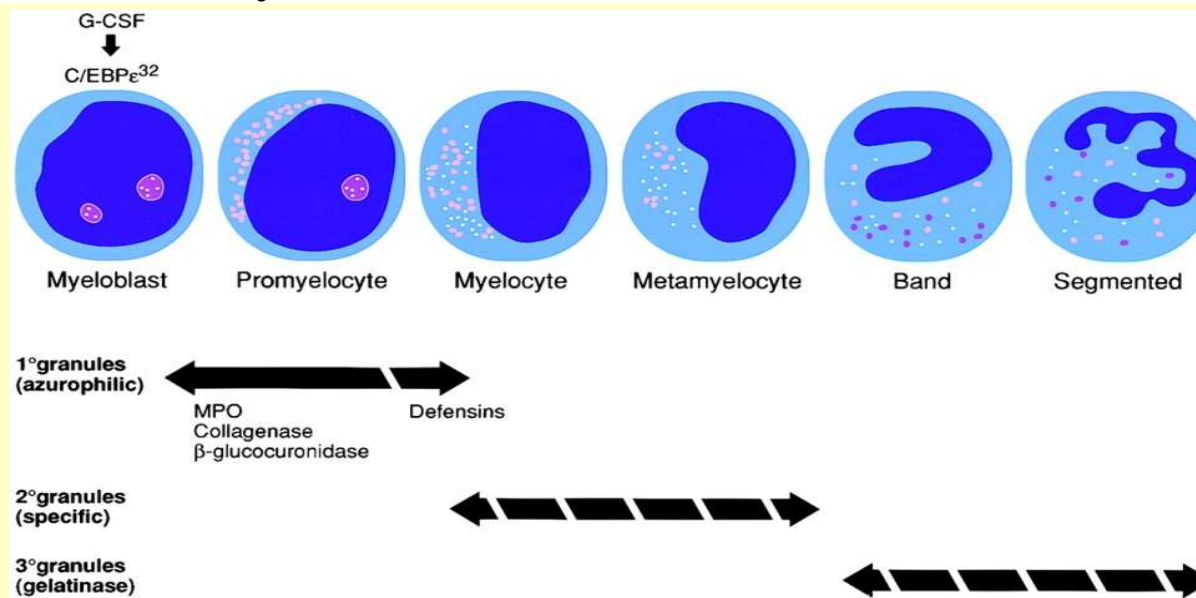
Granula - Defekte

Defekte der primären Granula

- Die Produkte der primären Granula werden voneinander funktionell ersetzt, der Mangel der einzelnen Faktoren (z.B.: MPO- Myeloperoxidase) erhöht die Sensitivität gegenüber Infektionen nicht.
- ELA-2-Genmutation (neutrophyle Elastase), zyklische Neutropenie (21-tägliche oszillierende Reduktion der neutrophilen Granulozyten)

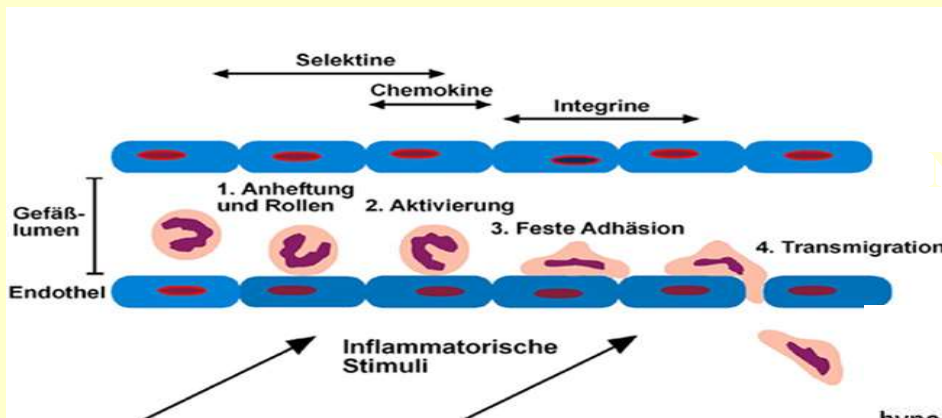
Defekte der spezifischen Granula (SGD):

Defekt des C/EBP (CCAAT-enhancer-bindendes Protein) Transkriptions-Faktoren. Asurophyle Granula sind vorhanden (Defensine), aber geben keinen Schutz gegen pyogene (eitererregende) Infektionen. Störungen der eosinophilen Granulozyten und Thrombozyten sind auch vorhanden.

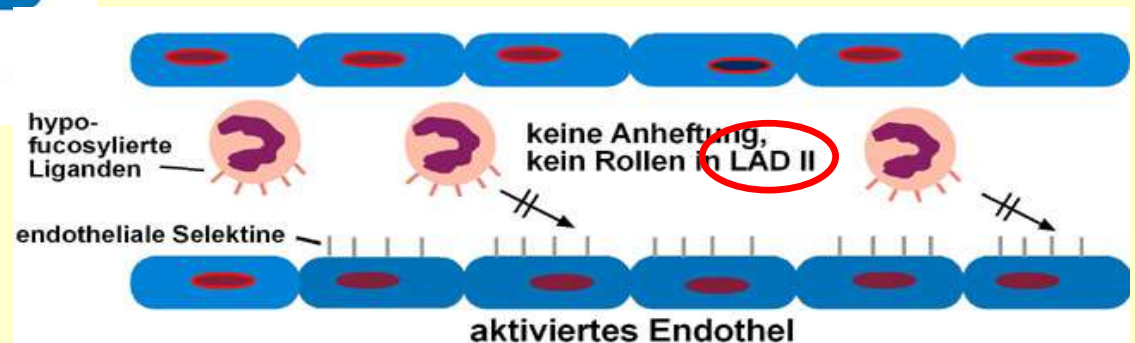


Defekte der Zellmembrane der neutrophylen Granulozyten: Adhäsion und Chemotaxis

- Prävalenz: 1/100 000
- LAD (Leukozyt ädhesion Defizienz) I – CD11/18 (LFA-1) Defekt
- LAD II – L-Selektin (fukosiliert) – Ligand-Defekt, extrazelluläre bakterielle- und Pilzinfektionen
- WHIM - CXCR4 /SDF-1-Rezeptorstörung (Warze, Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Myelochatexis: hypersegmentiertes Nukleus, Leukopenie/ Neutropenie)



Normal



LAD II

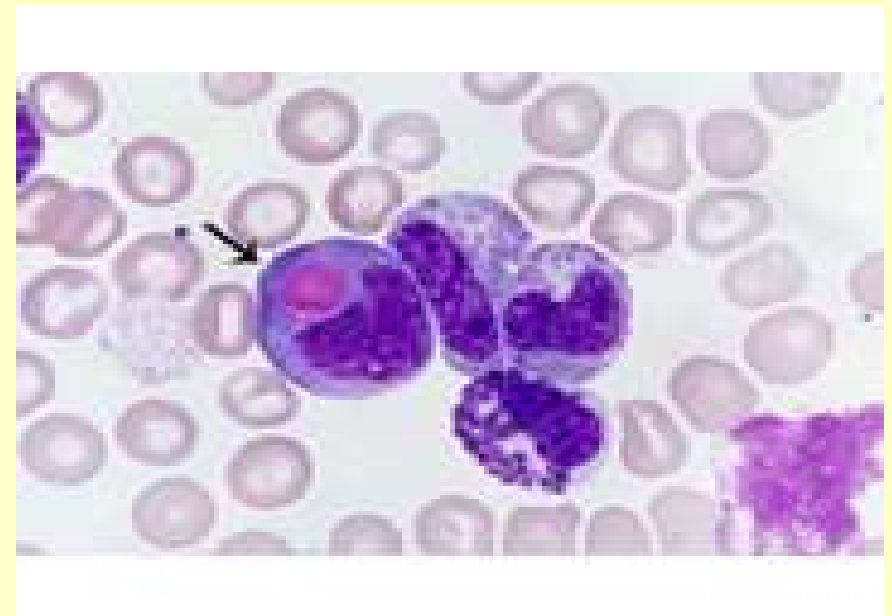
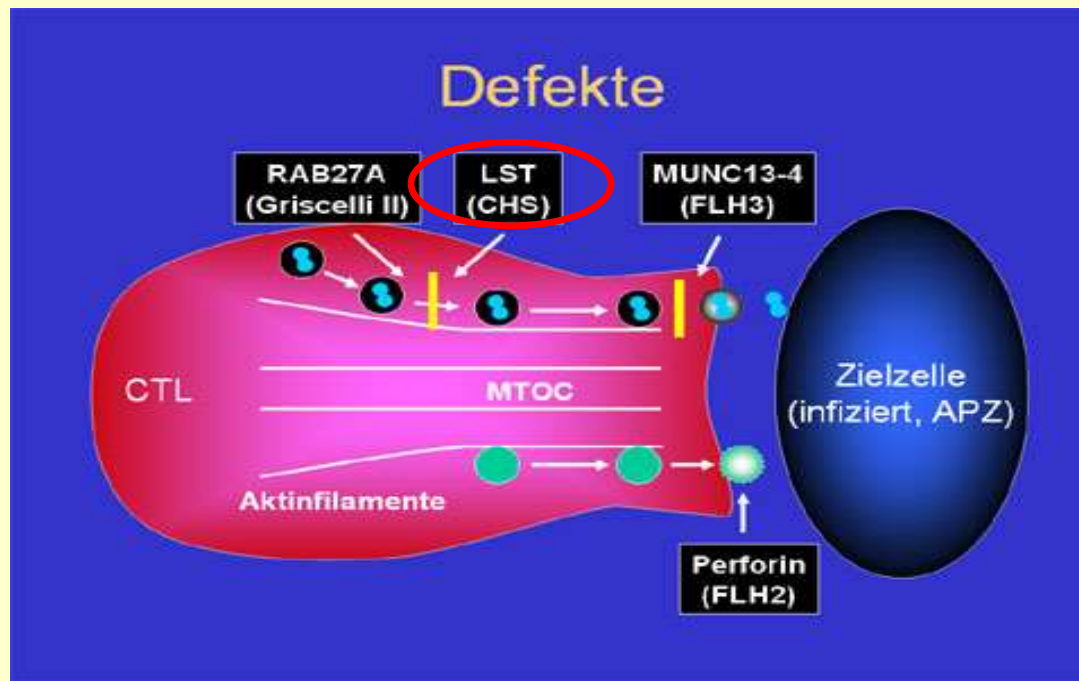
Chediak – Higashi - Syndrom

Chemotaxis und intrazelluläre Bakterizidie sind gestört

Mutation des CHS1-Gens (auch als LYST –lysosomaler Transport-regulator genannt)

Chemotaxis der Granulozyten und Monozyten ist abnormal

Defekte der NK-Zell-Funktionen sind oft vorhanden

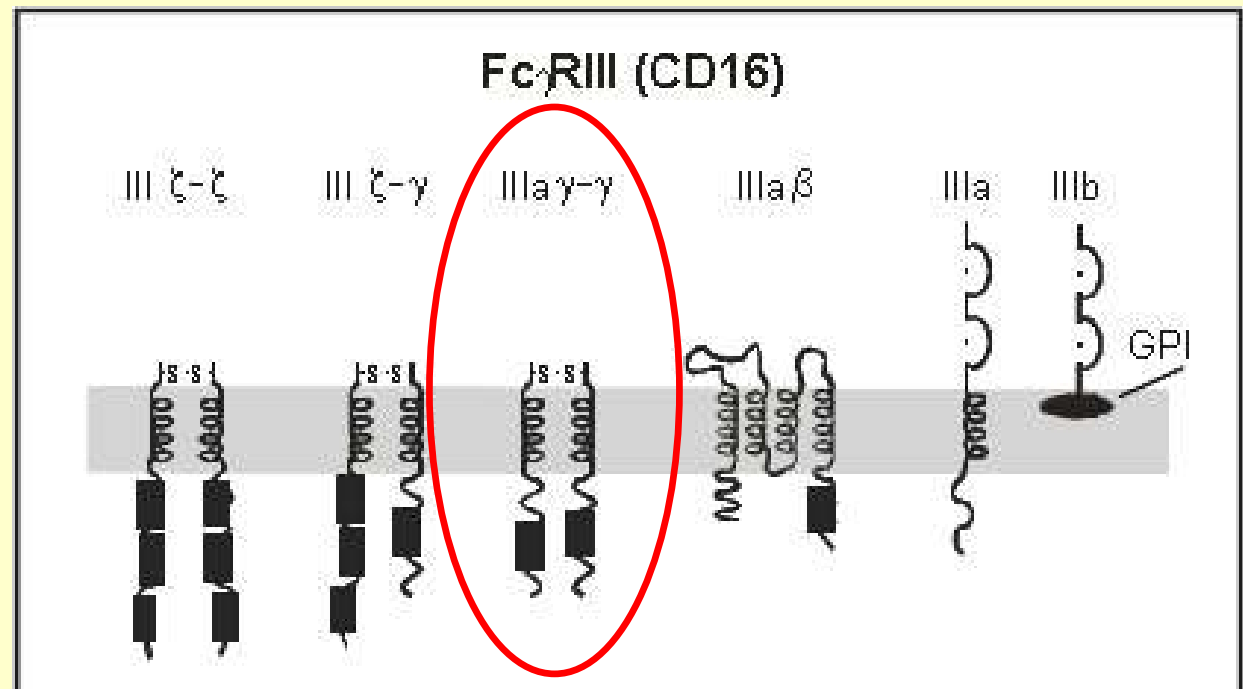
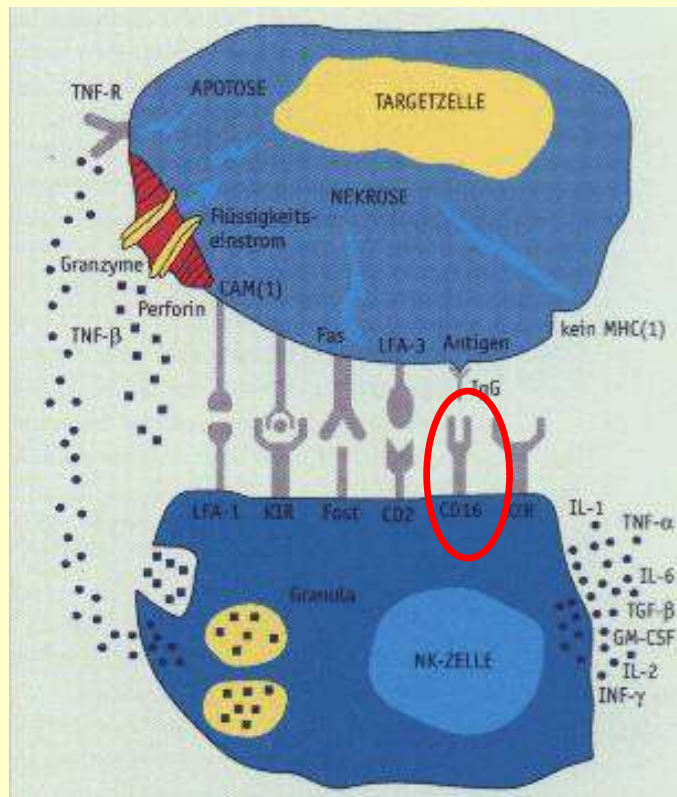


NK – Zell - Defizienz

FCGR3A-Genmutation - CD16 – FcRyIIIa

allein NK-Zellen betroffenes Defekt

- HSV-, VZV-, EBV- Virusinfektionen sind oft vorhanden
- Anzahl der NK-Zellen ist normal



Komplementsystem - Defekte

- **C1-, C2-, C4-Mangel** - krankhafte Depositionen von Immunkomplexen
- **C3-Defizienz und Defekte der Komponenten der alternativen und klassischen Wege** - invasive bakterielle Infektionen verursacht von enkapsulierten Bakterien z.B.: *Pneumococcus*, *Streptococcus* oder *Hemophilus*
- **Defizienzen der Komponenten des terminalen Weges** - systemische *Neisseria*-Infektionen
- **Lektin – Weg-Defizienz** – MBL- Defekt – mikrobielle Infektionen in der Kindheit (typisch zwischen dem 6. - 18. Monat) Bei Erwachsenen als sekundäres Defekt vorhanden wegen Immunsuppression, AIDS oder bestimmter autoimmuner Krankheiten. MBL-Defizienz ist häufig, aber die meisten Betroffenen haben keine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf Infektionen.

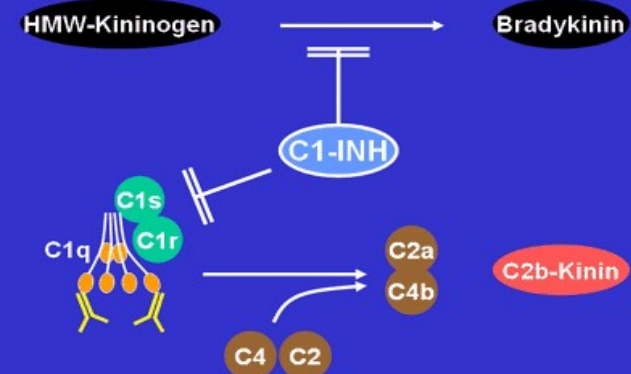
Komplementsystem - Defekte

C1-Inhibitor-Defizienz (Hereditäres angioneurotisches Oedem-HAE) Inzidenz: 2/100,000.

Biochemische Ursache des HAE ist ein funktioneller Mangel des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH). C1-INH ist ein Regulationsprotein des klassischen Komplementaktivationsweges. Seine Biosynthese erfolgt vorwiegend in der Leber. C1-INH gehört zu der Familie der Proteinase-Inhibitoren (Serpinen) des Humanplasmas. C1-INH ist kein Enzym; er hemmt die Startphasen des Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Kinin- und Komplementsystems, indem er stöchiometrisch mit aktiviertem C1, aktiviertem Hageman-Faktor (XIIa), Faktor XIa, Plasma-Kallikrein und Plasmin nicht mehr dissoziierbare Komplexe bildet.



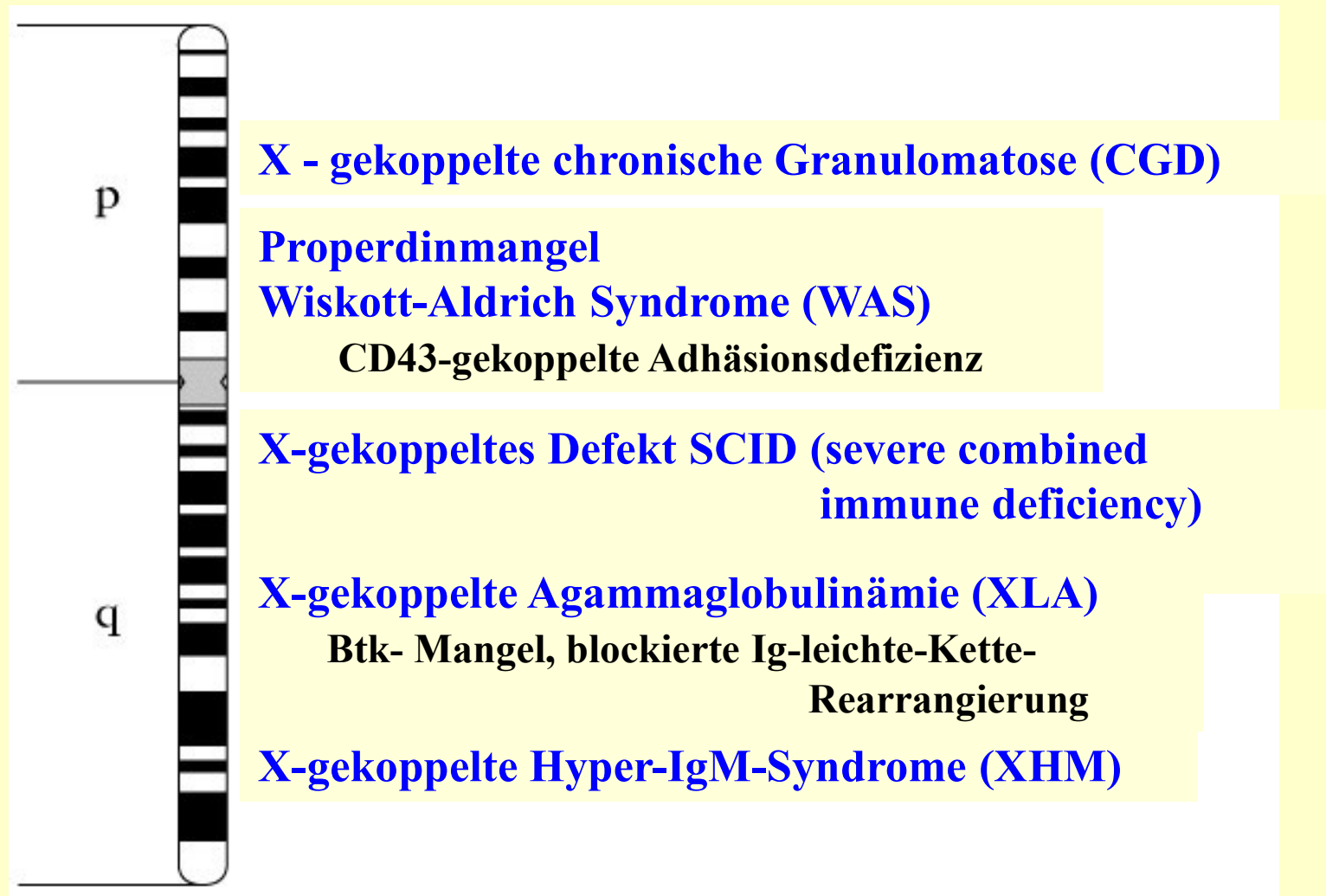
Rolle des C1-Inhibitors



I. Erbliche Immundefekte

2. Spezifische Immunität

- meistens rezessive Krankheiten
- X -gekoppelt



Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

- **T- und B-Zell-Defekte**
- **Allgemeine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen im 3-6 Monat**
- **Atemwege, Gastrointestinaltrakt, Haut**
- **weder Thymus noch Lymphknoten noch Tonsillen sind nachweisbar**

Hintergrund von SCID

- **ADA - Mangel (Adenosindesaminase)**
- **PNP - Mangel (Purinnucleotidphosphorylase)**
- **X-gekoppeltes Defekt – Defekt der gemeinsamen γ -Kette mehrerer Zytokinrezeptoren (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15)**
- **Autosomale SCID – fehlerhafte DNA- Reparatur**
- **RAG-1-, RAG-2-Defizienz (Omenn's Syndrom)**
- **ZAP-70-Defizienz**

SCID



Normal

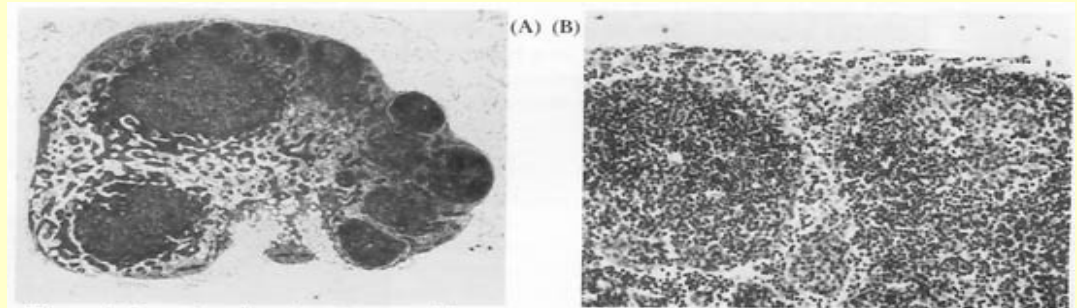
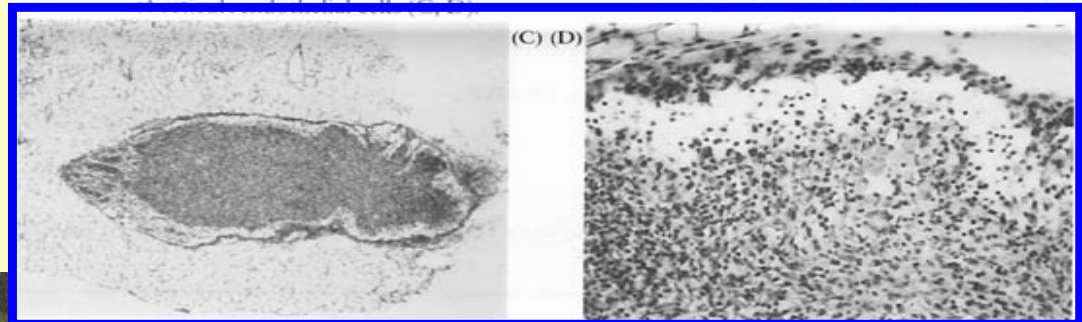
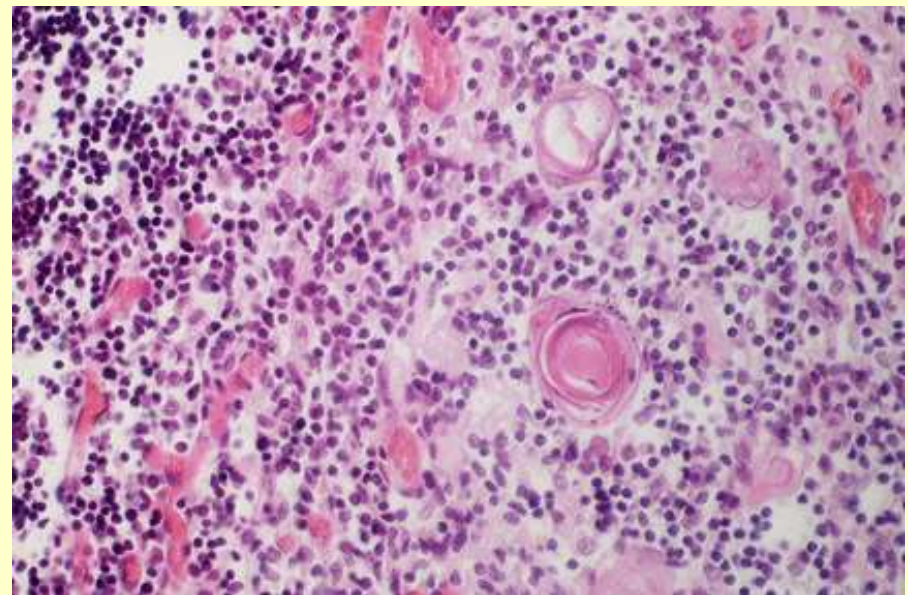


Figure 1 Lymph node of a $+/?$ control has numerous, prominent follicles with germinal centers (A, B) while the *scid/scid* littermate has only a small, rudimentary lymph node consisting

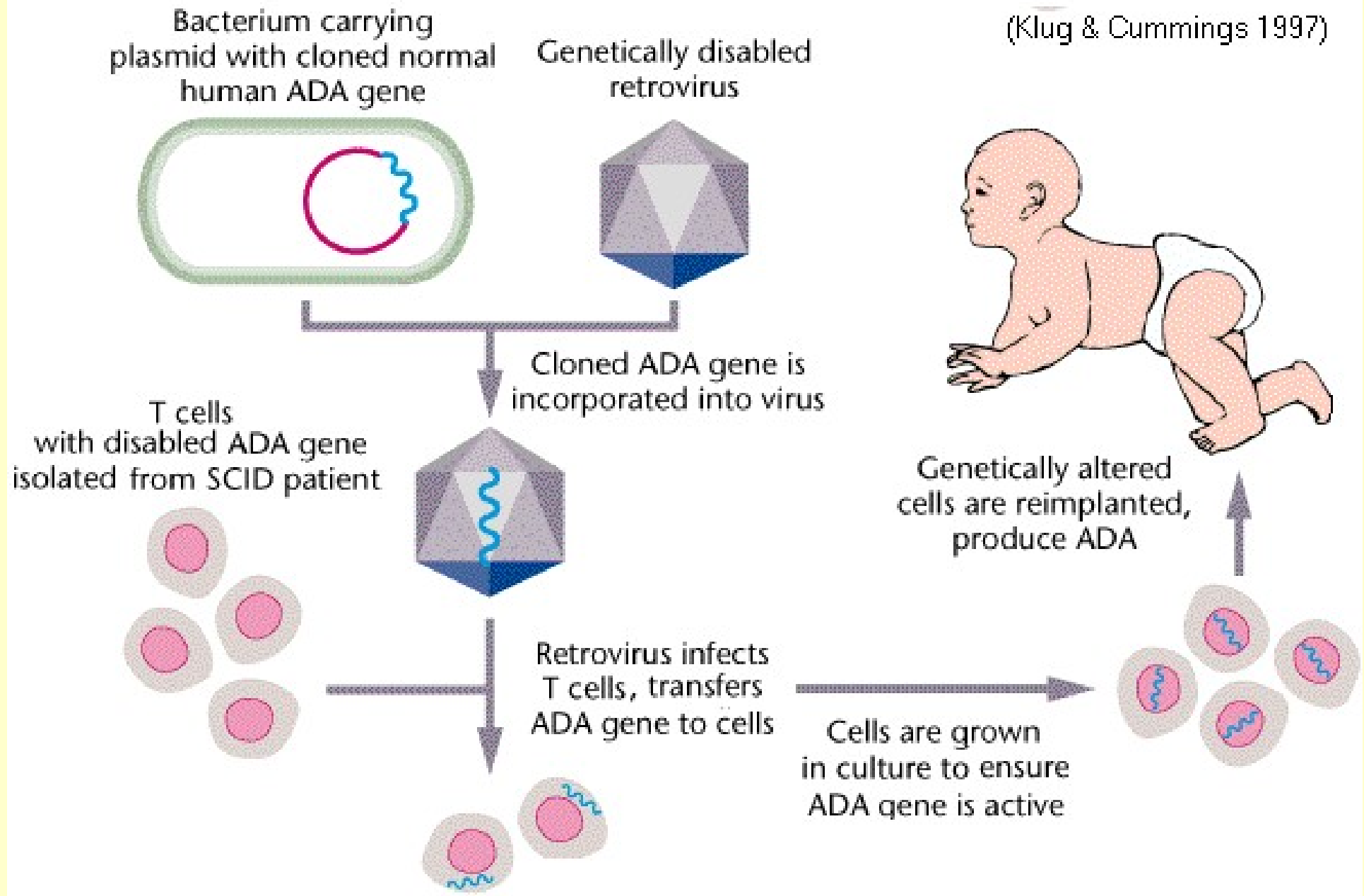


SCID



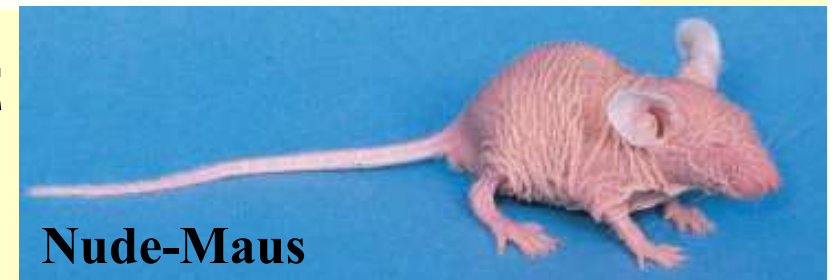
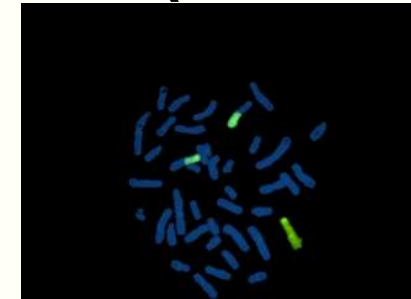
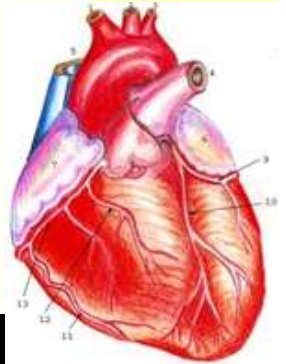
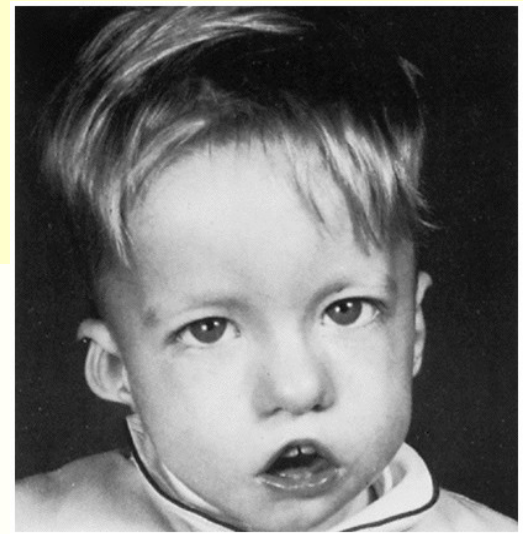
Therapie von ADA-SCID

(Klug & Cummings 1997)



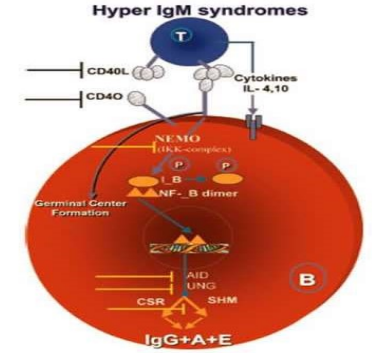
SCID– DiGeorge-Syndrom

- Prävalenz: 25/100000
- Hemmungsmissbildung der 3. und 4. Schlundtasche
- Entwicklungsdefekte des Thymusepithels
- Andere Gewebeentwicklungsdefekte (z.B.: Nebenschilddrüse)
- Gestörte T-Zell-Reifung
- Keine T-Zell-abhängige Antikörperproduktion
- Keine zelluläre Immunantwort



Nude-Maus

B-Zell-Defizienzen



**Erhöhte Infektionsanfälligkeit (Atemwege) für
extrazelluläre Bakterien
(pyrogene=eitererregende) Bakterien mit
Polysacharidhülle (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*)**

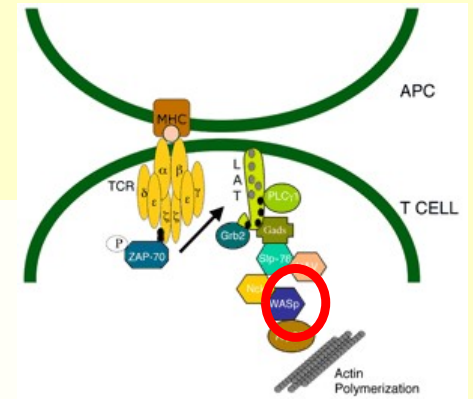
Beispiele:

- **Variables Immundefekt** – MHC-gekoppelt, gestörte IgA- und IgG-Produktion
- **X-gekoppelte Agammaglobulinämie** (Bruton) – Verlust der Btk-Tyrosinkinase, keine B-Zellen (Reifungsblock im Prä-B-Zell-Stadium)
- **X-gekoppelte Hyper-IgM-Syndrom** – fehlerhaftes CD40-Ligand, kein Isotypenwechsel
- **Selektiver IgA-Mangel** – MHC-gekoppelt, keine IgA-Synthese, Infektionen der Atemwege, Frequenz: 1/400!



Wiskott-Aldrich-Syndrom

- X - gekoppelt (Prävalenz: 0,4/100 000)



- Typische Trias: Thrombozytopenie, Ekzeme, Infektionen

- anhaltende Antikörperantwort auf Polysaccharide und gestörte Reaktionen auf T-Zell-Aktivierung

- fehlerhafte Expression von CD43

- thrombozytopenische Purpura



- Aktinbündelung in T-Zellen und Thrombozyten

II. Erworbene immundefekten

HIV-Infektion

und der Pathomechanismus von AIDS

Epidemiologie (WHO)

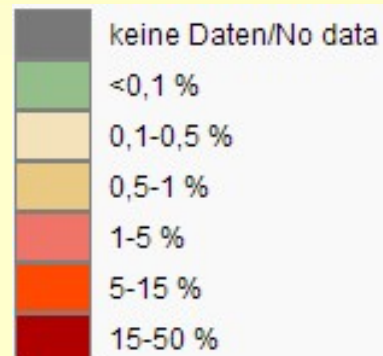
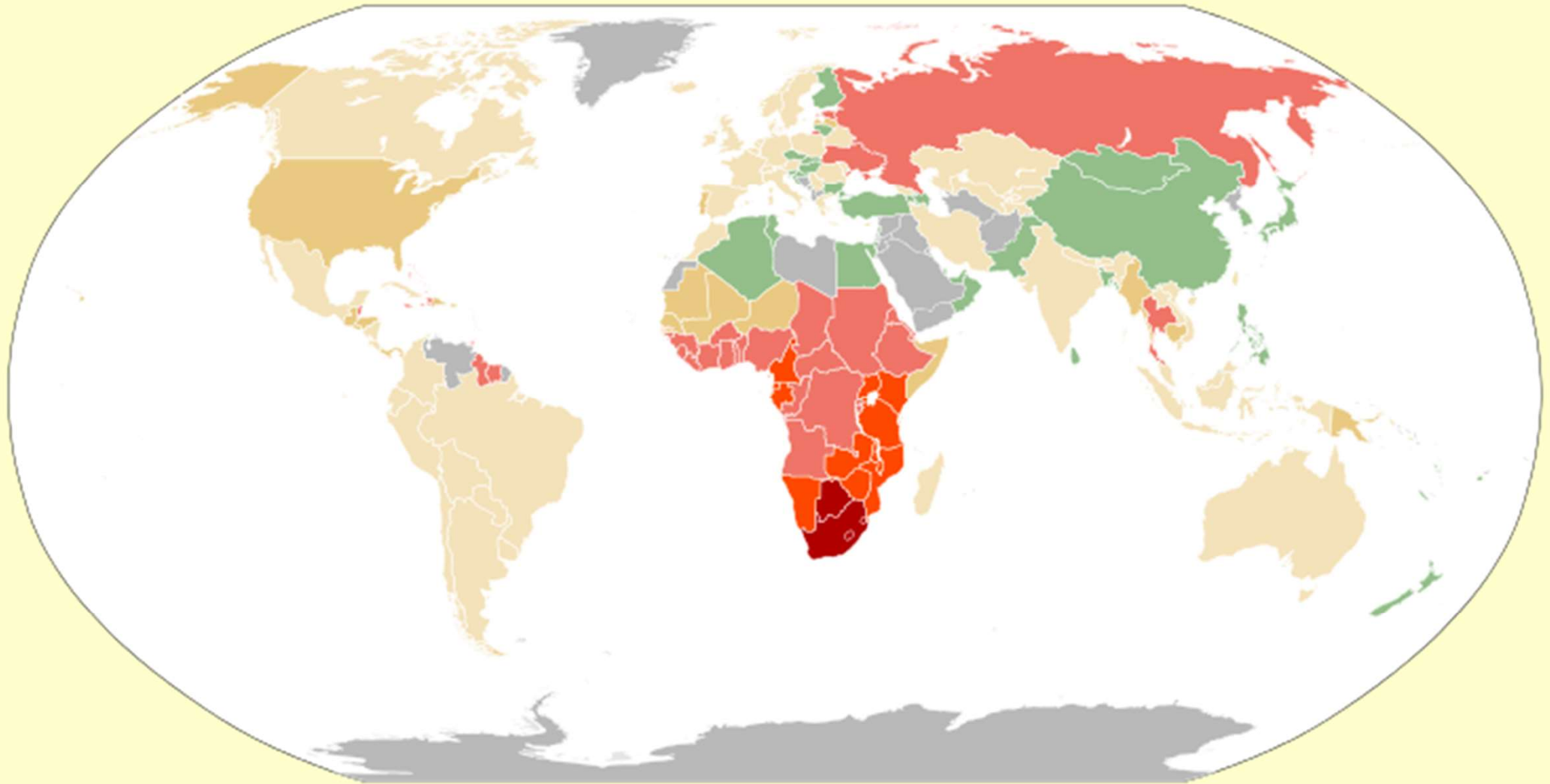
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020/ *june2021	2024
People living with HIV	25.5 million [20.5 million–30.7 million]	28.6 million [23.0 million–34.3 million]	31.1 million [25.0 million–37.3 million]	34.6 million [27.7 million–41.4 million]	35.3 million [28.3 million–42.2 million]	35.9 million [28.8 million–43.0 million]	36.6 million [29.3 million–43.8 million]	37.2 million [29.8 million–44.5 million]	37.7 million [30.2 million–45.1 million]	40.8 million
New HIV infections (total)	2.9 million [2.0 million–3.9 million]	2.4 million [1.7million–3.4 million]	2.1 million [1.5 million–2.9 million]	1.8 million [1.3 million–2.4 million]	1.7 million [1.2 million–2.4 million]	1.7 million [1.2 million–2.3 million]	1.6 million [1.1 million–2.2 million]	1.5 million [1.1 million–2.1 million]	1.5 million [1.0 million–2.0 million]	1.3 million (1.0-1.7)
New HIV infections (aged 15+ years)	2.3 million [1.6 million–3.2 million]	2.0 million [1. 4 million–2. 7 million]	1.8 million [1.3 million–2.5 million]	1.6 million [1.1 million–2.2 million]	1.5 million [1.1 million–2.1 million]	1.5 million [1.0 million–2.1 million]	1.4 million [1.0 million–2.0 million]	1.4 million [960 000–1.9 million]	1.3 million [910 000–1.8 million]	1.3million
New HIV infections (aged 0–14 years)	520 000 [340 000–820 000]	480 000 [310 000–750 000]	320 000 [210 000–510 000]	190 000 [130 000–300 000]	190 000 [120 000–290 000]	180 000 [120 000–280 000]	170 000 [110 000–260 000]	160 000 [100 000–250 000]	150 000 [100 000–240 000]	130 000
AIDS-related deaths	1.5 million [1.1 million–2.2 million]	1.9 million [1.3 million–2.7 million]	1.3 million [910 000–1.9 million]	900 000 [640 000–1.3 million]	850 000 [600 000–1.2 million]	800 000 [570 000–1.2 million]	750 000 [530 000–1.1 million]	720 000 [510 000–1.1 million]	680 000 [480 000–1.0 million]	630 000
People accessing antiretroviral therapy	560 000 [560 000–560 000]	2.0 million [2.0 million–2.0 million]	7.8 million [6.9 million–7.9 million]	17.1 million [14.6 million–17.3 million]	19.3 million [16.6 million–19.5 million]	21.5 million [19.6 million–21.7 million]	23.1 million [21.9 million–23.4 million]	25.5 million [24.5 million–25.7 million]	27.5 million [26.5 million–27.7 million] / *28.2 million	31.6 million
HIV resources available**	US\$ 5.1 billion	US\$ 9.3 billion	US\$ 16.6 billion	US\$ 20.3 billion	US\$ 20.7 billion	US\$ 22.3 billion	US\$ 22.0 billion	US\$ 21.6 billion	US\$ 21.5 billion	20.8 Billion

Regionale Statistik (WHO - Dez 2018)

Regional HIV and AIDS statistics and features | 2018

	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult and child deaths due to AIDS
Eastern and southern Africa	20.6 million [18.2 million–23.2 million]	800 000 [620 000–1.0 million]	310 000 [230 000–400 000]
Western and central Africa	5.0 million [4.0 million–6.3 million]	280 000 [180 000–420 000]	160 000 [110 000–230 000]
Middle East and North Africa	240 000 [180 000–390 000]	20 000 [8500–40 000]	8400 [4800–14 000]
Asia and the Pacific	5.9 million [5.1 million–7.1 million]	310 000 [270 000–380 000]	200 000 [160 000–290 000]
Latin America	1.9 million [1.6 million–2.4 million]	100 000 [79 000–130 000]	35 000 [25 000–48 000]
Caribbean	340 000 [290 000–390 000]	16 000 [11 000–24 000]	6700 [5100–9100]
Eastern Europe and central Asia	1.7 million [1.5 million–1.9 million]	150 000 [140 000–160 000]	38 000 [28 000–48 000]
Western and central Europe and North America	2.2 million [1.9 million–2.4 million]	68 000 [58 000–77 000]	13 000 [9400–18 000]
TOTAL	37.9 million [32.7 million–44.0 million]	1.7 million [1.4 million–2.3 million]	770 000 [570 000–1.1 million]

Epidemiologie



UNAIDS
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

UNHCR
UNICEF
WFP
UNDP
UNFPA

UNODC
ILO
UNESCO
WHO
WORLD BANK



World Health Organization

Übertragung

Übertragung durch Körperflüssigkeiten:

- **Blut**
- **Samenflüssigkeit**
- **Vaginalsekret**
- **Muttermilch**
- **durch Plazenta**

HIV

- HIV-1 (weltweit - mehr virulent) / HIV-2 (Westafrika, Indien – geringer virulent)
- Retrovirus, Lentivirus
- infiziert CD4 T-Zellen, dendritische Zellen und Makrophagen

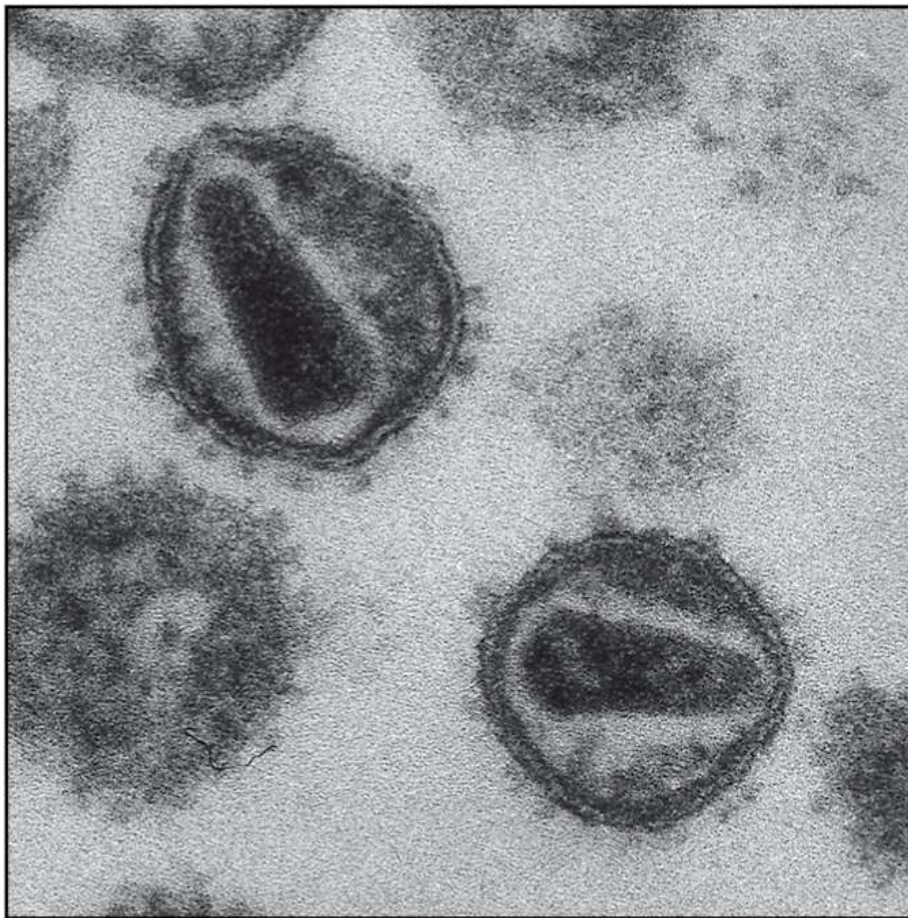
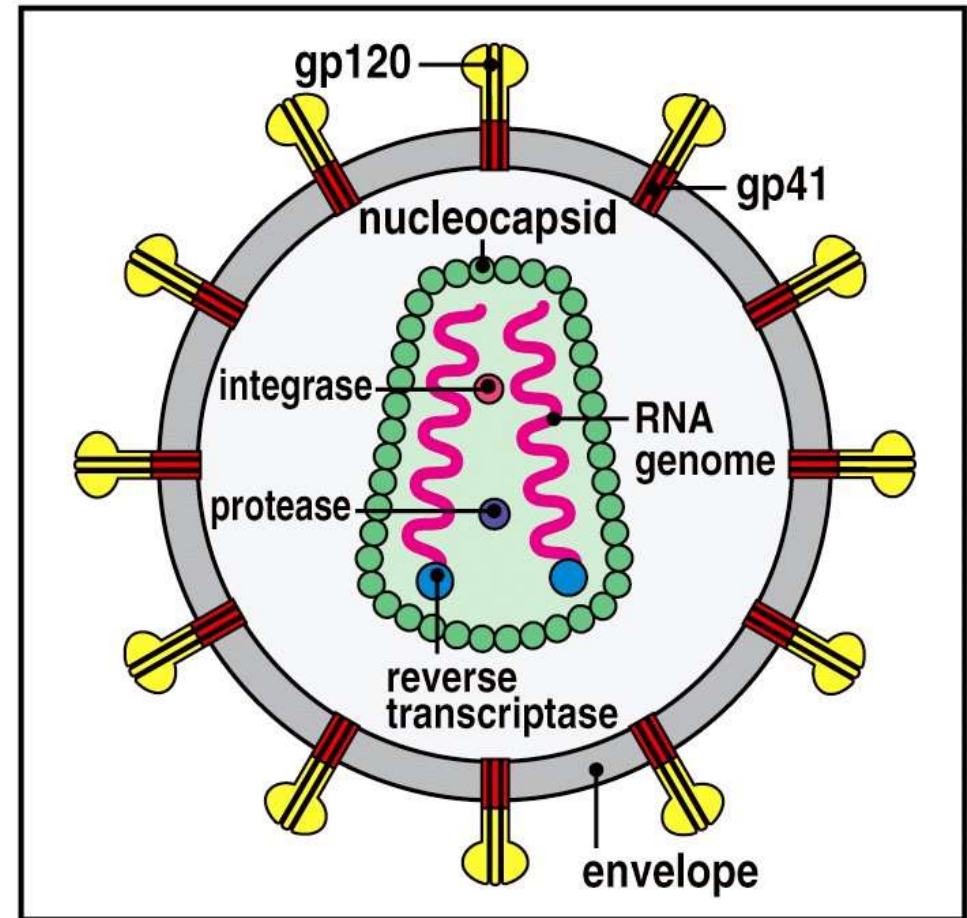


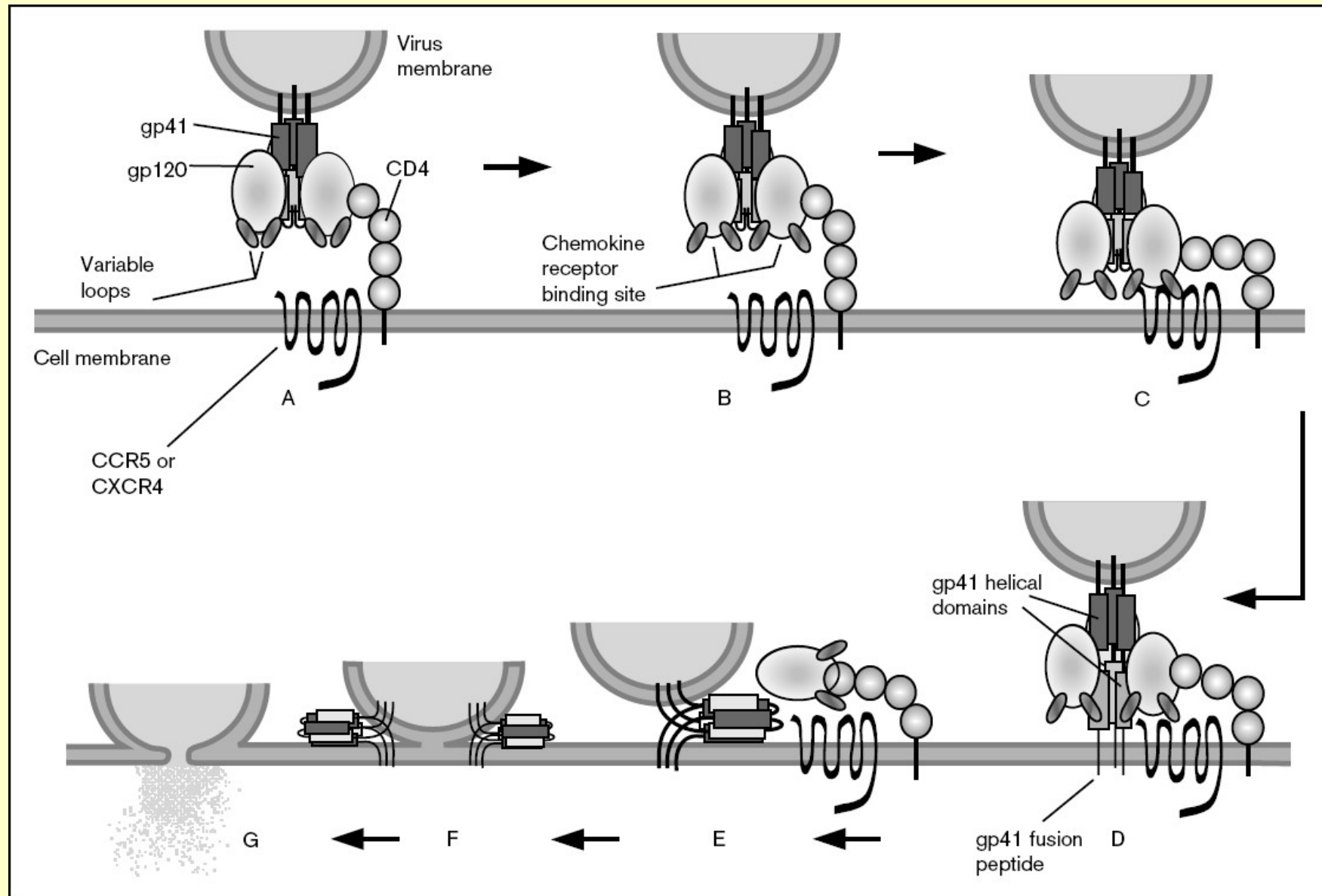
Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



HIV-Rezeptoren

- Gp120-Rezeptor = **CD4**
- **DC-SIGN**: „dendritic cell specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3) grabbing non-integrin” (Bindung von HIV an diesen Rezeptor erfolgt keinen Viraleintritt)
- Ko-Rezeptoren = **Kemokinrezeptoren**
 - **CCR5** – dendritische Zellen, Makrophagen, CD4 T-Zellen - „**macrophage-tropic**” „**R5**” – vorzugsweise durch Geschlechtsverkehr übertragen
 - **CXCR4** – aktivierte T-Zellen – „**lymphocyte-tropic**” „**X4**”

Rolle der Kemokinrezeptoren in HIV-Infektion



In: Farida Shaheen and Ronald G. Collman: Co-receptor antagonists as HIV-1 entry inhibitors (Current Opinion in Infectious Diseases 2004, 17:7–16)

Transport von HIV zu lymphatischen Geweben – Das „Trojanische Pferd“

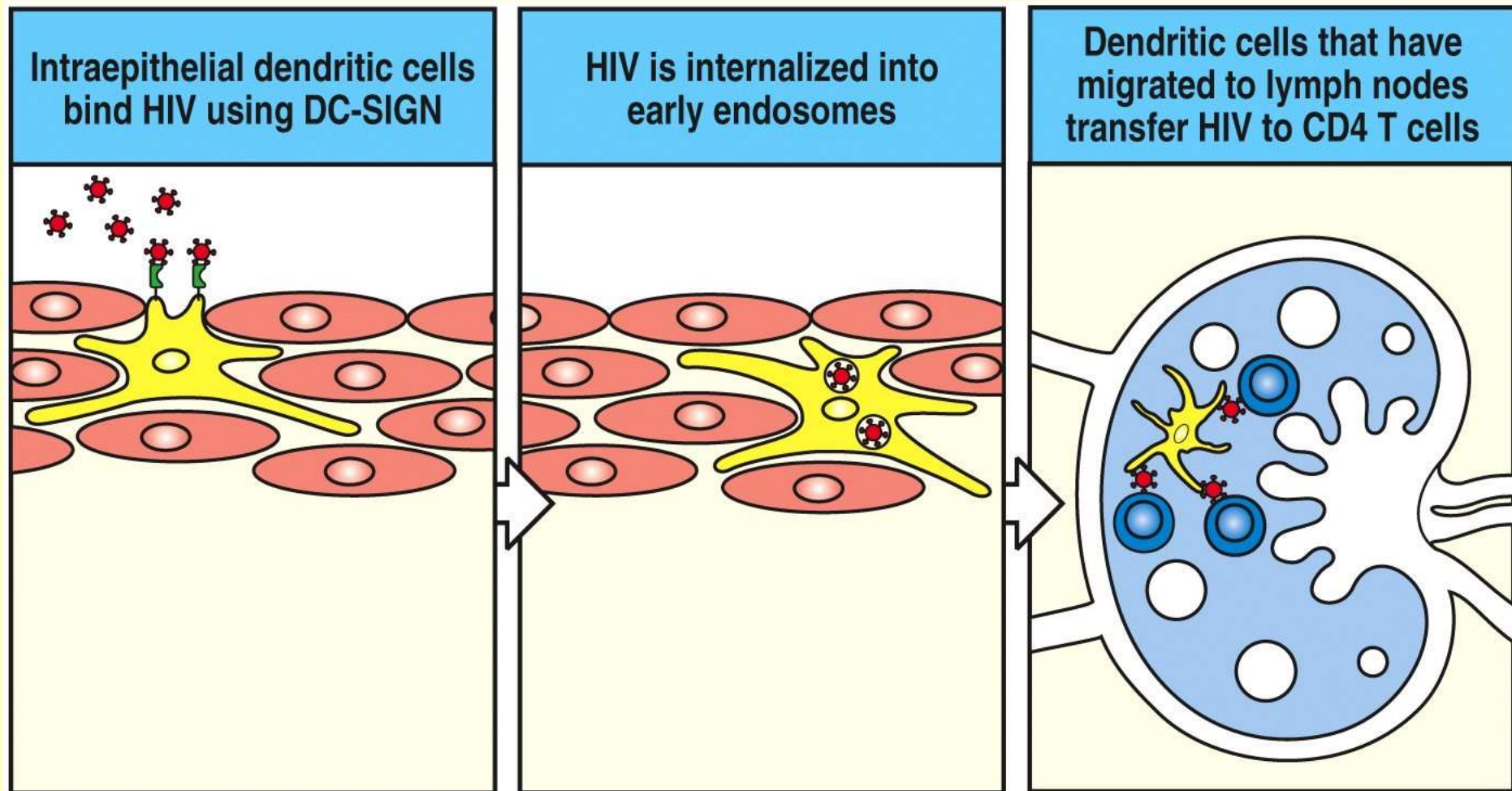
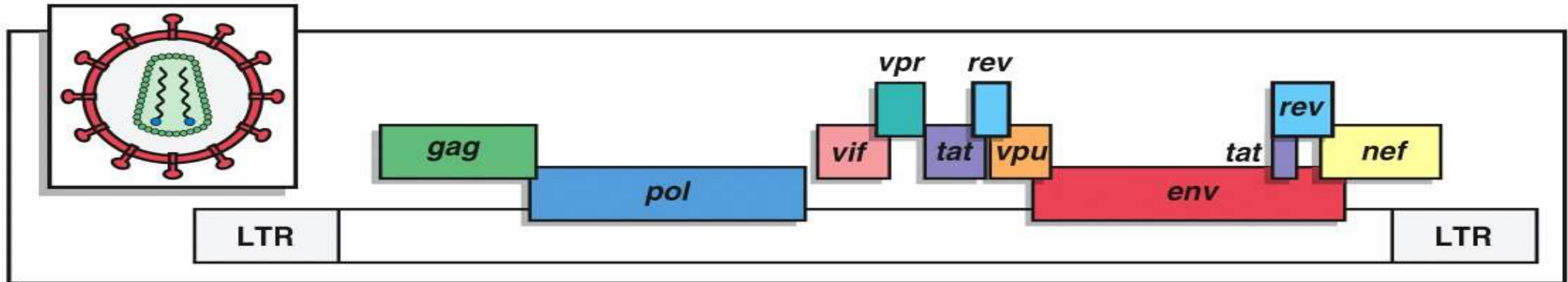


Figure 11-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- geschichtetes squamöses Epithel (Vagina, Penis, Zervix, Anus) – die intraepithelische DC (**DC-SIGN**) – Virustransfer zu den Lymphknoten
- einschichtiges Epithel (Rektum, Endozervix) – **CCR5 + galactosyl ceramide** Expressierung an Epithel – Virustransfer zu submukosalen DC + T-Zellen

HIV-Genom



Gen	Genprodukt / Funktion
gag (gruppenspezifisches Antigen)	Proteine für Viruskern und – matrix
pol (Polymerase)	Reverse Transkriptase, Protease und Integrase
env (Virushülle)	Transmembranglykoproteine gp 120 und gp 41
tat (Transaktivator)	Transkriptionsverstärker
rev (Regulator der viralen Expression)	Ermöglicht Export von teilgespleißter und ungespleißter Transkripte aus dem Zellkern
vif (Infektiosität des Virus)	Beeinflusst Infektiosität der Viruspartikel
vpr (virales R-Protein)	DNA-Transport in den Zellkern; erhöht Virusproduktion; hält Zellzyklus an
vpu (virales U-Protein)	Stimuliert intrazellulären Abbau von CD4 Verstärkt Virusfreisetzung durch die Membran
nef (negativer Kontrollfaktor)	Verstärkt Virusreplikation <i>in vivo</i> und <i>in vitro</i> Abwärtsregulation von CD4 und MHC-II

HIV-Replikation 1.

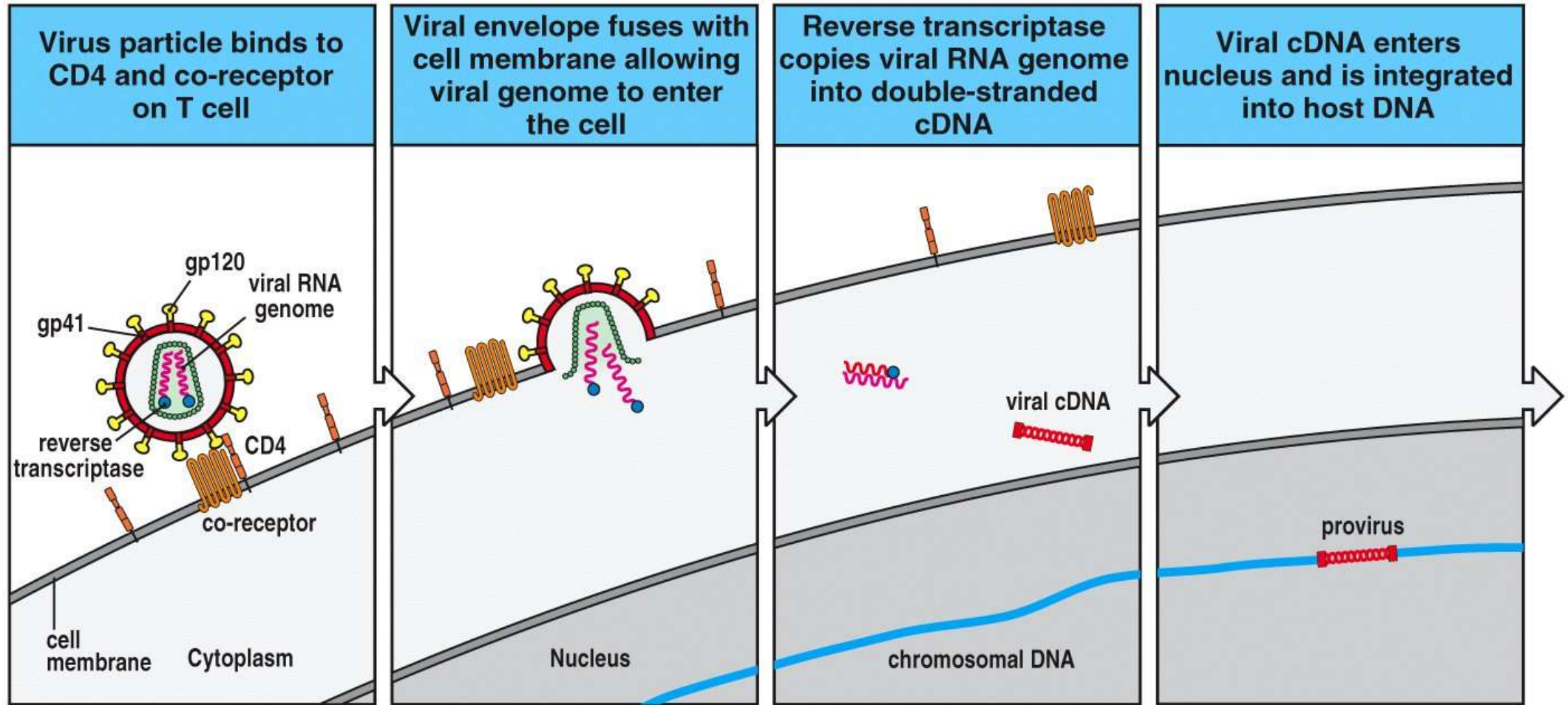


Figure 11-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

HIV-Replikation 2.

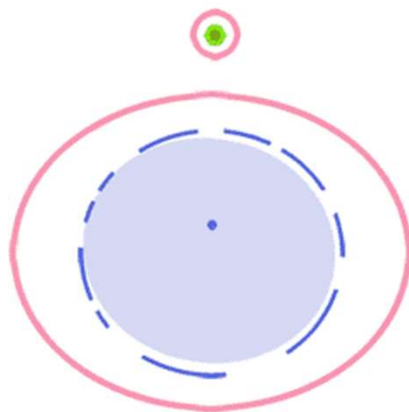
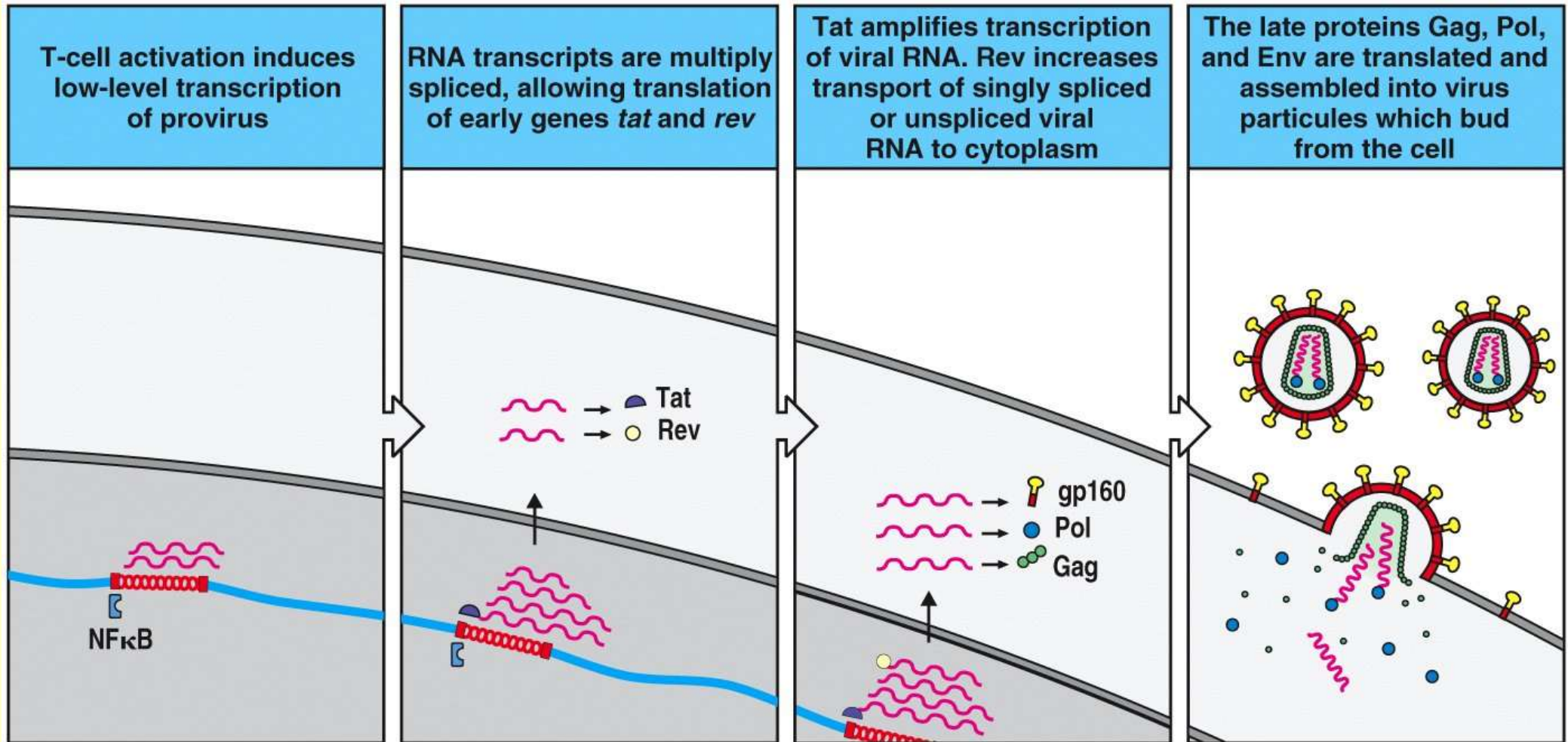
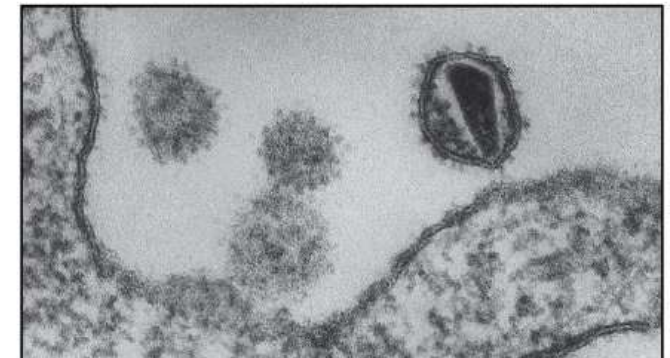
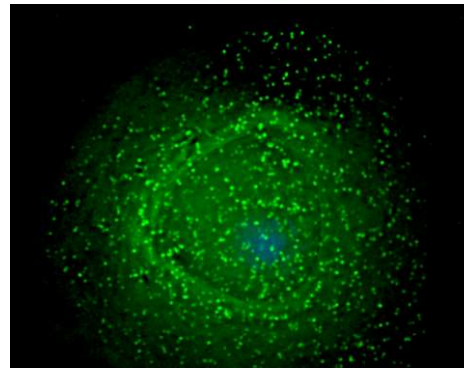


Figure 11-25 In

(© 2005)



HIV-Viren sammeln sich vor dem Verlassen der Immunzelle an der Membran

Immunantwort gegen HIV

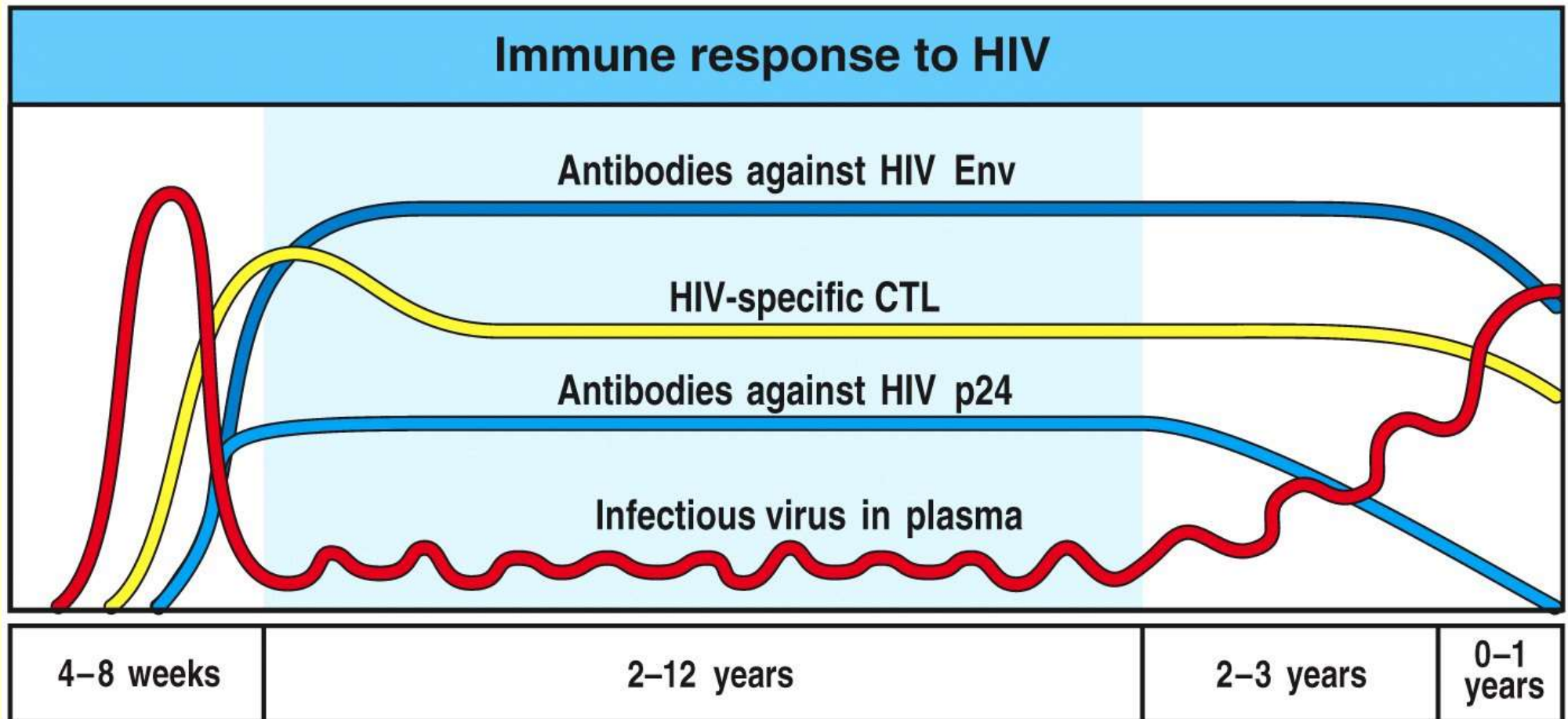
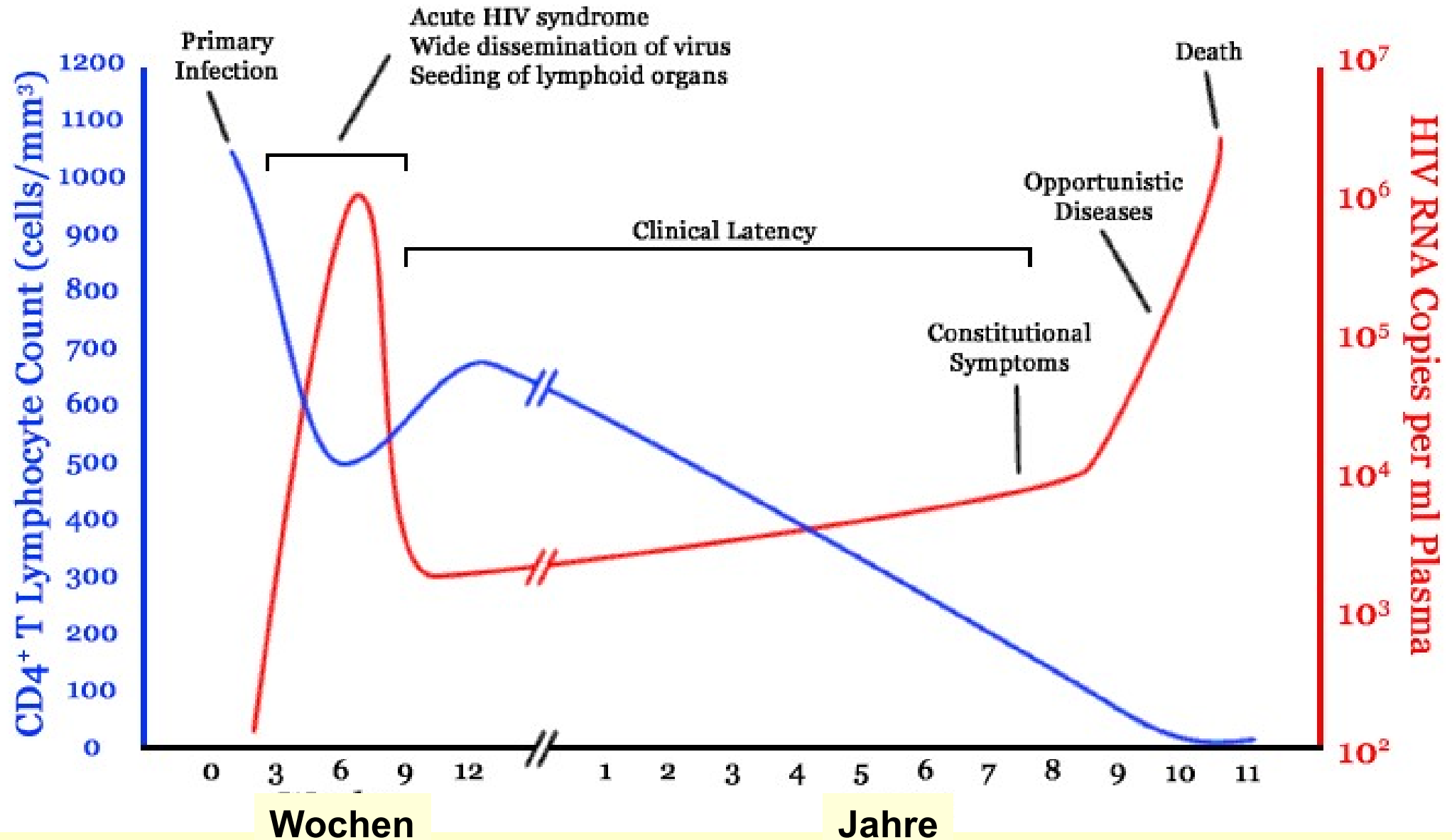


Figure 11-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Problem: Th-Aktivierung löst Virusreplikation aus!

Klinischer Verlauf von AIDS



Stadieneinteilung der HIV-Infektion

	klinische Kategorien		
CD4+ T-Zellzahl	A	B	C
> 500/ μ l	A1	B1	C1
200 - 499/ μ l	A2	B2	C2
< 200/ μ l	A3	B3	C3

Die grüne Buchstaben entsprechen des AIDS Krankheitsbildes

Todesursachen bei AIDS-Kranken

Opportunistische Infektionen:

- **Parasiten:** Toxoplasma, Cryptosporidium, Leishmania, Microsporidium
- **Bakterien:** Mycobacterium-Stämme, Salmonella-Stämme
- **Viren:** HSV, CMV, VZV

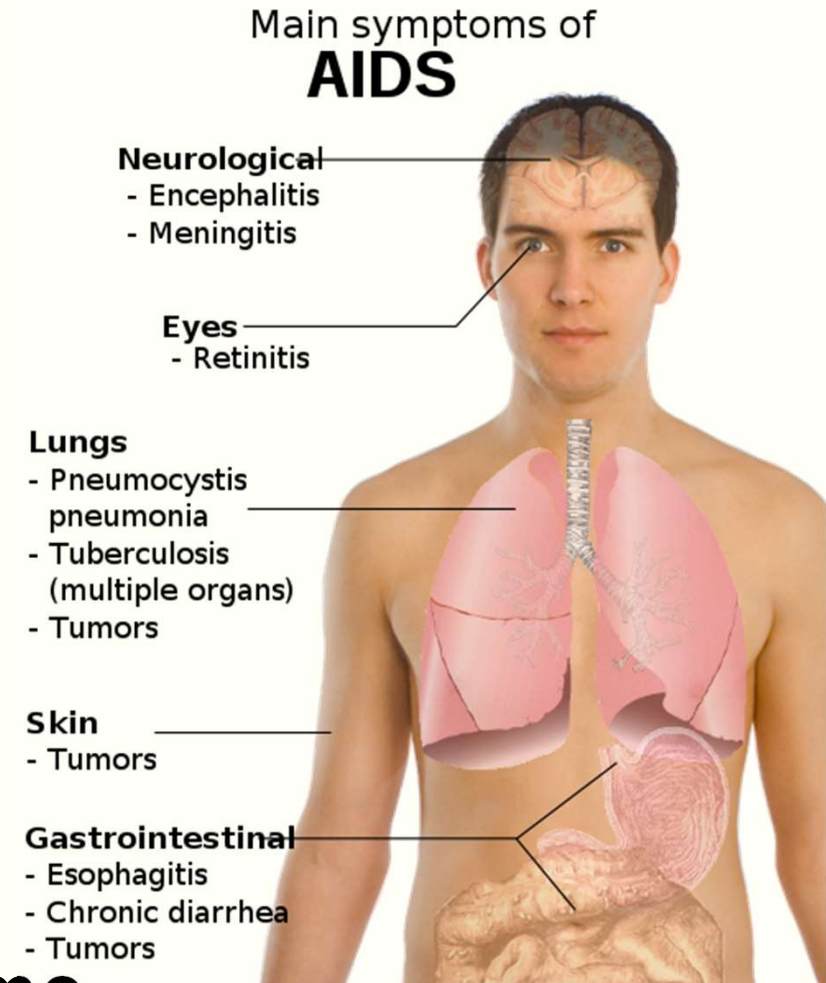
Krebserkrankungen:

Kaposi-Sarkom

Non-Hodgkin-Lymphome

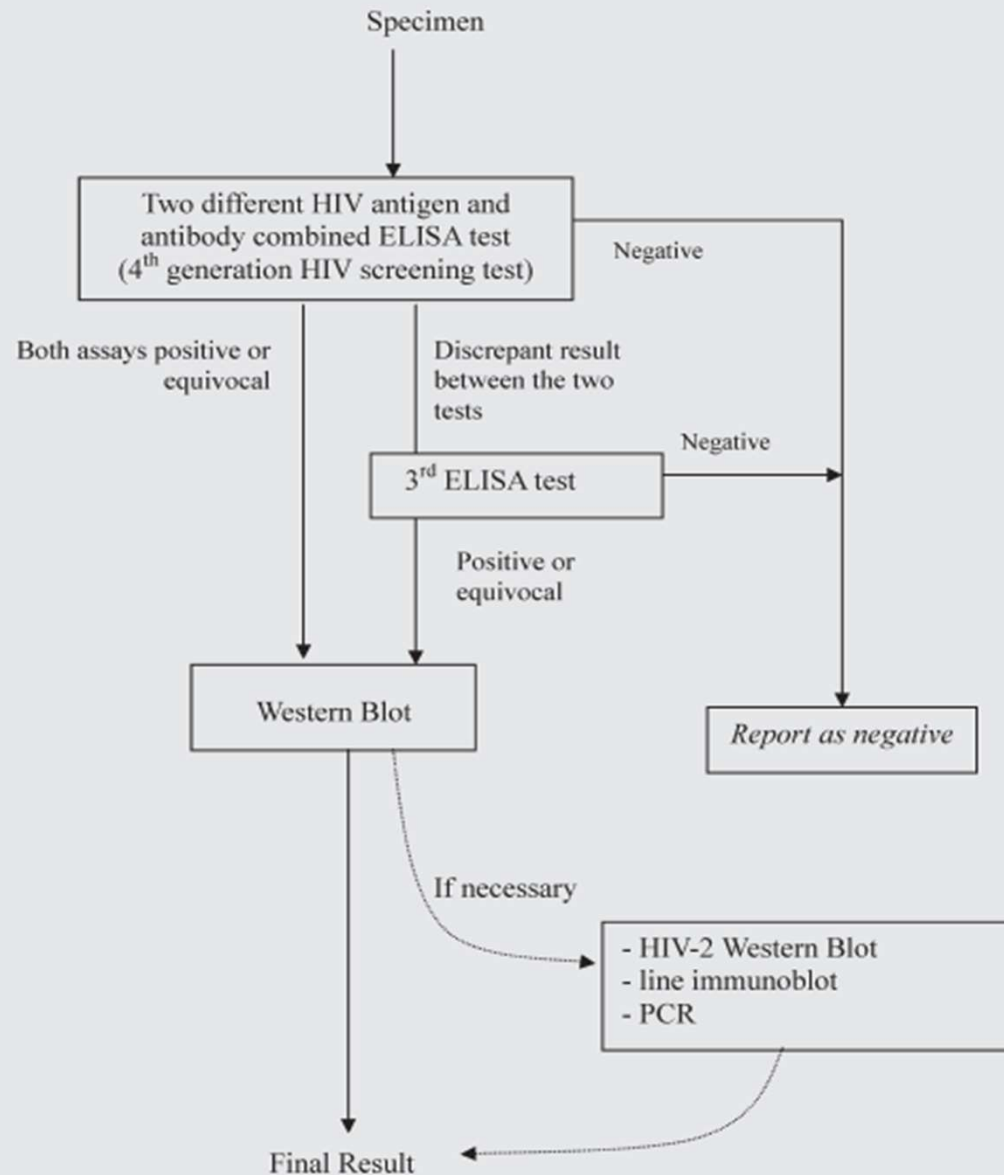
EBV-positive Burkitt-Lymphome

primäre Lymphome des Gehirns



Diagnostik der HIV-Infektion

Algorithm 3(A) Laboratory diagnosis of HIV infection for adults
(adapted from protocol of Public Health Laboratory Centre, Centre for Health Protection, Department of Health)



Therapeutische Möglichkeiten (HAART)

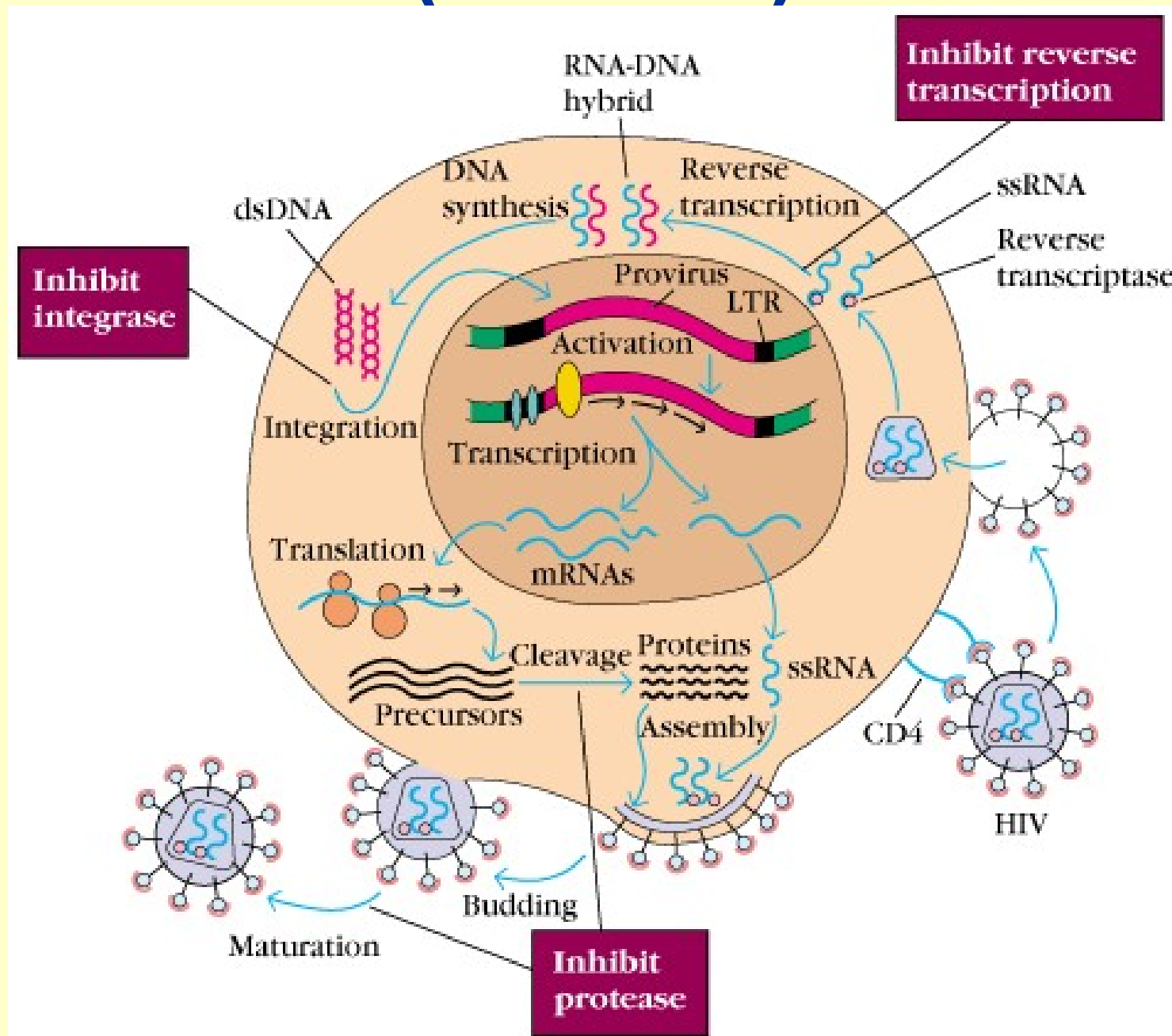
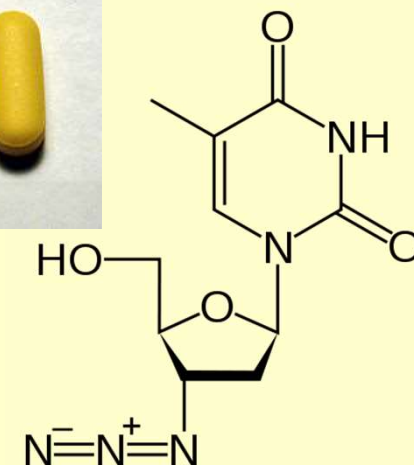
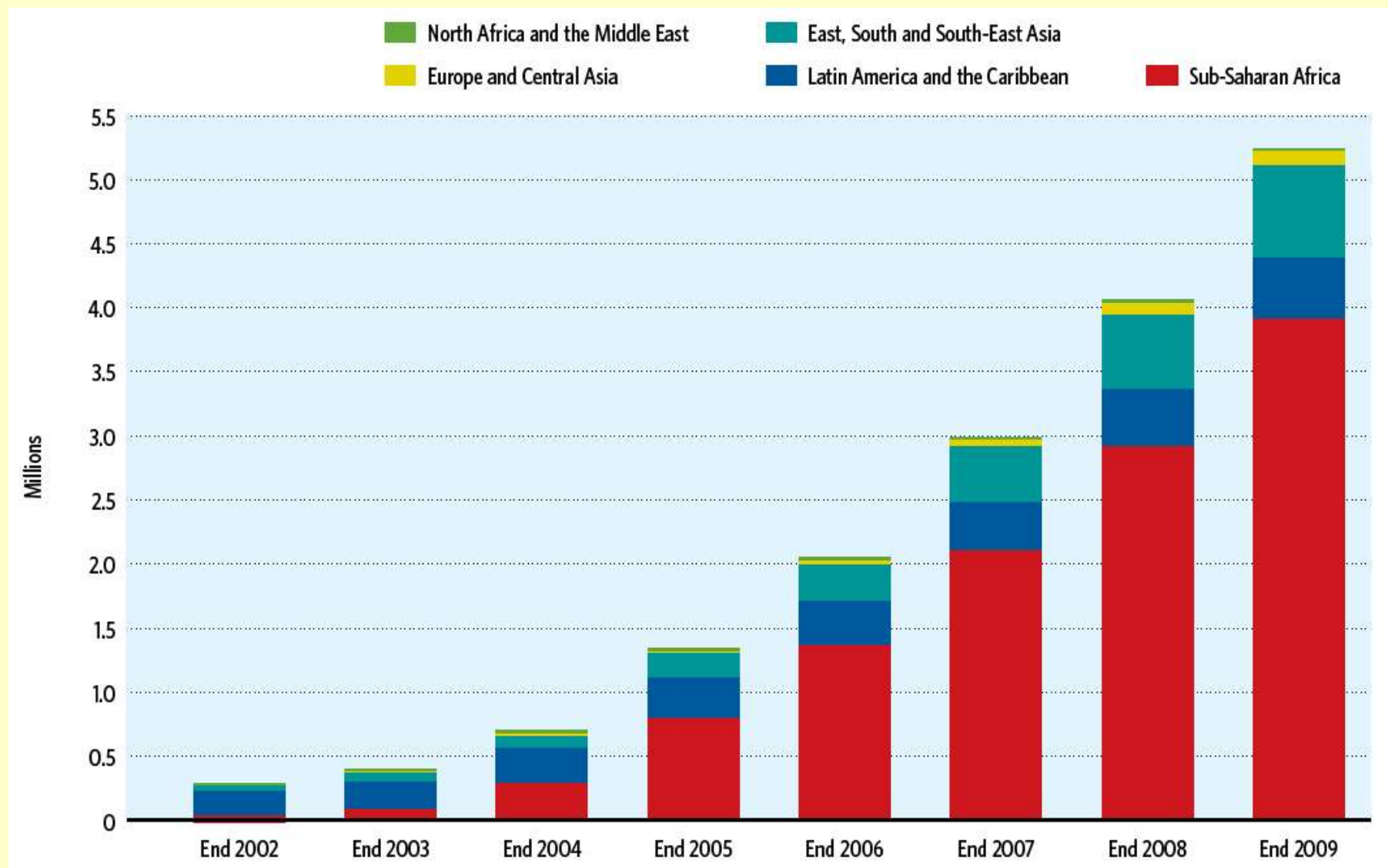


TABLE 19-5 SOME ANTI-HIV DRUGS IN CLINICAL USE

Generic name (other names)	Typical dosage	Some potential side effects
Reverse transcriptase inhibitors: Nucleoside analog		
Didanosine (Videx, ddl)	2 pills, 2 times a day on empty stomach	Nausea, diarrhea, pancreatic inflammation, peripheral neuropathy
Lamivudine (Epivir, 3TC)	1 pill, 2 times a day	Usually none
Stavudine (Zerit, d4T)	1 pill, 2 times a day	Peripheral neuropathy
Zalcitabine (HIVID, ddC)	1 pill, 3 times a day	Peripheral neuropathy, mouth inflammation, pancreatic inflammation
Zidovudine (Retrovir, AZT)	1 pill, 2 times a day	Nausea, headache, anemia, neutropenia (reduced levels of neutrophil white blood cells), weakness, insomnia
Pill containing lamivudine and zidovudine (Combivir)	1 pill, 2 times a day	Same as for zidovudine
Reverse transcriptase inhibitors: Nonnucleoside analogues		
Delavirdine (Rescriptor)	4 pills, 3 times a day (mixed into water); not within an hour of antacids or didanosine	Rash, headache, hepatitis
Nevirapine (Viramune)	1 pill, 2 times a day	Rash, hepatitis
Protease inhibitors		
Indinavir (Crixivan)	2 pills, 3 times a day on empty stomach or with a low-fat snack and not within 2 hours of didanosine	Kidney stones, nausea, headache, blurred vision, dizziness, rash, metallic taste in mouth, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Nelfinavir (Viracept)	3 pills, 3 times a day with some food	Diarrhea, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Ritonavir (Norvir)	6 pills, 2 times a day (or 4 pills, 2 times a day if taken with saquinavir) with food and not within 2 hours of didanosine	Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, prickling sensation in skin, hepatitis, weakness, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance
Saquinavir (Invirase, a hard-gel capsule; Fortovase, a soft-gel capsule)	6 pills, 3 times a day (or 2 pills, 2 times a day if taken with ritonavir) with a large meal	Nausea, diarrhea, headache, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance

**Azithothymidin (AZT)**

Antiretroviral therapy (2002-2009)



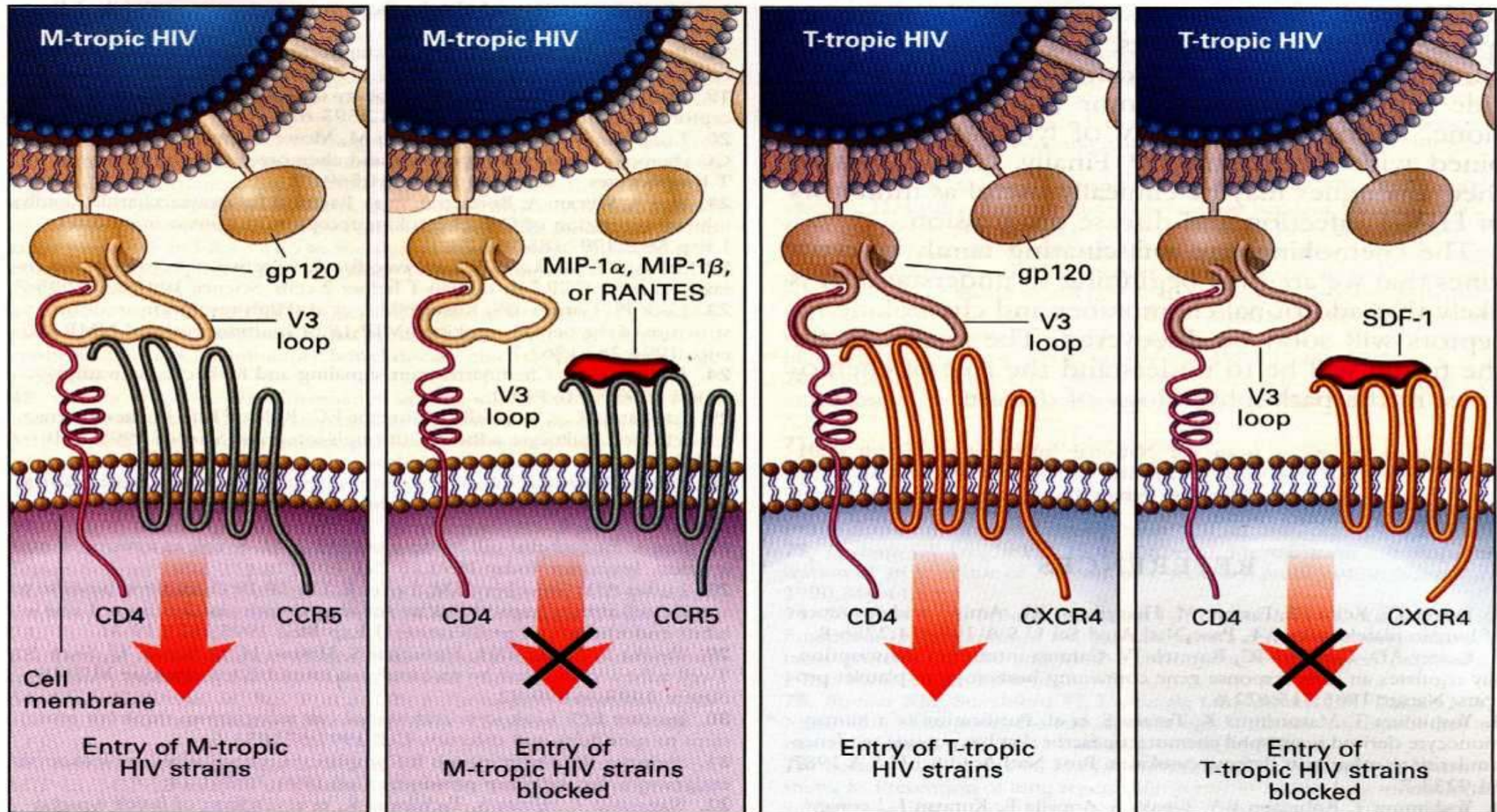
UNAIDS
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

UNHCR
UNICEF
WFP
UNDP
UNFPA
UNODC
ILO
UNESCO
WHO
WORLD BANK



World Health Organization

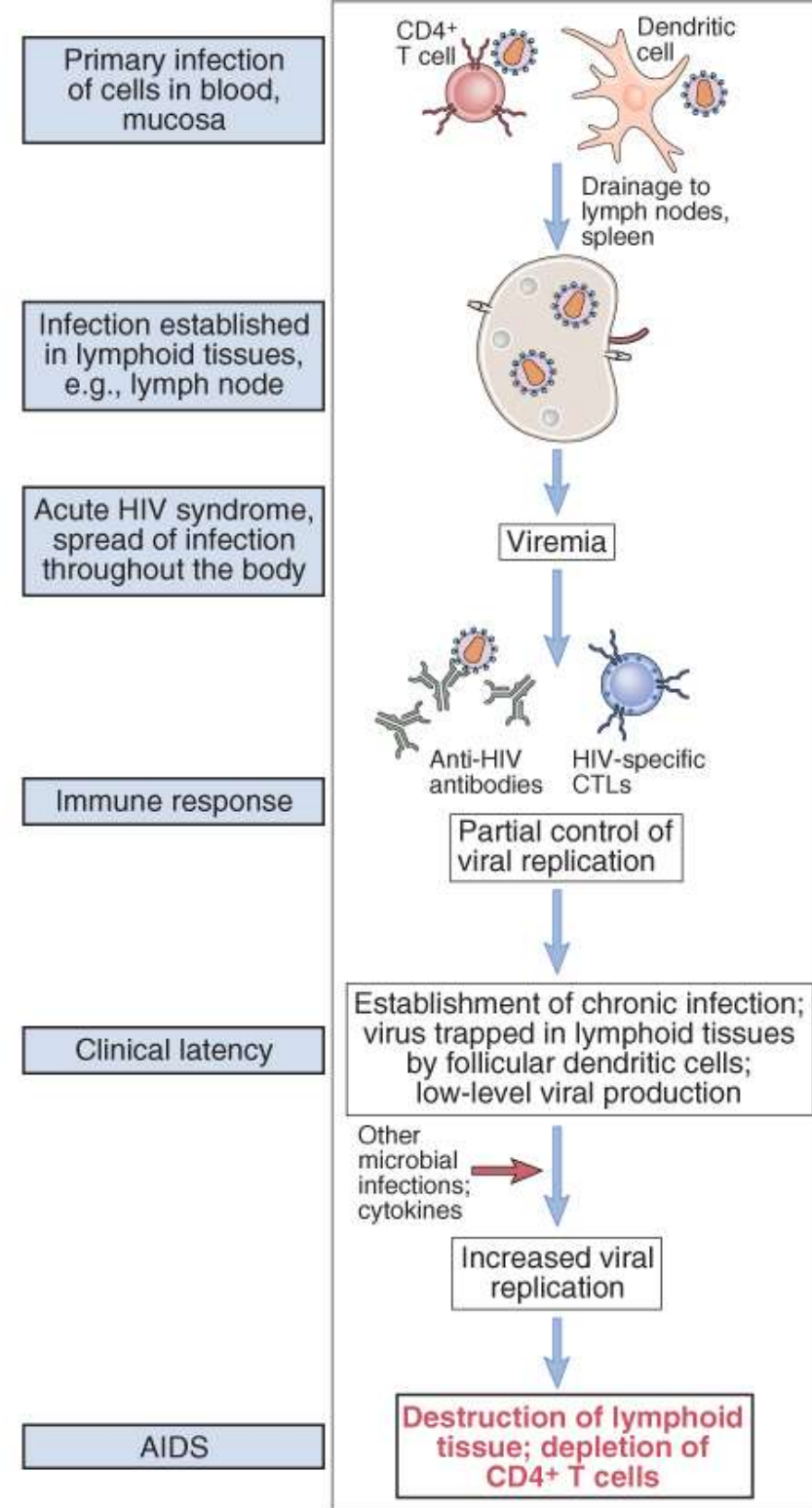
Liganden von Kemokinrezeptoren hemmen HIV- Aufnahme in die Zielzellen



Der Verlauf der HIV-Infektion



Dez. 1



Die Nobelpreisträger in Physiologie / Medizin 2008

HPV



Harald zur Hausen
Deutschland

HIV



Francoise
Barré-Sinoussi
Frankreich



Luc Montaigner
Frankreich