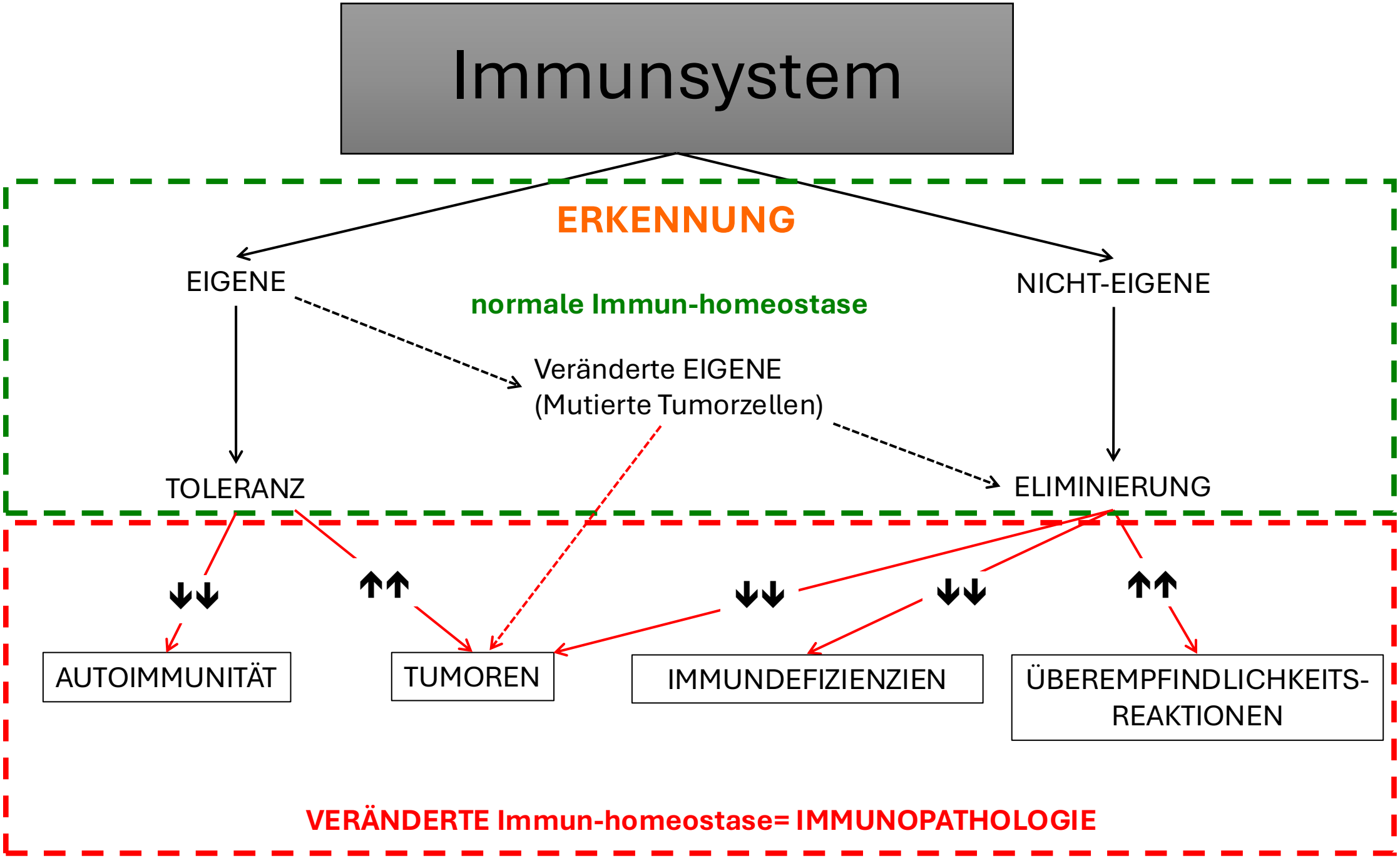
Grundlagen der Immunologie

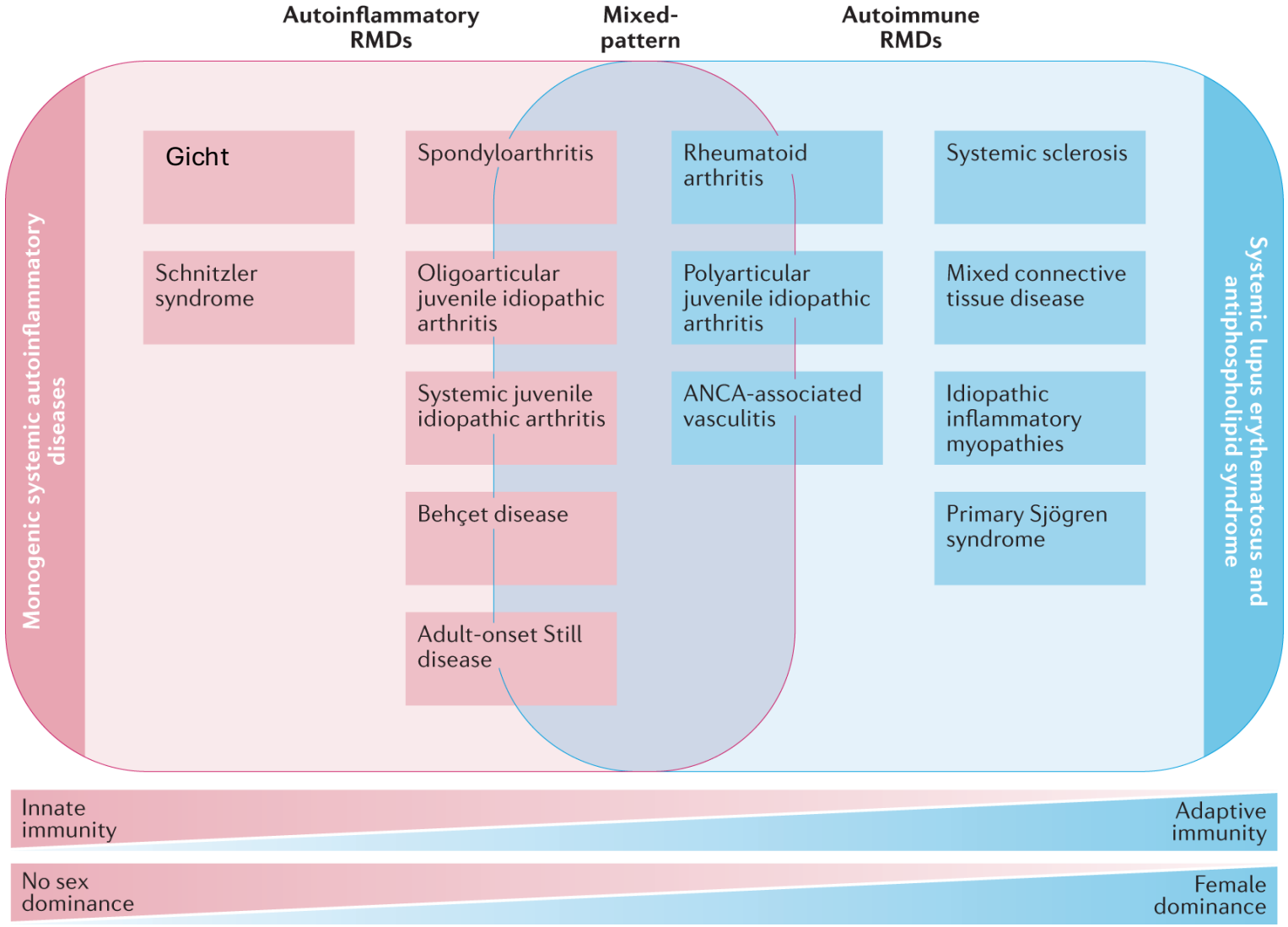
Allergie und die Überempfindlichkeitsreaktionen

Zelluläre und molekulare Mechanismen den Allergien

Vorlesungen 21.-22.


Immunsystem
ERKENNUNG
EIGENE
NICHT-EIGENE
normale Immun-homeostase
Veränderte EIGENE
(Mutierte Tumorzellen)
TOLERANZ
ELIMINIERUNG
AUTOIMMUNITÄT
TUMOREN
IMMUNDEFIZIENZIEN
ÜBEREMPFINDLICHKEITS-
REAKTIONEN
VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

Rheumatische- und muskuloskeletale Krakheiten



RMD=rheumatic and musculoskeletal diseases

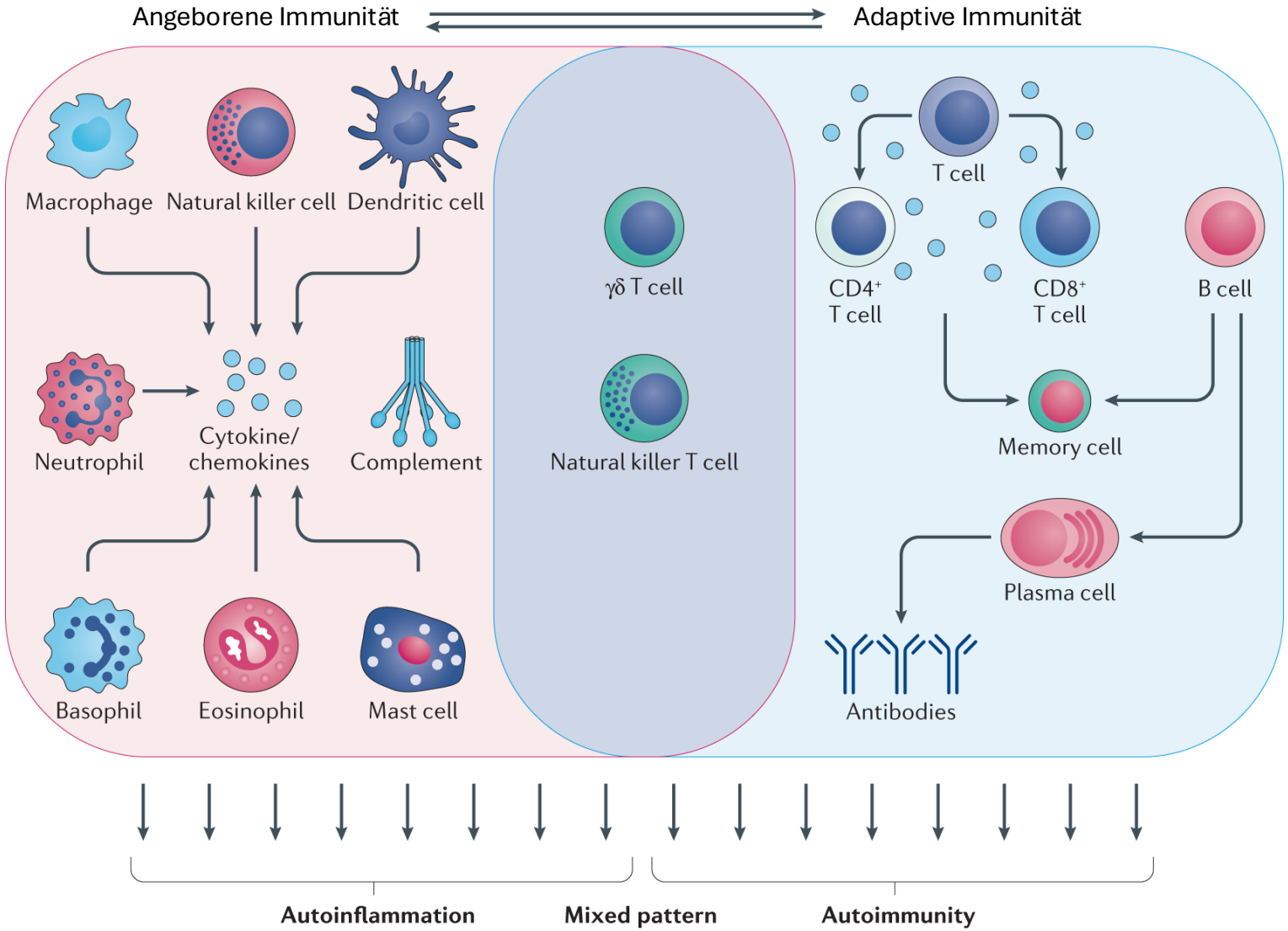
Review Article | Published: 02 August 2021

Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases

Zoltán Szekanecz ✉, Iain B. McInnes, Georg Schett, Szilvia Szamosi, Szilvia Benkő & Gabriella Szűcs

Nature Reviews Rheumatology **17**, 585–595 (2021) | Cite this article

Autoinflammation und Autoimmunität



Review Article | Published: 02 August 2021

Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases

Zoltán Szekanecz ✉, Iain B. McInnes, Georg Schett, Szilvia Szamosi, Szilvia Benkő & Gabriella Szűcs

Nature Reviews Rheumatology **17**, 585–595 (2021) | Cite this article

Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensibilität)

- Pathologische Überreaktionen der Immunantwort in der Effektorphase mit **Gewebeschädigung** (Nekrose)
- Krankheiten, die durch das Immunsystem selbst ausgelöst werden
- Verschiedene Mechanismen können im Hintergrund nachgewiesen werden.
- **Gell und Coombs** haben vorgeschlagen, vier Typen der Überempfindlichkeitsreaktionen zu unterscheiden (1963).
- Signifikanz
  1. Allergische Krankheiten
  2. Autoimmun Krankheiten

Aufgrund immunologischer Mechanismen unterscheidet man vier Typen der Hypersensibilitätsreaktionen

Immunoglobulinvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen

Typ-I Atopie oder Allergie
(IgE-vermittelte sofortige Form)

Typ-II humorale zytotoxische Immunreaktion
(IgG gegen zellständige Antigene)

Typ-III Immunkomplex-Krankheiten
(lösliche fremde oder Selbst-Antigene)

Zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen

Typ-IV T-Zell-vermittelte → Th1- und Tc- Zytokine
(DTH=Delayed Type Hypersensitivity)

Classification of hypersensitivity reactions

Melanie C. Dispenza, M.D., Ph.D.

Table 1 **Modern classification of hypersensitivity reactions***

Classification Type	Immunologic Mechanisms	Clinical Examples
I	Mast cell-mediated reactions	
	IgE-dependent (anaphylactic)	Anaphylaxis, angioedema, urticaria, asthma, allergic rhinitis
	IgE-independent (nonimmunologic or anaphylactoid)	Reactions to iodinated contrast reagents and some biologics
IIa	Antibody-mediated cytotoxic reactions (IgG/IgM antibodies); complement often involved	Immune cytopenias
IIb	Antibody-mediated cell-stimulating reactions	Graves disease, chronic idiopathic (spontaneous) urticaria
III	Immune complex-mediated complement activation	Serum sickness, drug-induced lupus, vasculitis
IVa	Th1 cell–mediated macrophage activation	Type 1 diabetes, contact dermatitis (with type IVc), tuberculin test reactions
IVb	Th2 cell–mediated eosinophilic inflammation	Maculopapular exanthems, DRESS syndrome, persistent asthma, allergic rhinitis
IVc	Cytotoxic T cell–mediated reactions	SJS and/or TEN, bullous exanthems
IVd	T cell–mediated neutrophilic inflammation	AGEP, Behçet's disease

IgE = Immunoglobulin E; Th = T-helper cell; DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; SJS = Stevens-Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis; AGEP = acute generalized exanthematous pustulosis.
**Adapted from Ref. 14.*

In: (Allergy Asthma Proc 40:470–473, 2019; doi: 10.2500/aap.2019.40.4274)

COPY

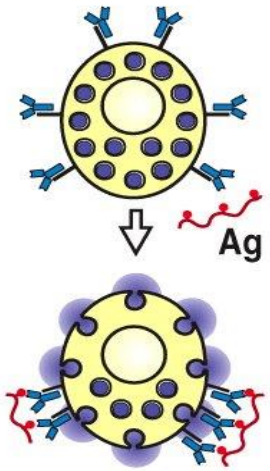
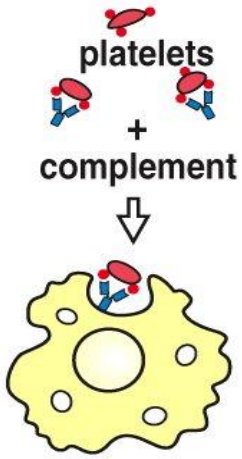
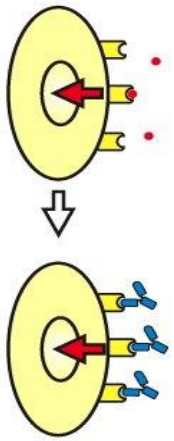
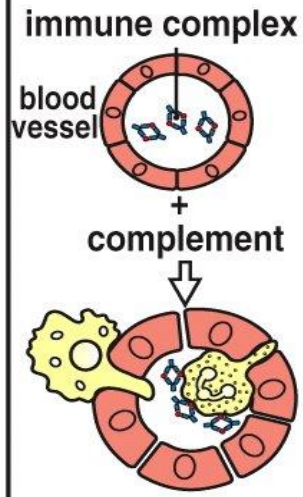
	Type I	Type II		Type III
Immune reactant	IgE	Typ II a IgG	Typ II b	IgG
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR^+ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes
				
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FCεR1α)	Serum sickness, Arthus reaction

Figure 12-2 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

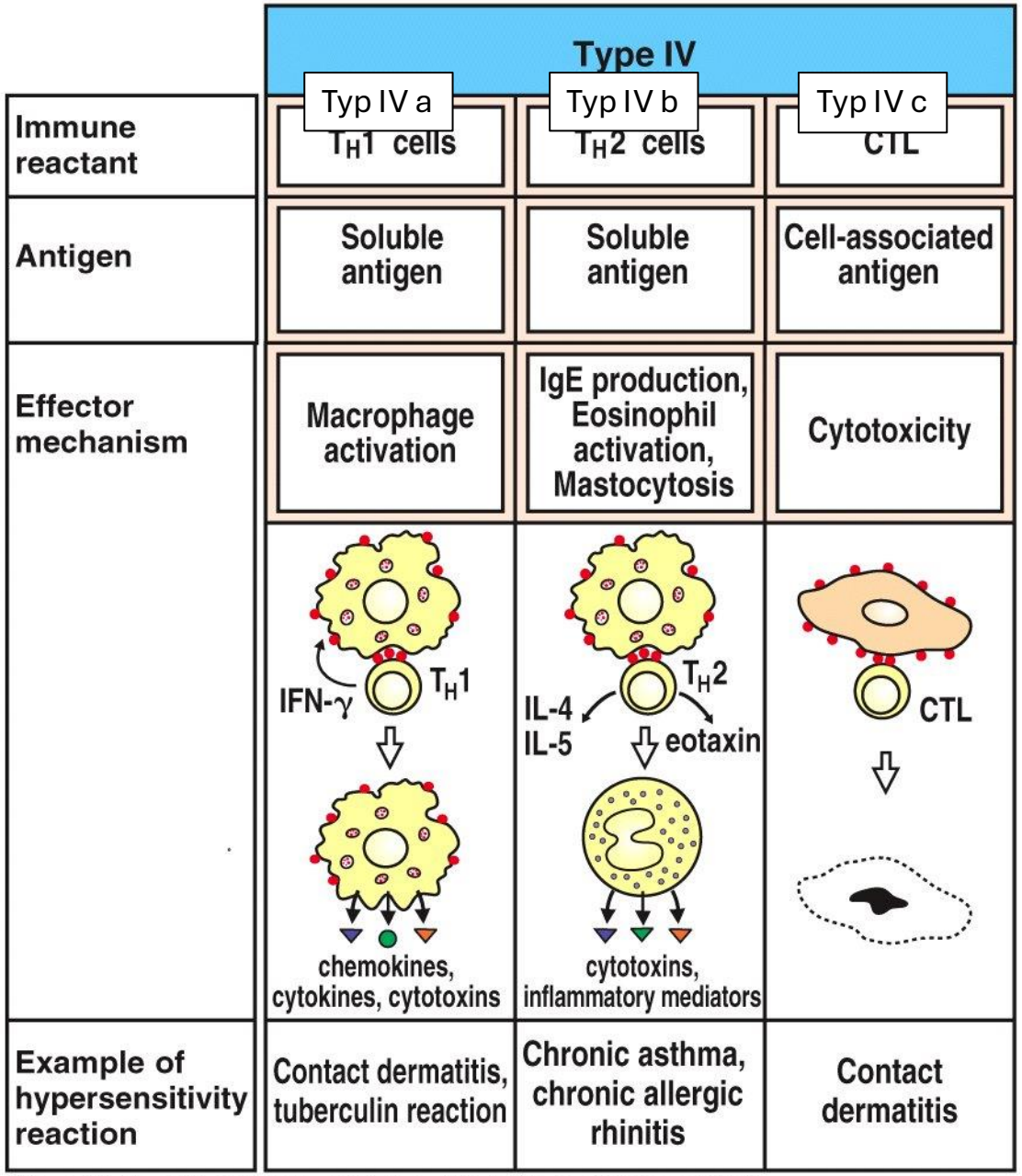
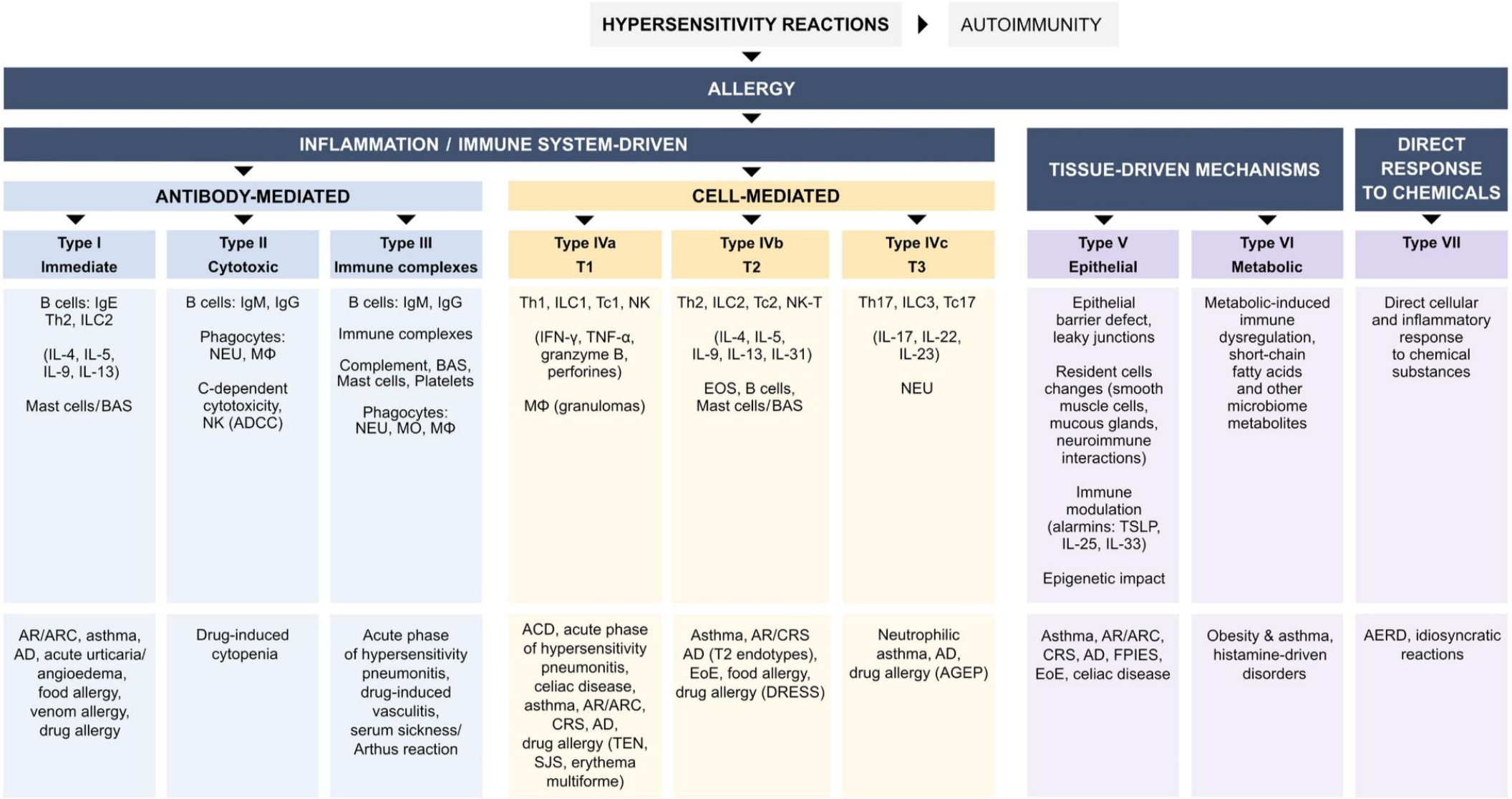


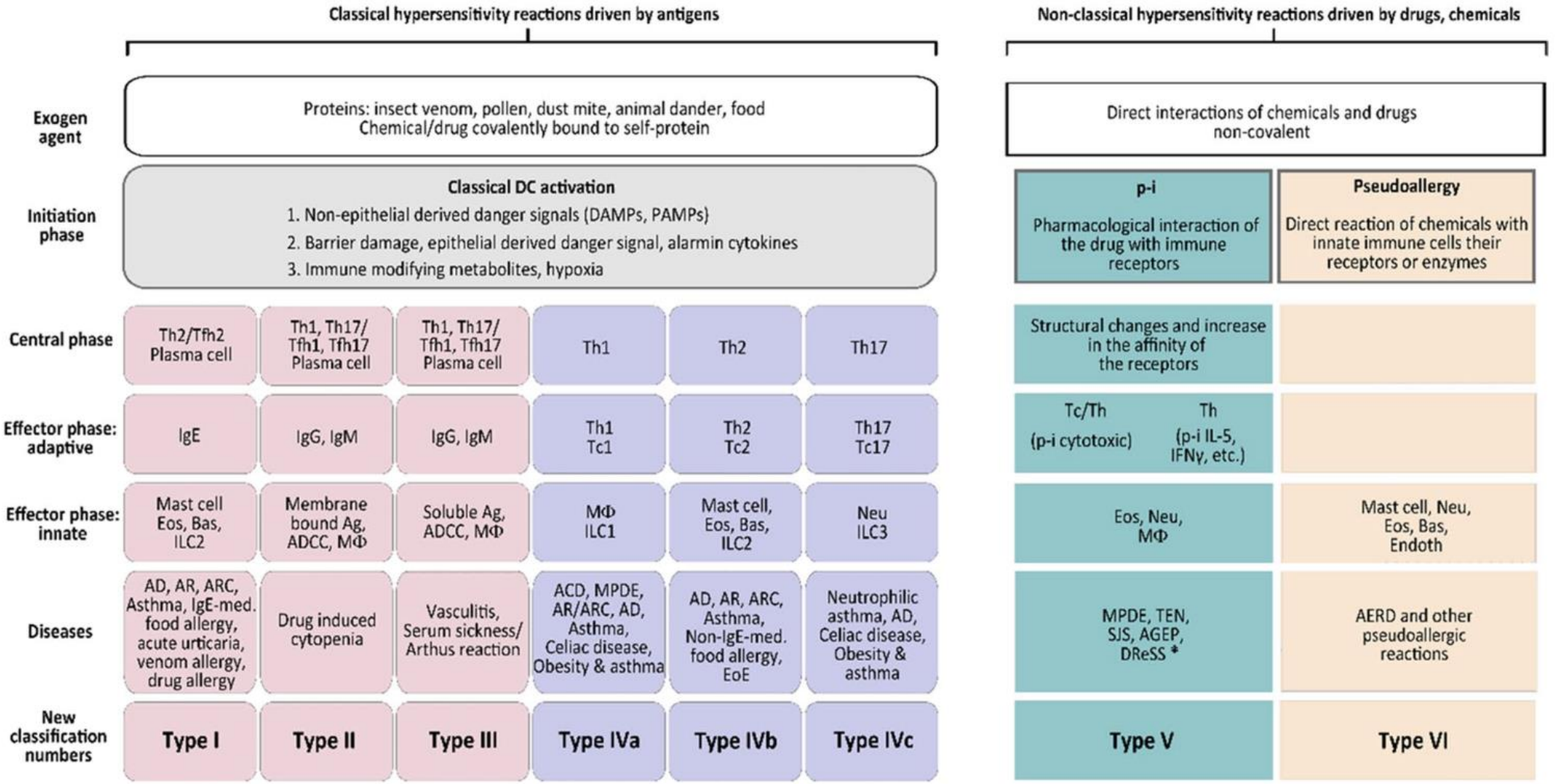
Figure 12-2 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

2023 Klassifizierung – Jutel und Kollegen

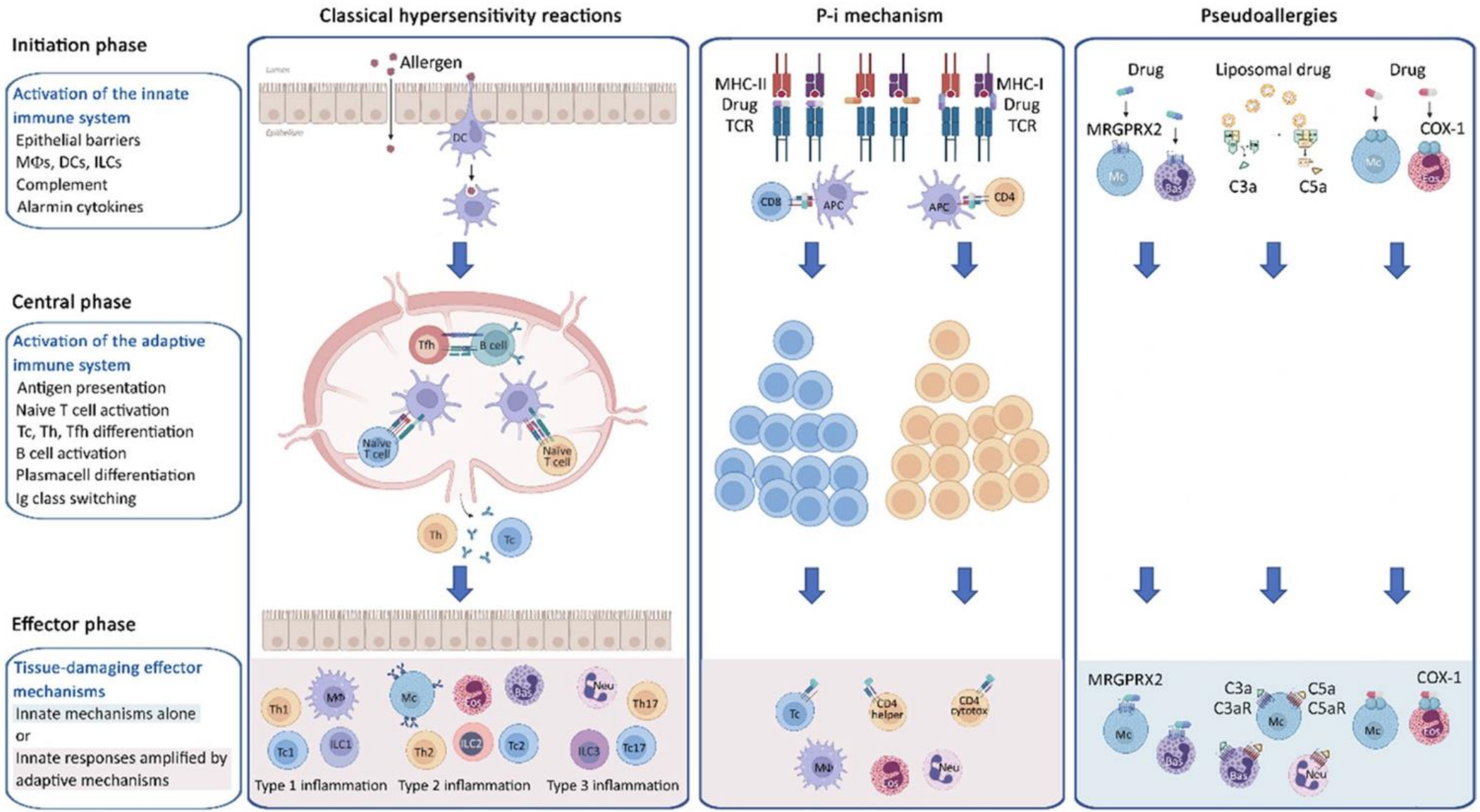


Allergy. 2023;78:2851–2874. wileyonlinelibrary.com/journal/all

2026 Klassifizierung – Szegedi und Kollegen



ACD, Allergic contact dermatitis; AD, atopic dermatitis; AERD, aspirin exacerbated respiratory disease; AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis; AR, allergic rhinitis; ARC, allergic rhinoconjunctivitis; DReSS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EoE, eosinophilic oesophagitis; MPDE, maculopapular drug eruptions; SJS, Stevens-Johnson syndrome;

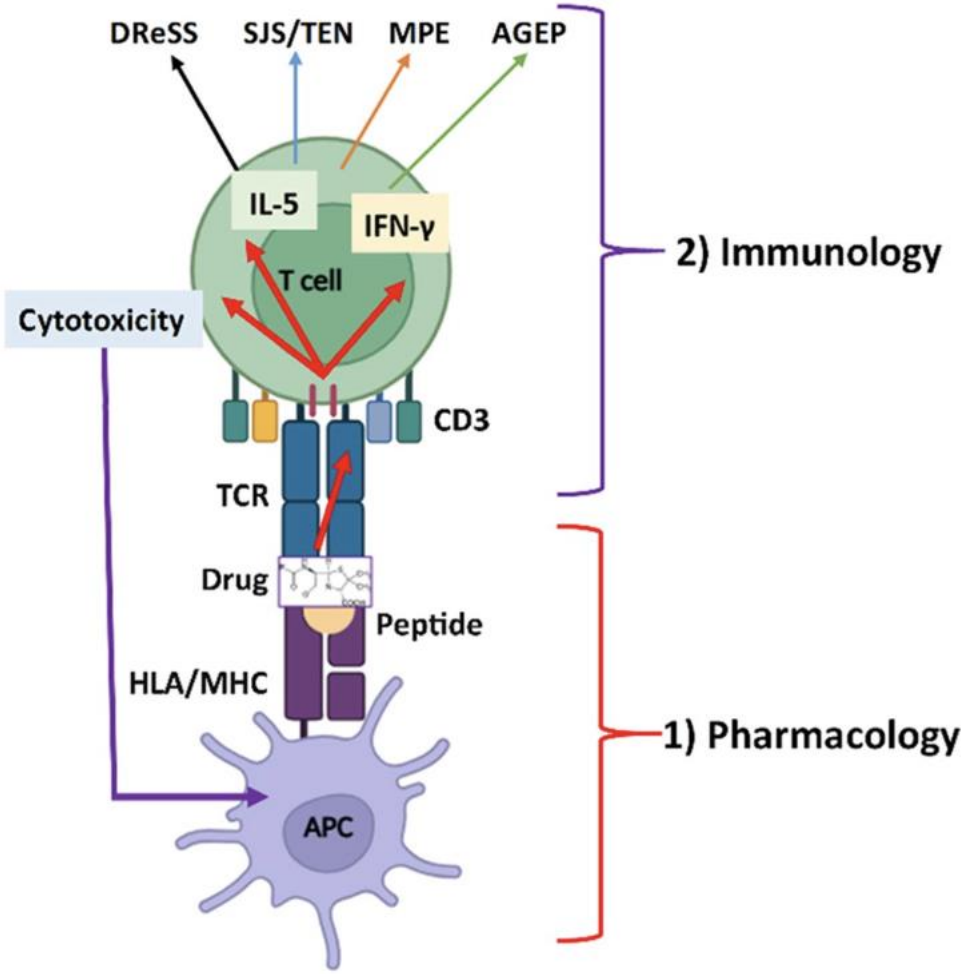

Classical hypersensitivity reactions
P-i mechanism
Pseudoallergies
Initiation phase
Activation of the innate immune system
Epithelial barriers
MΦs, DCs, ILCs
Complement
Alarmin cytokines
Central phase
Activation of the adaptive immune system
Antigen presentation
Naive T cell activation
Tc, Th, Tfh differentiation
B cell activation
Plasmacell differentiation
Ig class switching
Effector phase
Tissue-damaging effector mechanisms
Innate mechanisms alone
or
Innate responses amplified by adaptive mechanisms
Allergen
DC
Tfh
B cell
Naive T cell
Th
Tc
Th1
MΦ
Tc1
ILC1
Mc
Th2
ILC2
Tc2
Bas
Eos
Neu
Th17
ILC3
Tc17
Type 1 inflammation
Type 2 inflammation
Type 3 inflammation
MHC-II
Drug
TCR
MHC-I
Drug
TCR
CD8
APC
APC
CD4
Tc
CD4 helper
CD4 cytotox
MΦ
Eos
Neu
Drug
MRGPRX2
Mc
Bas
Liposomal drug
C3a
C5a
Drug
COX-1
Mc
Eos
MRGPRX2
Mc
Bas
C3a
C3aR
C5a
C5aR
Mc
Bas
Neu
Mc
COX-1
Eos

Das “p-I” Konzept
(Pharmacological Interaction with Immune Receptors (p-i)Mechanism)

Eine nicht-kovalente Bindung entsteht Zwischen Medikament- und MHC- oder TcR Moleküle.

Superantigen ähnliche Aktivation

Sehr intensive T Zell-Aktivierung führt zu schwere generalisierte Hautlesionen.



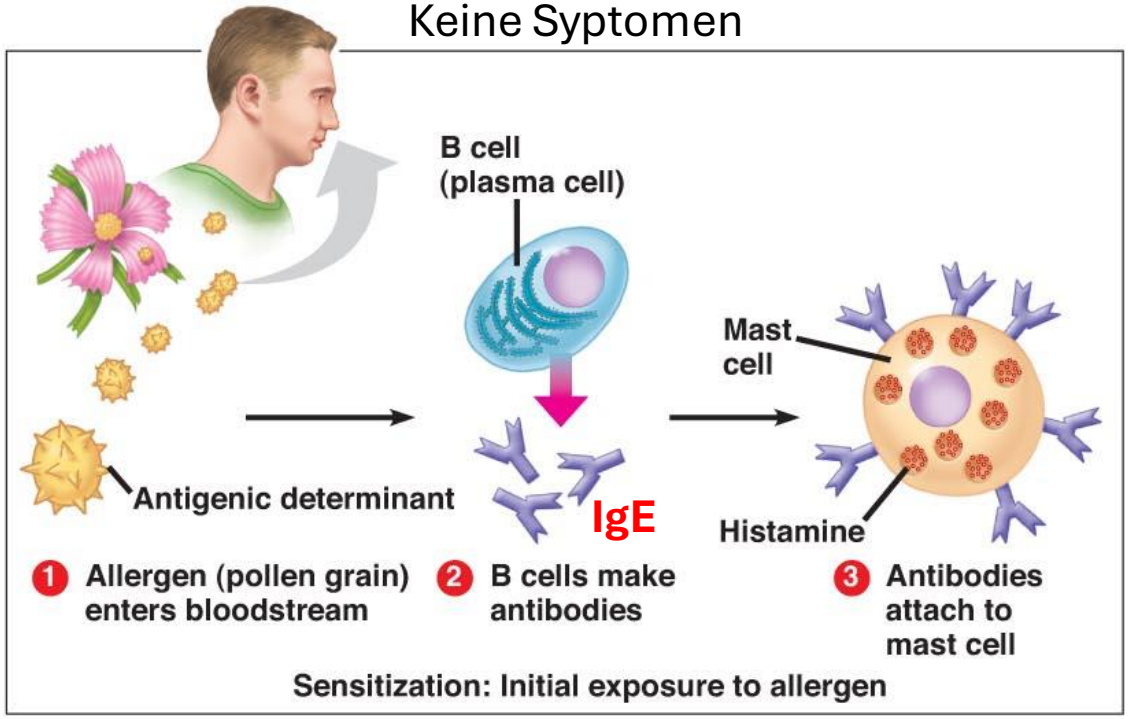
AGEP, acute generalised exanthematous pustulosis; DReSS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; MPDE, maculopapular drug eruptions; SJS, Stevens-Johnson syndrome;

Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp Typ-I

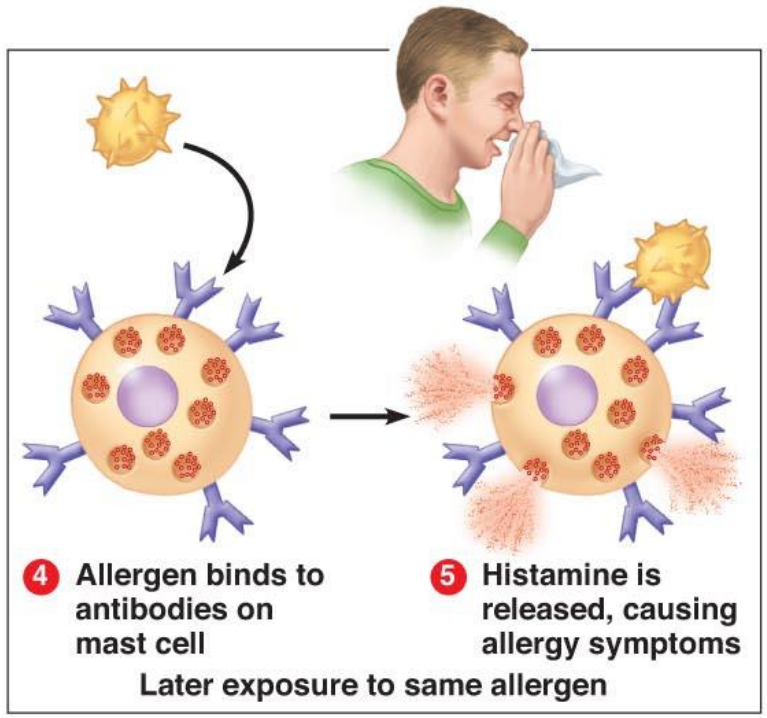
sofortiger Typ;
Allergie, Atopie

Grundmechanismus

Sensibilisierung: erster Kontakt mit Allergen
Keine Syptomen



Effektor Phase: wiederholter Kontakt mit Allergen



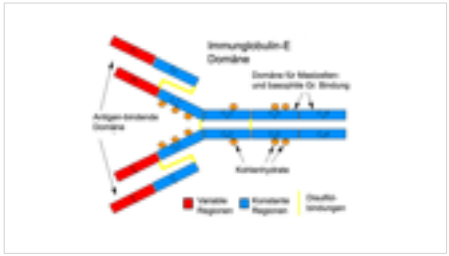
Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

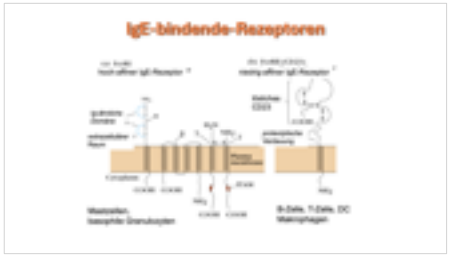
Symptomen:

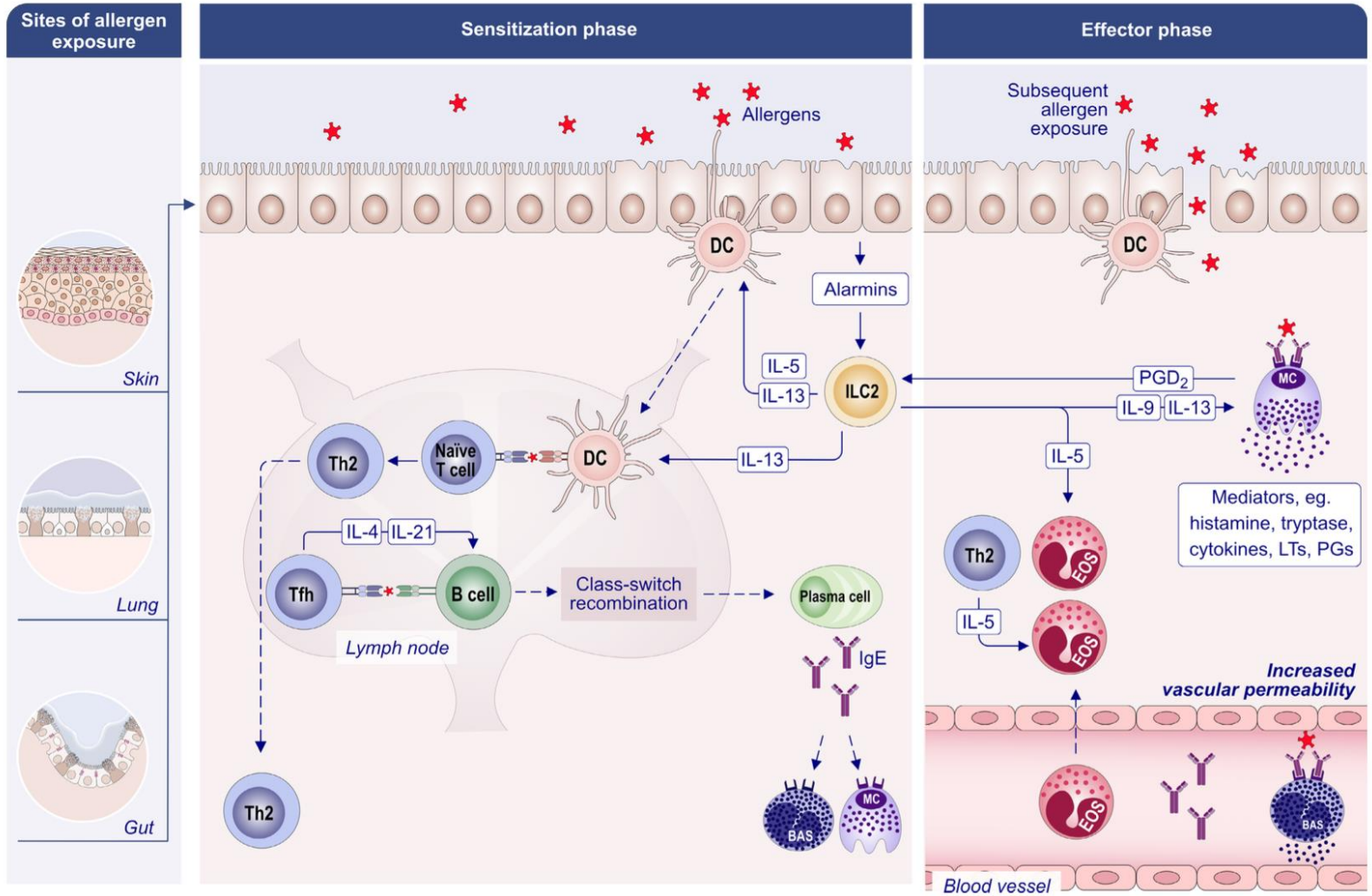
Schnupfen
Niesen
Tränen

Wörterbuch:
”Allergie” – Clemens von Pirquet (1906), griechisch: “allos” – andere, unterschiedlich; “ergon” – Arbeit, Reaktion
“Atopie” - Arthur F. Coca and Robert A. Cooke, griechisch : “topos” – Stelle; “atopos” – außer Stelle, sonderbar




Immunglobulin-E
Domäne
Antigen-bindende Domäne
Variable Regionen
Konstante Regionen


IgE-bindende-Rezeptoren


Sites of allergen exposure
Sensitization phase
Effector phase
Skin
Lung
Gut
Allergens
DC
Alarmins
IL-5
IL-13
ILC2
Th2
Naïve T cell
DC
IL-13
IL-4
IL-21
Tfh
B cell
Class-switch recombination
Plasma cell
IgE
Lymph node
Th2
MC
BAS
Subsequent allergen exposure
DC
PGD2
IL-9
IL-13
MC
IL-5
Mediators, eg. histamine, tryptase, cytokines, LTs, PGs
Th2
EOS
IL-5
EOS
Increased vascular permeability
EOS
BAS
Blood vessel



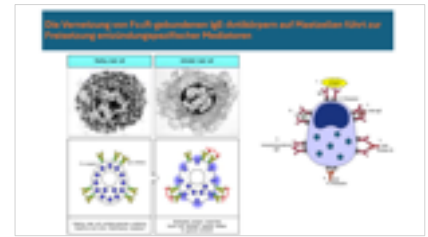




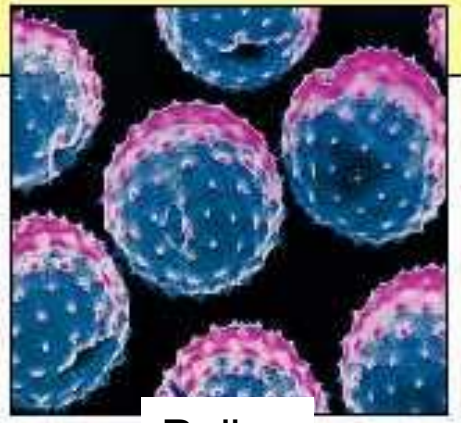


Figure 10.1a

Allergene

Inhalierte Materialien

Pflanzenpollen
Haustierhaare
Schimmelpilzsporen
Fäkalien von kleinen Tierchen
z.B. Hausstaubmilbe



Pollen



Hausstaubmilbe

eingestochene Materialien

Insektengifte
Vakzinen
Medikamente
Therapeutische Proteine



Wespe

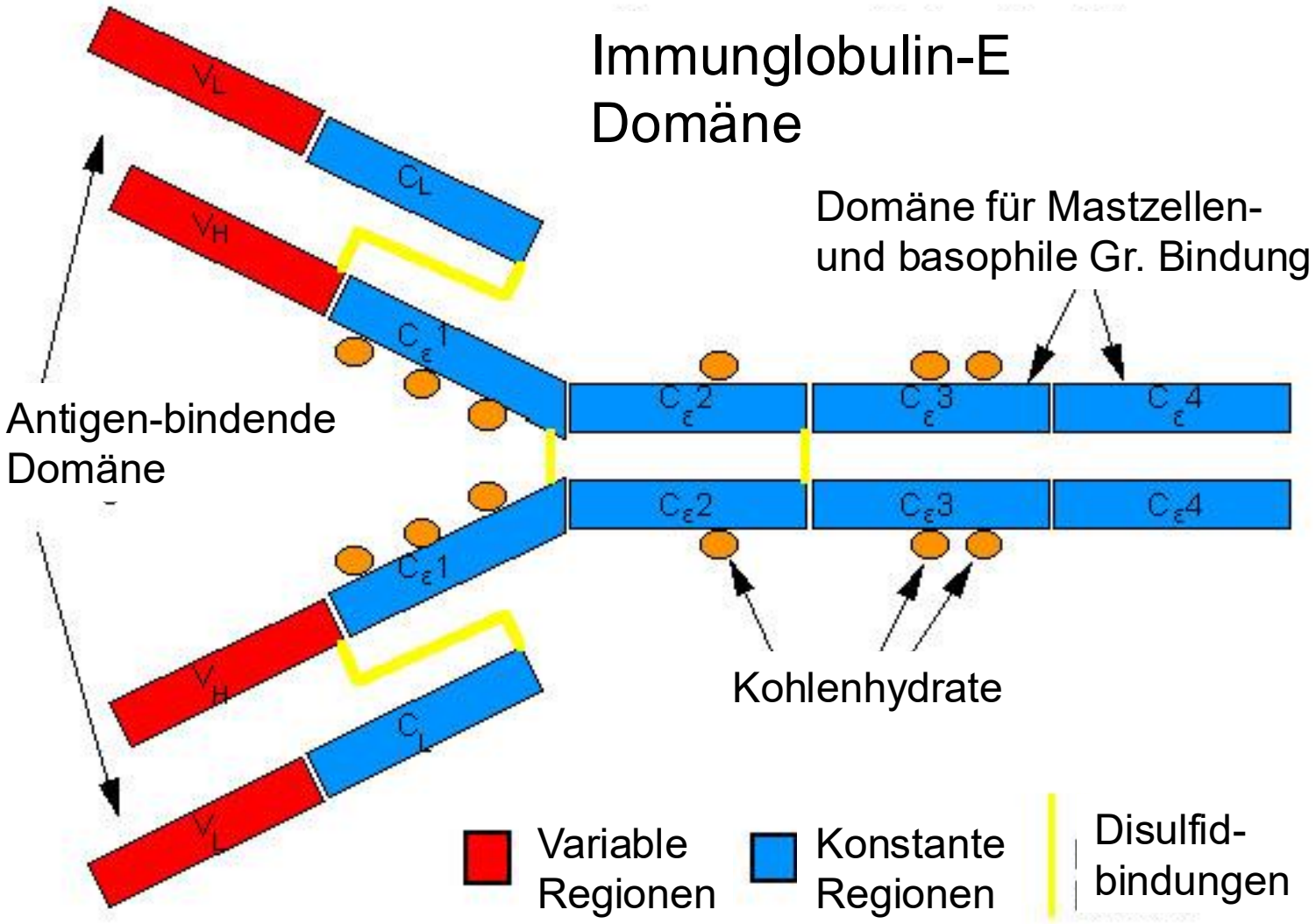


Medikamente

Nahrungsbestandteile

© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

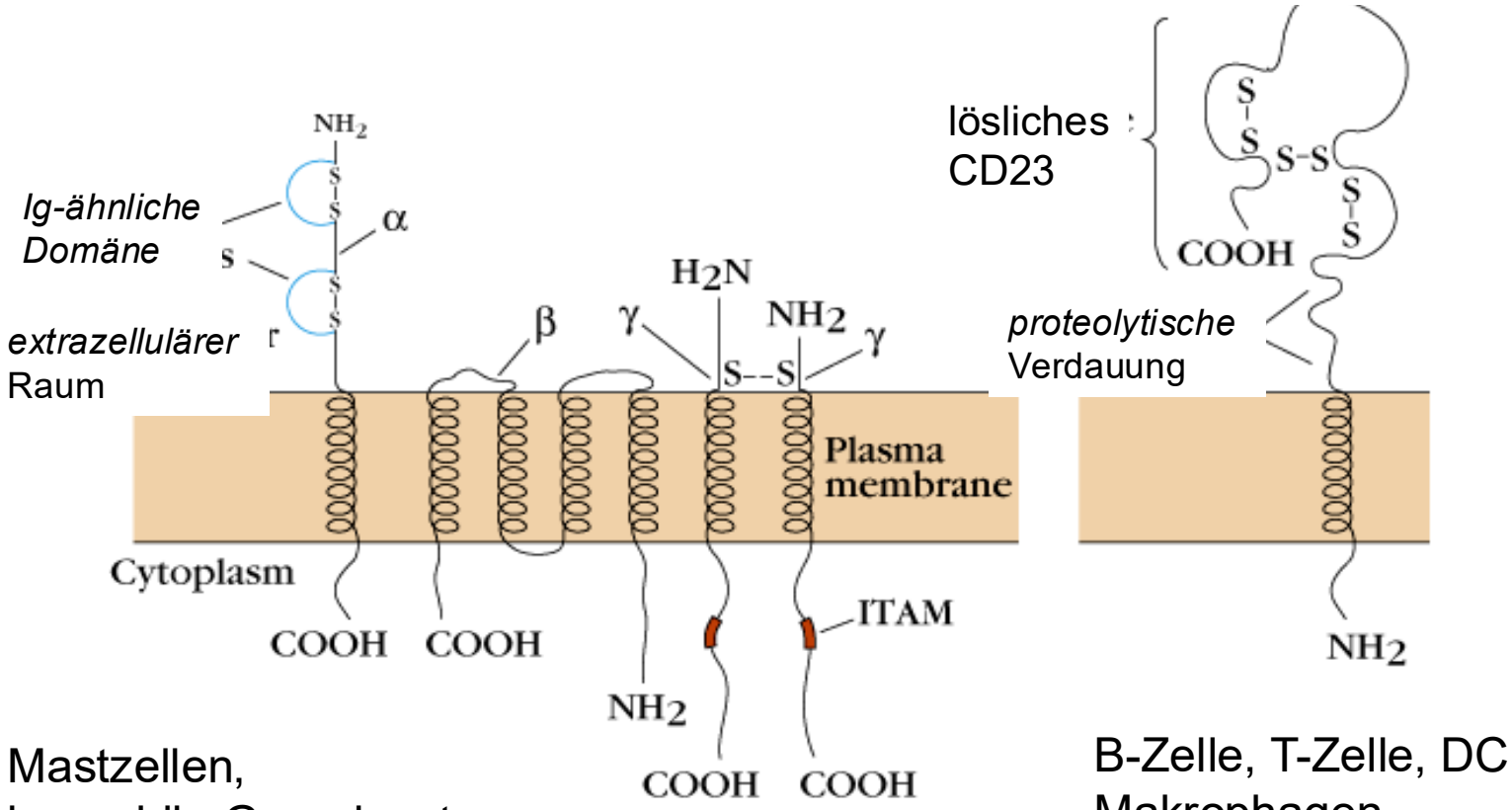
Immunglobulin-E Domäne



IgE-bindende-Rezeptoren

(a) FcεRI:
hoch-affiner IgE-Rezeptor

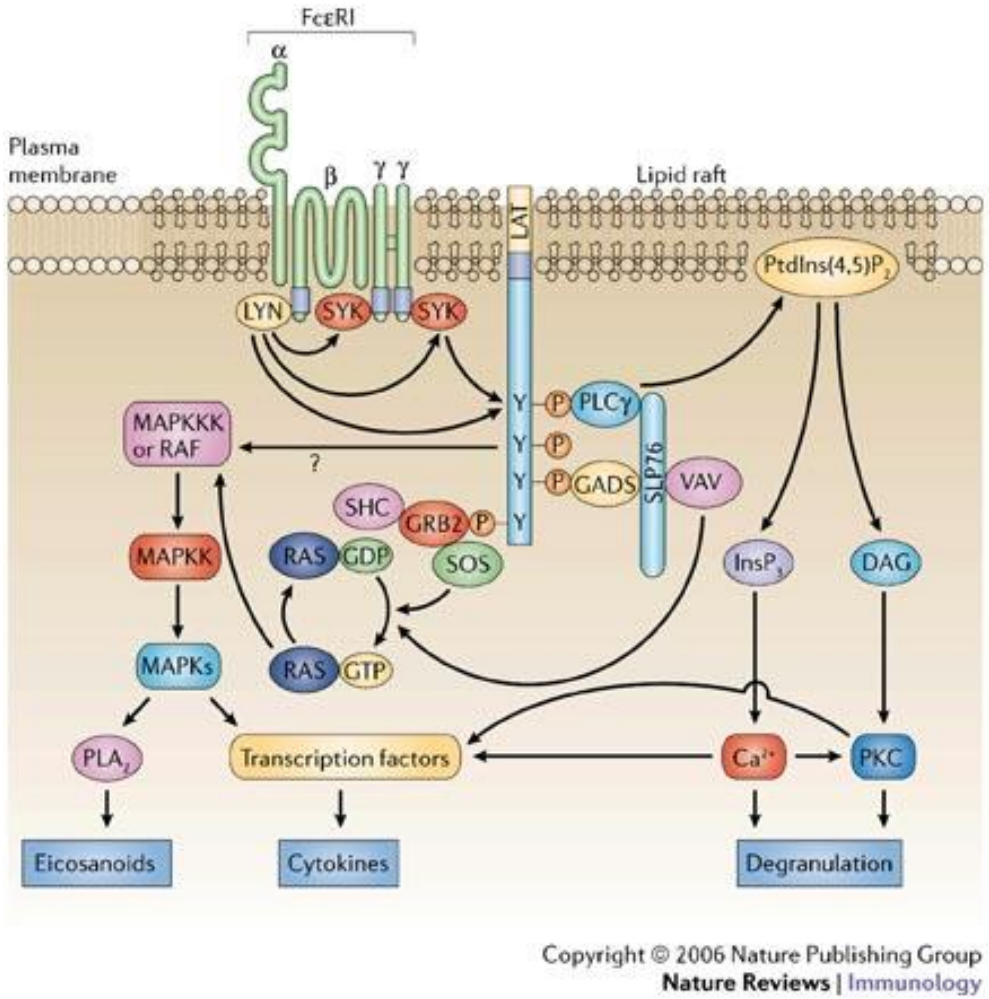
(b) FcεRII (CD23):
niedrig-affiner IgE-Rezeptor



Mastzellen,
basophile Granulozyten

B-Zelle, T-Zelle, DC
Makrophagen

Fcε-Receptor Signalisierung

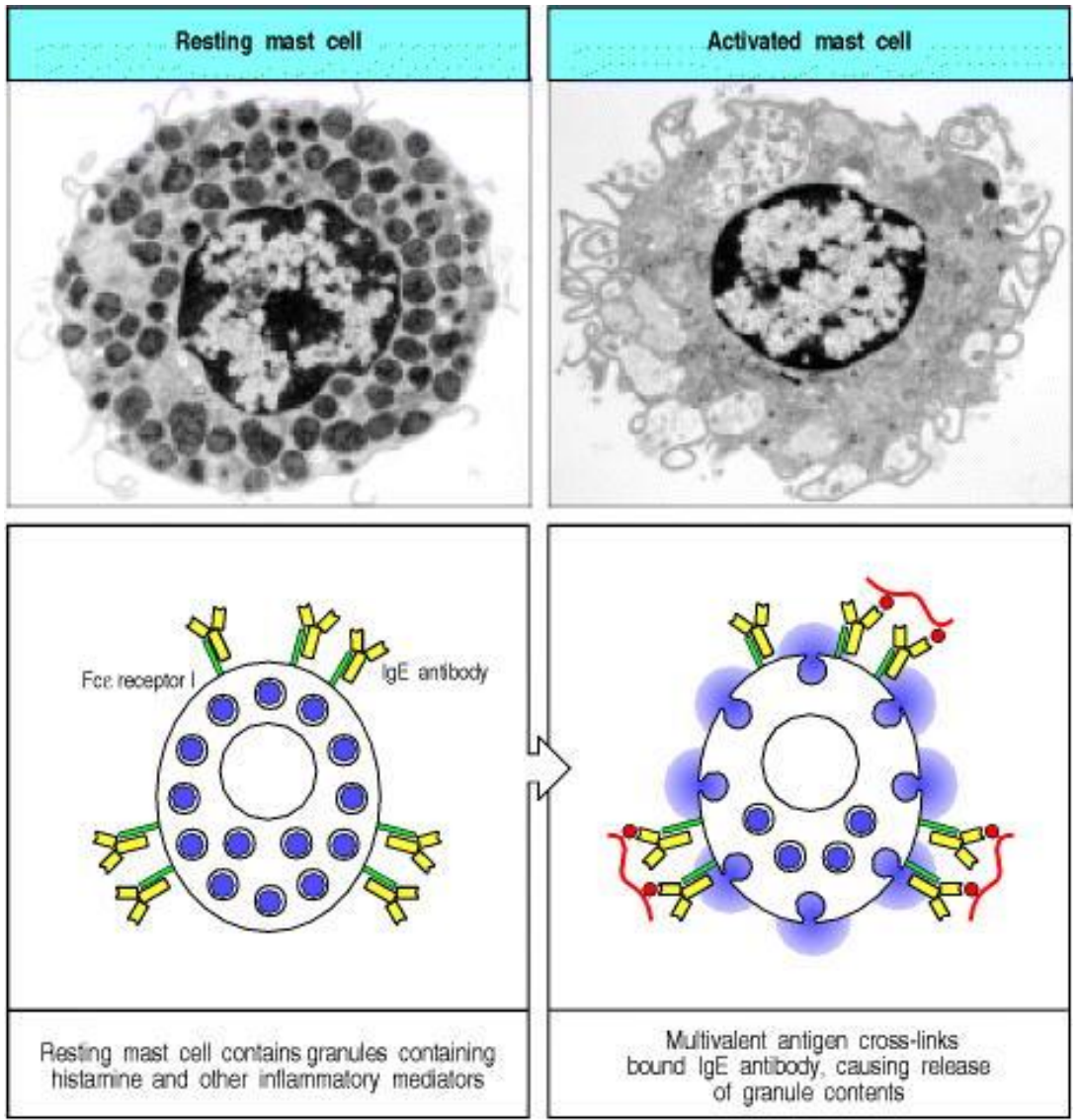


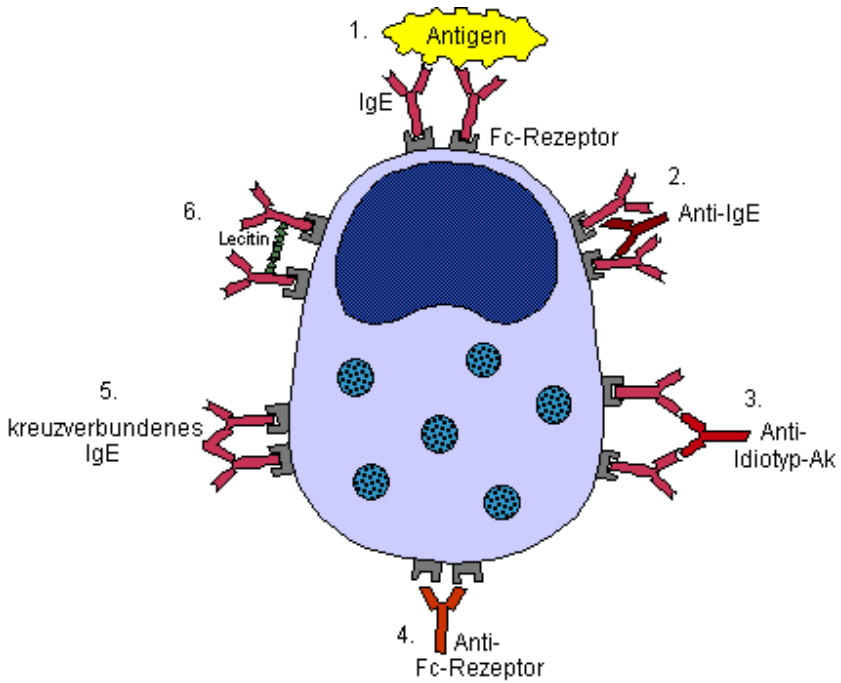
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology

Gilfillan *et al. Nature Reviews Immunology* 6, 218-230 (March 2006) | doi:10.1038/nri1782

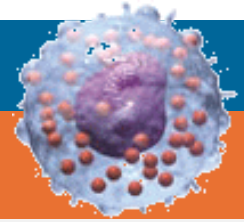
nature REVIEWS IMMUNOLOGY

Die Vernetzung von FcεR-gebundenen IgE-Antikörpern auf Mastzellen führt zur Freisetzung entzündungspezifischer Mediatoren





Mediatoren der sofortigen Hypersensibilität



Präformierte Mediatoren in Granulen	
Histamin, Heparin	Bronchusverengung, Schleimsekretion, Vasodilatation, vaskuläre Permeabilität
Tryptase	Proteolysis
Kininogenase	Kinine und Vasodilatation, vaskuläre Permeabilität, Ödem
ECF-A (tetrapeptides)	Anziehung von Eosinophilen und Neutrophilen
Neuformierte Mediatoren	
Zytokine IL-4, IL-13, IL-3, IL-5, GM-CSF	verstärken die Reaktion der Th2-Zellen fördern die Bildung und Aktivierung von Eosinophilen
Leukotriene B_4	Basophilanziehung
Leukotriene C_4, D_4	gleich wie Histamine aber 1000x effektiver
Prostaglandin D_2	Ödem und Schmerz
PAF	Blutplättchenaggregation und Heparinausscheidung: Mikrothromben

Die Bindung von Antigen an IgE führt zur Verstärkerung der IgE-Produktion

Von Plasmazellen sezerniertes IgE bindet an den hochaffinen Fc-Rezeptor, FcεRI, auf den Mastzellen

Aktivierte Mastzellen stellen Kontakt zu B-Zellen her und sezernieren Signalmoleküle, wodurch in den B-Zellen die IgE-Produktion angeregt wird

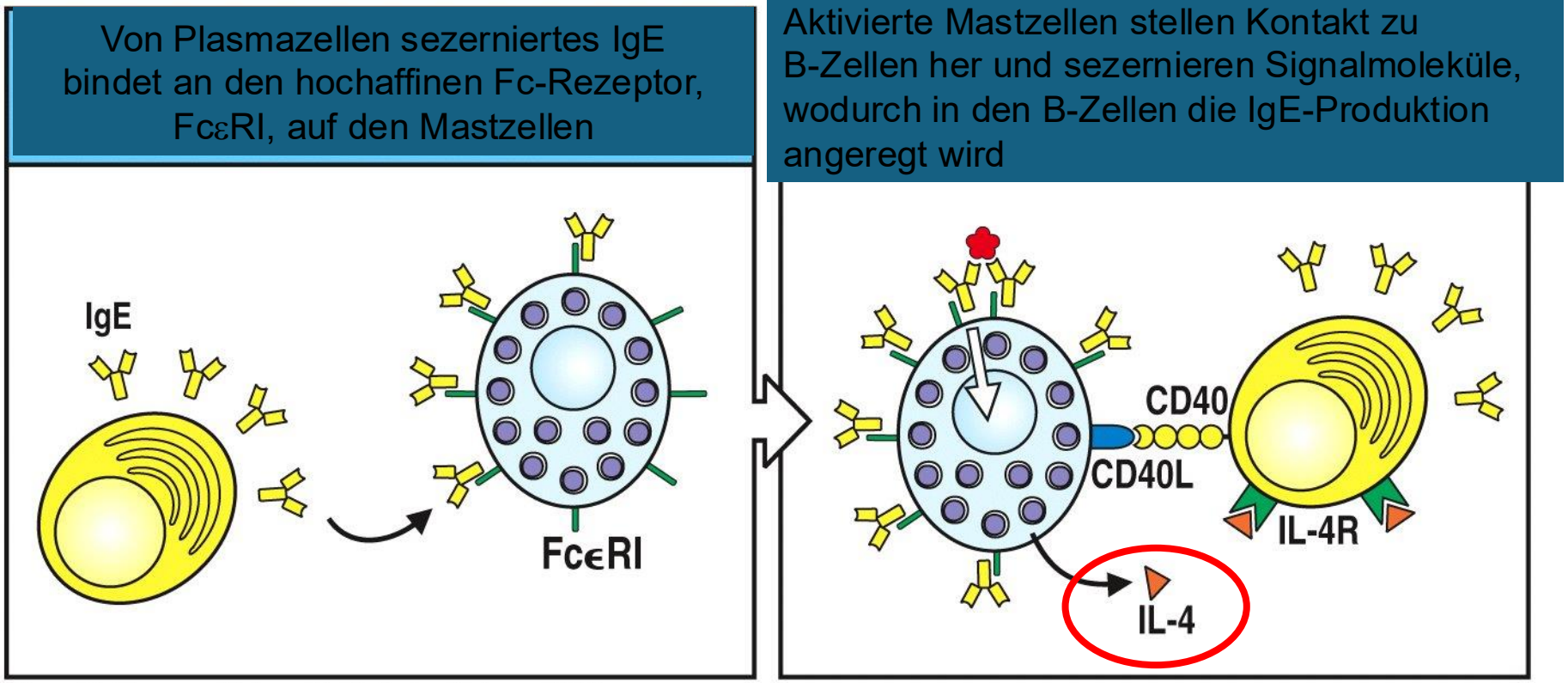


Figure 12-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Spätphase der Typ-I Überemphfindlichkeitsreaktion:
Zytokine wirken: neutrophile und eosinophile Granulozyten werden rekruitiert sowie B-Zellen stimuliert
IL-3, IL-5, GM-CSF→ lokale eosinophile Proliferation →**Entzündung**

Erkrankungen vom Typ-I

- Systemische Anaphylaxie - anaphylaktischer Schock
- Allergische Rhinitis (=Heuschnupfen)
- Allergische Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Allergisches Asthma
- Urtikaria (Juckreiz, Rötung und Schwellung der Haut
- Ekzem (atopische Dermatitis)



Allergie - Umwelteinflüsse

Atopische Allergie und Asthma treten in den wirtschaflich führenden Regionen der Welt immer öfter auf.

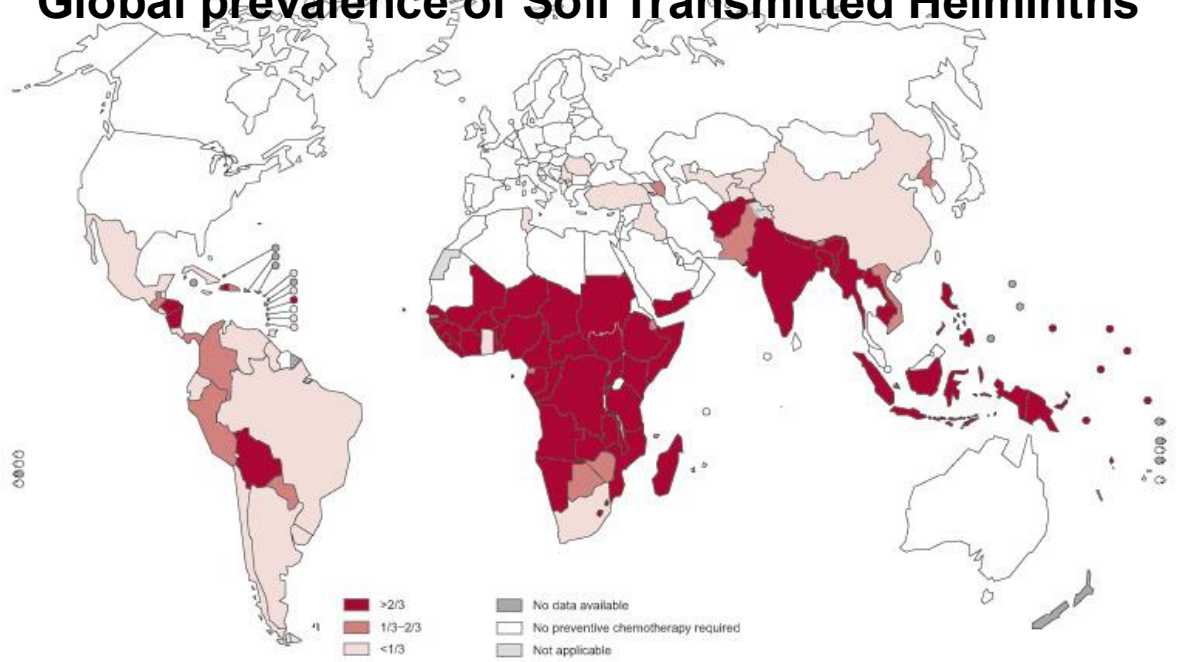
- **veränderter Kontakt mit Infektionskrankheiten in der frühen Kindheit („Hygiene-Theorie”)**
- **Umweltverschmutzung (verschmutzte Luft in Industriegebieten, Verkehrsverschmutzung)**
- **Veränderte Allergenkonzentrationen**
- **Veränderungen bei der Ernährung (Chemikalien)**

Global prevalence of Allergic Rhinitis

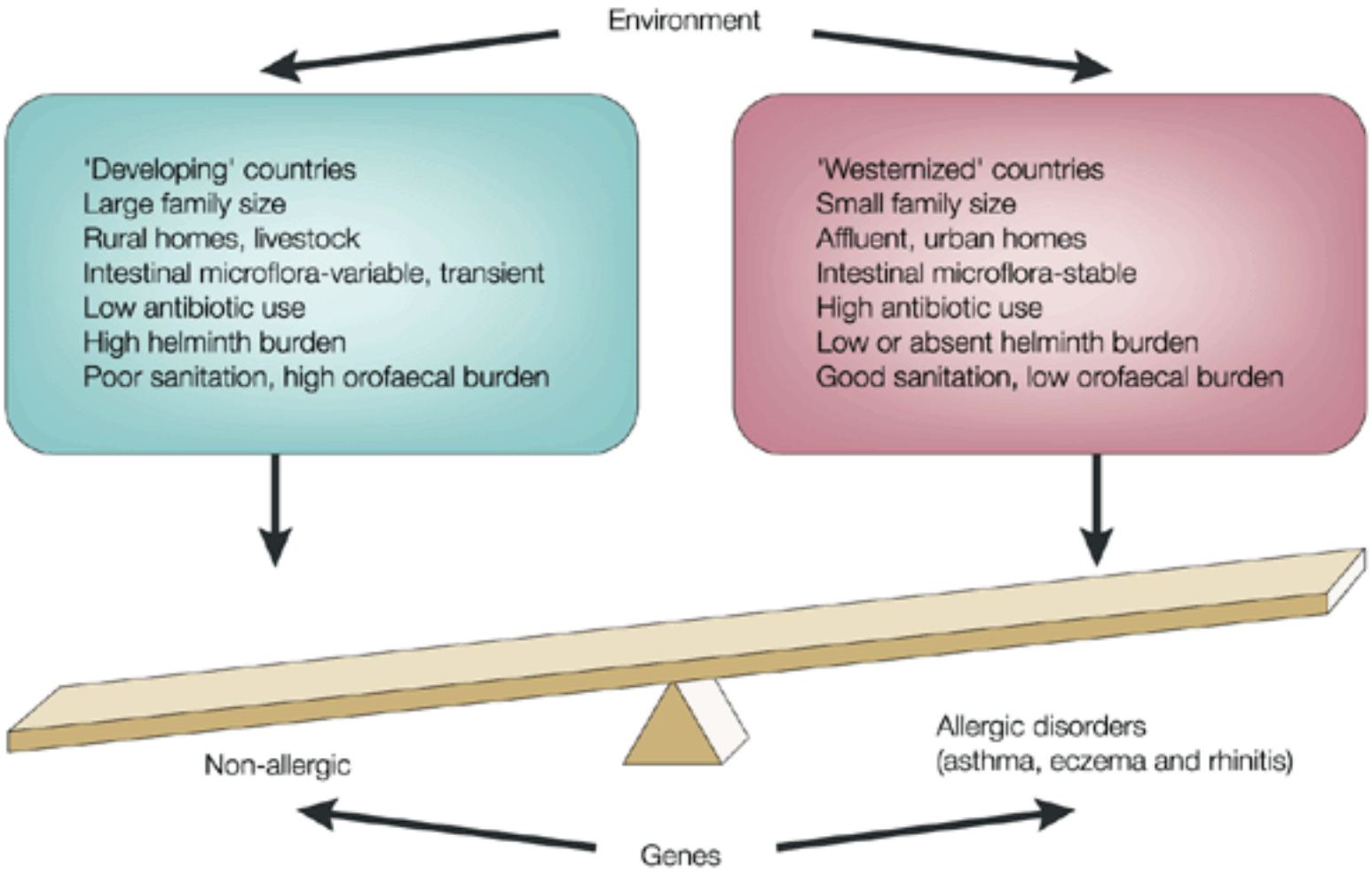


Hygiene-theory

Global prevalence of Soil Transmitted Helminths



Hygenie-Theorie



Nature Reviews | Immunology

In: Marsha Wills-Karp, Joanna Santeliz & Christopher L. Karp: The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis. *Nature Reviews Immunology* 1, 69-75 (October 2001)doi:10.1038/35095579

Hygenie-Theorie

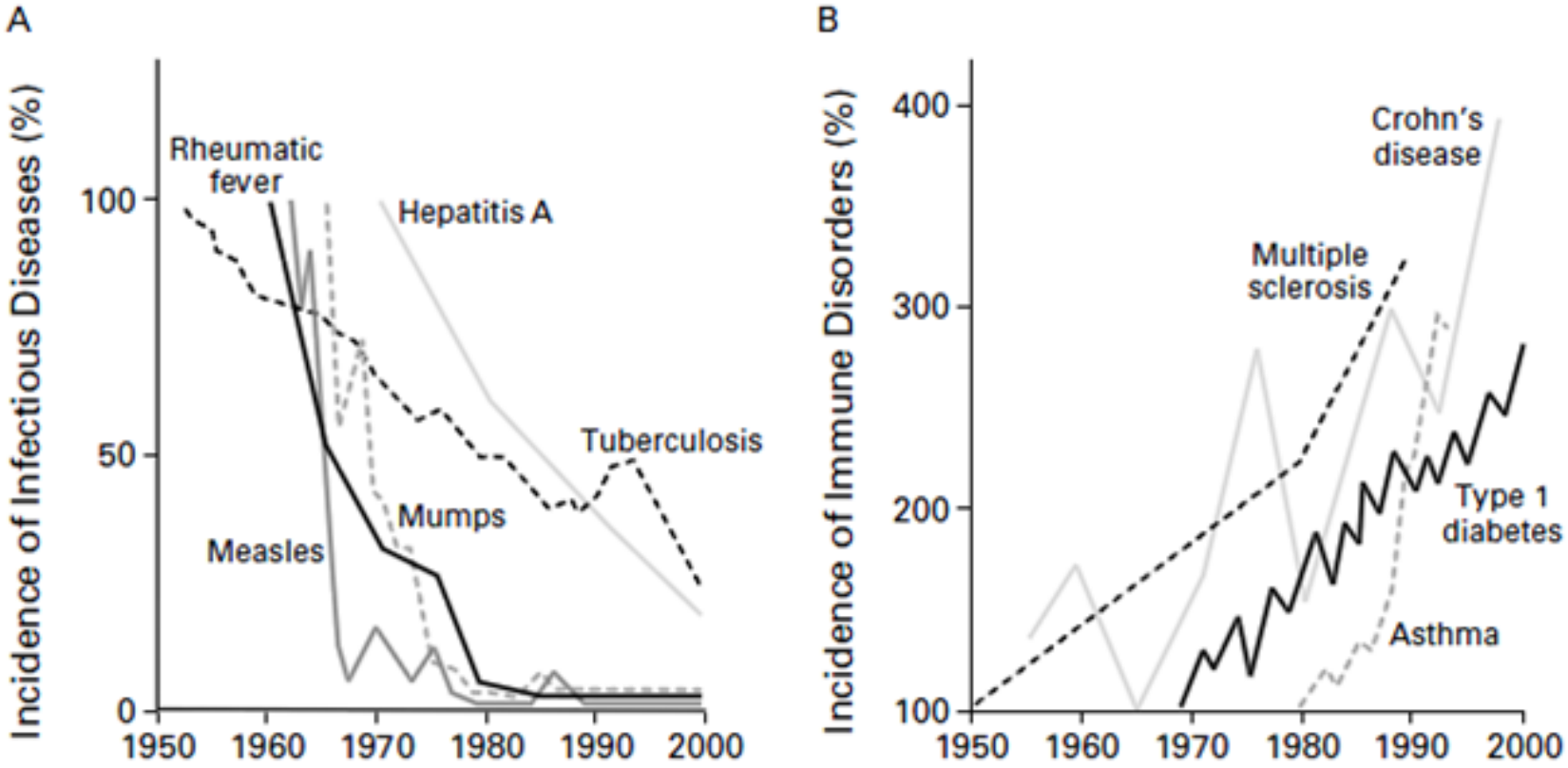
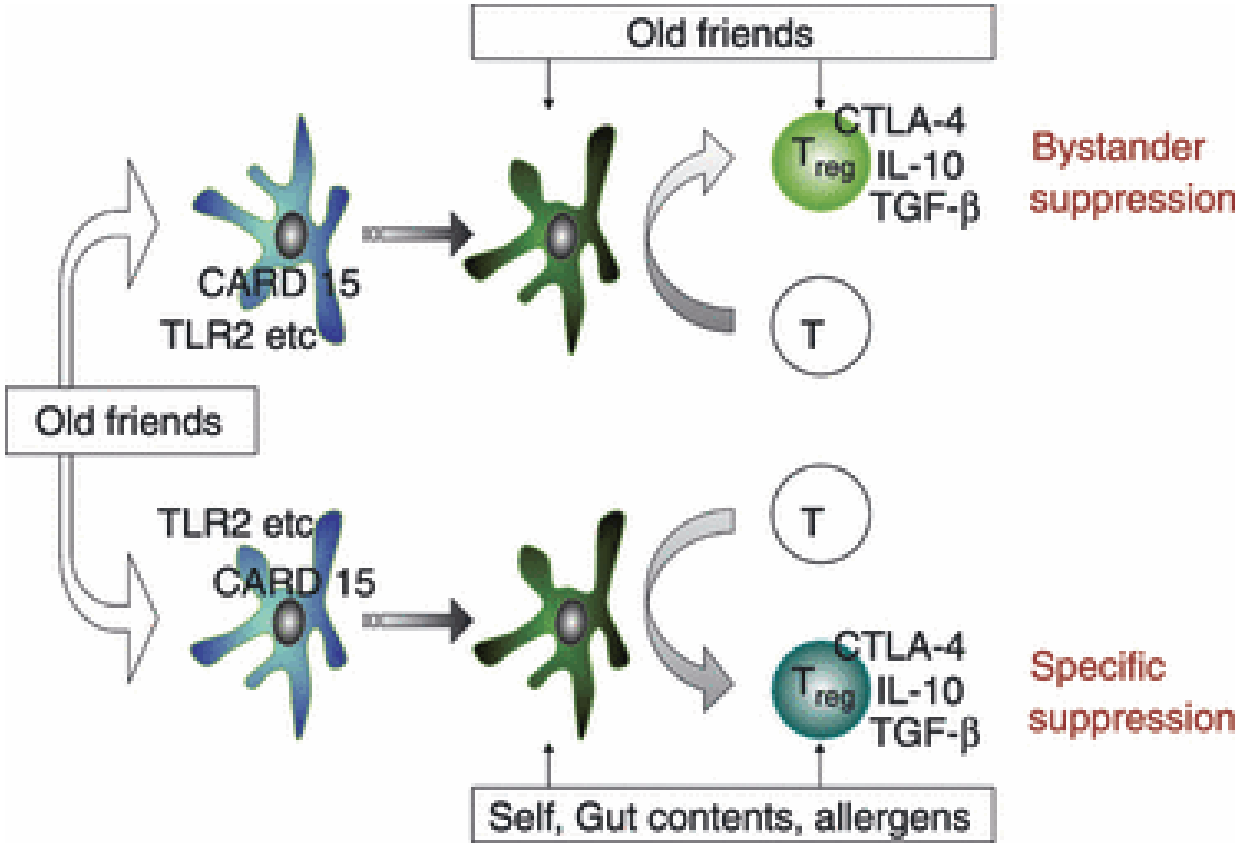


Figure 1. Inverse Relation between the Incidence of Prototypical Infectious Diseases (Panel A) and the Incidence of Immune Disorders (Panel B) from 1950 to 2000.

Old Friends hypothesis

“Alte Freunde” (“Old Friends”)=Mikroorganismen z.B. Bakterien und andere Umgebung Saprophyten, die sind die Teile der menschlichen Evolutiongeschichte.



In: Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: The broader implications of the hygiene hypothesis. Immunology, Volume 126, Issue 1, pages 3-11, 8 DEC 2008 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.03007.x
http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2567.2008.03007.x/full#f2





Atopie 1.

- **Höhere Anfälligkeit für allergische Erkrankungen (z.B. Heuschupfen, Asthma)**
- **Starke IgE-Antworten auf Umweltantigene**
- **Höherer Gesamtspiegel an IgE und höhere Konzentration von eosinophilen Zellen im Blut als bei anderen Personen**

Atopie 2 - Genetischer Hintergrund

- **Chromosom 11q** - Gen von der β-Untereinheit des hochaffinen FcεR - Polymorphismus
- **Chromosom 5q** - Gene von IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 und GM-CSF ⟶ IgE Isotypenwechsel, Überleben von eosinophilen Granulozyten, Vermehrung von Mastzellen
- Veränderter **IL-4 Promoter** – stärkere Aktivität

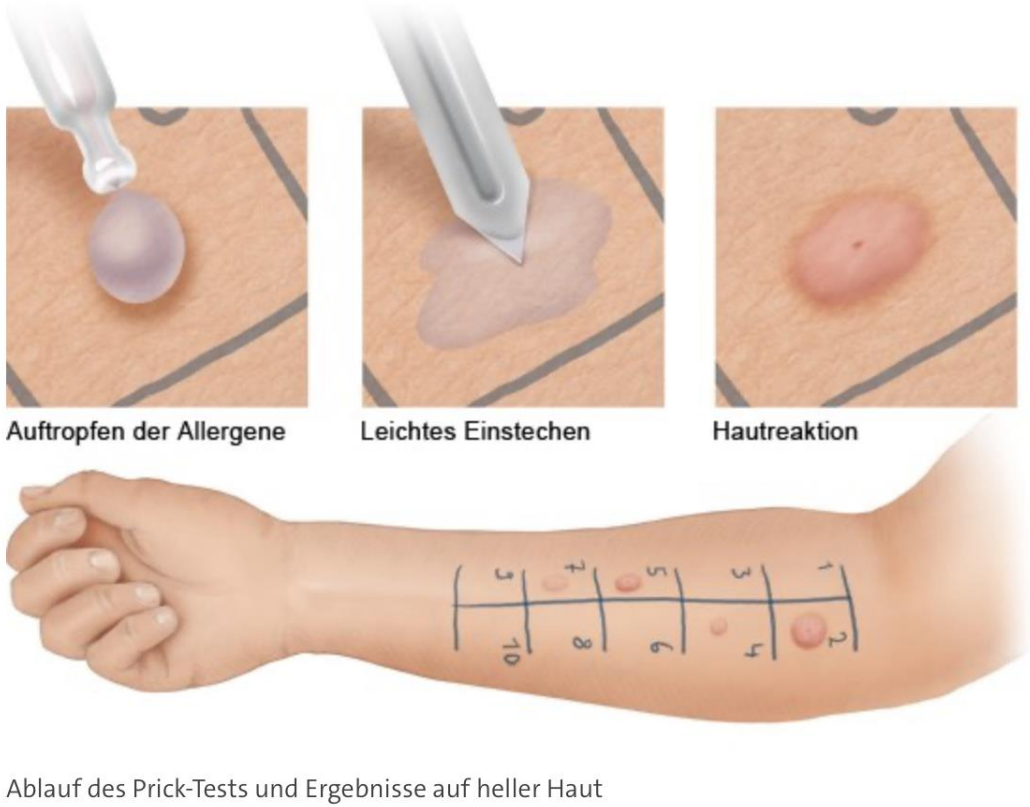
  ⟶ erhöhte IgE-Konzentration
- Funktionsgewinnmutation der α-Untereinheit des **IL-4-Rezeptors** – verstärkte Signalübertragung

Therapeutische Möglichkeiten

- **Allergenfreie Umgebung**
- **Antihistamine**
- **Desensibilisierung**
- **Membranstabilisierende Medikamente**
- **Unspezifische Immunsuppression**
- **CD23 (hemmender IgE-Rezeptor) - Aktivierung**

Diagnostik

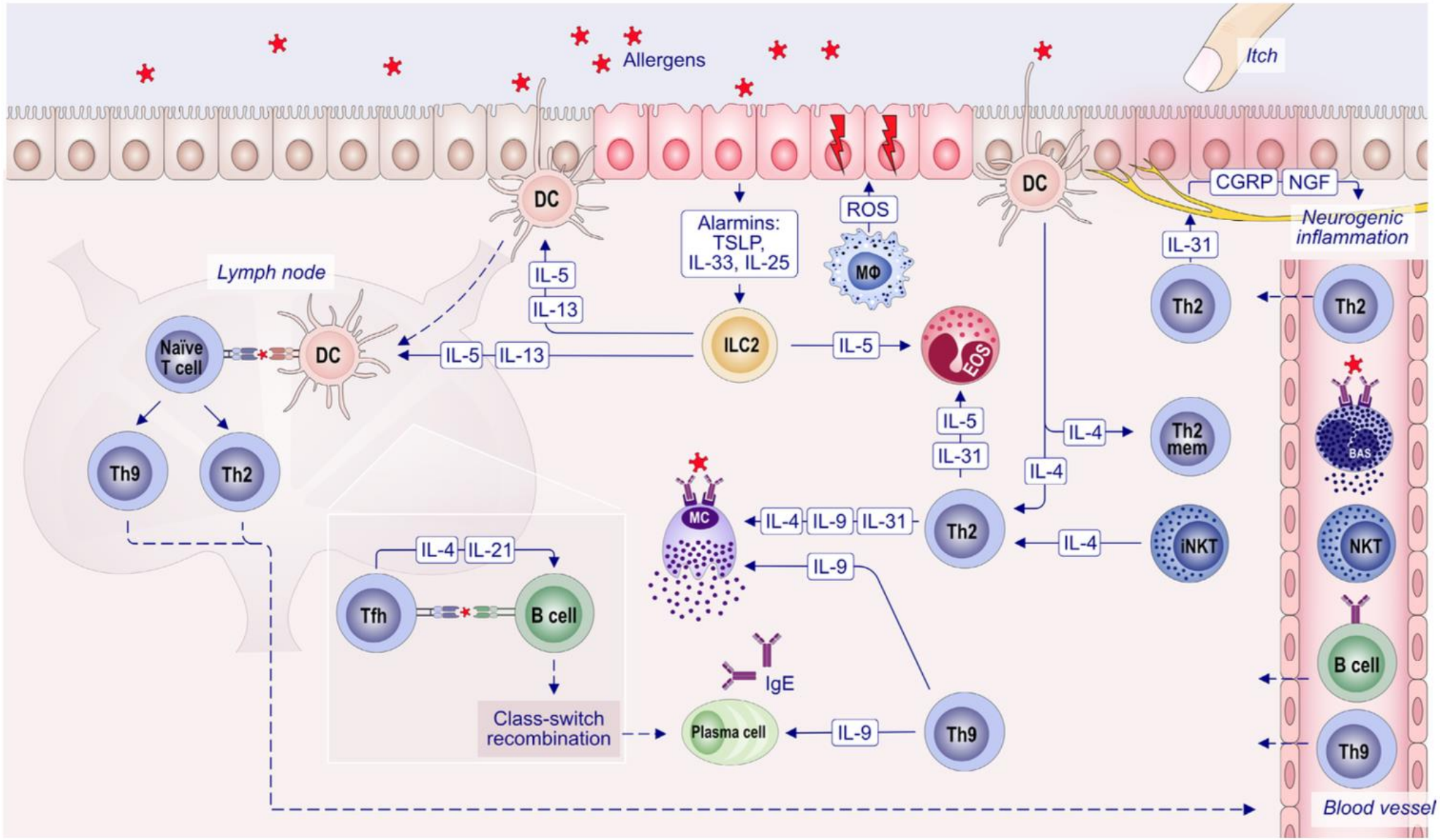
1. **Intradermaler Hauttest mit vielfältigen positiven Allergenantworten (Prick test)**



Ablauf des Prick-Tests und Ergebnisse auf heller Haut

2. **Laboratorischer-ELISA-Test für Allergen-spezifische IgE-Messung**

Typ IVb Reaktion



Überempfindlichkeitsreaktion Typ II

Antikörpervermittelte zytotoxische Form

Hypersensibilität Typ II – Zytotoxische Reaktionen

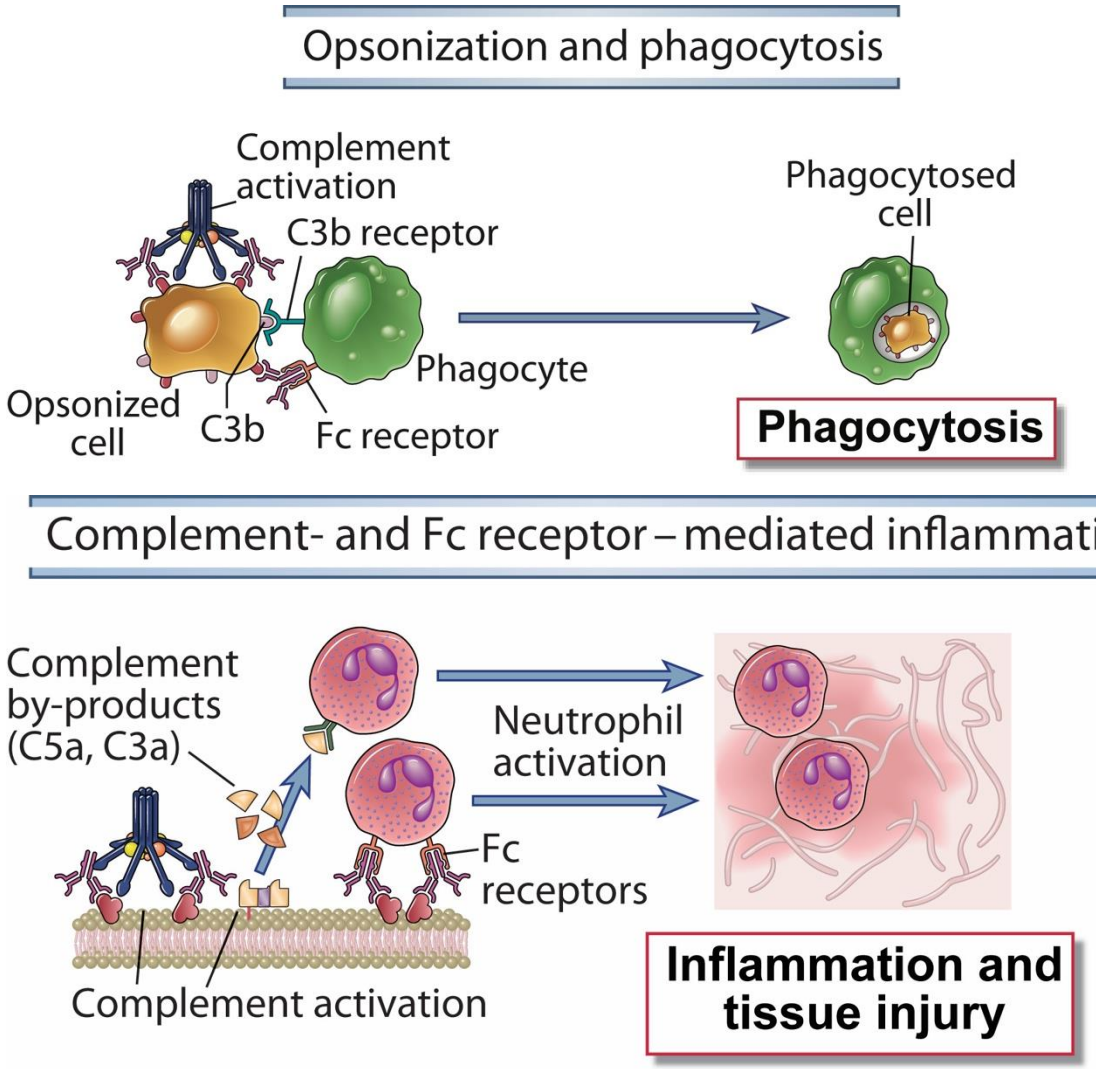
- IgG und IgM gegen zellständige Antigene→ Opsonisierung →
- C-und Fc-Rezeptor-vermittelte Phagozytose von Zellen
- → Komplementvermittelte Lyse
- → ADCC: Aktivierung von NK-Zellen, Neutrophilen, Blutplättchen, Eosinophilen, Makrophagen
- <u>Beispiele:</u>
  - •Rh-Antigen
  - •Transfusionsreaktionen
  - •Autoimmune hämolitische Anämie
  - •Hyperakute Transplantatabstoßungen
  - •Autoimmune Reaktionen gegen Gewebeantigene

Die Reaktion erfolgt in einigen Minuten bis einigen Stunden

Erkrankungen vom Typ-II

- Die Antigene sind normalerweise Endogene, manchmal exogene Chemikalien (Haptene), die sich an die Zelloberfläche binden können.
- Medikamentinduzierte hämolitische Anämie, - Granulozytopenie, - Thrombozytopenie
- Antikörper gegen Rezeptoren: Myasthenia gravis, autoimmune Hyperthyroidose
- Diagnose: Nachweis der zirkulierenden Antikörper und Immunfluoreszenz von der Biopsie aus der Lesion
- Therapie: entzündungshemmende und immunsuppressive Mittel

Typ II.a Überempfindlichkeit

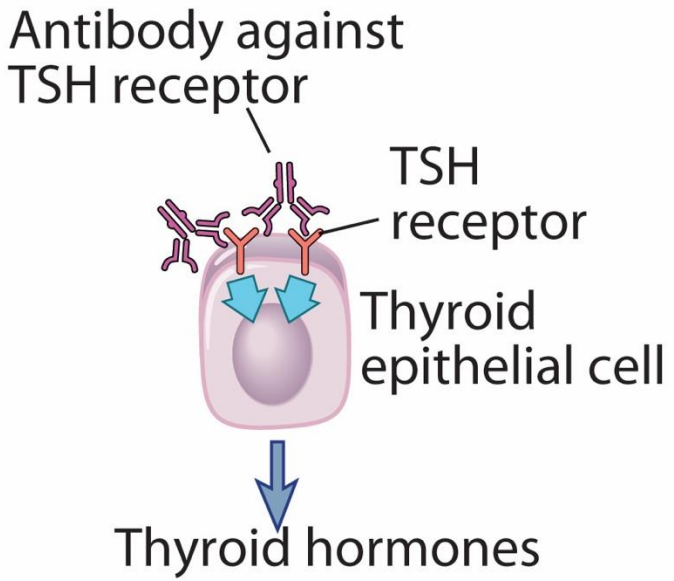


ADCC und Komplement-vermittelte Lyse

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

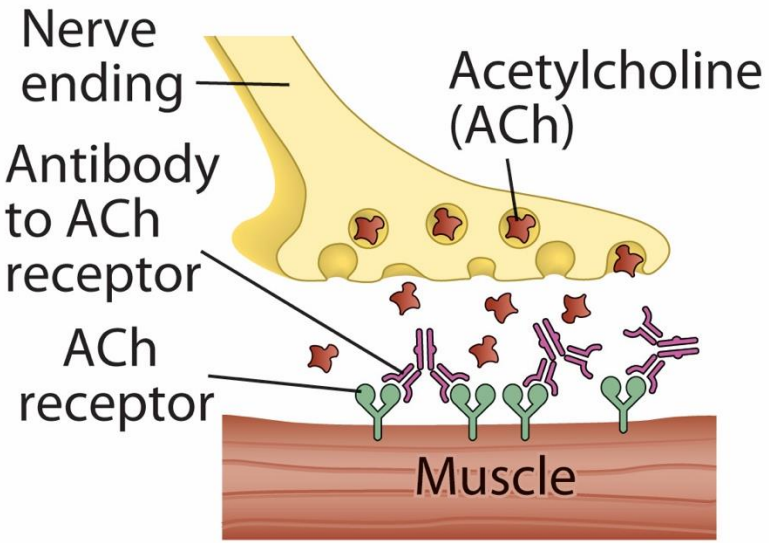
Typ II.b Überempfindlichkeit

Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury



Antibody stimulates receptor without ligand

Graves (Basedow) disease



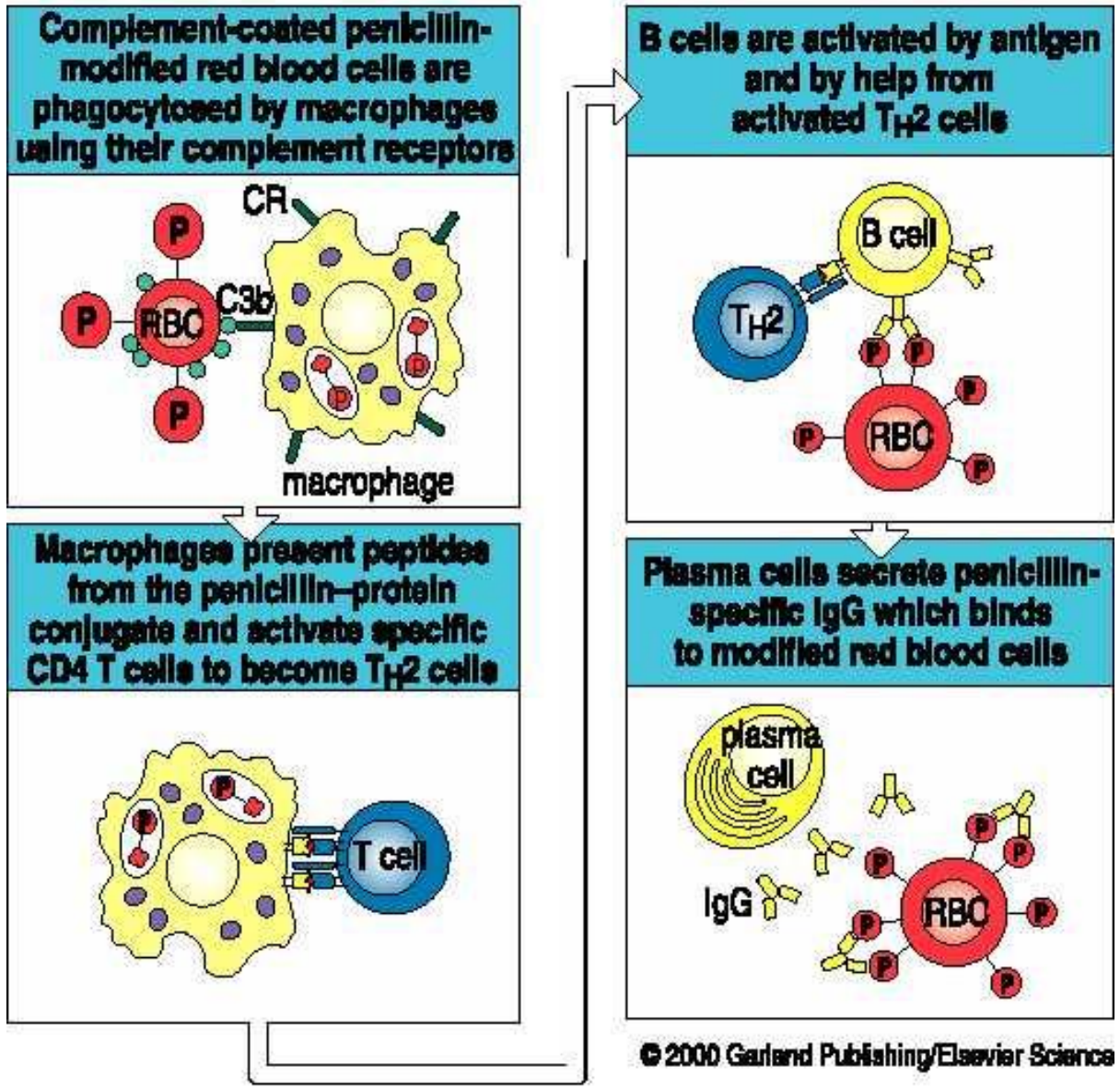
Antibody inhibits binding of ligand to receptor

Myasthenia gravis

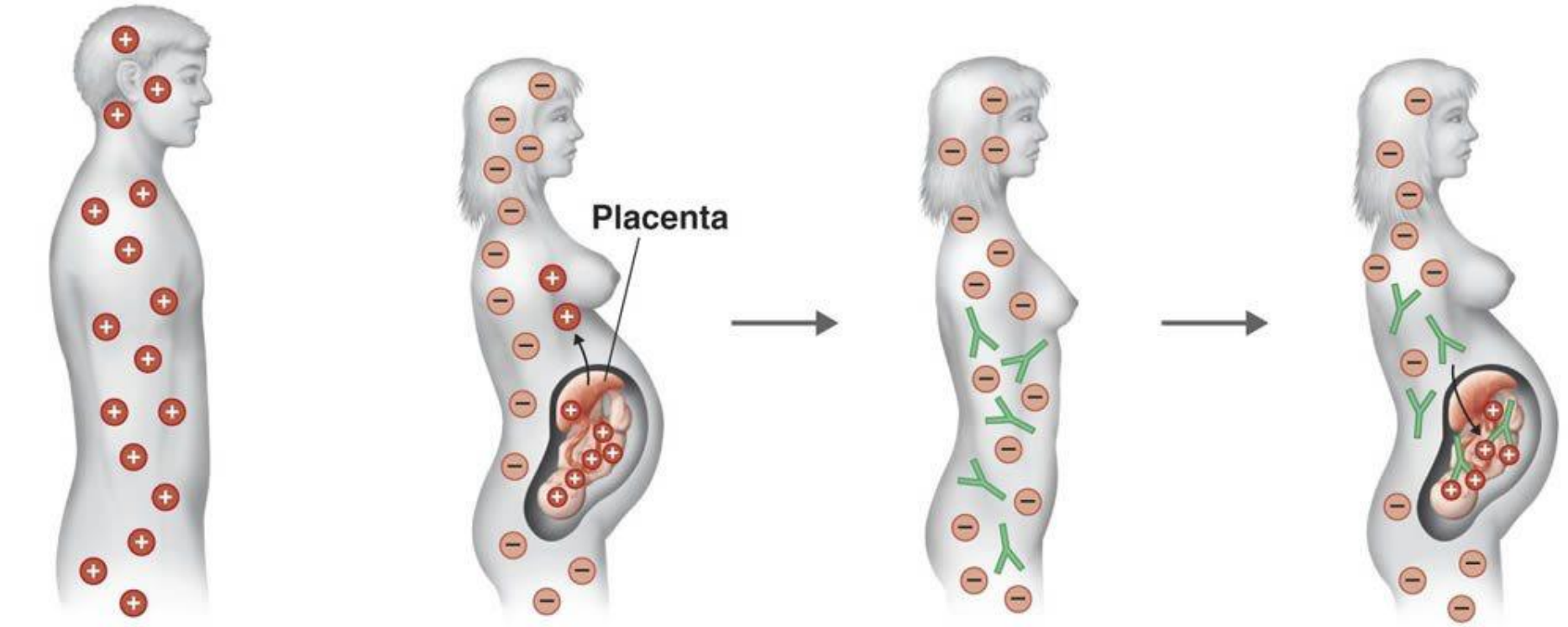
Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Hypersensibilität Typ II

Figure 10.26



Rh Inkompatibilität



1. Rh^+ father.
2. Rh^- mother carrying her first Rh^+ fetus. Rh antigens from the developing fetus can enter the mother's blood during delivery.
3. In response to the fetal Rh antigens, the mother will produce anti-Rh antibodies.
4. If the woman becomes pregnant with another Rh^+ fetus, her anti-Rh antibodies will cross the placenta and damage fetal red blood cells.

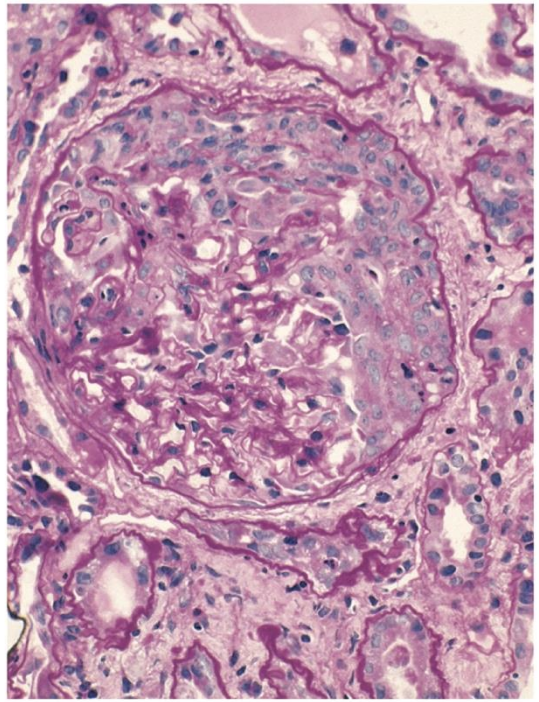
Copyright © 2010 Pearson Education, Inc.

Prophylaxe: anti-RhD Antikörperprophylaxe nach Entbindung

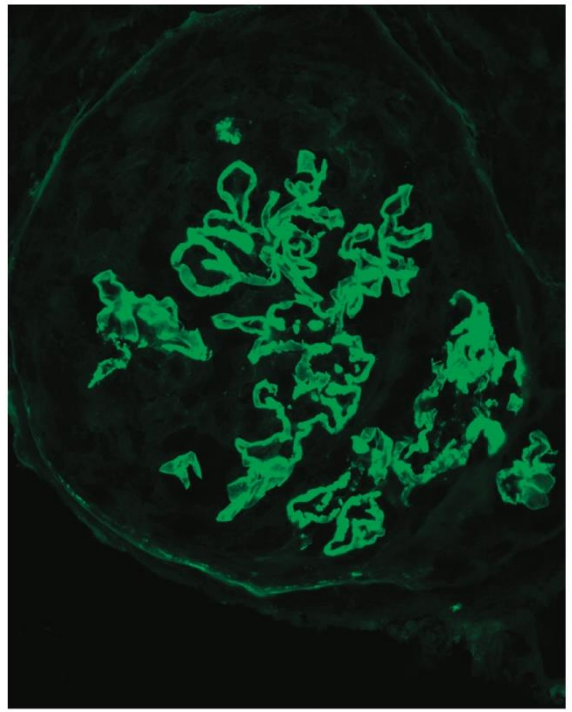
Antikörper-vermittelte Glomerulonephritis (1)

Goodpasture-syndrom

Anti-Basalmembran Antikörper vermittelte Glomerulonephritis



Light microscopy

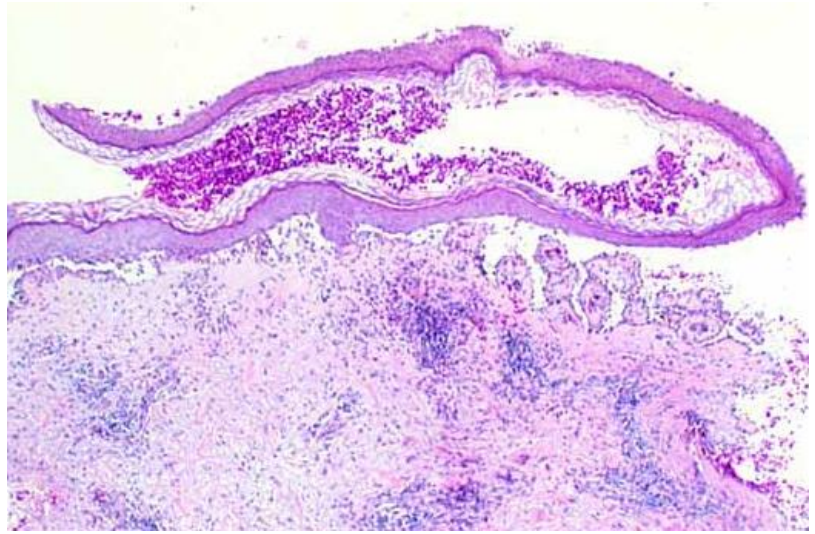


Immunofluorescence

Die pathologische Lesion enthältet Antikörper, Komplement und Neutrophile.

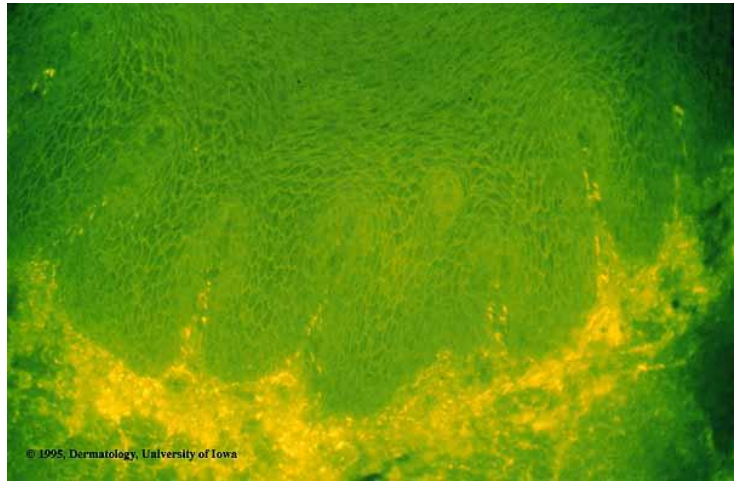
Färbung ist glatt und linear.

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

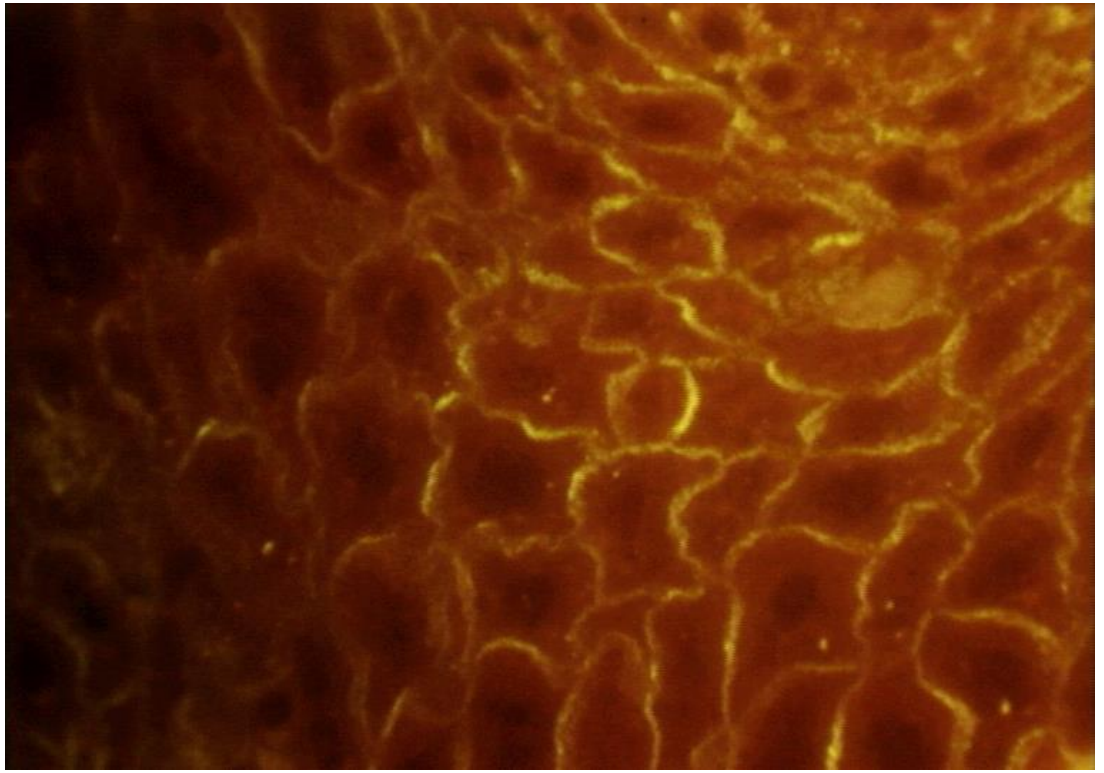


Pemphigus vulgaris

<u>Zielantigene:</u> Hautinterzelluläre Proteine: Cadherine, Desmosome
<u>Symptome:</u> Blasen in der Haut



Die basale Keratinozytenschicht und die Basalmembran werden durch Antikörper verankert



Überempfindlichkeitsreaktion Typ III

Immunkomplexkrankheit

Hypersensibilität Typ III

- **Immunkomplexkrankheit**
- **Die Antigene sind exogene (chronische bakterielle, virale oder Parasiteninfektionen) oder endogene Gewebemoleküle (Autoimmunkrankheiten)**
- **Die Antigene sind löslich. Die pathologische Veränderung enthält Antikörper, Komplementfaktoren.**
- **Gewebeschädigung wird von Neutrophilen (Entzündung) und Blutplättchen (Thrombose) verursacht.**

Typen der Antikörper-vermittelte Krankheiten (2)

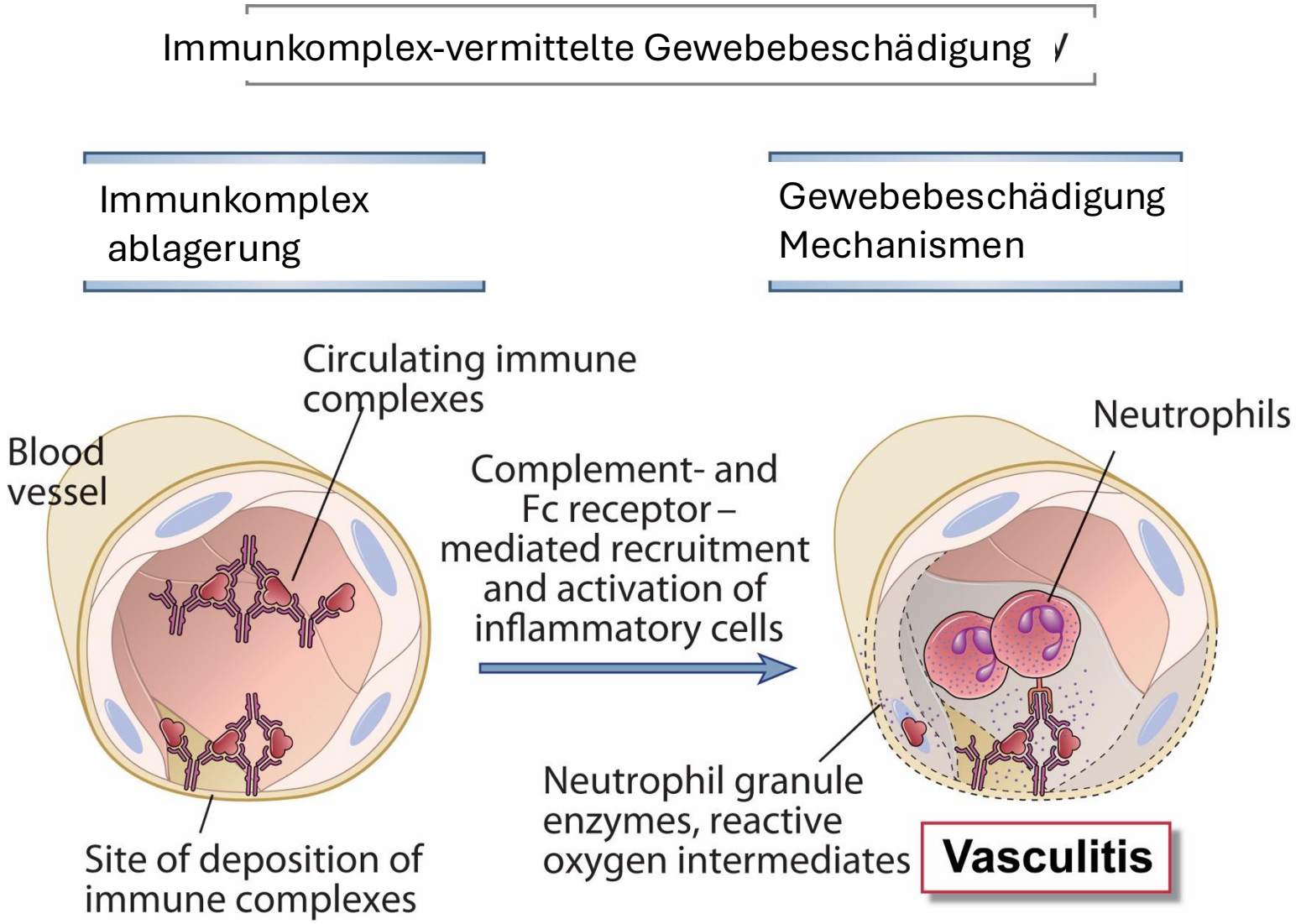


Fig. 18-1B

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Krankheiten

- **Lösliche Immunkomplexe können sie auslösen. Der Ausgang der Krankheit hängt von der Größe der Immunkomplexe ab**

- **können allgemein (z.B. Serumkrankheit) erscheinen oder in einzelnen Organen:**

  Haut (SLE, Arthus-Reaktion)

  Lungen (Aspergillosis, Farmerslunge)

  Blutgefäße (Polyarteritis)

  Gelenke (RA)

  Nieren (lupus Nephritis)

- **3-10 Stunden sind für ihre Herausbildung nötig**

Zur Diagnose müssen die Immunkomplexe von Gewebebiopsie durch Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

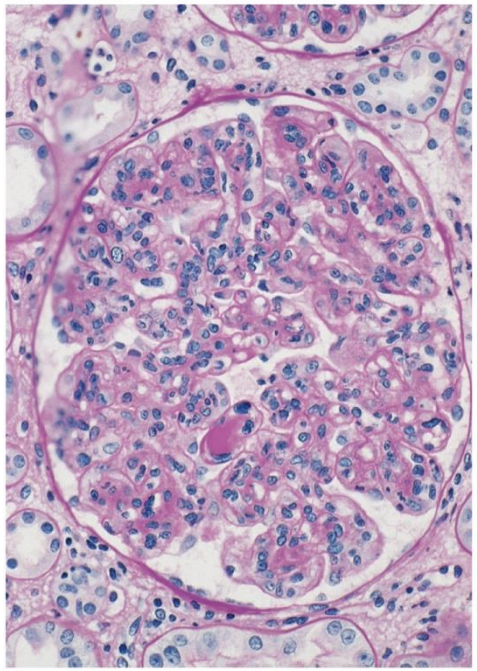
Dafür ist granulare Färbung charakteristisch.

Im Serum sind Immunkomplexe und niedrige Komplementkonzentration nachweisbar

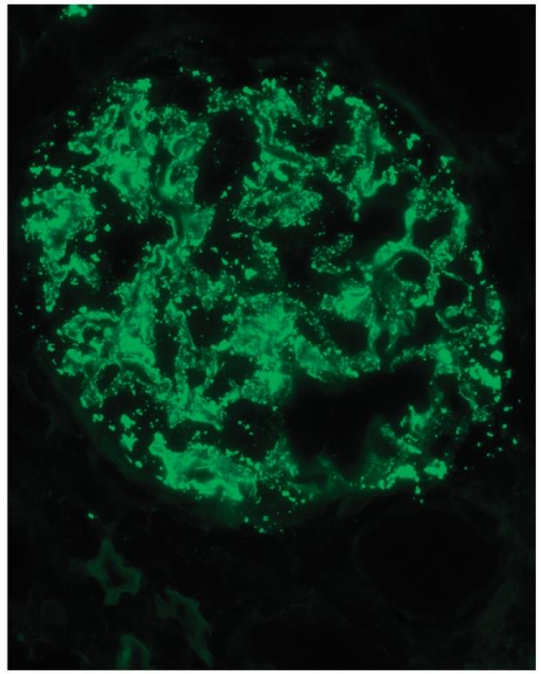
Arthus-Reaktion: Immunkomplex-vermittelte Vaskulitis

Antikörper-vermittelte Glomerulonephritis (2)

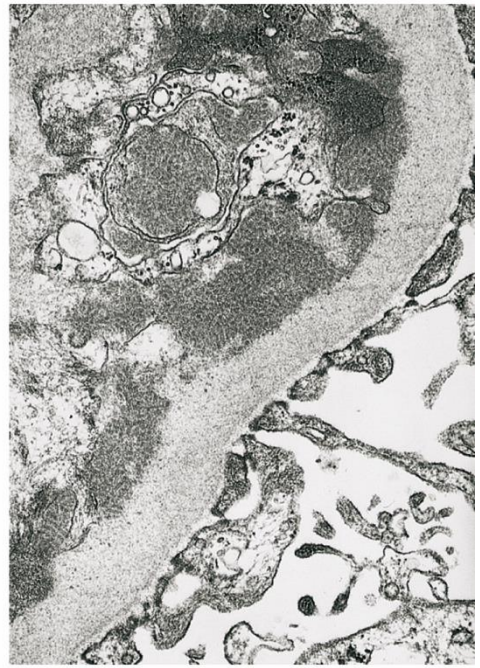
Immunkomplex
vermittelte Glomerulonephritis



Light microscopy



Immunofluorescence

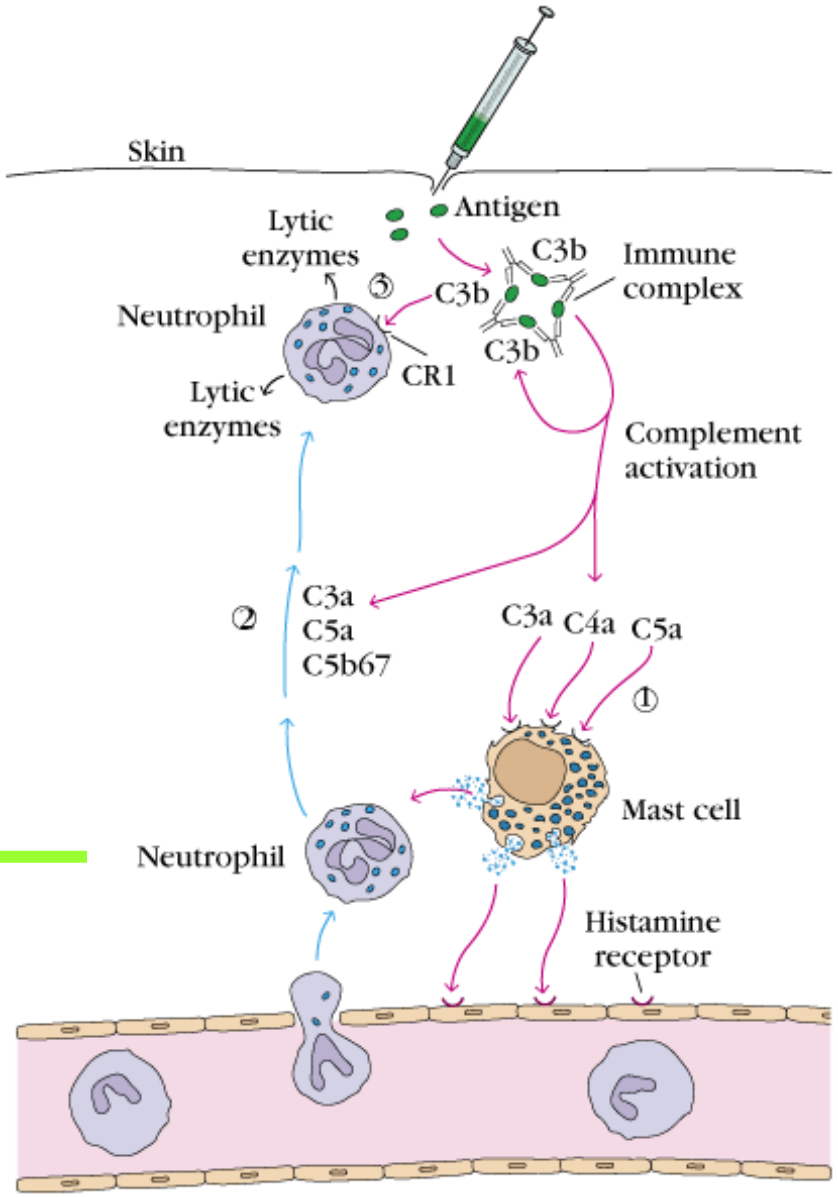


Electron microscopy

Fig. 18-3B

Abbas, Lichtman, and Pillai. Cellular and Molecular Immunology, 7th edition. Copyright © 2012 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Hypersensibilität Typ III



Lokale Entzündung

Vaskulitis

Erkrankungen der Hypersensibilität Typ-III

Krankheit	Symtome	Behandlung
Serumkrankheit* (GN, Arthritis, Vaskulitis)	Fieber, Gelenkschmerzen, Dermatitis (Hautentzündung), Lymphadenopathie, Proteinuria, Lungeninsuffizienz	Immunkomplexentfernung, Unterstützung der Funktionen von Organen
Polyarteritis nodosa	Schmerz in verschiedenen Teilen des Körpers, hoher Blutdruck	Immunsuppression
Systemischer Lupus erythematodes, RA	Polyarthralgie (Gelenkschmerzen), Rötung auf dem Gesicht (Hautentzündung), Lungen- und Niereninsuffizienz	Immunsuppression
allergische bronchopulmonare Aspergillose	Asthma, rekurrentes Fieber, Husten, Brustkorbschmerzen	Kortikosteroide gegen Entzündung
einige Krebsarten (Paraneoplastisches Syndrom)	ähnlich wie bei Serumkrankheit	Tumorentfernung

*Clemens von Pirquet hat beobachtet nach Diphteria-Antitoxin Therapie mit Pferdeserum (1911.)

Th1-Zell vermittelte zelluläre Immunantwort =
Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion
=
Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ-IV

(DTH)

Sehen Sie mehr in Vorlesungen 17-18. über Zelluläre Immunantwort-Typen.