Grundlagen der Immunologie

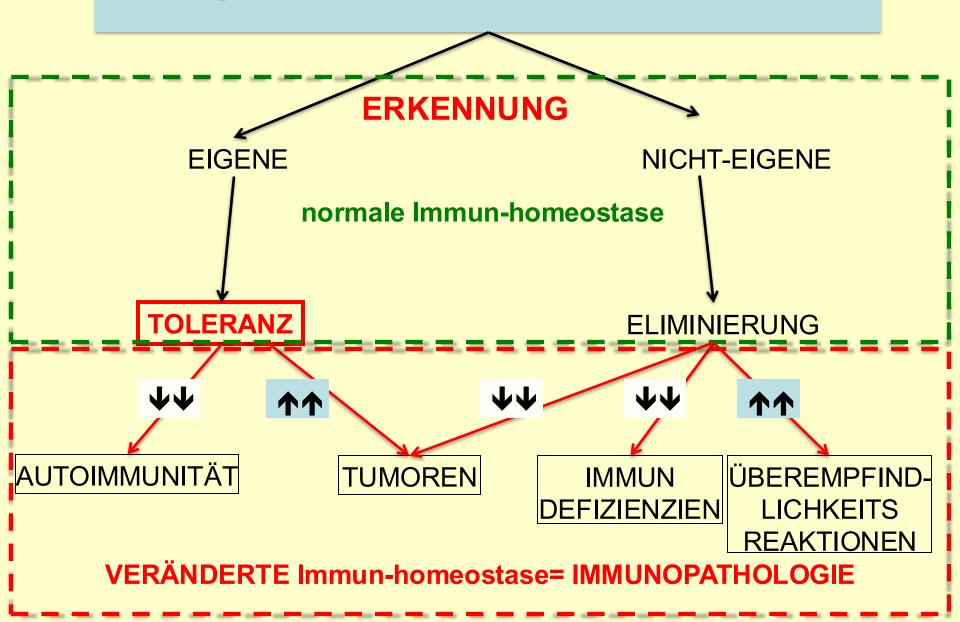
23-24. Vorlesung

Toleranz und Autoimmunität

Zelluläre und molekulare Mechanismen der immunologischen Toleranz

Grundlegende Eigenschaften der Autoimmunität

Spezifische Immunantwort



Toleranztypen

 zentrale Toleranz: greift in die Entwicklung der T- und B-Zellen ein

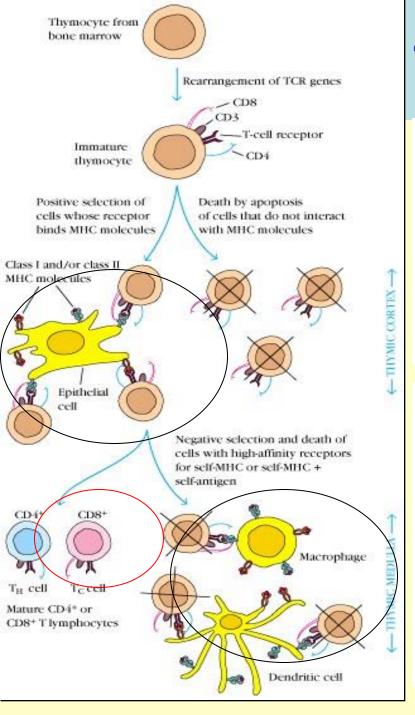
2. peripherale Toleranz: greift in die reifen Zellen ein

A single progenitor cell gives rise to Toleranztypen a large number of lymphocytes, each with a different specificity **Proliferation** BcR (Ig)- oder TcR-Genumlagerung → Antigenrezeptorexpression Removal of potentially self-reactive **Primäre** Lymphorgane immature lymphocytes by clonal deletion Selektion → zentrale Toleranz self antigens self antigens Pool of mature naive lymphocytes Antigenerkennung foreign antigen **Periphere** Lymphorgane Proliferation and differentiation of activated specific lymphocytes to form a clone of effector cells Proliferation – oder Deletion und Anergie - periphere Toleranz Effector cells eliminate antigen

Figure 1-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Zentrale "Selbst"-Toleranz

- Entwickelt sich durch <u>klonale Deletion (Apoptose) oder</u>
 <u>Anergie</u> von autoreaktiven Zellen während der primären Lymphozytenenetwicklung
- Sehr <u>stabil</u>
- <u>Unreife Zellen</u> sind allgemein empfänglicher gegenüber der Toleranzinduktion als die reifen.
- Geringe Dosen eines Antigens induzieren Toleranz



Zentrale T-Zell -Toleranz -> thymische Selektion

Positive Selektion:

Epithelzelle – DP-Thymozyten-Wechselwirkung im Thymus Kortex

DP-Zellen, die Selbst-MHC-Moleküle erkennen können, werden überleben → MHC RESTRIKTION

Negative Selektion:

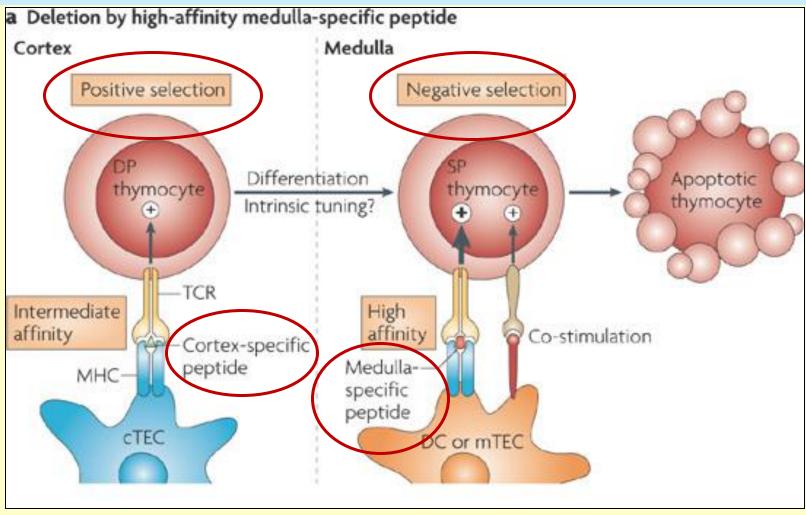
APC (Makrophage oder DC) – Thymozyten Wechselwirkung im Thymus Medulla

Apoptose von Zellen mit hoher TcR-Affinität gegen Selbst-Antigene

→ TOLERANZ

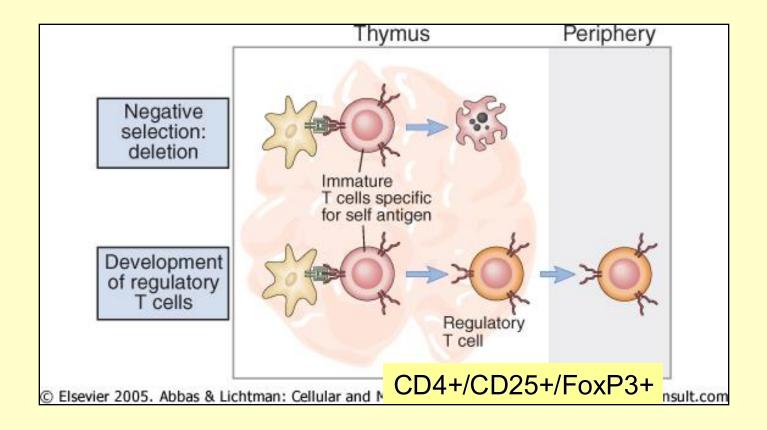
Differenzierung zu reifen T-Zellen

Affinitätsmodel der positiven und negativen Selektion



cTEC = Kortikale Thymus Epithelzellen mTEC = Medulläre Thymus Epithelzellen

Entwicklung der natürlichen regulatorischen T-Zellen (nTreg)



Starke Signale, die gerade noch keine Apoptose im Sinne der negativen Selektion induzieren, bewirken, dass sich die Thymozyten zu "natürlichen Treg" entwickeln

Im Thymus präsentierte Antigene

- Thymuseigene Antigene von Thymusepithelien, DC, Makrophagen
- Im Organismus allgemein verbreitete Zellantigene
- Antigene aus Extrazellulärraum
- Medulläre Epithelzellen (mTEC) exprimieren auch andere gewebespezifische Gene (Antigene) → "promiskuitive Genexpression über AIRE (Autoimmun Regulator Transkriptionfaktor)
- Während einer Infektion auch die Antigene der Infektionserreger

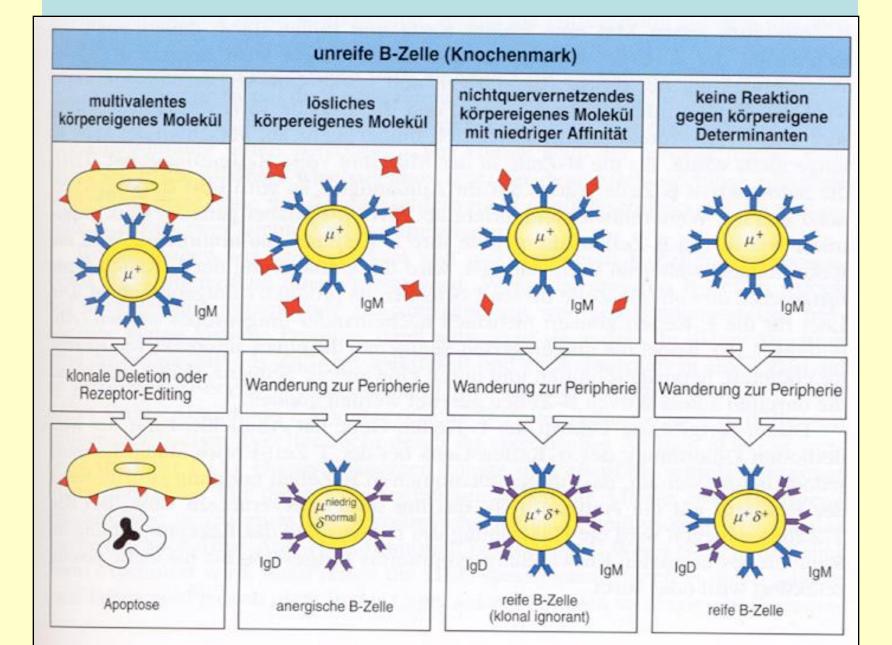
Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark

Antigene: Oberfläche Antigene der Stroma Zellen, lösliche Antigene

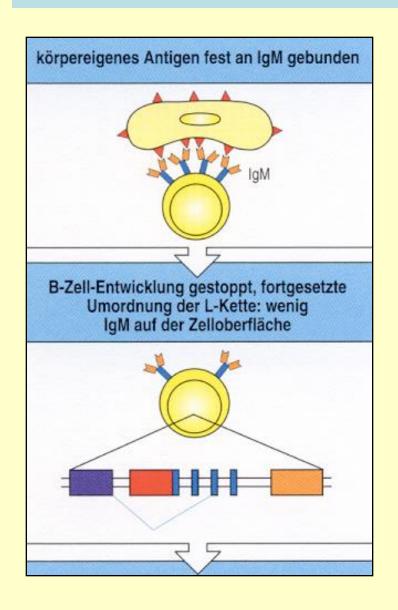
- → klonale **Deletion** im Knochenmark → Autoreaktive B-Zellen können durch **Apoptose** sterben
- → <u>B-Zell-Anergie</u> solche Zellen regulieren die Expression von Oberflächen-IgM herunter und behalten nur den IgD.

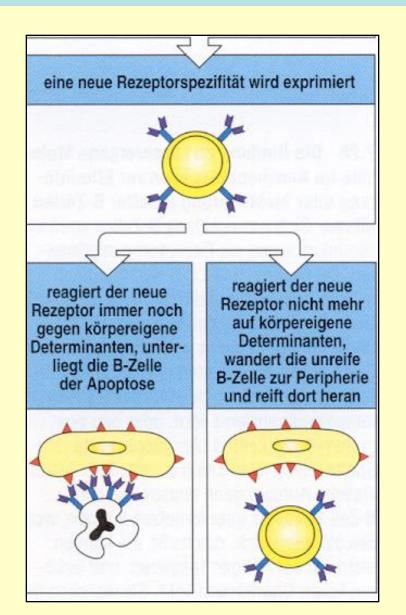
 B-Zellen mit hoher BcR-Affinität reagieren gegen Selbst- Antigene mit Toleranz
- → Autoreaktive B-Zellen verändern ihre Rezeptorspezifität durch eine erneute Rearrangierung ihrer leichten Ketten ("Rezeptor-Editing")
- → Fehlen der notwendigen T-Zell-Hilfe

Selektionsprozesse im Knochenmark



Rezeptor-Editing





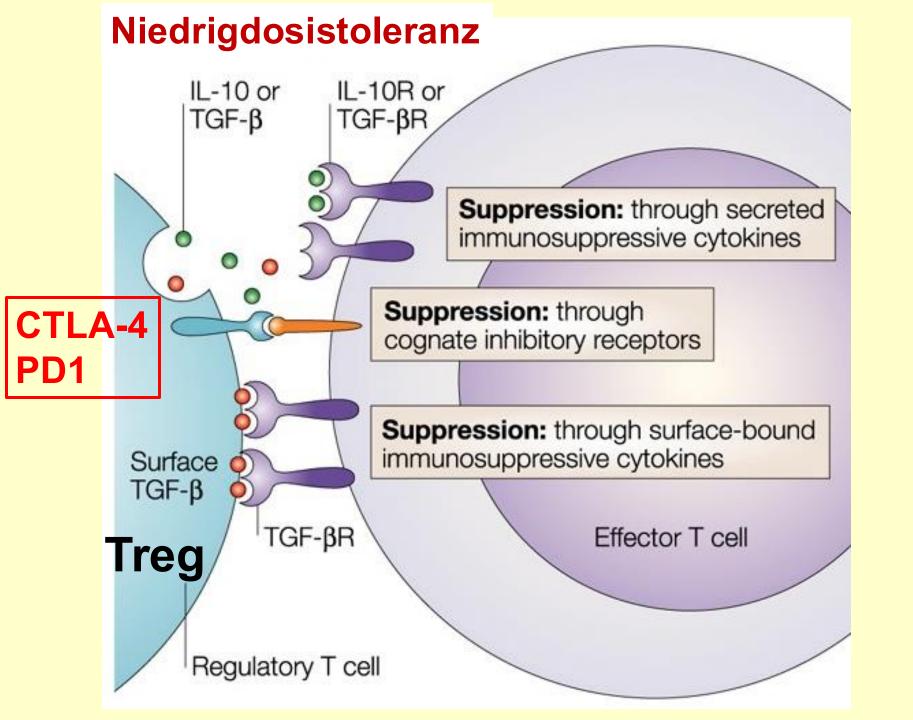
Periphere Toleranz

 Gegen Antigene, die in den primären lymphatischen Organen <u>nicht vorkommen</u> oder für die dort nur niedrige affine Rezeptoren vorhanden sind.

Passive Toleranz: verursacht durch den Karakter des Antigens

- Chemische Struktur des Antigens (z.B. anorganische Moleküle, Haptene, usw.)
- Dosis des Antigens
 - Niedrigdosistoleranz: <u>T-Zel</u>l-vermittelte, langfristige Toleranz, z.B. gegen Gewebeantigene (unzureichende Ko-stimulation, <u>aber</u> das kann sich durch Entzündungen oder Tumoren verändern)
 - Hochdosistoleranz: B-Zell-vermittelte, kurzfristige Toleranz, z.B. B-Zell Blockierung gegen Serumkomponenten, <u>aber</u> kann sich durch die Abnahme der Antigene verändern
- <u>Die Art und Weise des Eindringens</u> des Antigens → orale Toleranz

Hochdosistoleranz: Effector T cell Anergy: TCR **Deletion:** interaction in the absence through CD95-CD95Lof cognate co-stimulatory dependent molecules pathways **TCR** CD95 Peptide-MHC CD95L Antigen-presenting cell



Durch den Körper verursachte <u>passive</u> Toleranz

 Abgesonderte (sequestrierte) Antigene in immunprivilegierten Orten (z.B. innere Struktur des Auges, Spermatozyten im Hoden, usw.)

keine MHC-Erkennung

keine Antigenpräsentation

keine systemische Immunantwort

angeborene oder erworbene <u>Immundeffizienzien</u>

AKTIVE TOLERANZ

Humorale

Natürliche Autoantikörper

- → "Immunologischer
- Homunculus"
- natürliche Autoantikörper mit IgM-Isotyp mit niedriger Affinität, produziert von CD5+ B1-Zellen

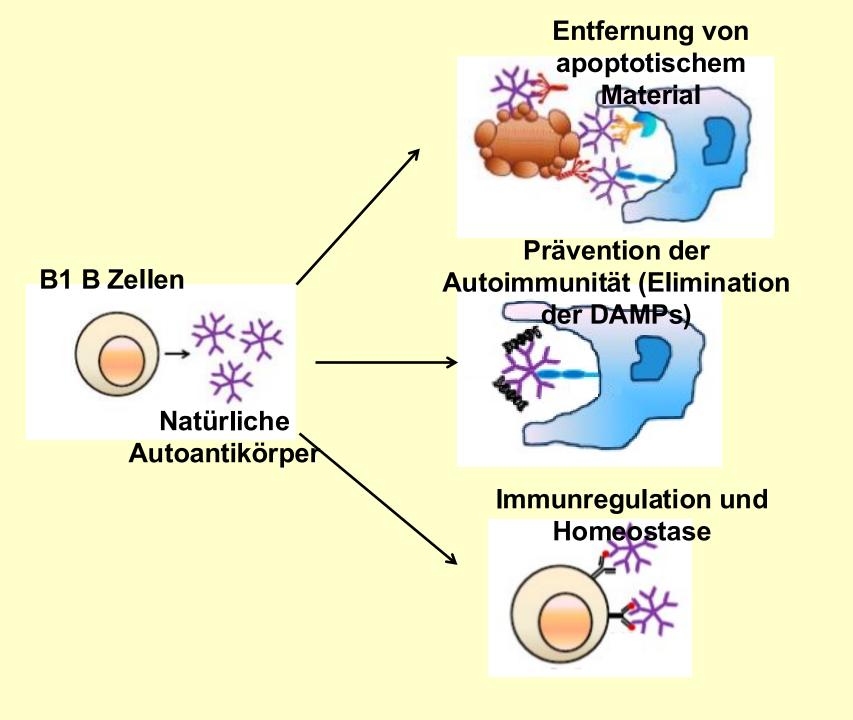
Zellulare induzierte Treg Zellen

Ziele natürlicher Autoantikörper

- **Evolutionär-konservierte** Strukturen die normalerweise in allen Zellen gefunden warden können, z.B.:
 - Hitzeschock-Proteine
 - Proteine des Zytoskeletts
 - Metabolische Enzyme
 - Nukleäre Strukturen
- Hypothetische Rolle: Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz, Entfernung von Eigenantigenen (z.B. DAMP: Damage-associated molecular pattern), Prävention der pathologischen autoimmunität
- Natürliche Autoantikörper sind ständig present und Ihre Repertoires sind konstant, unabhängig von Alter oder Geschlecht und characteristisch für jedes Individuum.

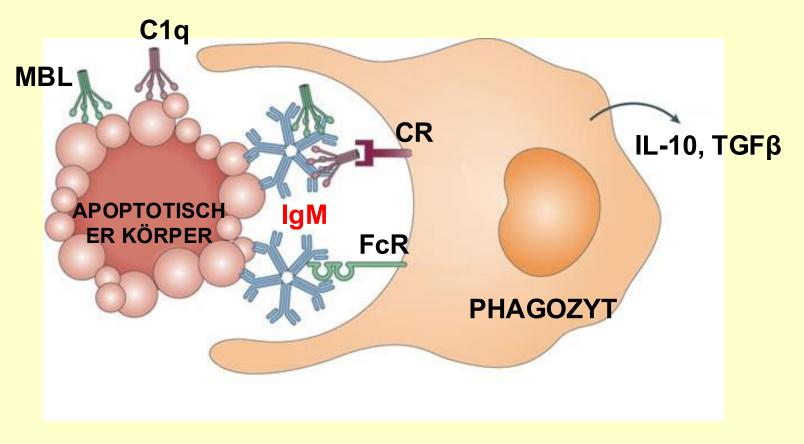


Immunologischer Homunkulus oder Immunkulus



Entfernung der Apoptotischen Körper

 Opsonisierung der apoptotischen Körper, Phagozytose via Fc und Komplementrezeptoren.



Antigene, die von <u>natürlichen Autoantikörpern</u> erkannt werden

Hitzeshockproteine	hsp65, hsp70, hsp90, ubiquitin
Enzyme	Aldolase, Cytokrom C, SOD,
	NAPDH, mitokondriale Enzyme
Zellmembran-	β2-mikroglobulin, Spektrin,
komponenten	Acetylcholin Rezeptor
zytoplasmatische	Aktin, Myozin, Tubulin, Mioglobin,
Proteine	Myelinproteine (MBP)
Zellkernkomponenten	DNS, Histone
Plasmaproteine	Albumin, IgG, Transferrin
Zytokine, Hormone	IL-1, TNF, IFN, Insulin,
	Thyreoglobulin

Orale Toleranz

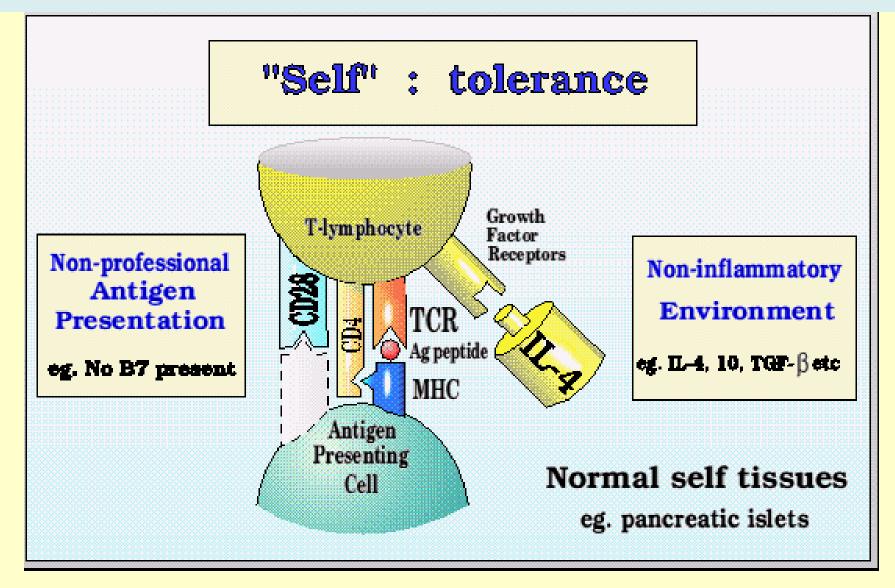
- Viele Nahrungsmittelantigene können keine Immunantwort hervorrufen, wenn sie in großen Mengen oral aufgenommen werden
- Warum?

 Fehlende Prozessierung und Präsentation der Antigene durch die mukosalen APCs
- Mukosale unreife DCs sind antiinflammatorisch →
 steuern die Immunantwort in Richtung einer <u>Th3-Antwort</u>
 durch Synthese <u>suppressiver Zytokine</u>, wie **IL-10 und**TGFβ
- Epithelzellen sind auch selbst APCs, aber ohne kostimulatorische Moleküle → T-Zell-Anergie oder Apoptose

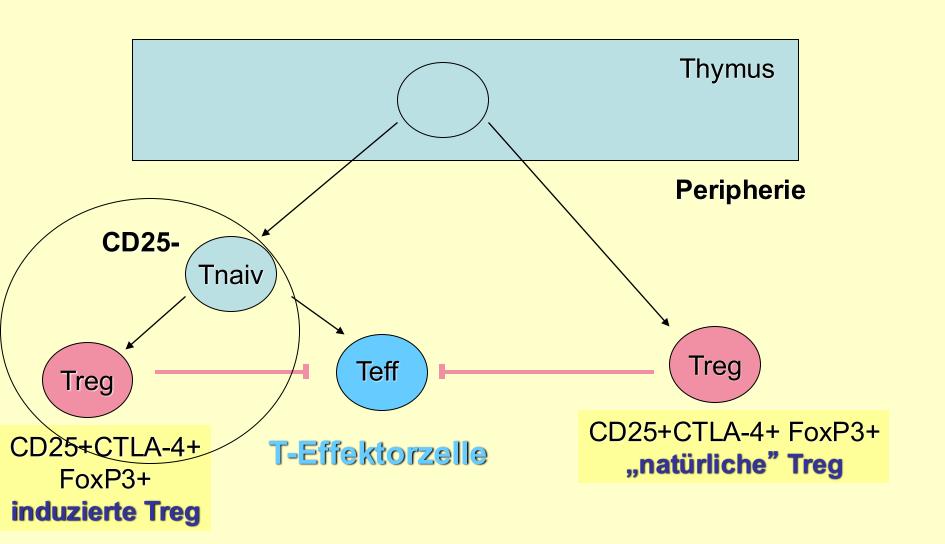
Typen der oralen Toleranz

- Einzeldosen hoher Antigenkonzentration verursachen im GALT Deletion oder Anergie des antigenspezifischen T-Zellen→ "Hochdosis- Toleranz"
- Wiederholte Einflutung niedriger Antigendosen induziert regulatorische T-Zellen eine aktive Suppression -> "Niedrigdosis-Toleranz"
- Beide sind reversibel

Fehlende Co-Stimulation führt zu Niedrigdosistoleranz



Die Entwicklung "natürlicher" und "induzierter" Tregs



AUTOIMMUNITÄT

 physiologische Autoimmunität: Teil der normalen immunologischen Regulierung

Natürliche IgM autoantikörper – B1-Zellen

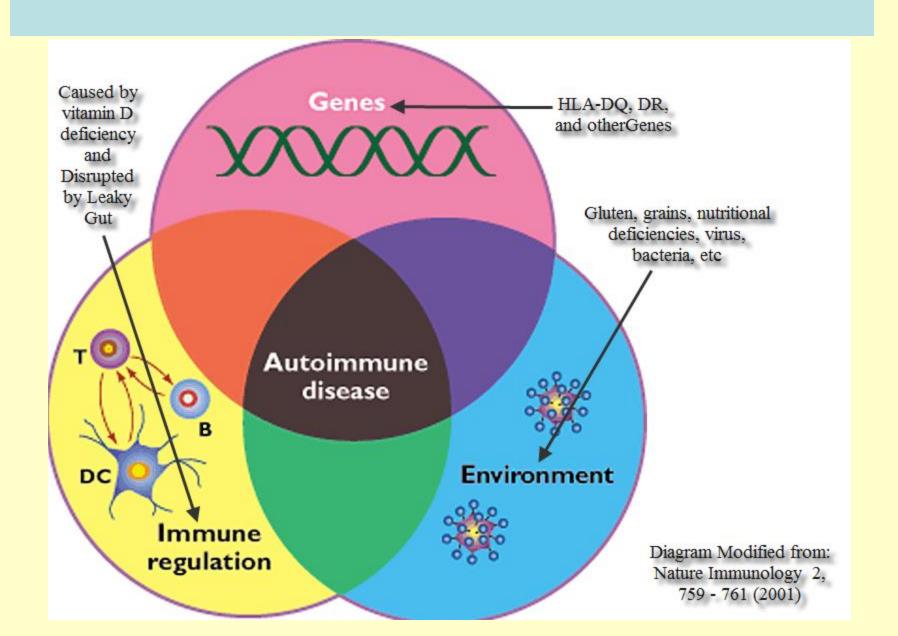
 pathologische Autoimmunität: Autoimmunkrankheiten mit <u>bedeutender</u> <u>Gewebedestruktion</u>

Pathologische IgG/A Autoantikörper – B2 Zellen (Th)

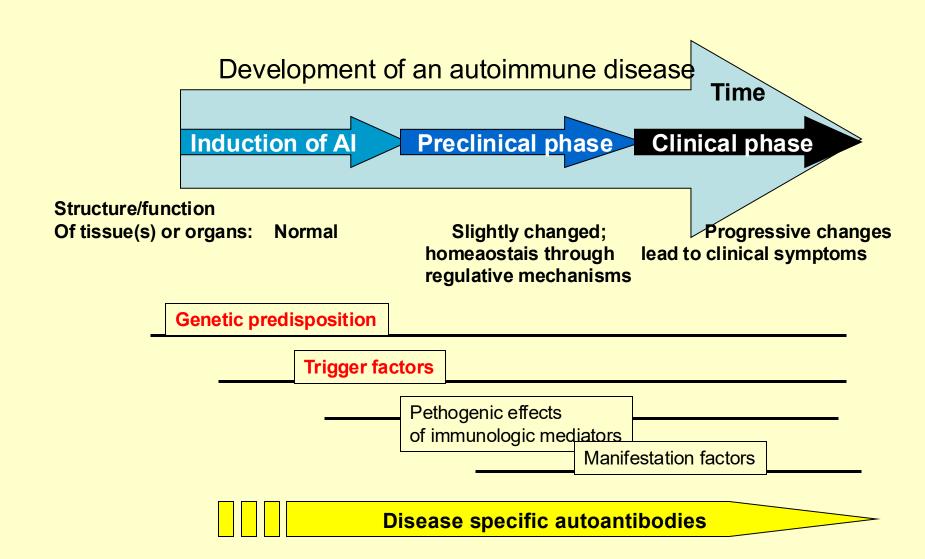
Faktoren der Autoimmunkrankheiten

- Autoimmunität induziert durch Antigene
- Autoimmunität verursacht durch falsche Differenzierung und Selektion der Lymphozyten
- Die genetischen Familienverhältnisse der Autoimmunkrankheiten

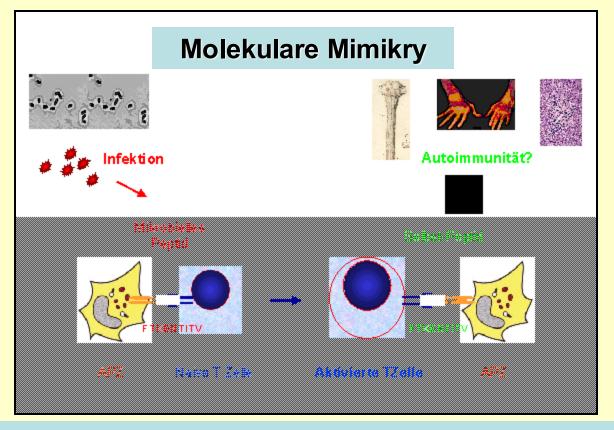
Faktoren der Autoimmunkrankheiten



Faktoren der Autoimmun Krankheiten- M. Fritzler



Krankheiterreger und menschliche Antigene	Peptide	Identische Peptidsequenz
menschliches Zytomegalie-Virus IE2	79	PDP <u>LGRPD</u> ED
HLA-DR-Moleküle	60	VTE <u>LGRPD</u> AE
Poliovirus VP2	70	STT <u>KESRGT</u> T
Acetylcholin-Rezeptor	176	TVI <u>KESRGT</u> K
Papillomavirus E2	76	SLH <u>LESLKD</u> S
Insulin-Rezeptor	66	VYG <u>LESLKD</u> L
Klebsiella pneumoniae Nitrogenase Enzym HLA-B27-Moleküle	186 70	SR <u>QTDRED</u> E KA <u>QTDRED</u> L
Adenovirus 12 E1B	384	<u>L</u> RRGM <u>FRPSQ</u> C <u>N</u>
Alfa-Gliadin	206	<u>L</u> GQGS <u>FRPSQ</u> Q <u>N</u>
HIV p24	160	GVETTTPS
menschliches IgG	466	GVETTTPS
Masernvirus P3	31	EISDNLGQE
Myelinprotein	61	EISFKLGQE



Während einer Infektion werden mikrobielle Proteine von den antigenpräsentierenden Zellen (APZ) für Th-Zellen präsentiert. Die Hypothese der molekularen Mimikry sagt nun voraus, dass diese - einmal aktivierten – Th-Zellen im folgenden Selbstantigene, die dem mikrobiellen Peptid "ähneln", erkennen können. "Ähnlichkeit" bedeutet hier Identität oder Homologie der Aminosäurensequenz beider Peptide (in der Abb. symbolisiert als eine fiktive Sequenz FTKENTITV). Diese T-Zellaktivierung durch Selbstantigene induziert dann Autoimmunität, d.h. Organschäden, in der Abbildung symbolisiert durch Demyelinisierungen im Rückenmark (wie bei multipler Sklerose), das typische klinische Bild einer rheumatoiden Arthritis und die Zerstörung einer Langerhans'schen Insel im Pankreas durch lymphozytäre Infiltration wie bei Typ I Diabetes.

HLA-Abhängigkeit der Autoimmunkrankheiten

Prädisposition - Anfälligkeit

SLE	DR3/ DR2	5.8	Niere, Mukosa ds/ssDNS, Sm-IC, SSA, SSB
Sjögren-Syndrom			exokrine Drüsen,
Rheumatische Arthritis (RA)	DR4 DR1	4.2	Bindegewebe des Gelenkes, Kollagen Typ II, IgG, RF
Spondyloarthritis (SPA)	B27	90	Wirbelsäule
Reiter-Sucht Salmonella/Shigella	B27	33	Clamydia, Yersinia
Arthritis	B27	20.7	

Schilddrüse Graves-Erkrankung Hashimoto Thyreoiditis	DR3 DR5	3.7	TSH-Rezeptor ↑ Thyroidperoxidase, Thyreoglobulin ↓
Pankreas IDDM	DR4/D R3 DQB 0302	20 100	B-Inselchenzellen ↓ GAD, HSP60, junB, Insulin, pre/pro Insulin
Nervensystem Sclerosis multiplex Myasthenia gravis	DR2 DR3	4.8 2.5	Gehirn: MBP, PLP, MOG, MAG periphere Nervenfasern- Muskulatur: Acetylcholin Rezeptor
Herz: rheumatisches Fieber Blut: AHA, Thrombocytopenia	DR3, DR4		Staph. B-haemoliticus: Myosin Rote Blutkörperchen: gP Blutplättchen gP

Autoimmunerkrankungen des Menschen

Organspezifische Autoimmunerkrankungen	Systemische Autoimmunerkrankungen
Hashimoto-Thyreoiditis,	Lupus erythematodes (SLE)
Perniziöse Anämie	Rheumatoide Arthritis (RA)
Diabetes mellitus Typ 1	Periarteriitis nodosa
Myasthenia gravis	Sjögren-Syndrom
Multiple Sklerose	MCTD (gemischte Kollagenose)
Immunthrombozytopenie	Wegener'sche Granulomatose
Autoimmune Granulozytopenie	Dermatomyositis
Sympathische Ophthalmie	Polymyositis
Autoimmune Hepatitis	Sklerodermie
Primär biliäre Zirrhose Zölliakie – glutensensitive Enteropathie IBD – Colitis ulcerosa	Mikroskopische Polyangiitis

Beispiele für <u>organspezifische</u> Autoimmunerkrankungen

Schilddrüse: Hashimoto-Thyreoiditis, Thyreotoxikose

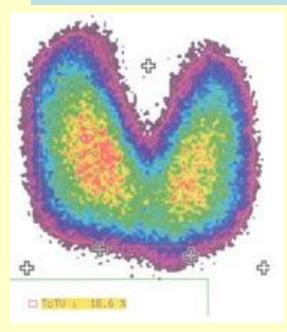
Blut: Immunthrombozytopenie (ITP), autoimmune hämolytische Anämien (AIHA), autoimmune Neutropenie (AIN)

Nervensystem: multiple Sklerose (MS), Guillain-Barré-Syndrom (GBS), chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), multifokale motorische Neuropathie (MMN), Neuromuskuläres System: Myasthenia gravis, Dermato-/Polymyositis, Einschlußkörpermyositis

Darm: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn

Haut: Pemphigus vulgaris/foliaceus, bullöses Pemphigoid, Epidermolysa bullosa acquisita (EBA), Psoriasis

Autoimmunentzündungen der Schilddrüse



Szintigraphie

Unterscheidung zwischen warmen/heißen und kalten Knoten durch Farben

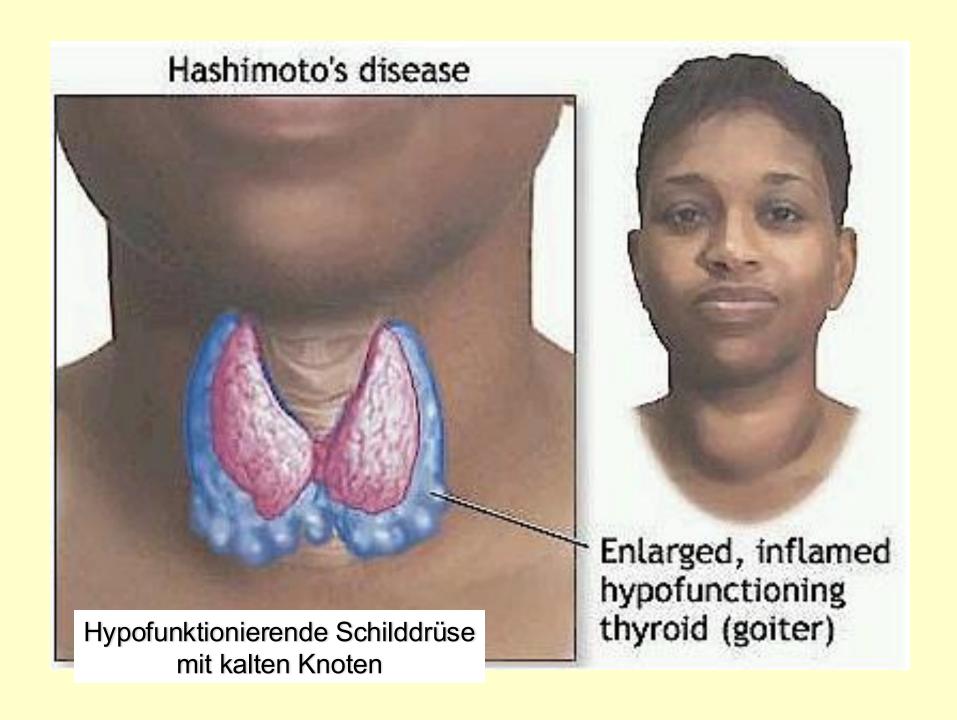
Basedow-Erkrankung:

Autoantikörper-Pproduktion gegen TSH-Rezeptoren (T3 T4 , TSH)

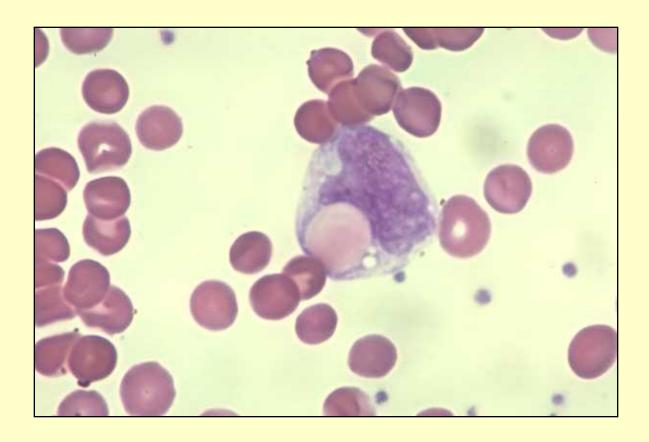
Hashimoto-Erkrankung:

(Autoimmunthyreoiditis) (T3 T4, TSH)

Autoantikörper-Produktion gegen Schilddrüsen-Peroxidase und Thyreoglobulin

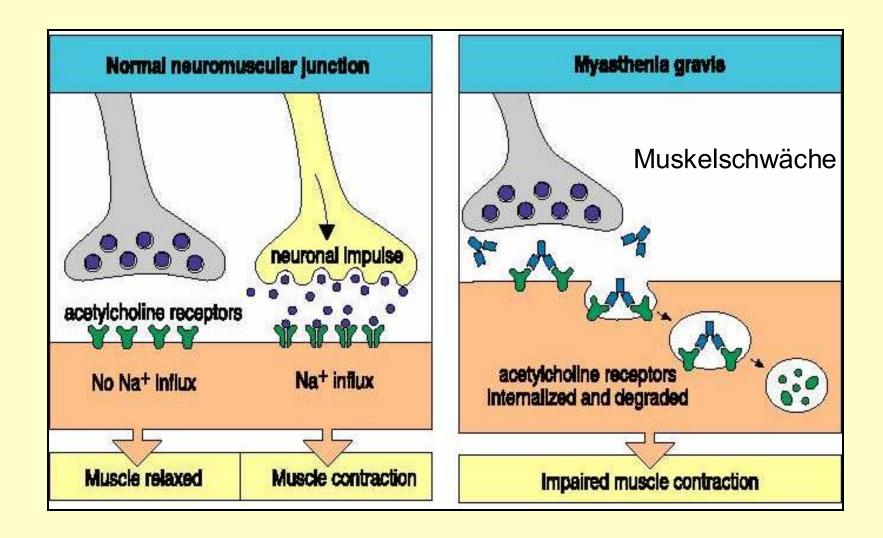


Autoimmune hämolytische Anämie



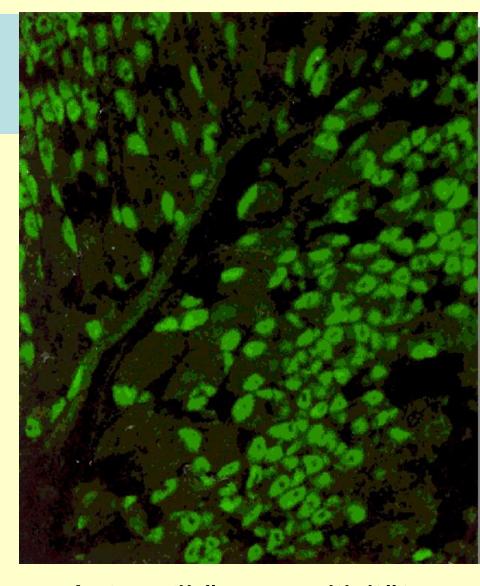
Monozyt mit roten Blutkörperchen; Erythrophagozytose - 100X

Myasthenia gravis



autoimmune Gastritis

Mangel an Toleranz gegen die H/K-ATPase-b-Subeinheit als Auotantigen → Autoantikörperproduktion gegen Parietal-Zellen und Intrinsic-Faktor → autoimmune Gastritis → perniziose Anemie



Autoantikörperpositivität (Immunfluoreszenzbild)

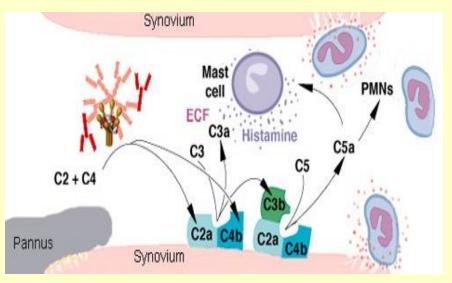
Systemische Autoimmunkrankheiten

- RA: Rheumatoide Arthritis
- SLE: Systemischer Lupus erythematodes, mit oder ohne Anti-Phospholipid-Syndrom PS
- PSS: Sklerodermie (Progressive Systemsklerose = PSS)
- CREST-Syndrom
- PM/DM: Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlußkörperchenmyositis, Jo-1-Antikörper-Syndrom
- SS: Sjögren-Syndrom und Mischkollagenose bzw. Sharp-Syndrom.

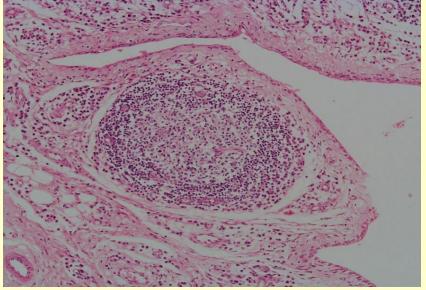
Rheumatoide Arthritis

Chronische Polyarthritis

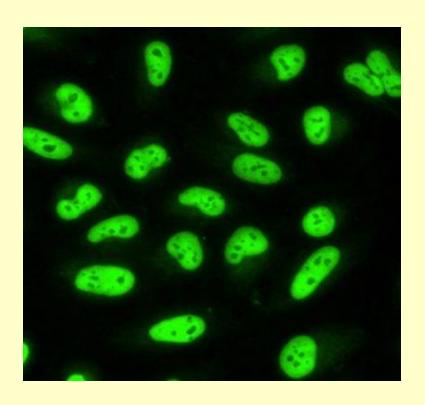






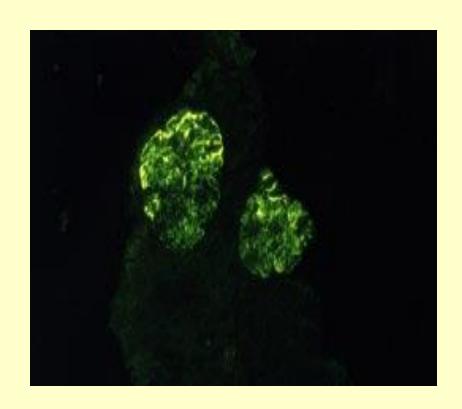


Systemisches Lupus Erythematodes (SLE)



ANA-Positivität

Immunfluoreszenzbild zum
Nachweis spezieller antinukleären
Autoantikörper (ANA) auf HEp-2Zellen: anti-DNA Antikörper

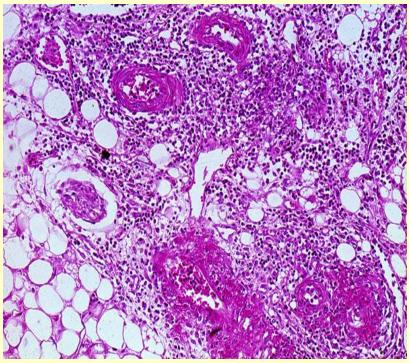


Glomerulare Basalmembranpositivität

Periarteritis nodosa

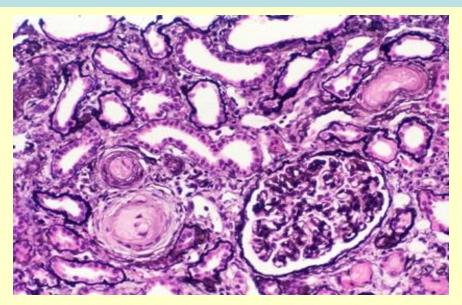




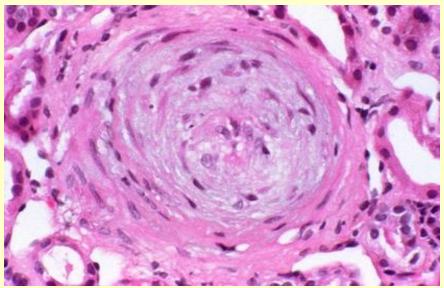


In der Wand der mittelgroßen Arterien kann man Verdickung mit perivaskulärer Entzüngsreaktion (Arteritis und Periarteritis) sehen.

Progressive Systemische Sclerosis



Die mittelgroße Arterie zeigt eine "Zwiebelhaut"-Intimaproliferation mit Anschwellung des Endotheliums, was Arterienverschluss verursacht. (Jones' Silberfärbung, Vergrößerung X200).



Intimafibrosis in chronischem Stadium der progressiven systemischen Sclerosis. (Perjodsäure Schiff Reaktion, Vergrößerung X400).

Sjögren Syndrom

