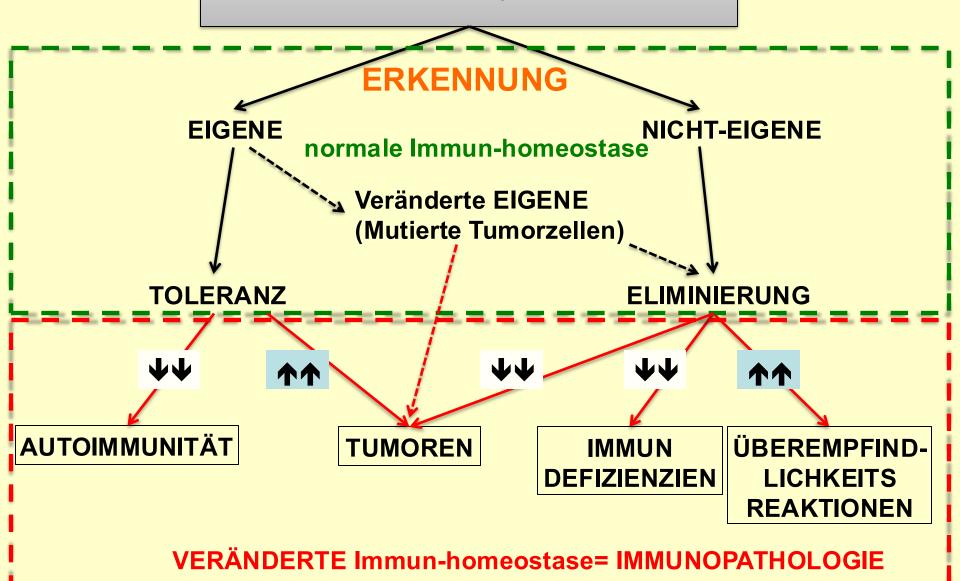
Grundlagen der Immunologie

Vorlesungen 21.-22.

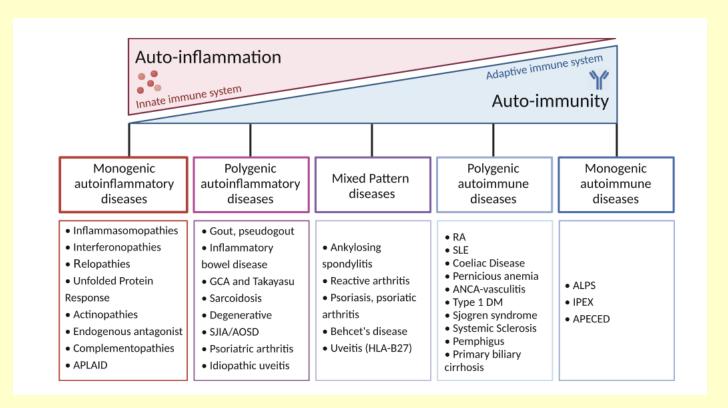
Allergie und die Überempfindlichkeitsreaktionen

Zelluläre und molekulare Mechanismen von Allergien

Immunsystem



Spektrum der autoinflammatorische- und autoimmun Krankheiten



ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome; ANCA, anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies; AOSD, adult onset Stills disease; AOSD, adult-onset Still's disease;

APECED, autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy;

DM, diabetes mellitus; GCA, giant cell arteritis; G-CSF, granulocyte- colony stimulating factor;

IBD, inflammatory bowel disease;

IPEX, immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked;

RA, rheumatoid arthritis;

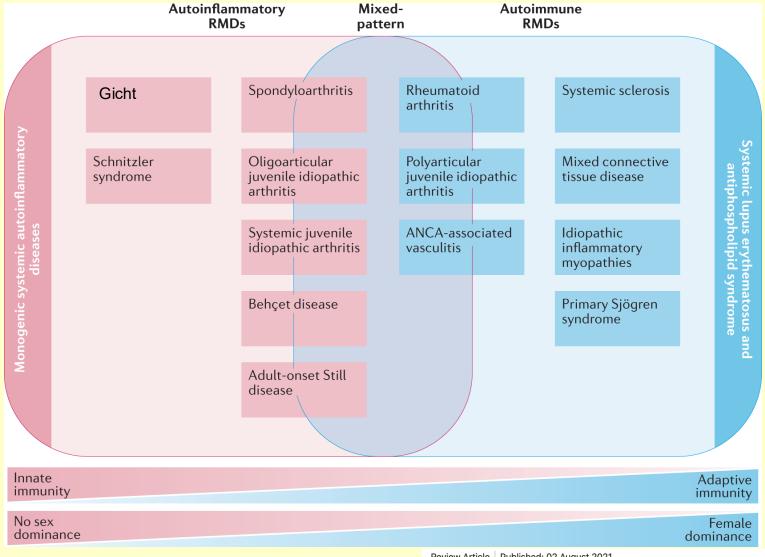
SJIA, systemic juvenile ideopathic arthritis;

SLE, systemic lupus erythematosus;

TNFR, tumor necrosis factor receptor.



Rheumatische- und muskuloskeletale Krakheiten



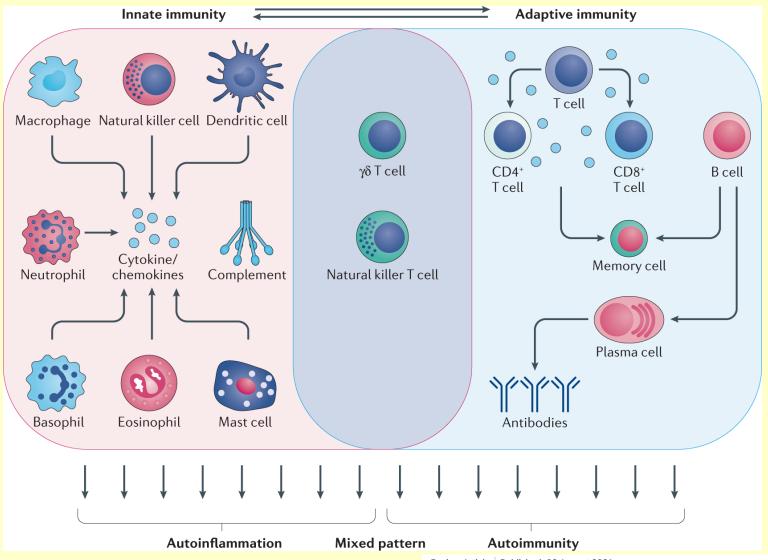
RMD=rheumatic and musculoskeletal diseases Review Article | Published: 02 August 2021

Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases

Zoltán Szekanecz ☑, lain 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 <u>Gewebeschädigung</u> (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).

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)

	Туре І	Ту	pe II	Type III
Immune reactant	IgE	Typ II a	G 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
	Ag	platelets complement		blood complex complex complement
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (eg, penicillin)	Chronic urticaria (antibody against FC∈R1α)	Serum sickness, Arthus reaction

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

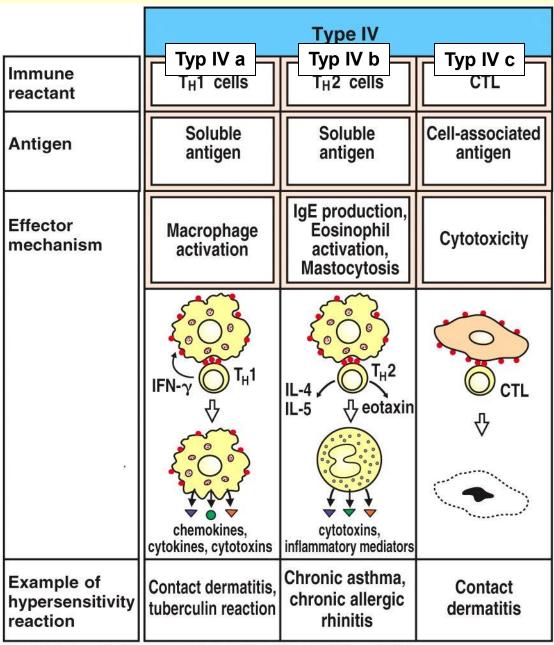
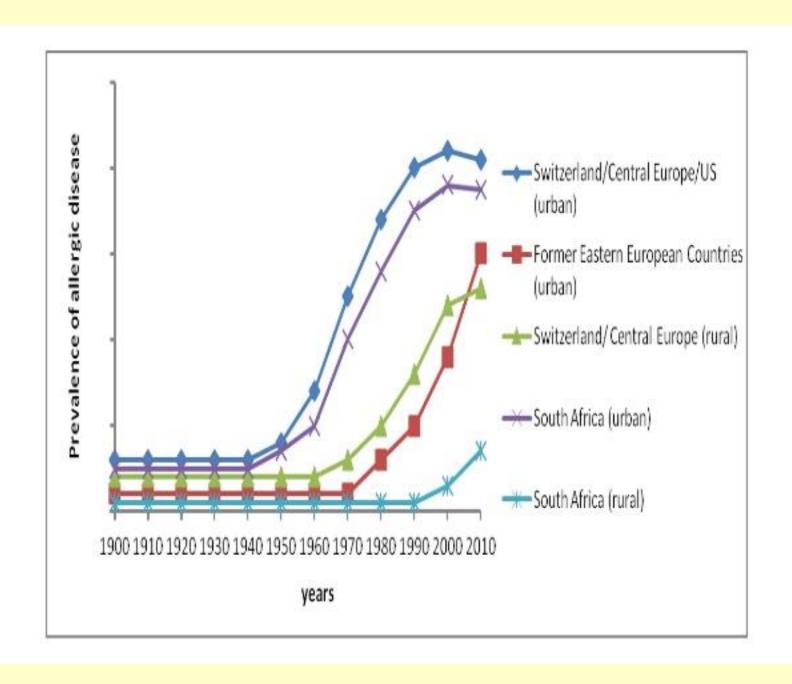


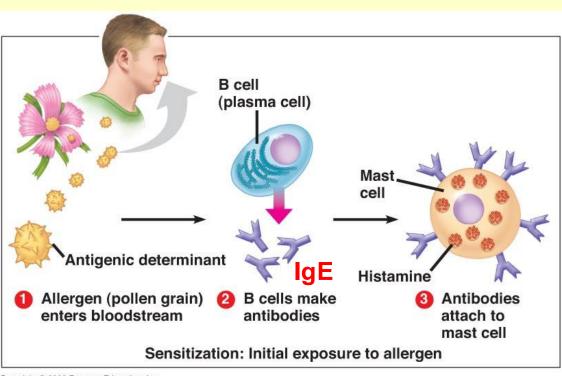
Figure 12-2 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

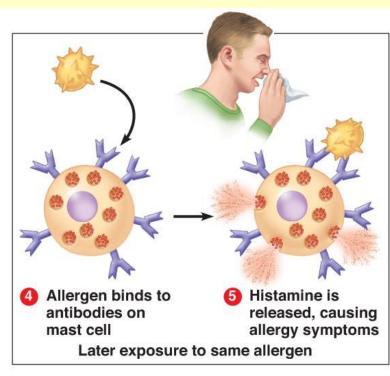


Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp Typ-I

sofortiger Typ; Allergie, Atopie

Basic mechanism



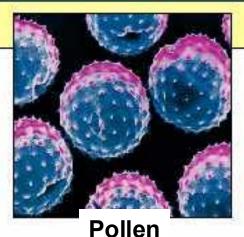


Copyright @ 2009 Pearson Education, Inc.

Allergene

Inhalierte Materialien

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



Hausstaubmilbe

eingestochene Materialien

Insektengifte Vakzinen Medikamente Therapeutische Proteine



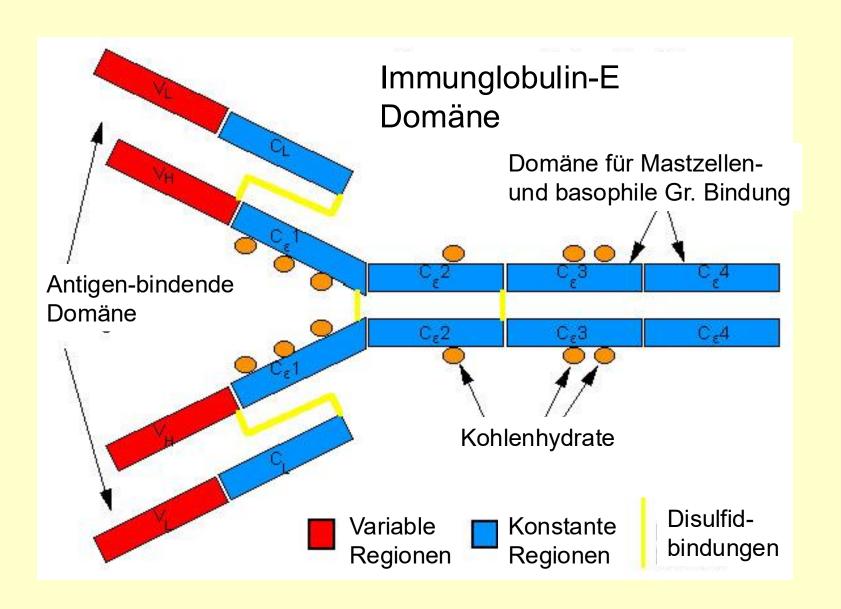




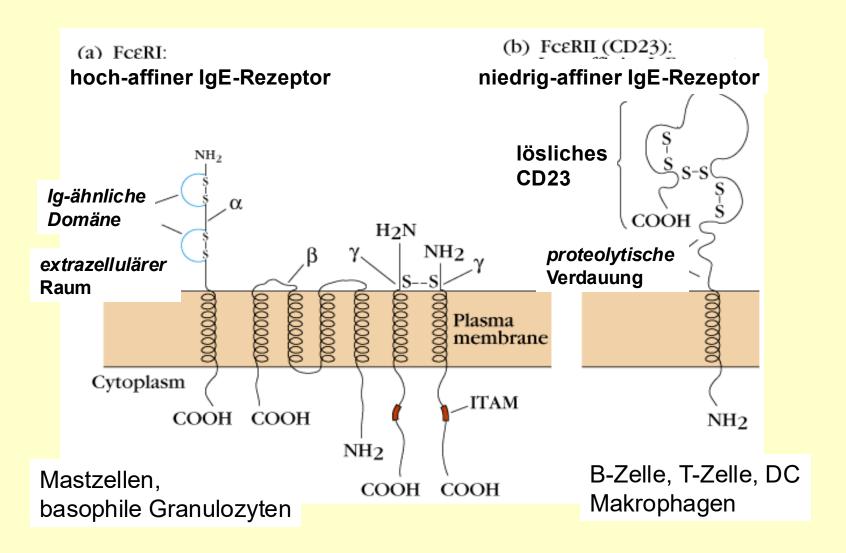
Medikamente

Eigenschaften inhalierter <u>Allergene</u>, die IgE-Rektionen fördern können, indem sie Th2-Zellen aktivieren

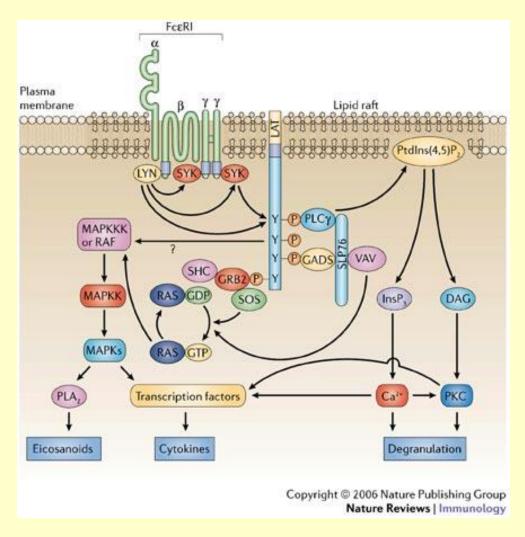
Proteine	Nur Proteine lösen T-Zell-Antworten aus	
Enzymatisch aktiv	Allergene sind häufig Proteasen	
Niedrige Dosis	Begünstigen die Aktivierung IL-4 produzierender CD4-Th2-Zellen	
Niedriges Molekulargewicht	Allergen kann aus dem Partikel in den Schleim diffundieren	
Gute Löslichkeit	Allergen kann aus dem Partikel leicht freigesetzt werden	
Stabil	Allergen kann aus getrocknetem Partikel herausgelöst werden	
Enthält Peptide, die an körpereigene MHC-II binden	Für die Aktivierung der Th-Zellen sind die Peptide bei dem ersten Kontakt (Primärantwort) notwendig	



IgE-bindende-Rezeptoren



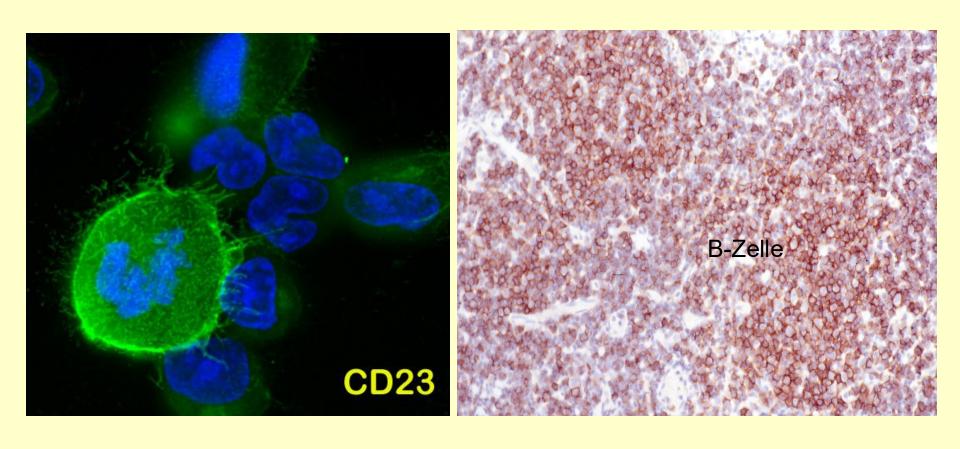
Fcε-Receptor signaling



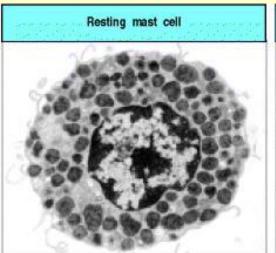
Gilfillan et al. Nature Reviews Immunology 6, 218-230 (March 2006) | doi:10.1038/nri1782

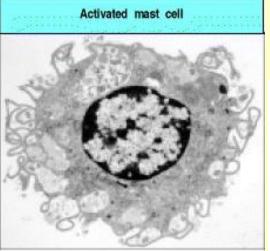


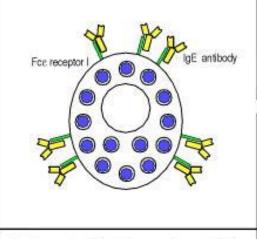
CD23 auf Eosinophylen und B-Lymphozyten

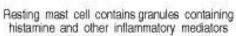


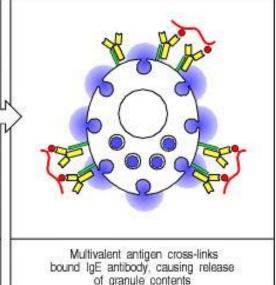
Die Vernetzung von FcER-gebundenen IgE-Antikörpern auf Mastzellen führt zur Freisetzung entzündungspezifischer Mediatoren

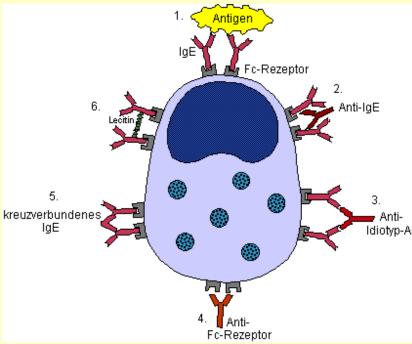




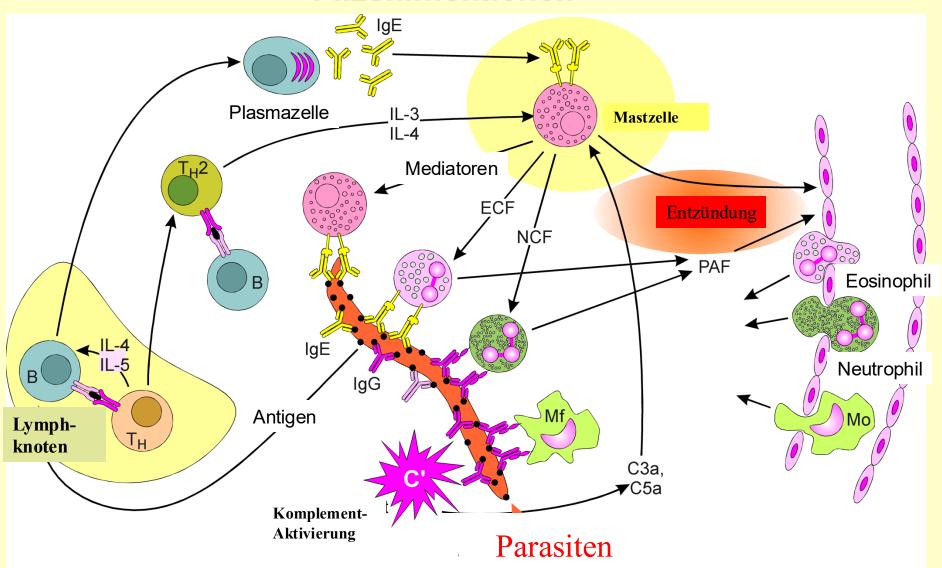








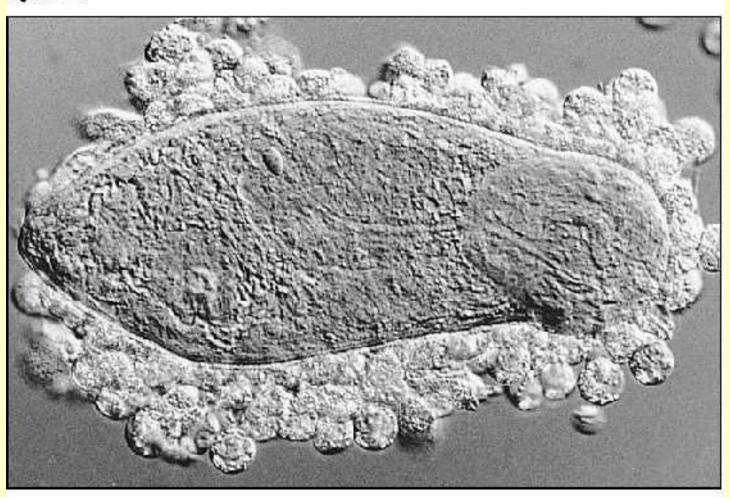
Physiologie der IgE-Antwort gegen Parasiten oder Pilzeninfektionen



Shistosoma mansoni (bilharzia)

Mit IgE umhüllte Parasiten aktivieren eosinophile Granulozyten um ihre toxische Granula freizusetzen

Figure 7 .25



Mediatoren der sofortigen Hypersensibilität

Präformierte Mediatoren in Granulen

Bronchusverengung, Schleimsekretion, Vasodilatation, vaskuläre Permeabilität Histamin, Heparin

Tryptase Proteolysis

Kinine und Vasodilatation, vaskuläre Permeabilität, Odem Kininogenase

Anziehung von Eosinophilen und Neutrophilen ECF-A (tetrapeptides)

Neuformierte Mediatoren

verstärken die Reaktion der Th2-Zellen

Zytokine IL-4, IL-13, IL-3, IL-5, GM-CSF fördern die Bildung und Aktivierung von Eosinophilen

Leukotriene B₄ Basophilanziehung

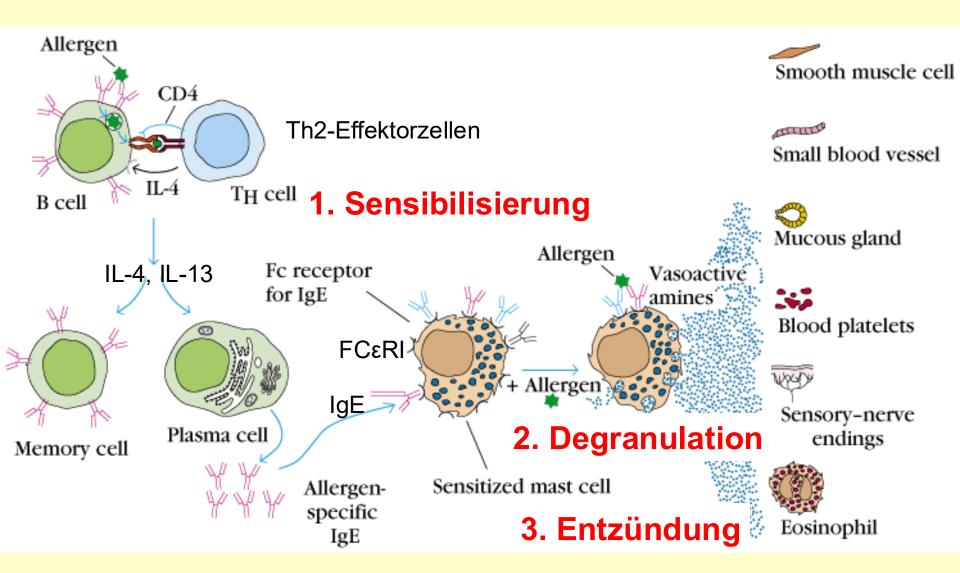
gleich wie Histamine aber 1000x effektiver Leukotriene C_{4} , D_{4}

Odem und Schmerz Prostaglandin D₂

Blutplättchenaggregation und Heparinausscheidung: PAF

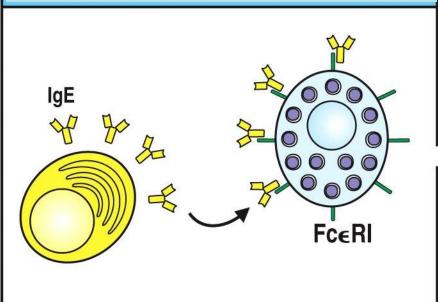
Mikrothromben

Mechanismus der Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ-l



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

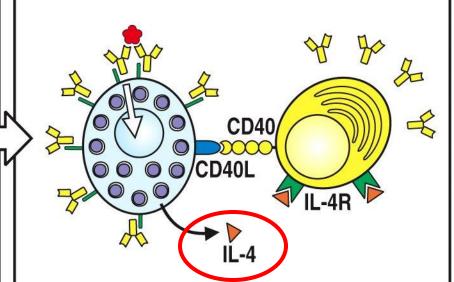


Figure 12-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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)



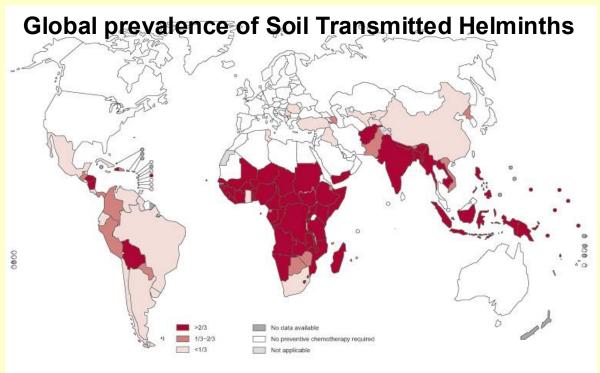
Allergie - <u>Umwelteinflüsse</u>

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

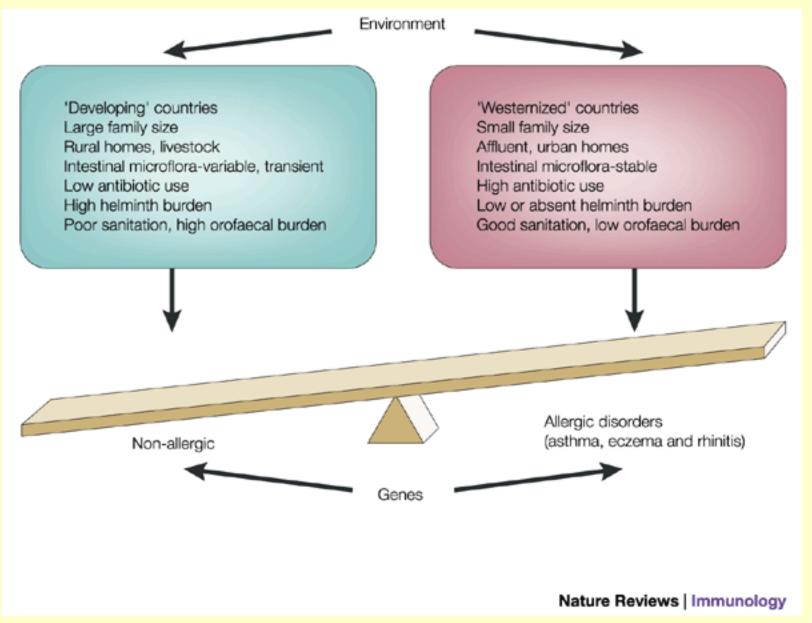
- veränderter Kontakt mit Infektionskrankheiten in der frühen Kindheit ("Hygiene-Theorie")
- Umweltverschmutzung (verschmutzte Luft in Industriegebieten, Verkehrsverschmutzung)
- Veränderte Allergenkonzentrationen
- Veränderungen bei der Ernährung (Chemikalien)



Hygiene-theory



Hygiene-theory



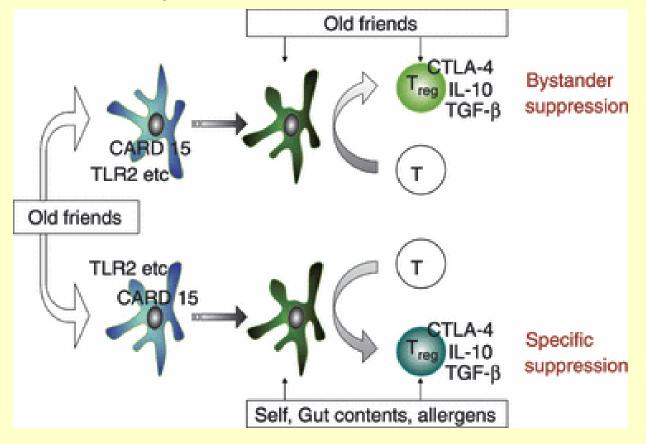
In: Marsha Wills-Karp, Joanna Santeliz & Christopher L. Karp: <u>The germless theory of allergic disease: revisiting the hygiene</u>

hypothesis. Nature Reviews Immunology 1, 69-75 (October 2001)doi:10.1038/35095579

Old Friends hypothesis

"Old Friends"=Organisms such as helminths and environmental saprophytes, that are part of mammalian evolutionary

history.



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 <u>IgE</u> und höhere Konzentration von <u>eosinophilen Zellen</u> im Blut als bei anderen Personen

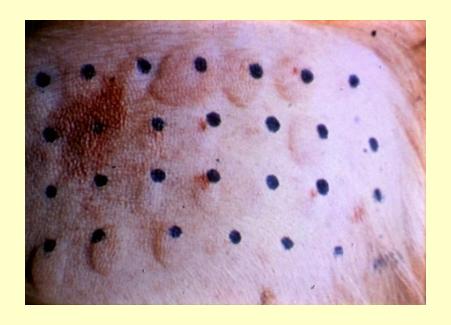
Atopie 2 - Genetischer Hintergrund

- > 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

Diagnose:



- 1. Intradermaler Hauttest mit vielfältigen positiven Allergenantworten
- 2. Laboratorischer-ELISA-Test für Allergenspezifische IgE-Messung

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
- Beispiele:
 - Rh-Antigen
 - Transfusionsreaktionen
 - Autoimmune hämolitische Anämie
 - Hyperakute Transplantatabstoßungen
 - Autoimmune Reaktionen gegen Gewebeantigene

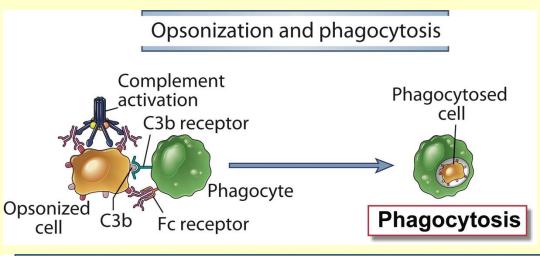
Die Reaktion erfolgt in einigen Minuten bis einigen Stunden

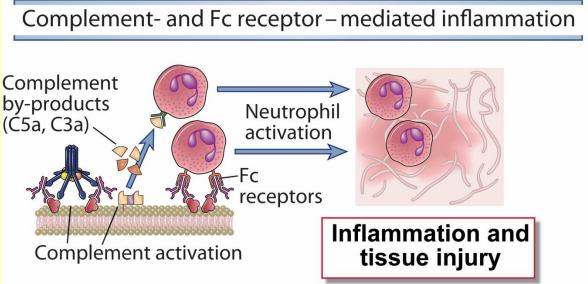
Erkrankungen vom Typ-II

- 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
- <u>Diagnose</u>: Nachweis der zirkulierenden Antikörper und Immunfluoreszenz von der Biopsie aus der Lesion
- <u>Therapie</u>: entzündungshemmende und immunsuppressive Mittel



Typ II.a Überempfindlichkeit



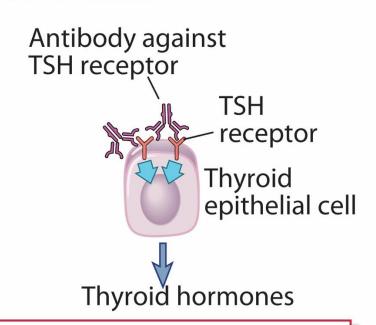


ADCC und Komplement-vermittelte Lyse



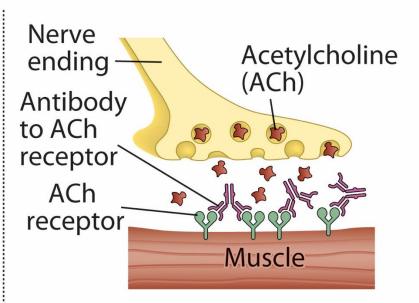
Typ II.b Überempfindlichkeit

Abnormal physiologic responses without cell/tissue injury



Antibody stimulates receptor without ligand

Graves (Basedow) disease

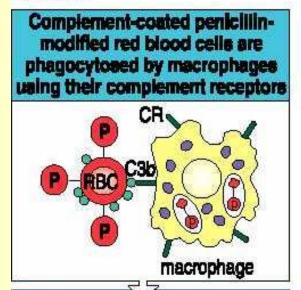


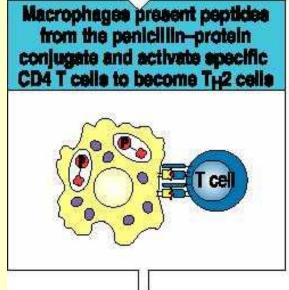
Antibody inhibits binding of ligand to receptor

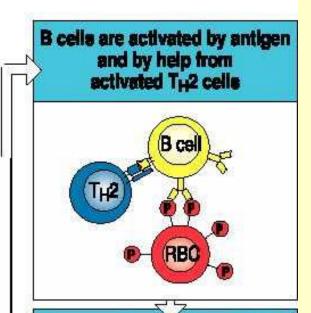
Myasthenia gravis

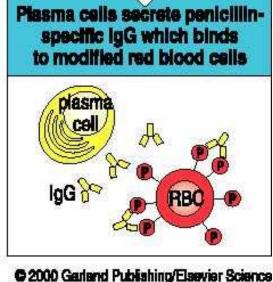
Hypersensibilität Typ II

Figure 10.26



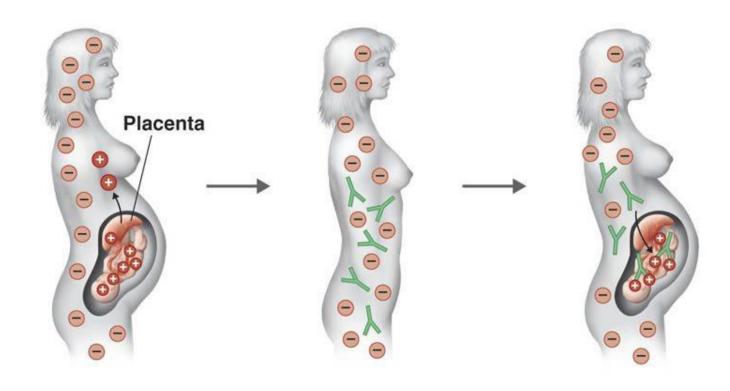






Rh Inkompatibilität





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

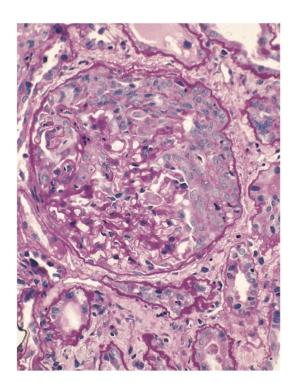
Copyright @ 2010 Pearson Education, Inc.



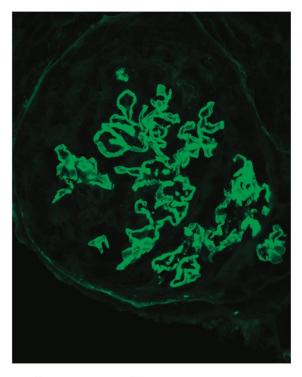
Antibody-mediated Glomerulonephritis (1)

Goodpasture-syndrome

Anti-basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis



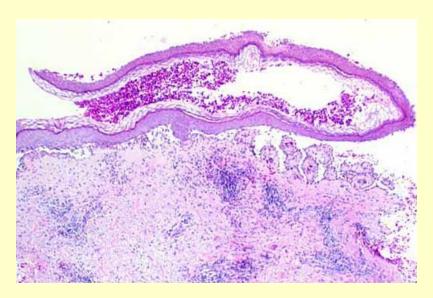
Light microscopy



Immunofluorescence

The pathologic lesion contains antibodies, complement and neutrophils.

Staining is smooth and linear.



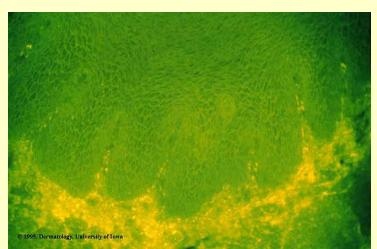
Pemphigus vulgaris

Zielantigene: Hautinterzelluläre

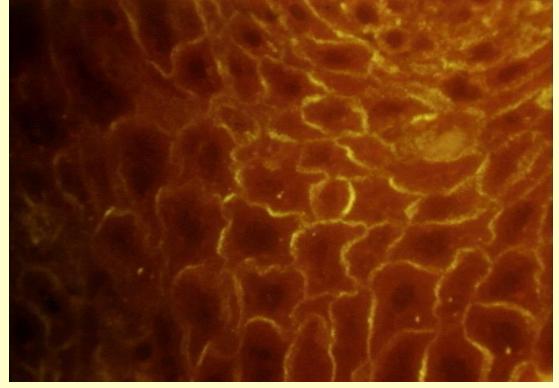
Proteine: Cadherine,

Desmosome

Symptome: 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)

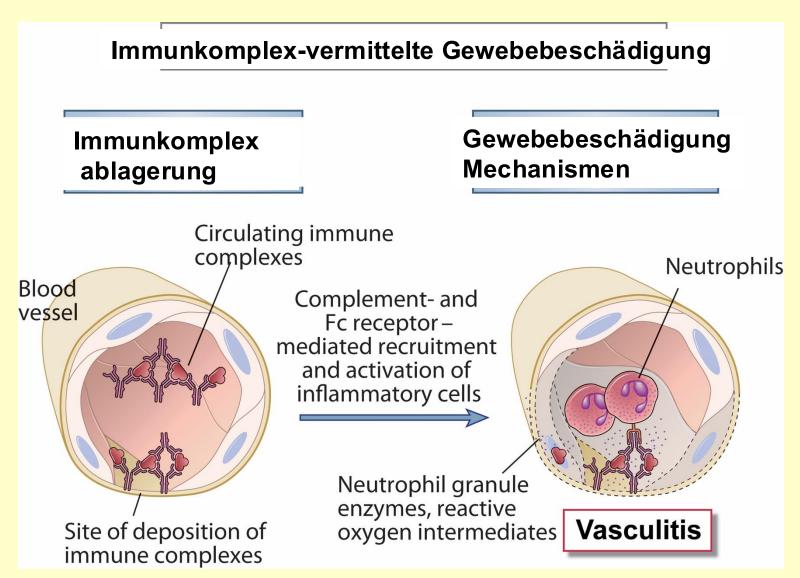


Fig. 18-1B

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

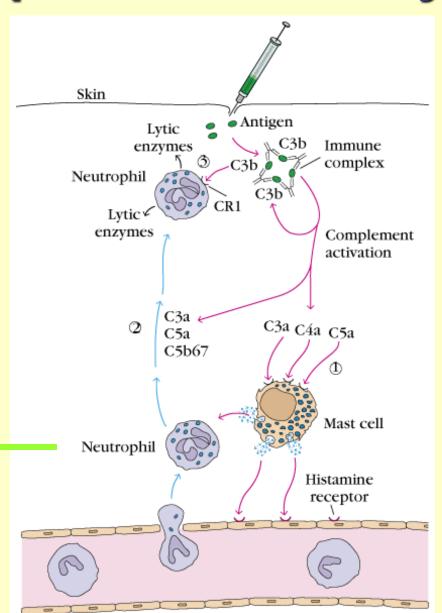
Zur Diagnose müssen die Immunkomplexe von Gewebebiopsie durch Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

Dafür ist granulare Färbung charakteristisch.

Im Serum sind Immunkomplexe und niedrige Komplementkonzentration nachweisbar

Arthus-Reaktion: Immunkomplex-vermittelte Vaskulitis

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	ähnlich wie bei Serumkrankheit	Tumorentfernung

Th1-Zell vermittelte zelluläre Immunantwort =

Typ-IV-Überempfindlichkeitsreaktion

Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ-IV

(DTH)