

# Grundlagen der Immunologie

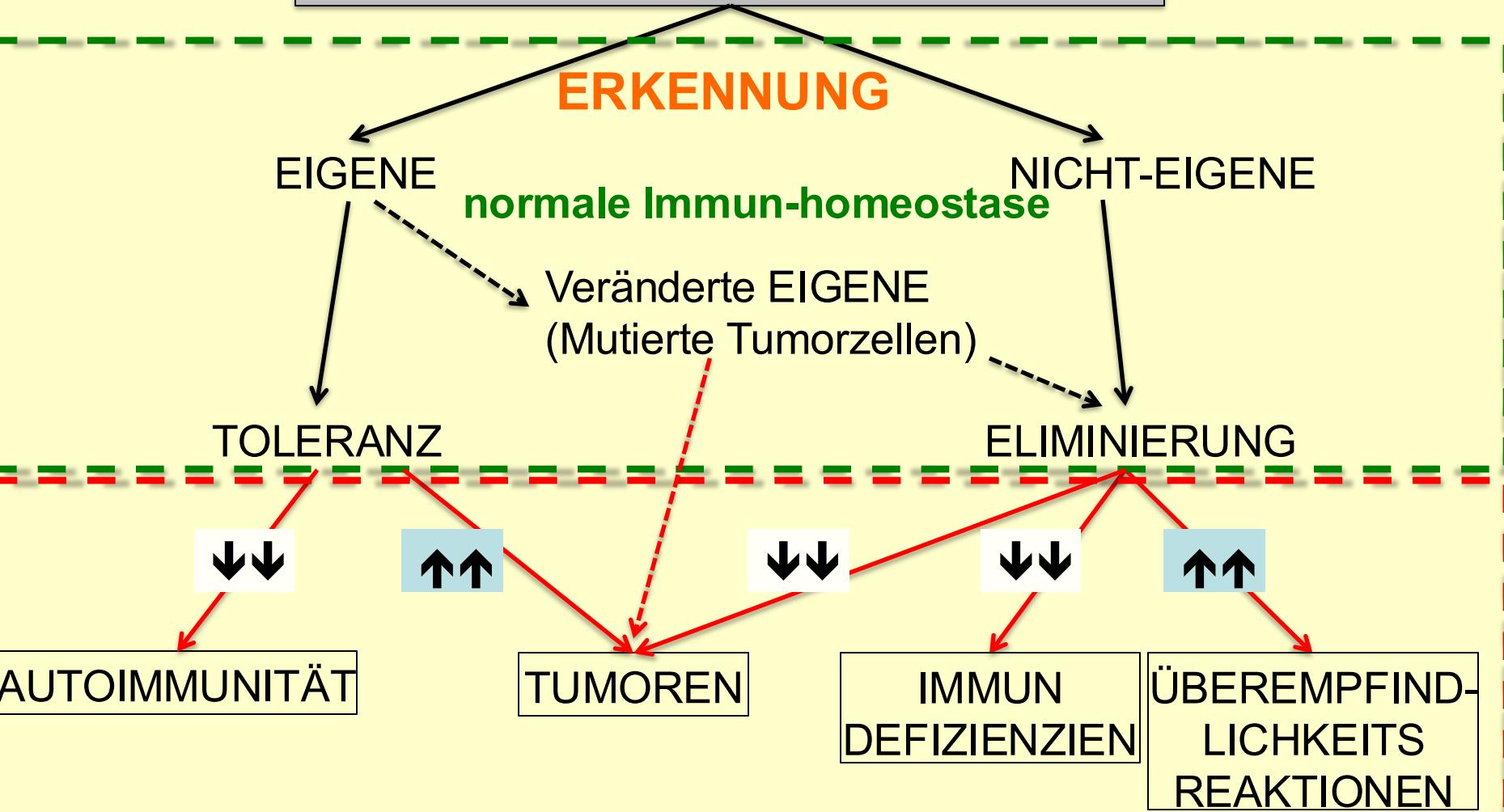
**27.-28. Vorlesung**

## **Toleranz und Autoimmunität**

**Zelluläre und molekulare Mechanismen der immunologischen Toleranz**

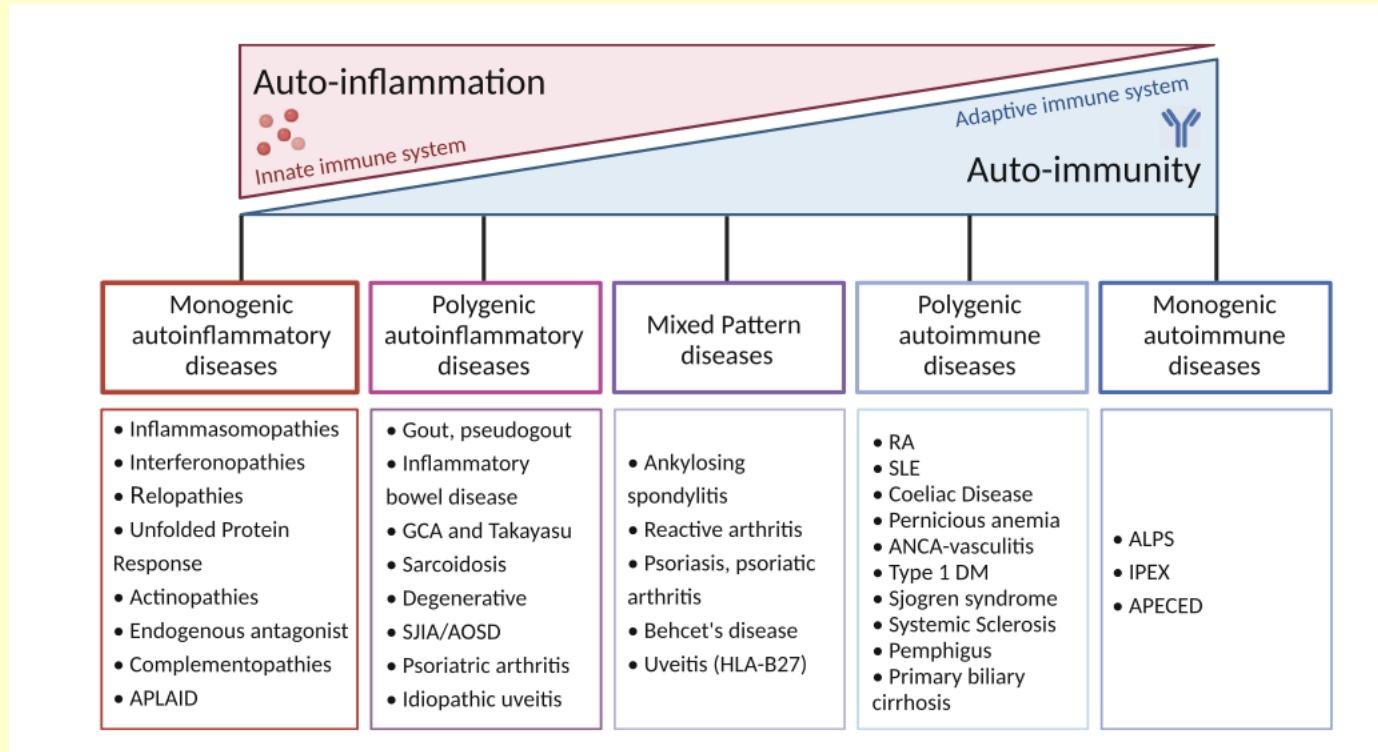
**Grundlegende Eigenschaften der Autoimmunität**

# Immunsystem



**VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE**

# 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;

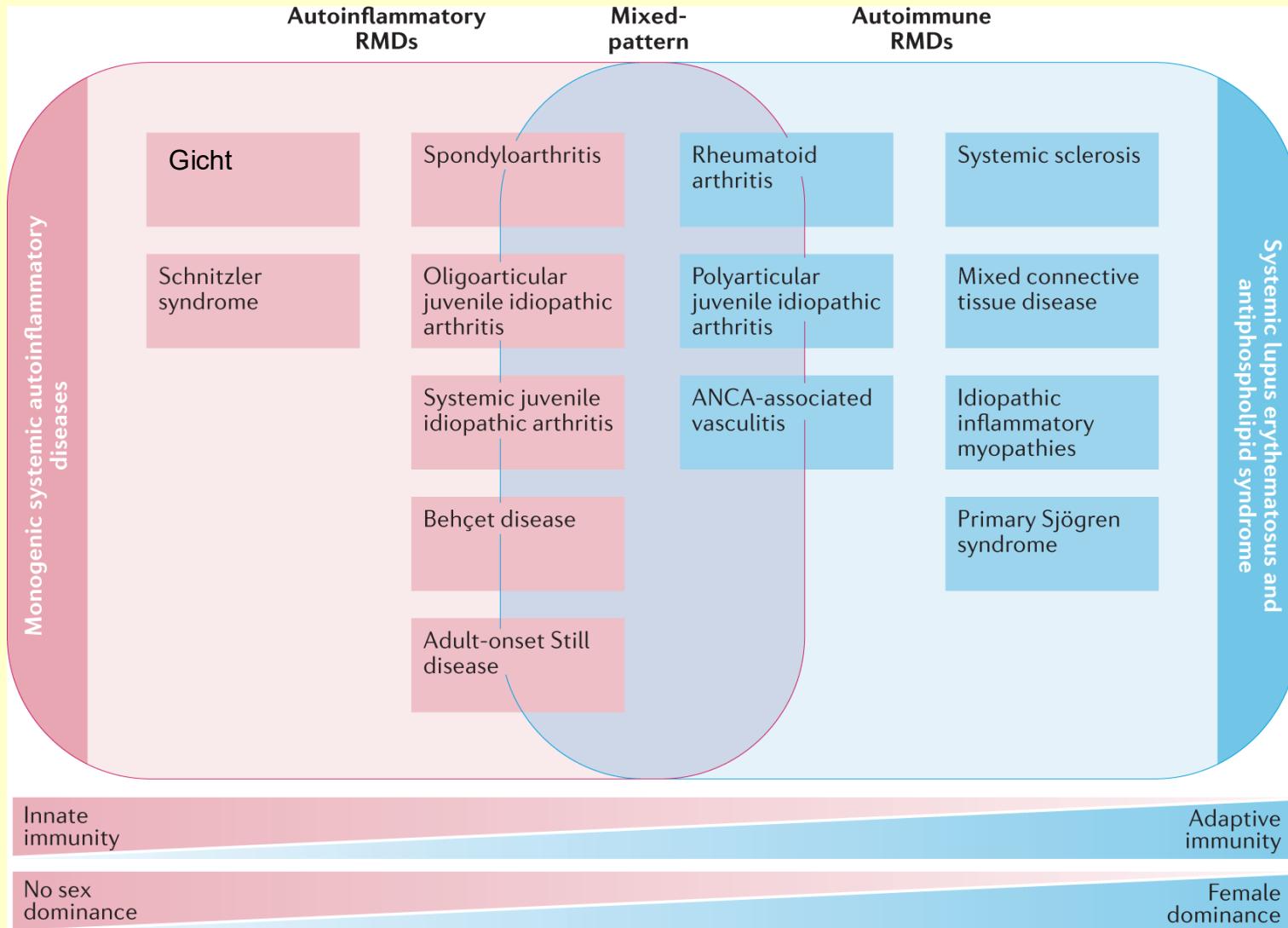
RA, rheumatoid arthritis;

SJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis;

SLE, systemic lupus erythematosus;

TNFR, tumor necrosis factor receptor.

# Rheumatische- und muskuloskeletale Krankheiten



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](#)

# Toleranztypen

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

**2. periphere Toleranz:** greift in die reifen Zellen ein

# Toleranztypen

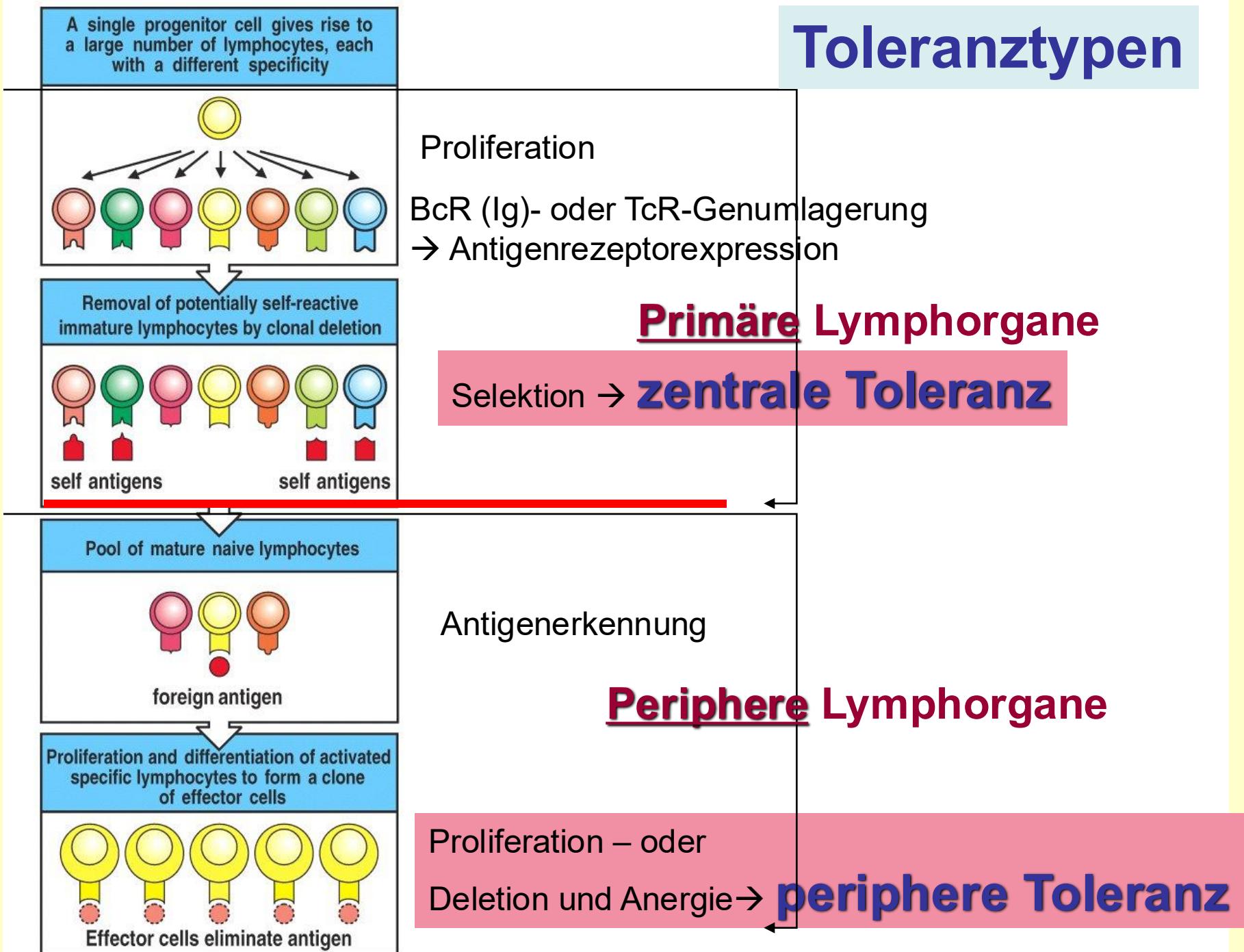
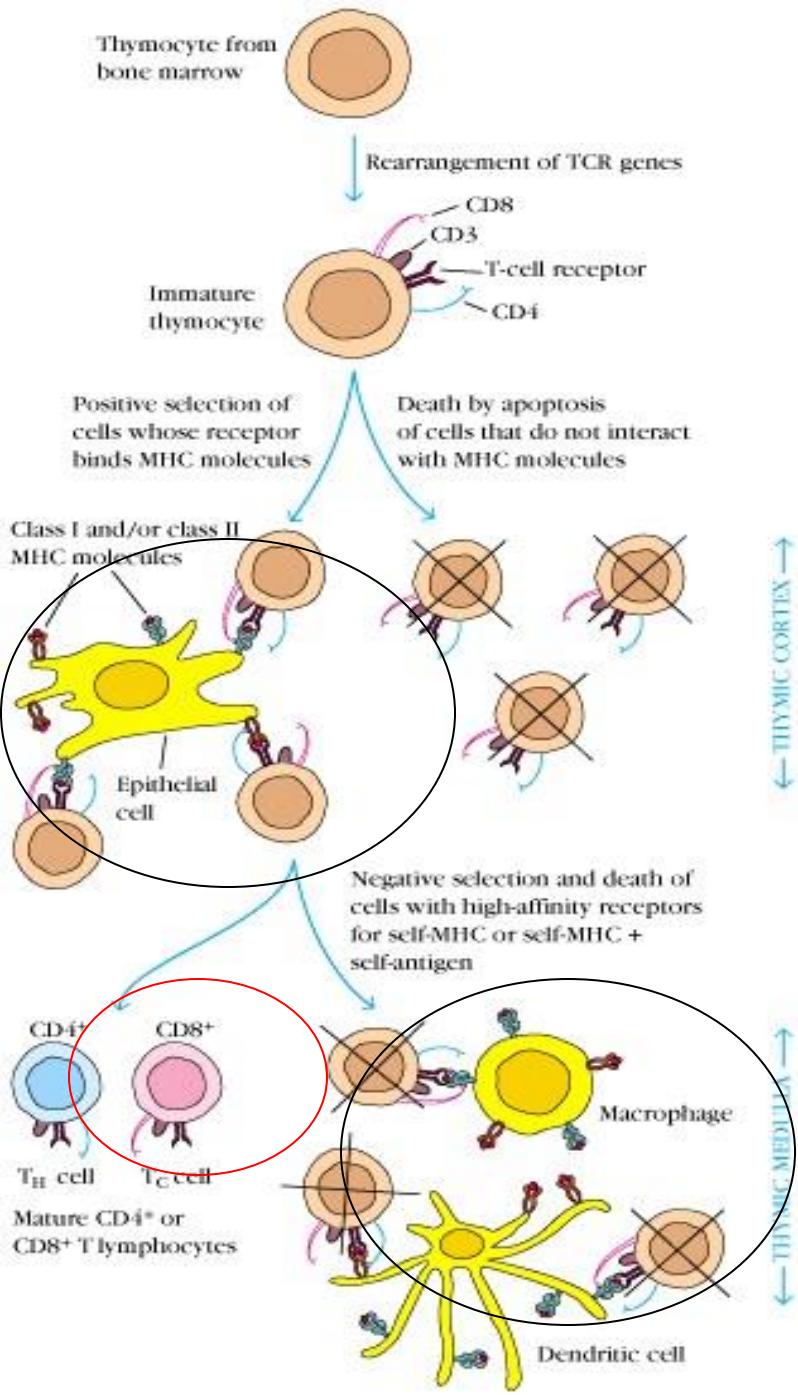


Figure 1-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Zentrale „Selbst“-Toleranz

- Entwickelt sich durch klonale Deletion (Apoptose) oder Anergie von autoreaktiven Zellen während der primären Lymphozytenentwicklung
- Sehr stabil
- Unreife Zellen 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**

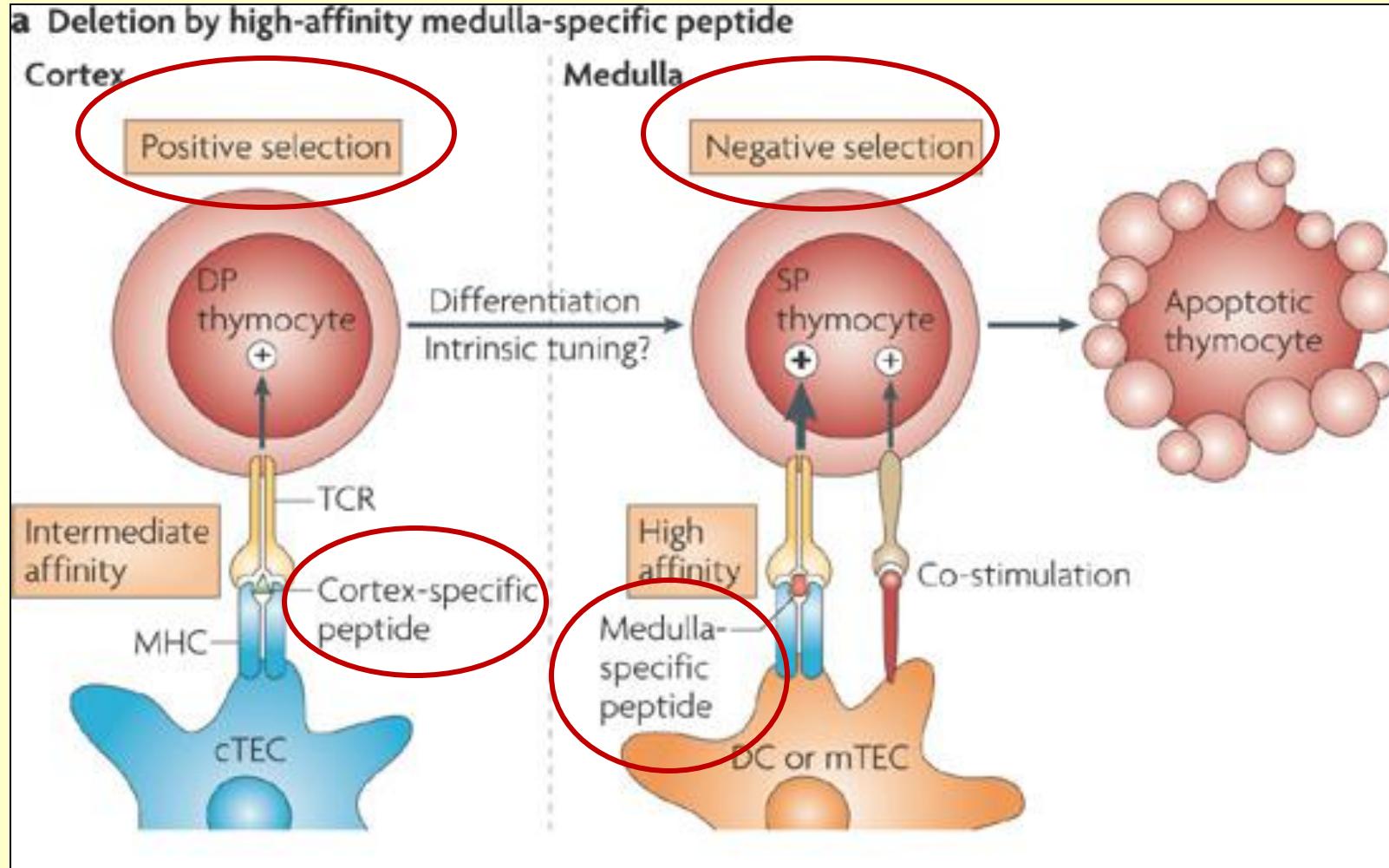
## Negative Selektion:

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

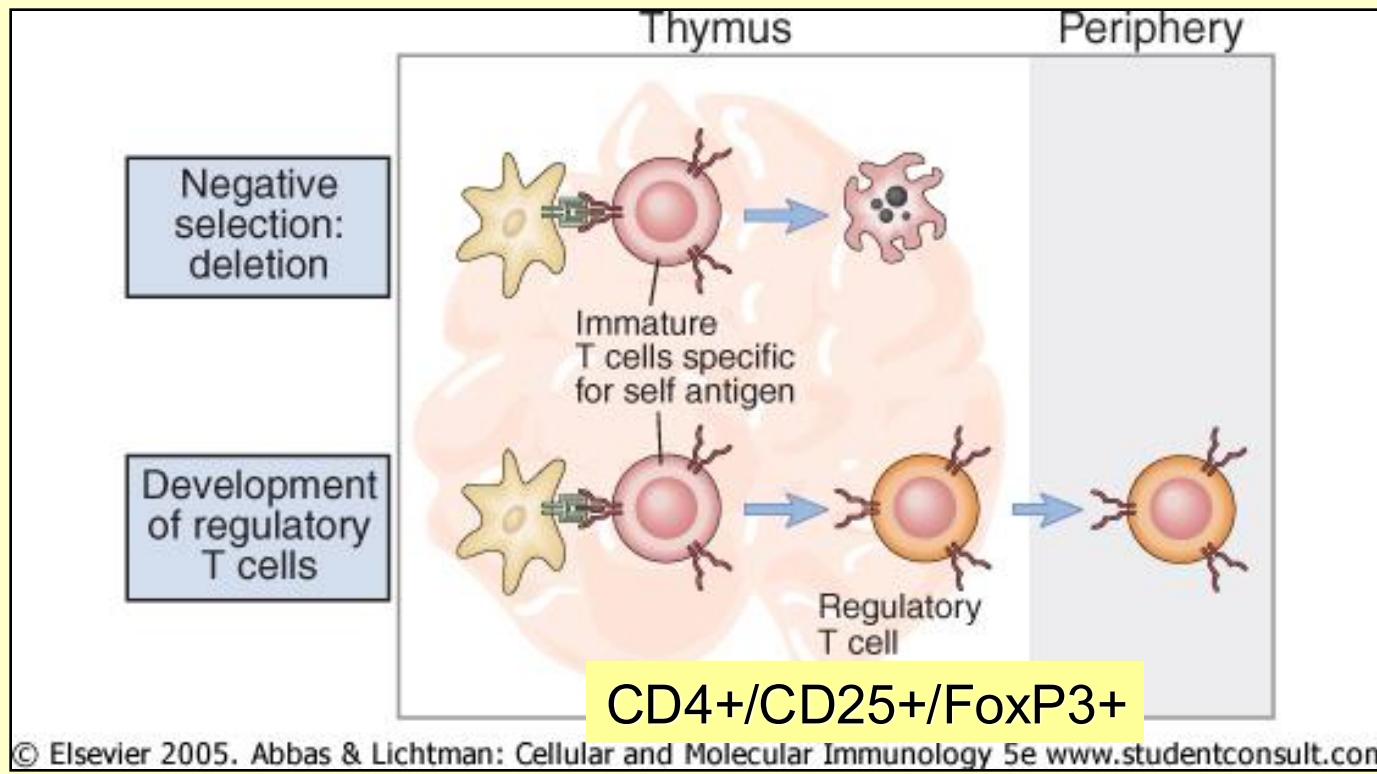
**Apoptose von Zellen mit hoher TcR-Affinität gegen Selbst-Antigene**  
**→ TOLERANZ**

**Differenzierung zu reifen T-Zellen**

# Affinitätsmodel der positiven und negativen Selektion



# Entwicklung der natürlichen regulatorischen T-Zellen (Treg)



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 exprimieren auch andere gewebespezifische Gene (Antigene) → „promiskutive Genexpression über **AIRE** (Autoimmune regulator Tarnskriptionfaktor)
- Während einer Infektion auch die Antigene der Infektionserreger

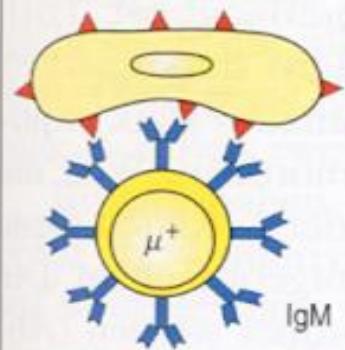
# Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark

- → klonale **Deletion** im Knochenmark → Autoreaktive B-Zellen können durch Apoptose sterben
- → **B-Zell-Anergie** – solche Zellen regulieren die Expression von Oberflächen-IgM herunter und behalten nur den IgD. Antigenrezeptor 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
- Antigene: Oberflächantigene der Stromazellen, lösliche Antigene

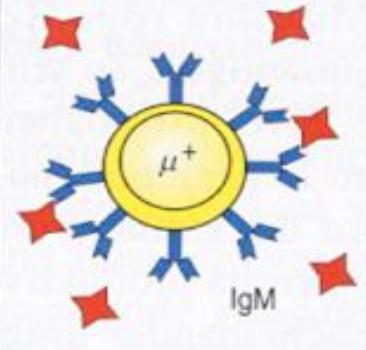
# Selektionsprozesse im Knochenmark

## unreife B-Zelle (Knochenmark)

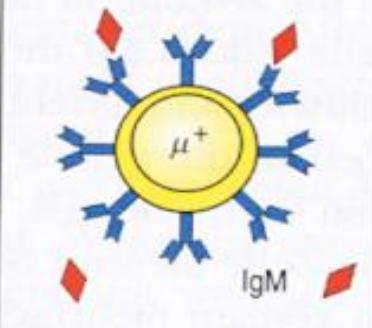
multivalentes  
körpereigenes Molekül



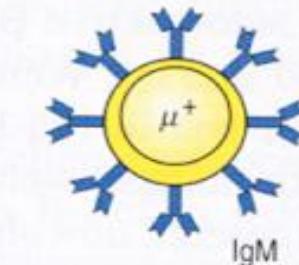
lösliches  
körpereigenes Molekül



nichtquervernetzendes  
körpereigenes Molekül  
mit niedriger Affinität



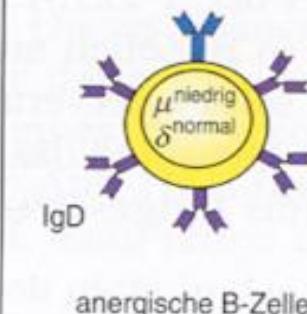
keine Reaktion  
gegen körpereigene  
Determinanten



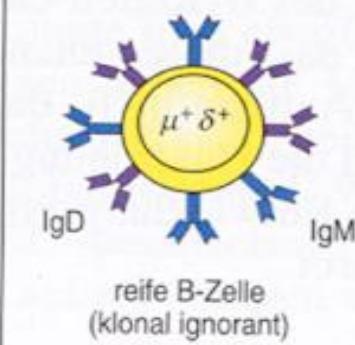
klonale Deletion oder  
Rezeptor-Editing



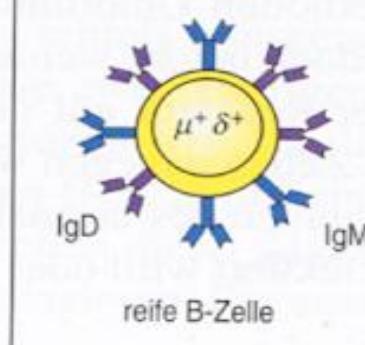
Wanderung zur Peripherie



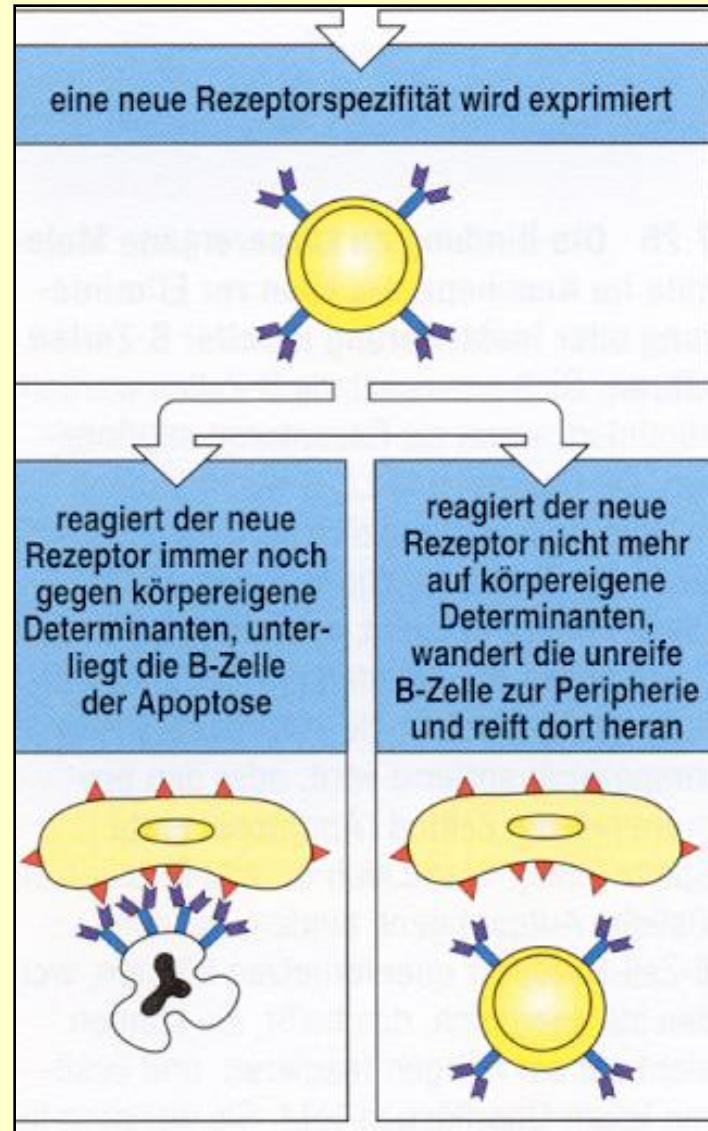
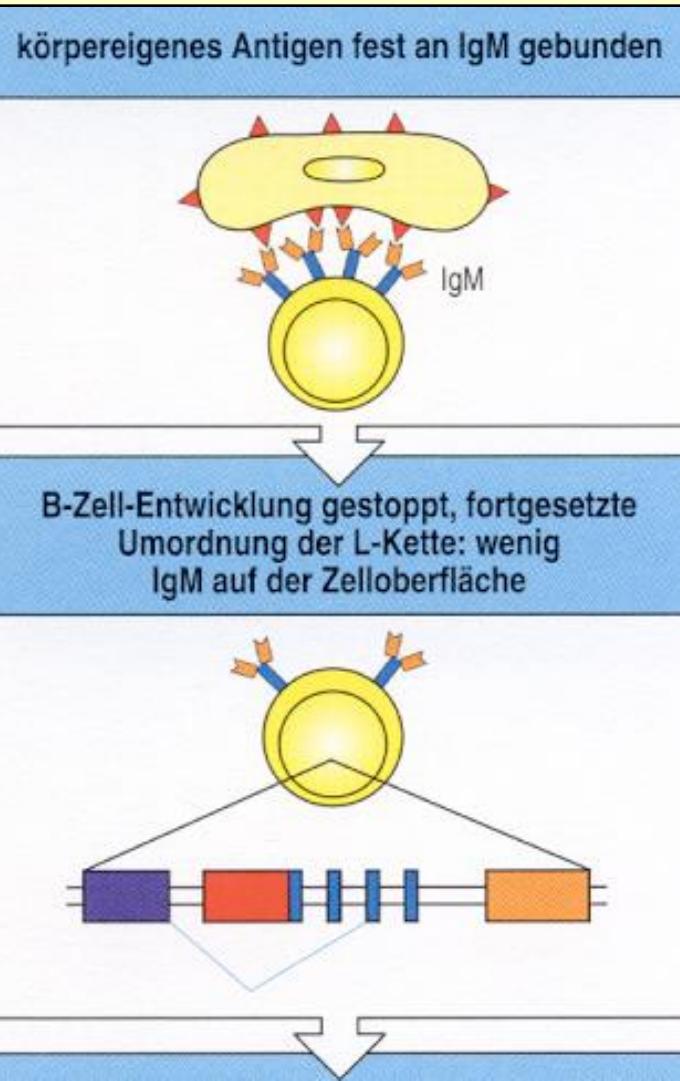
Wanderung zur Peripherie



Wanderung zur Peripherie



# Rezeptor-Editing



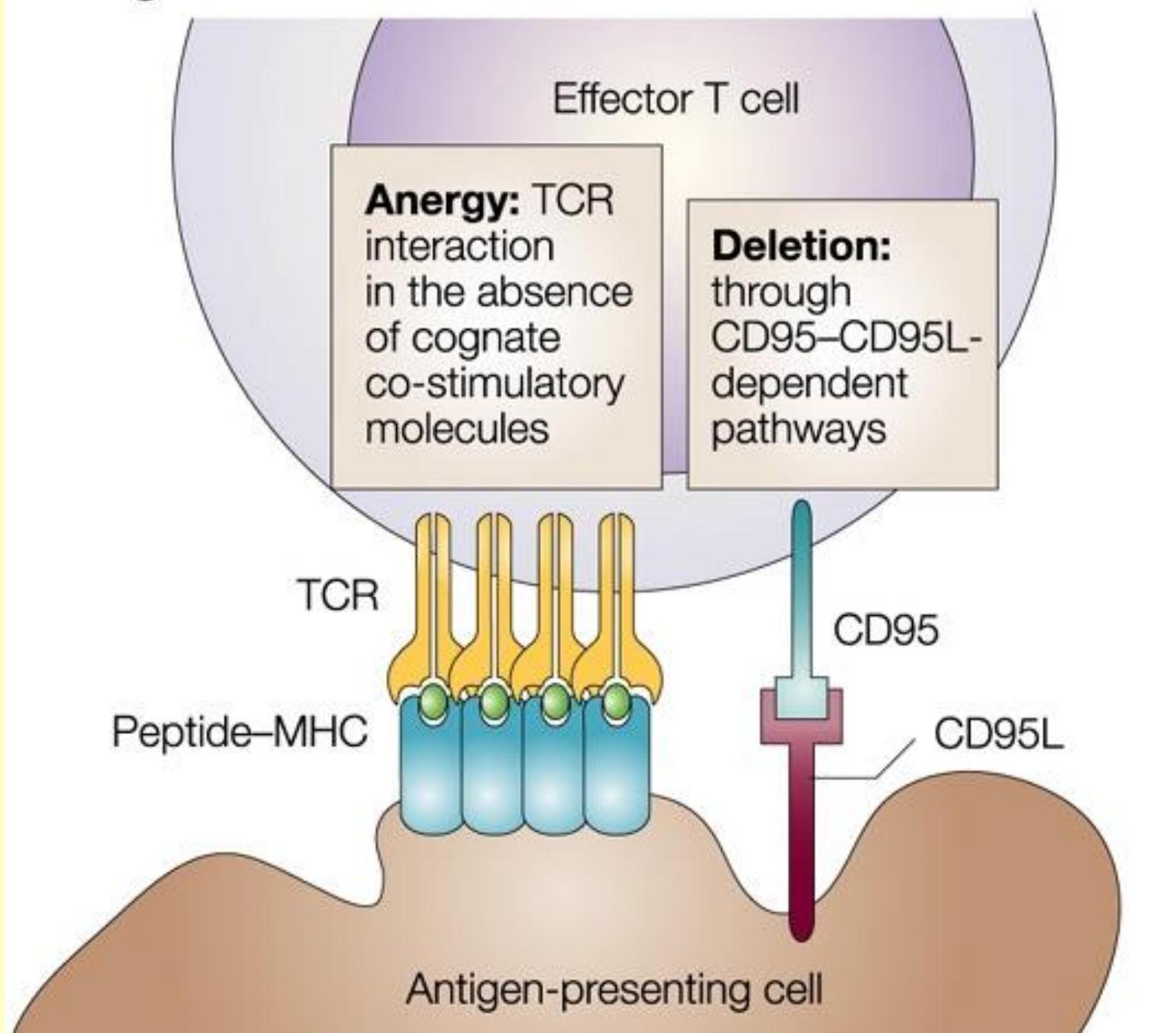
# Periphere Toleranz

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

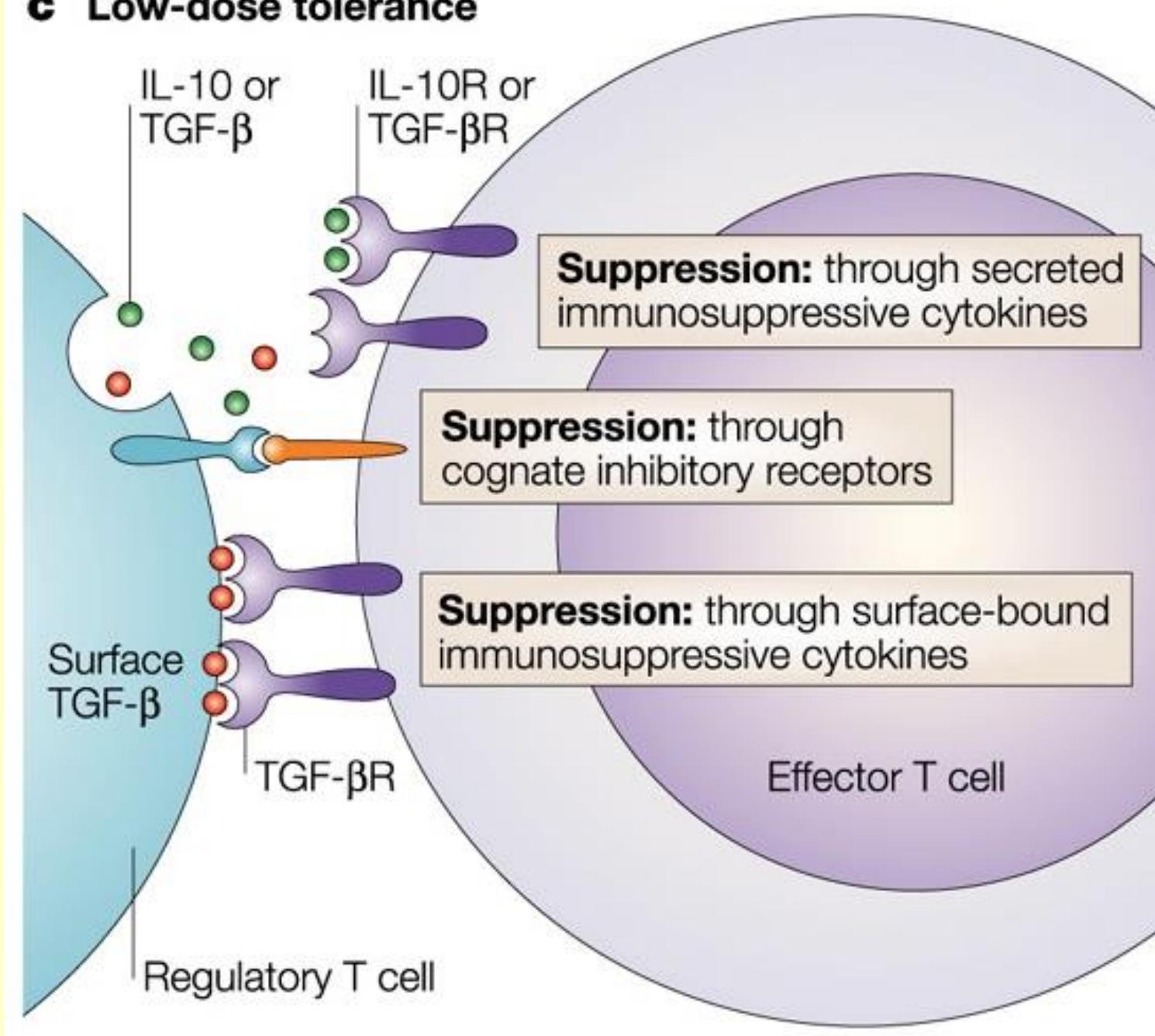
# Passive Toleranz: verursacht durch den Charakter des Antigens

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

## b High-dose tolerance



### c Low-dose tolerance



# Durch den Körper verursachte passive Toleranz

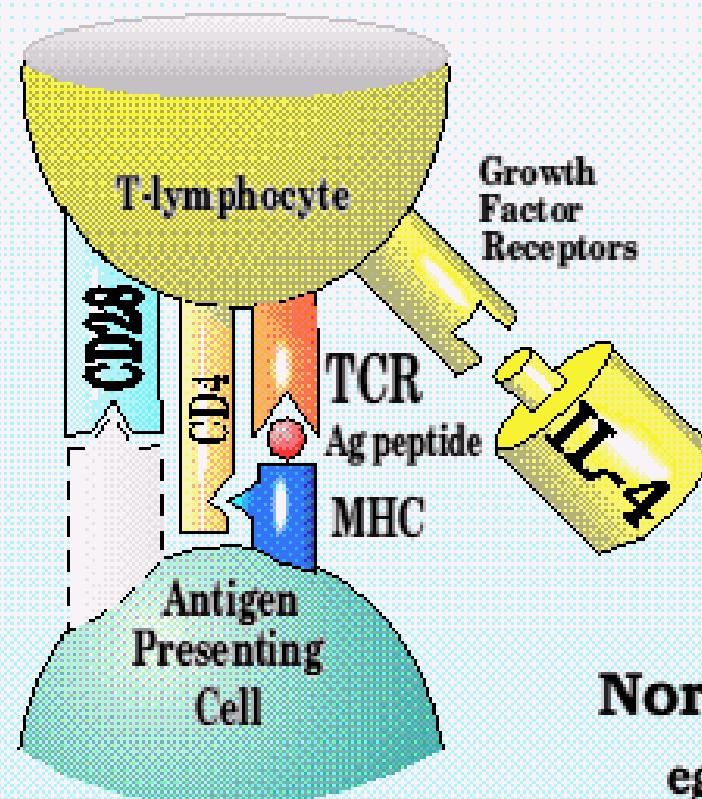
- Abgesonderte (sequestrierte) Antigene in immunprivilegierten Orten (z.B. innere Struktur des Auges, Spermatozyten im Hoden, usw.)
  - keine MHC-Erkennung
  - keine Antigenpräsentation
  - keine systemische Immunantwort
- angeborene oder erworbene Immundefizienzen

# Failed co-stimulation results low dose tolerance

"Self" : tolerance

**Non-professional  
Antigen  
Presentation**  
eg. No B7 present

**Non-inflammatory  
Environment**  
eg. IL-4, 10, TGF- $\beta$  etc



**Normal self tissues**  
eg. pancreatic islets

# AKTIVE TOLERANZ (Humorale)

## Natürliche Autontikörper (Immunität)

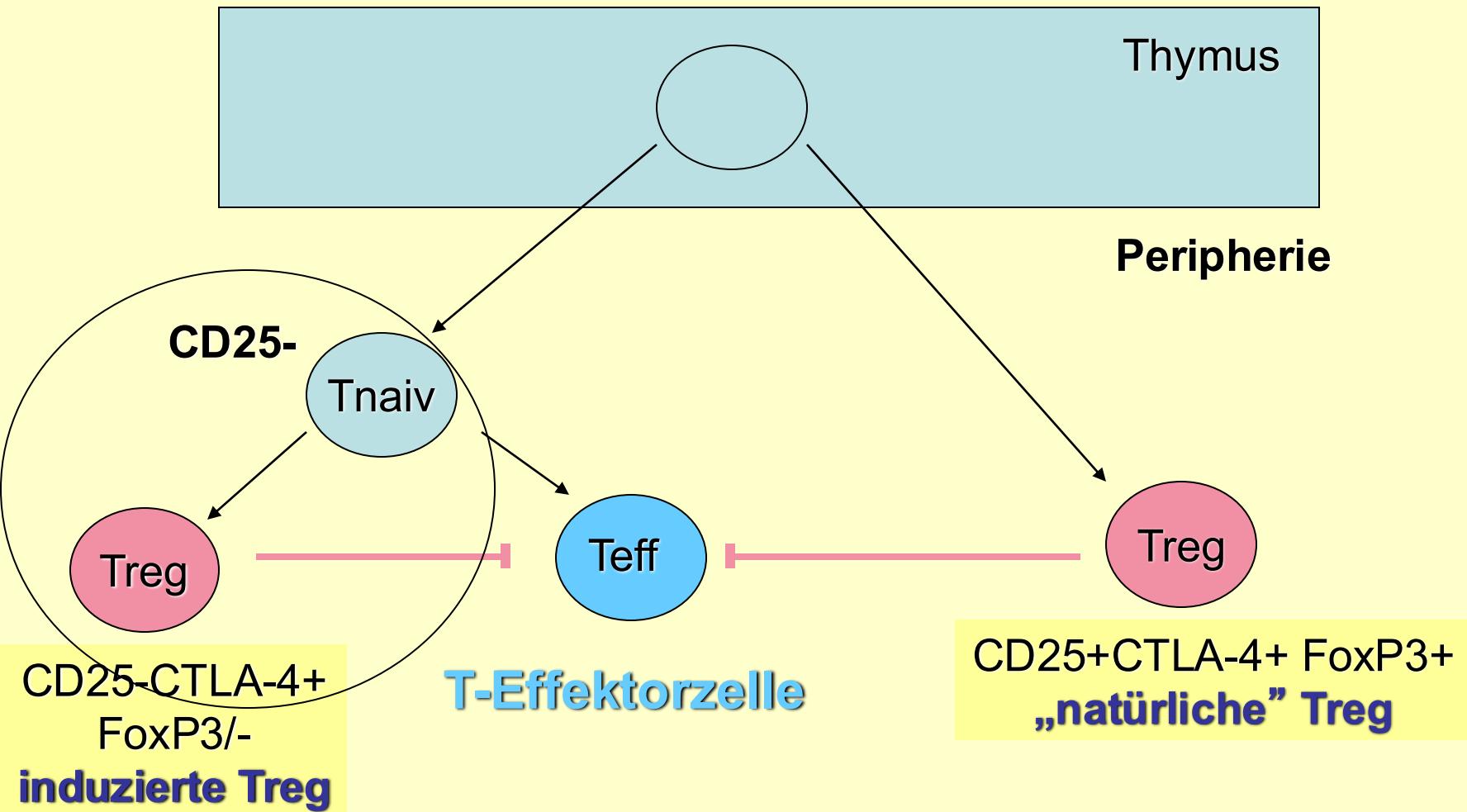
- “Immunologischer Homunculus”
- natürliche Autoantikörper mit IgM-Isotyp mit niedriger Affinität, produziert von CD5+ B1-Zellen
- +  $\gamma/\delta$  T-Zellen

## Induzierte Treg Zellen

## 2. Antigene, die von natürlichen Autoantikörpern und $\gamma\delta T$ -Zellen erkannt werden

Hitzeshockproteine	hsp65, hsp70, hsp90, ubiquitin
Enzyme	Aldolase, Cytokrom C, SOD, NAPDH, <b>mitokondriale Enzyme</b>
Zellmembran-komponenten	<b><math>\beta 2</math>-mikroglobulin, Spektrin, Acetylcholin Rezeptor</b>
zitoplasmatische Proteine	Aktin, Myozin, Tubulin, <b>Mioglobin, Myelinproteine (MBP)</b>
Zellkernkomponenten	DNS, Histone
Plasmaproteine	Albumin, IgG, Transferrin
Zytokine, Hormone	IL-1, TNF, IFN, Insulin, Thyreoglobulin

# Die Entwicklung „natürlicher“ und „induzierter“ Tregs



# 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 Th3-Antwort durch Synthese suppressiver Zytokine, 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

# Therapeutische Möglichkeiten

- Fütterung der Tiere mit Antigen (Ovalbumin) → regulatorische T-Zellen finden sich in Peyer'schen Plaques in 24 Stunden, 4-7 Tage später in der MILZ → Toleranz ist systemisch
- 
- Durch orale Verabreichung des relevanten Antigens kann man bei Allergien und Autoimmunkrankheiten eine Toleranz wiederherstellen

# AUTOIMMUNITÄT

- **physiologische Autoimmunität:** Teil der normalen immunologischen Regulierung

Natürliche IgM autoantikörper – B1-Zellen

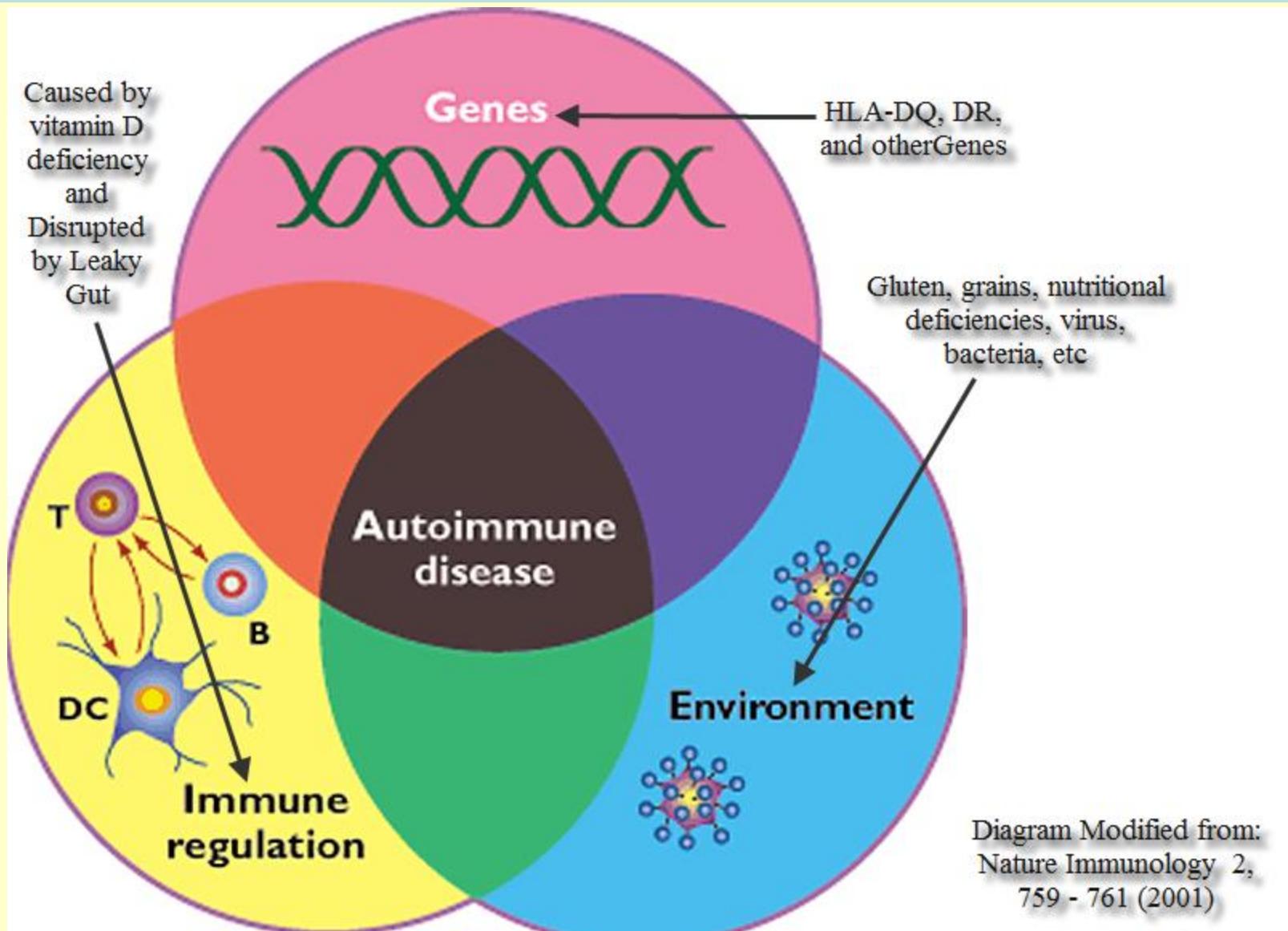
- **pathologische Autoimmunität:**  
Autoimmunkrankheiten mit bedeutender  
Gewebedestruktion

Pathologische IgG/A Autoantikörper – B2 Zellen (Th)

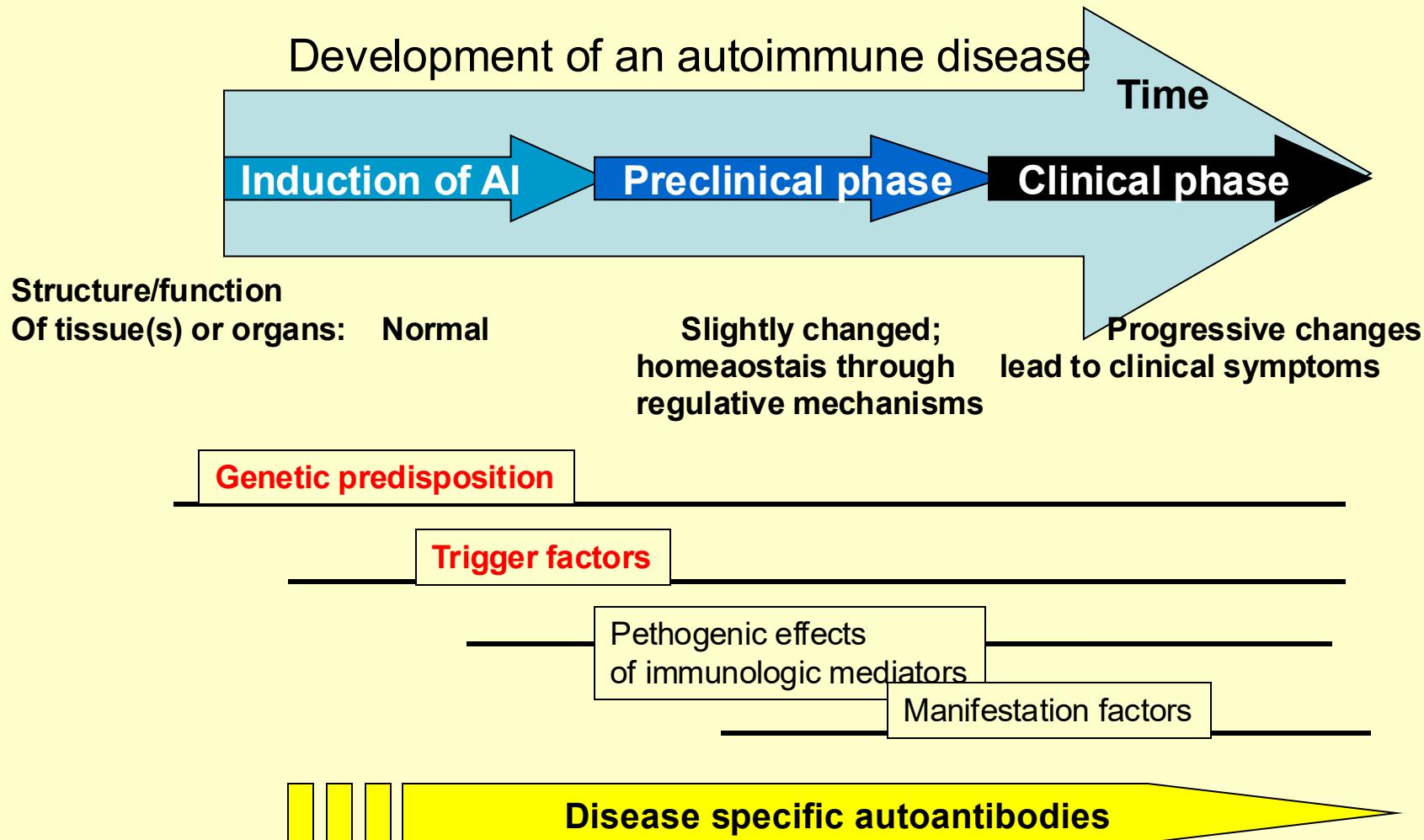
# Faktoren der Autoimmunkrankheiten

- 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



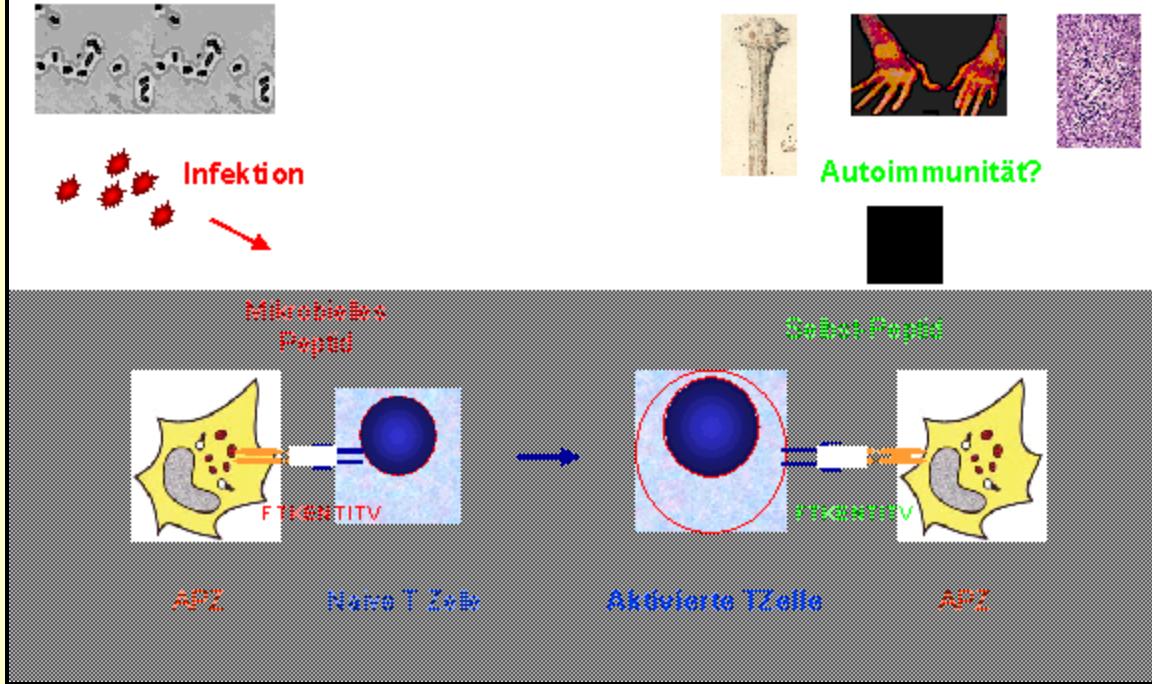
# Krankheitserreger und menschliche Antigene

## Peptide

## Identische Peptidsequenz

menschliches Zytomegalie-Virus IE2	79	PDPL <u>GRPDED</u>
HLA-DR-Moleküle	60	VTE <u>LRPDAE</u>
Poliovirus VP2	70	STT <u>KESRGTT</u>
Acetylcholin-Rezeptor	176	TVI <u>KESRGTK</u>
Papillomavirus E2	76	SLH <u>LESLKDS</u>
Insulin-Rezeptor	66	VYG <u>LESLKDL</u>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Nitrogenase Enzym	186	SR <u>QTDREDE</u>
HLA-B27-Moleküle	70	KA <u>QTDREDL</u>
Adenovirus 12 E1B	384	<u>RRGMFRPSQCN</u>
Alfa-Gliadin	206	<u>GQGSFRPSQQN</u>
HIV p24	160	<u>GVETTPS</u>
menschliches IgG	466	<u>GVETTPS</u>
Masernvirus P3	31	<u>EISDNLGQE</u>
Myelinprotein	61	<u>EISFKLGQE</u>

# Molekulare Mimikry



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 Aminosäuresequenz 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 Dresen,
Rheumatische Arthritis (RA)	DR4 DR1	4.2	Bindegewebe des Gelenkes, Kollagen Typ II, IgG, RF
Spondyloarthritis (SPA)	B27	90	Wirbelsäule
Reiter-Sucht Salmonella/Shigella Arthritis	B27	33	Clamydia, Yersinia
	B27	20.7	

Schilddrüse Graves-Erkrankung Hashimoto Thyreoiditis	DR3 DR5	3.7 3.2	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	<b>Gehirn:</b> MBP, PLP, MOG, MAG <b>periphere Nervenfasern- Muskulatur:</b> Acetylcholin Rezeptor
Herz: rheumatisches Fieber <b>Blut:</b> 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	Mikroskopische Polyangiitis
Zölliakie – glutensensitive Enteropathie	
IBD – Colitis ulcerosa	

# Beispiele für organspezifische Autoimmunerkrankungen

**Schilddrüse:** Hashimoto-Thyreoiditis, Thyreotoxikose

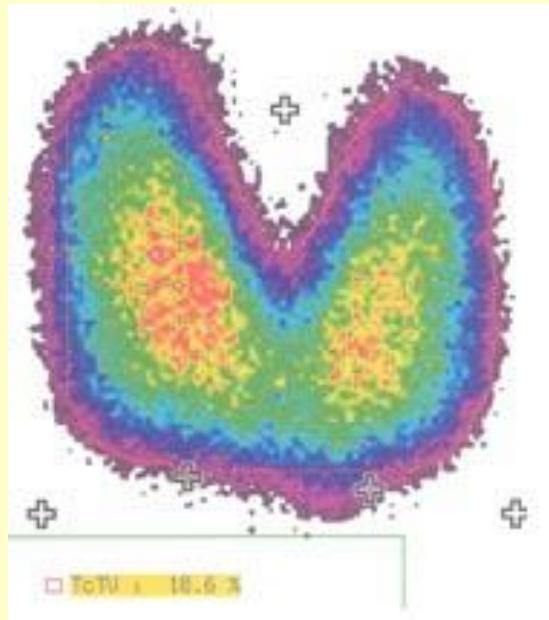
**Blut:** Immunthrombozytopenie (ITP), autoimmune hämolytische Anämien (AIHA), autoimmune Neutropenie (AIN)

**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:

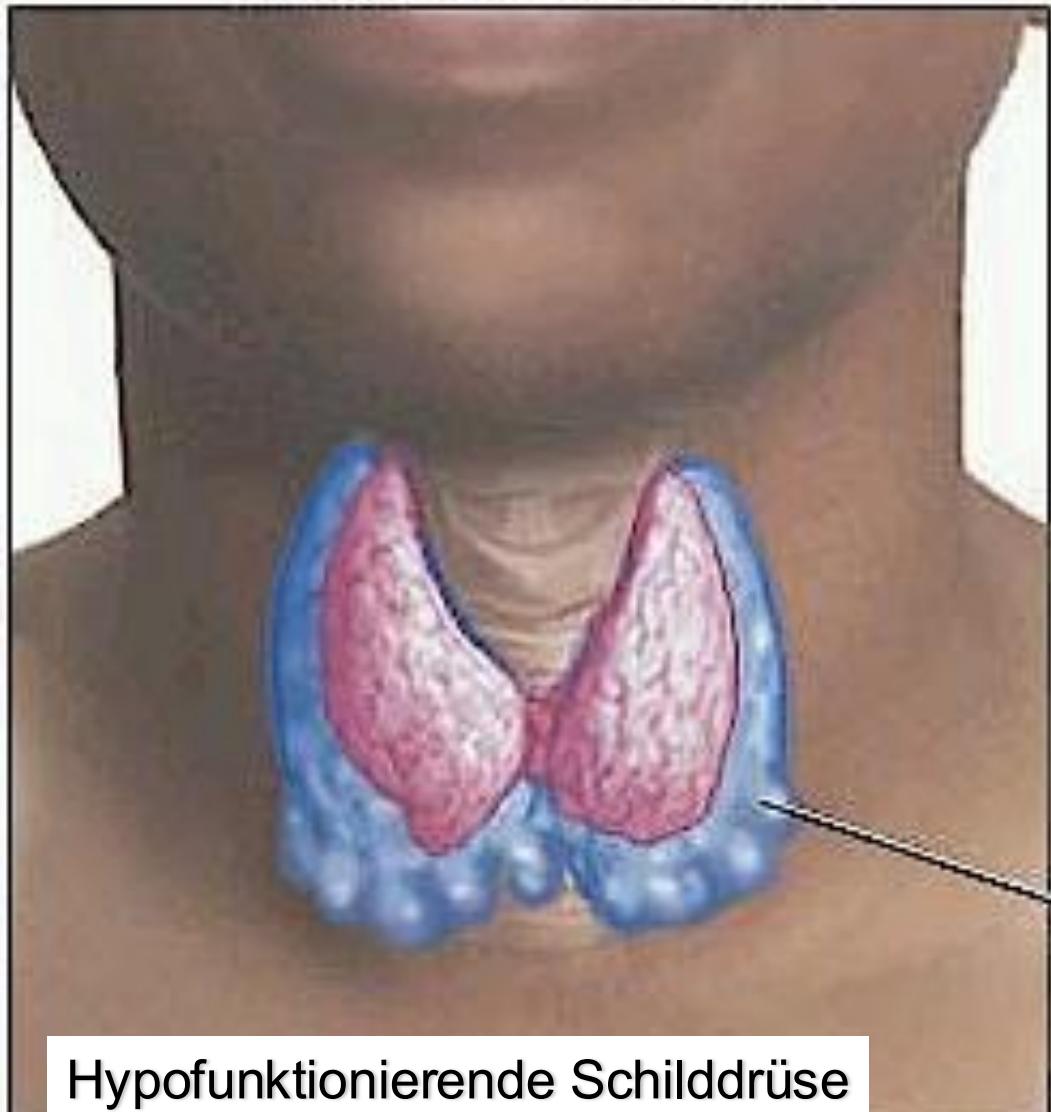
Autoantikörper-Produktion gegen TSH-Rezeptoren (T3 T4↑ , TSH↓)

## Hashimoto-Erkrankung:

(Autoimmunthyreoiditis) (T3 T4↓ , TSH↑)

Autoantikörper-Produktion gegen  
Schilddrüsen-Peroxidase und  
Thyreoglobulin

## Hashimoto's disease



Hypofunktionierende Schilddrüse  
mit kalten Knoten



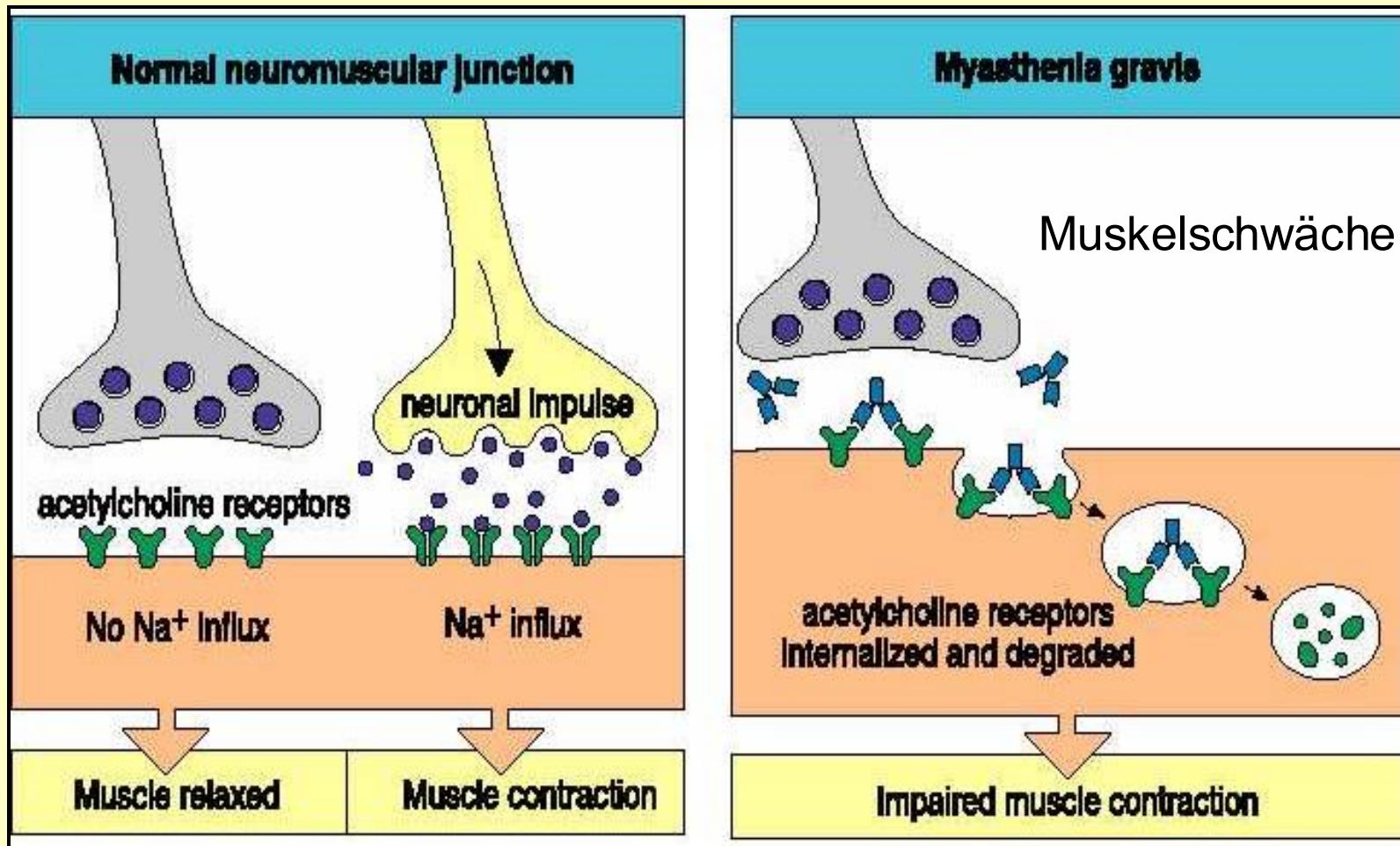
Enlarged, inflamed  
hypofunctioning  
thyroid (goiter)

# Autoimmune hämolytische Anämie



Monozyt mit roten Blutkörperchen; Erythrophagozytose - 100X

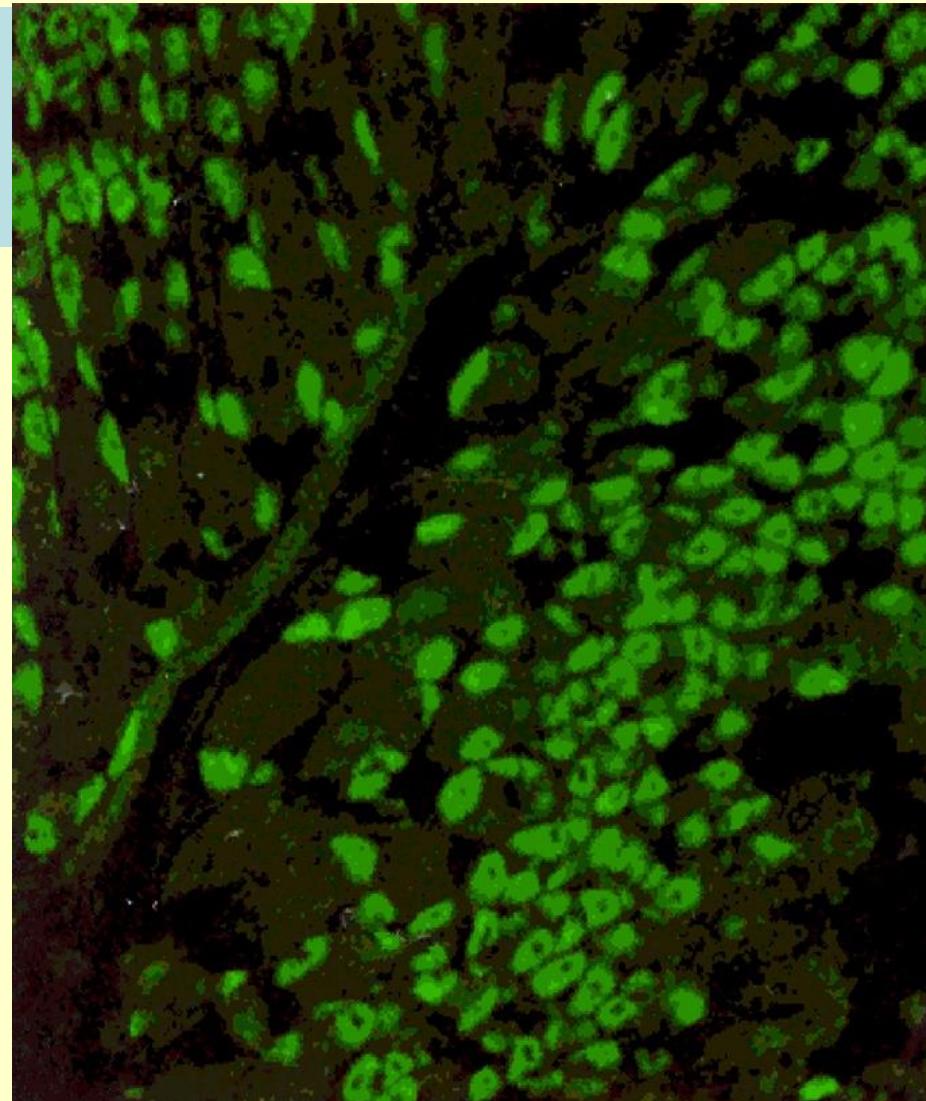
# Myasthenia gravis



# autoimmune Gastritis

Mangel an Toleranz gegen  
die H/K-ATPase- $\beta$ -Subeinheit  
als Autotantigen →  
Autoantikörperproduktion  
gegen Parietal-Zellen und  
Intrinsic-Faktor →  
autoimmune Gastritis →

perniziose Anemie



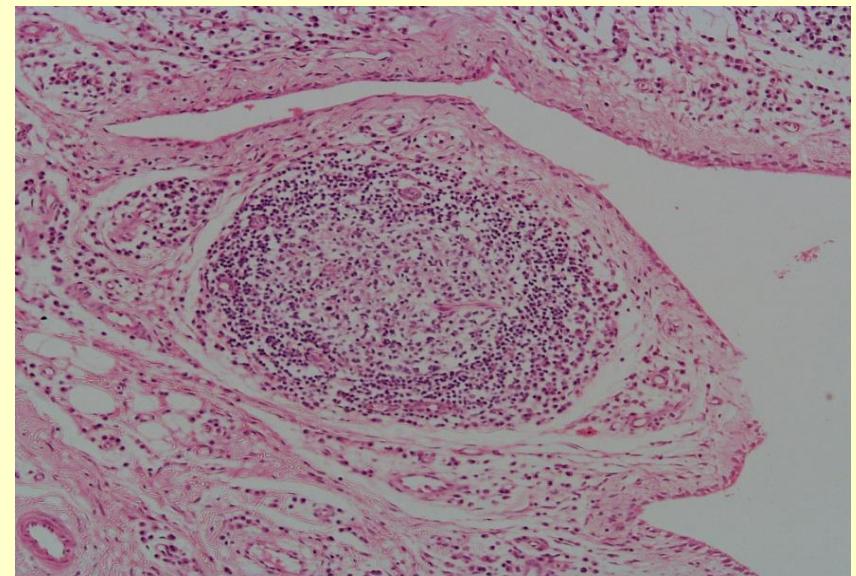
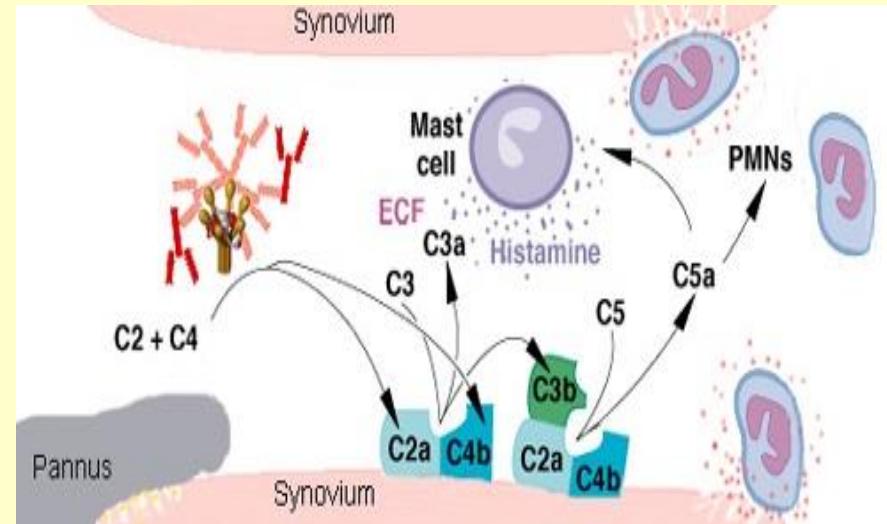
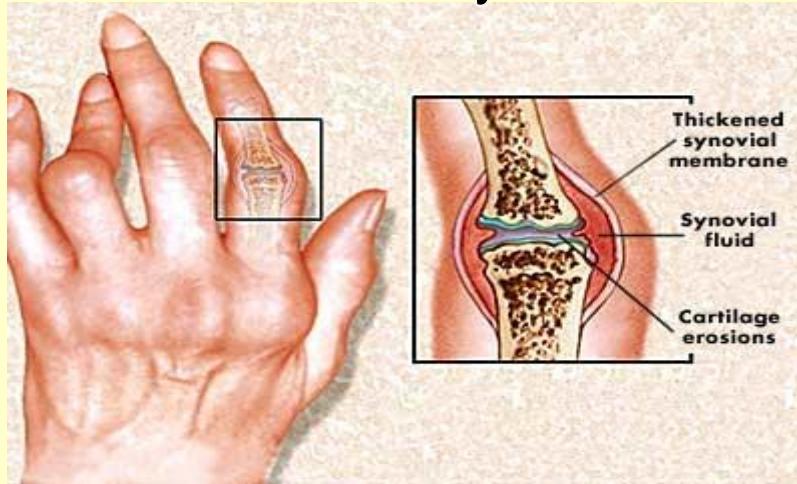
Autoantikörperpositivität  
(Immunfluoreszenzbild)

# Systemische Autoimmunkrankheiten

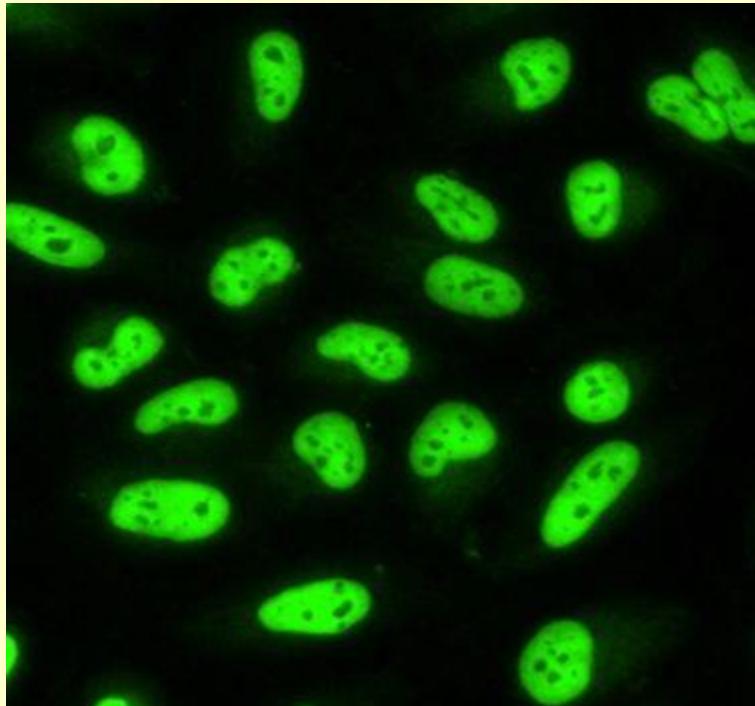
- **RA:** Rheumatoide Arthritis
- **SLE:** Systemischer Lupus erythematodes, mit oder ohne Anti-Phospholipid-Syndrom PS
- **PSS:** Sklerodermie (Progressive Systemsklerose = PSS)
- CREST-Syndrom
- **PM/DM:** Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlußkörperchenmyositis, Jo-1-Antikörper-Syndrom
- **SS:**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

# Rheumatoide Arthritis

## Chronische Polyarthritis

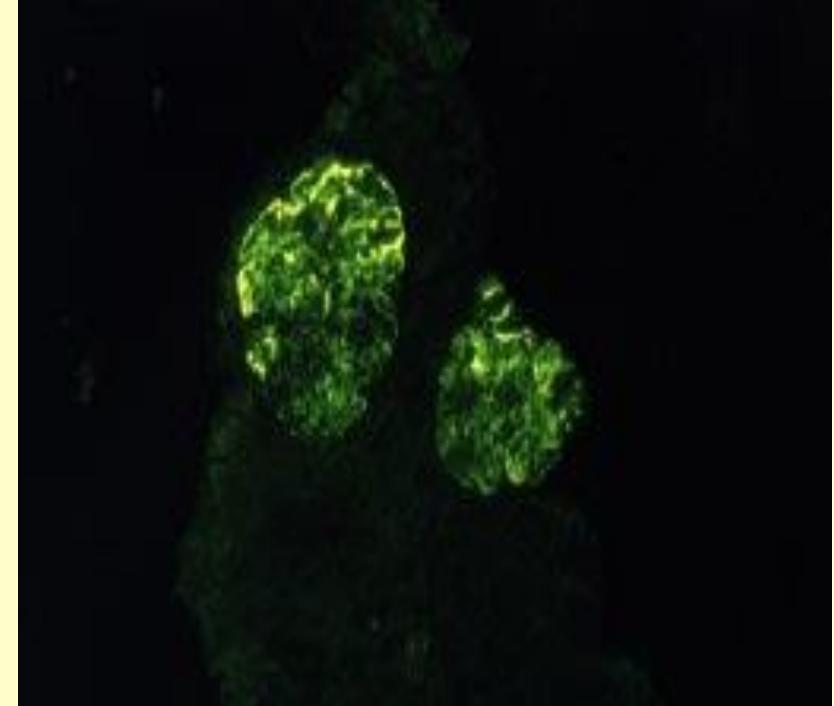


# Systemisches Lupus Erythematoses (SLE)



## ANA-Positivität

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

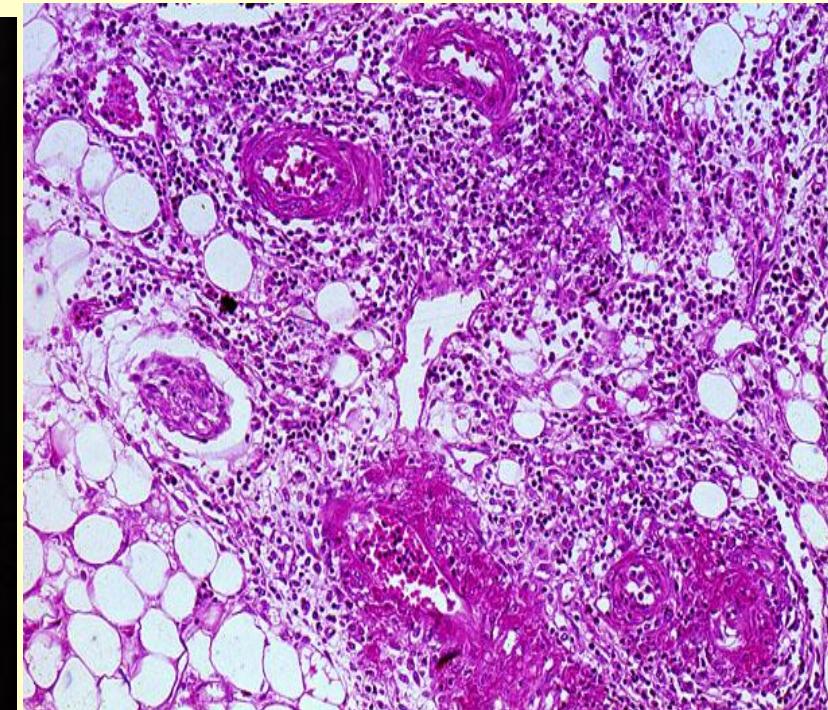


## Glomerulare Basalmembranpositivität

# Periarteritis nodosa

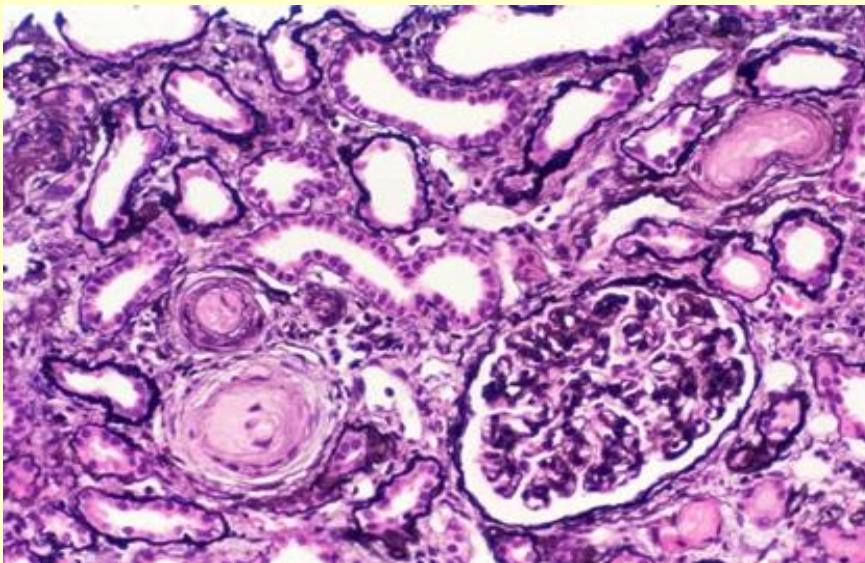


Punktförmige Einblutungen an der Haut

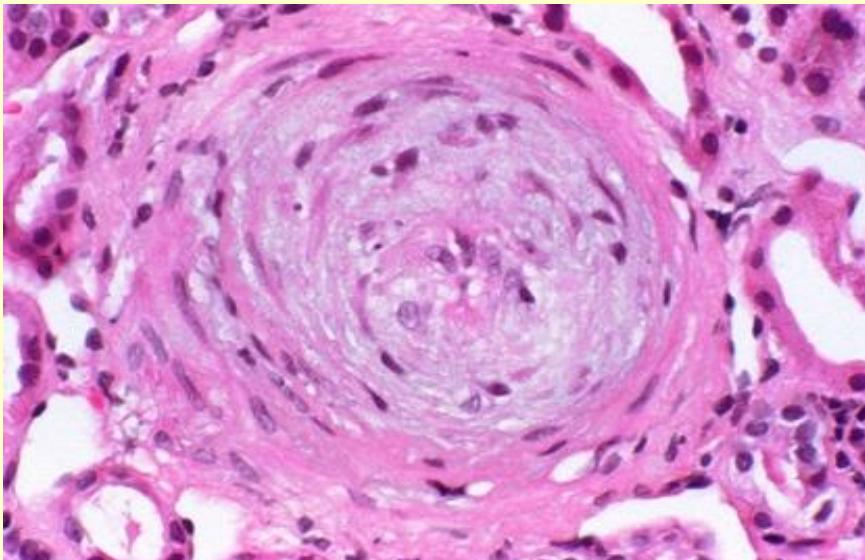


In der Wand der mittelgroßen Arterien kann man Verdickung mit perivaskulärer Entzündungsreaktion (Arteritis und Periarteritis) sehen.

# Progressive Systemische Sclerosis



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



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

# Sjögren Syndrom

