

Grundlagen der Immunologie

Vorlesungen 21.-22.

Allergie und die Überempfindlichkeitsreaktionen

**Zelluläre und molekulare Mechanismen von
Allergien**

Immunsystem

ERKENNUNG

EIGENE

NICHT-EIGENE

normale Immun-homeostase

TOLERANZ

ELIMINIERUNG



AUTOIMMUNITÄT

TUMOREN

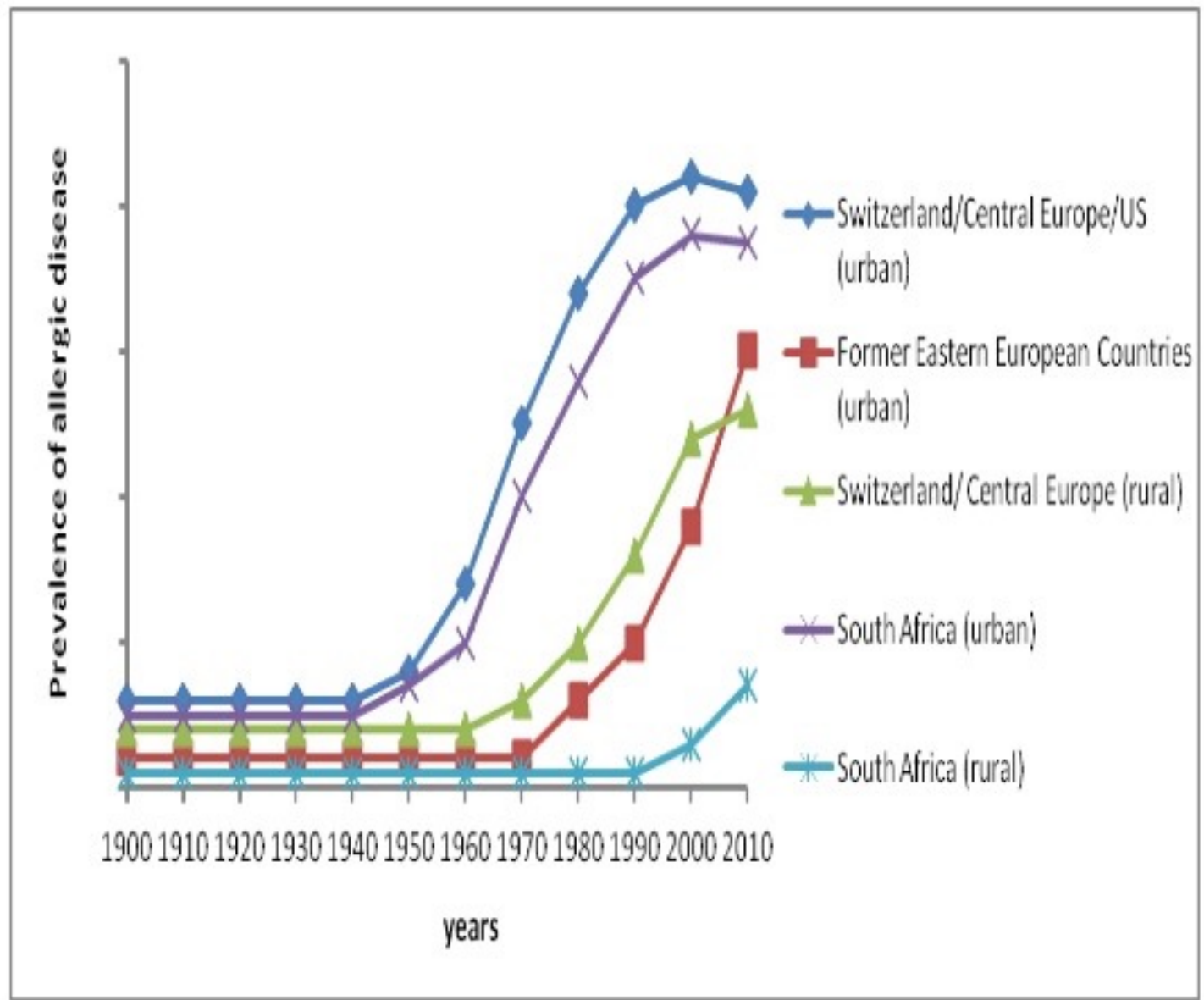
**IMMUN
DEFIZIENZEN**

**ÜBEREMPFIN-
DLICHKEITS
REAKTIONEN**

VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensibilität)

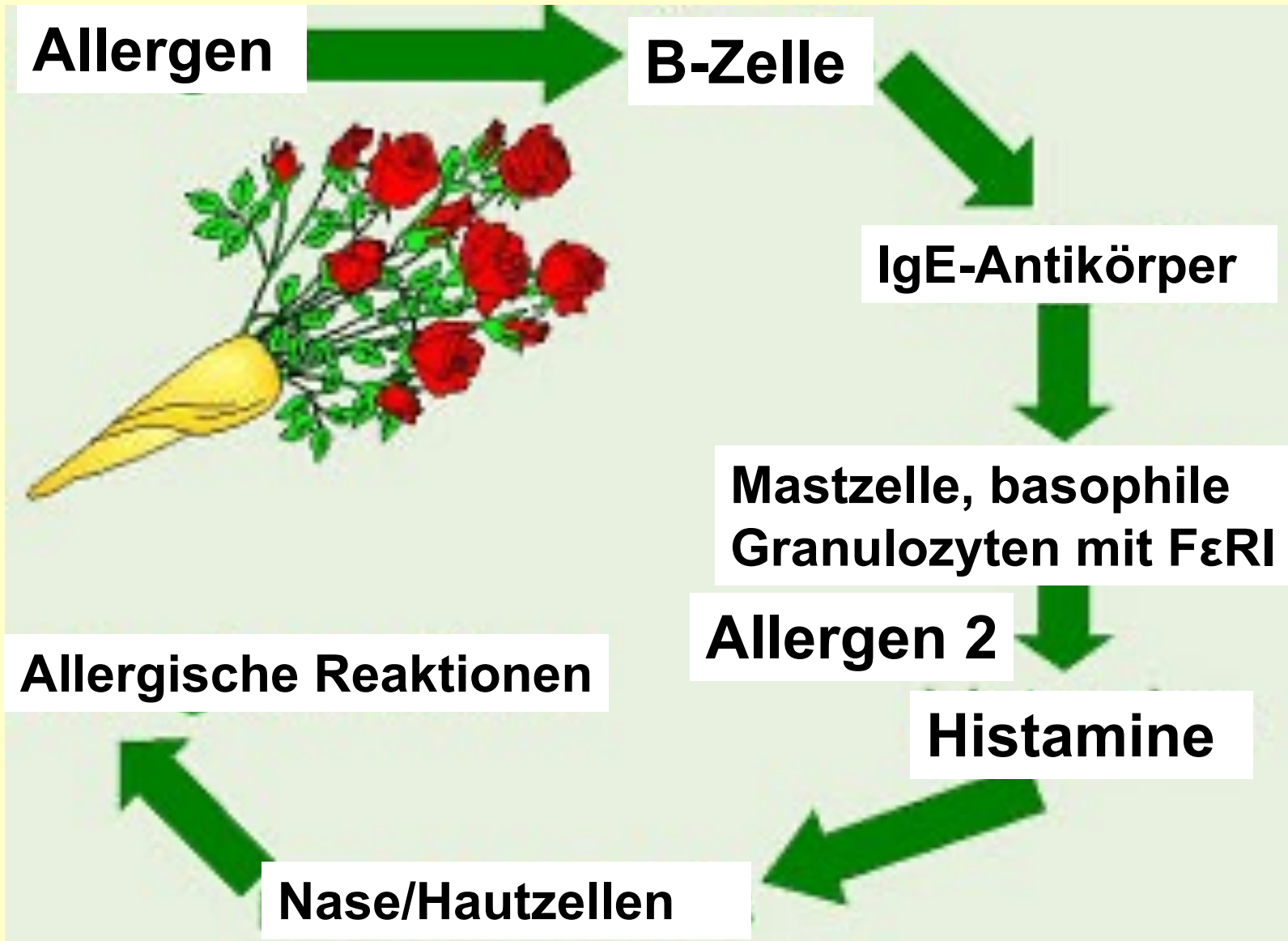
- Pathologische Überreaktionen der Immunantwort in der Effektorphase mit Gewebeschädigung (Nekrose)
- Krankheiten, die durch das Immunsystem selbst ausgelöst werden
- Verschiedene Mechanismen können im Hintergrund nachgewiesen werden.
- **Gell und Coombs** haben vorgeschlagen, vier Typen der Überempfindlichkeitsreaktionen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



Überempfindlichkeitsreaktion vom Soforttyp Typ-I

**sofortiger Typ;
Allergie, Atopie**

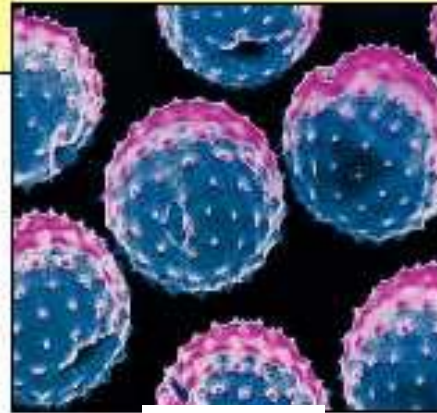
Grundmechanismus



Allergene

Inhalierte Materialien

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



Pollen



Hausstaubmilbe

eingestochene Materialien

Insektengifte
Vakzinen
Medikamente
Therapeutische Proteine



Wespe

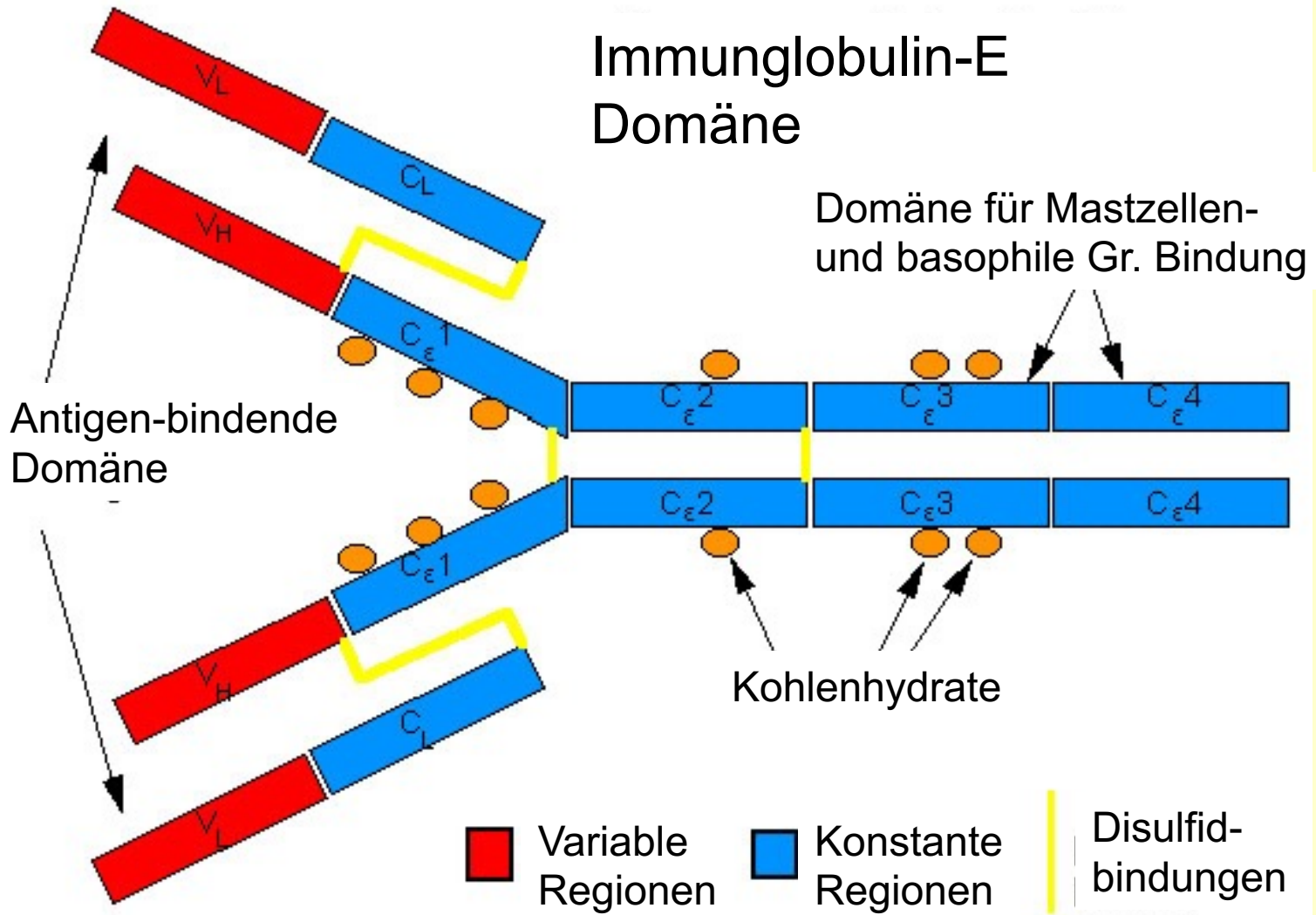


Medikamente

Eigenschaften inhalierter Allergene, die IgE-Reaktionen fördern können, indem sie Th2-Zellen aktivieren

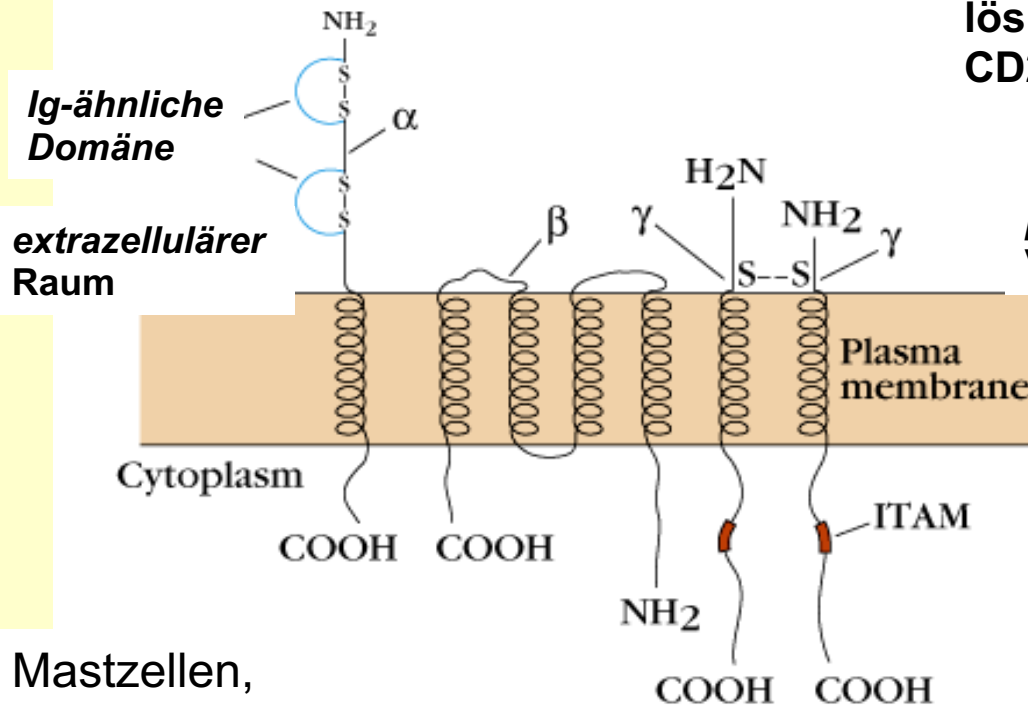
Proteine	Nur Proteine lösen T-Zell-Antworten aus
Enzymatisch aktiv	Allergene sind häufig Proteasen
Niedrige Dosis	Begünstigen die Aktivierung IL-4 produzierender CD4-Th2-Zellen
Niedriges Molekulargewicht	Allergen kann aus dem Partikel in den Schleim diffundieren
Gute Löslichkeit	Allergen kann aus dem 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

Immunglobulin-E Domäne



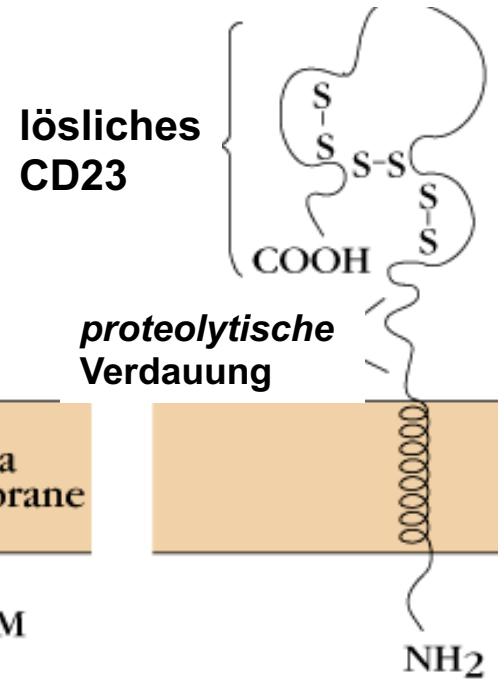
IgE-bindende-Rezeptoren

(a) FcεRI:
hoch-affiner IgE-Rezeptor



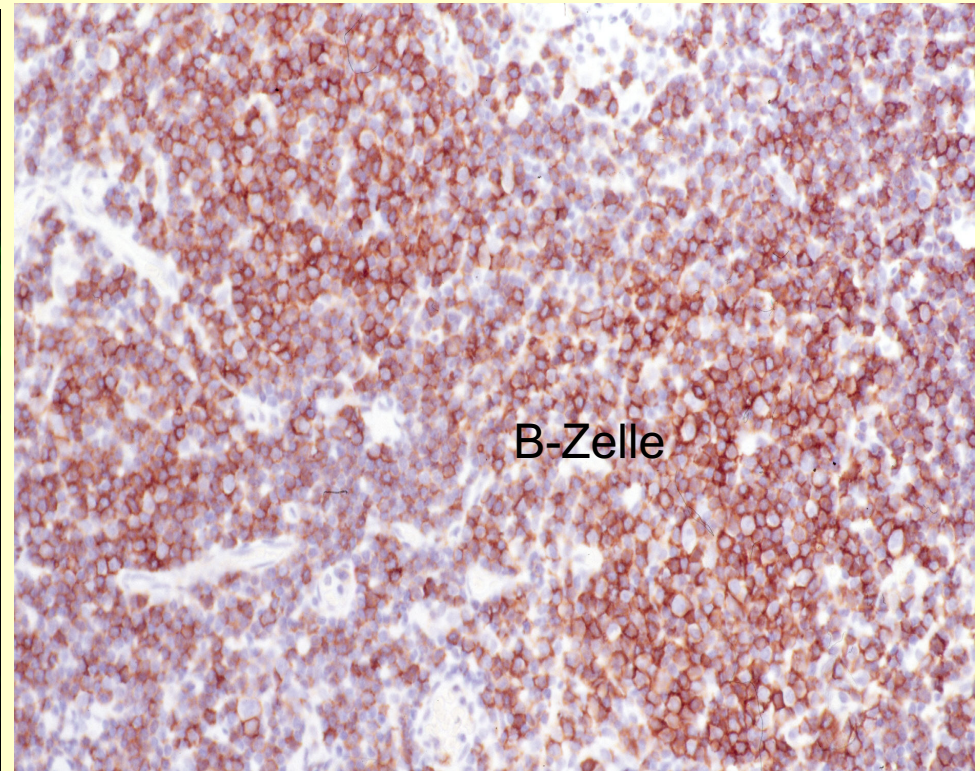
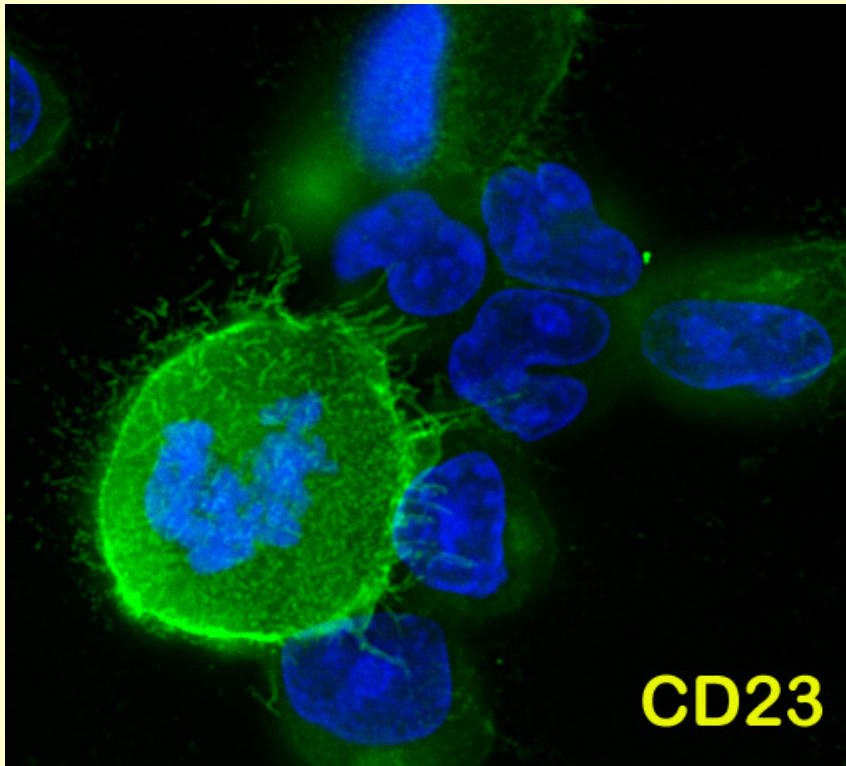
Mastzellen,
basophile Granulozyten

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

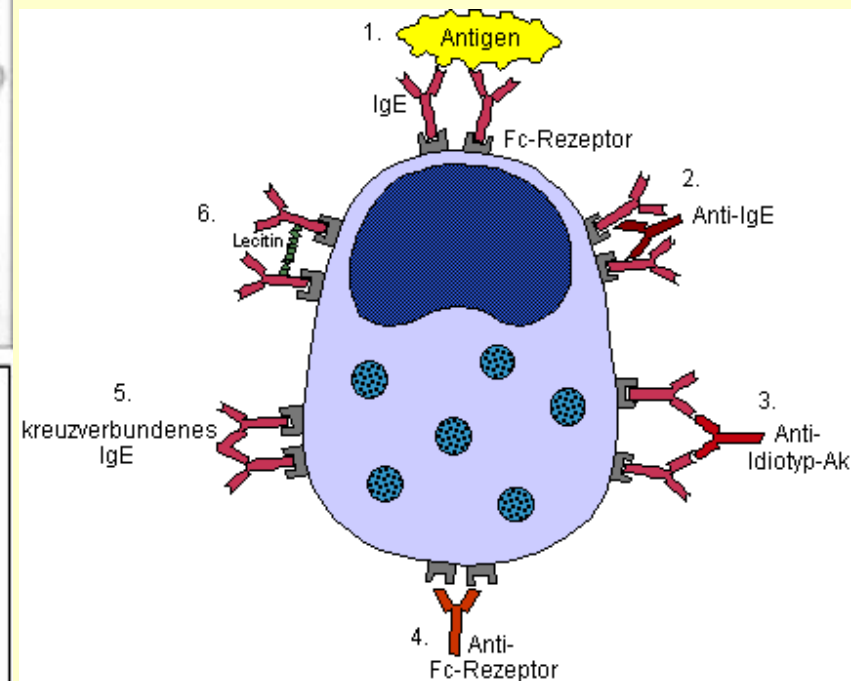
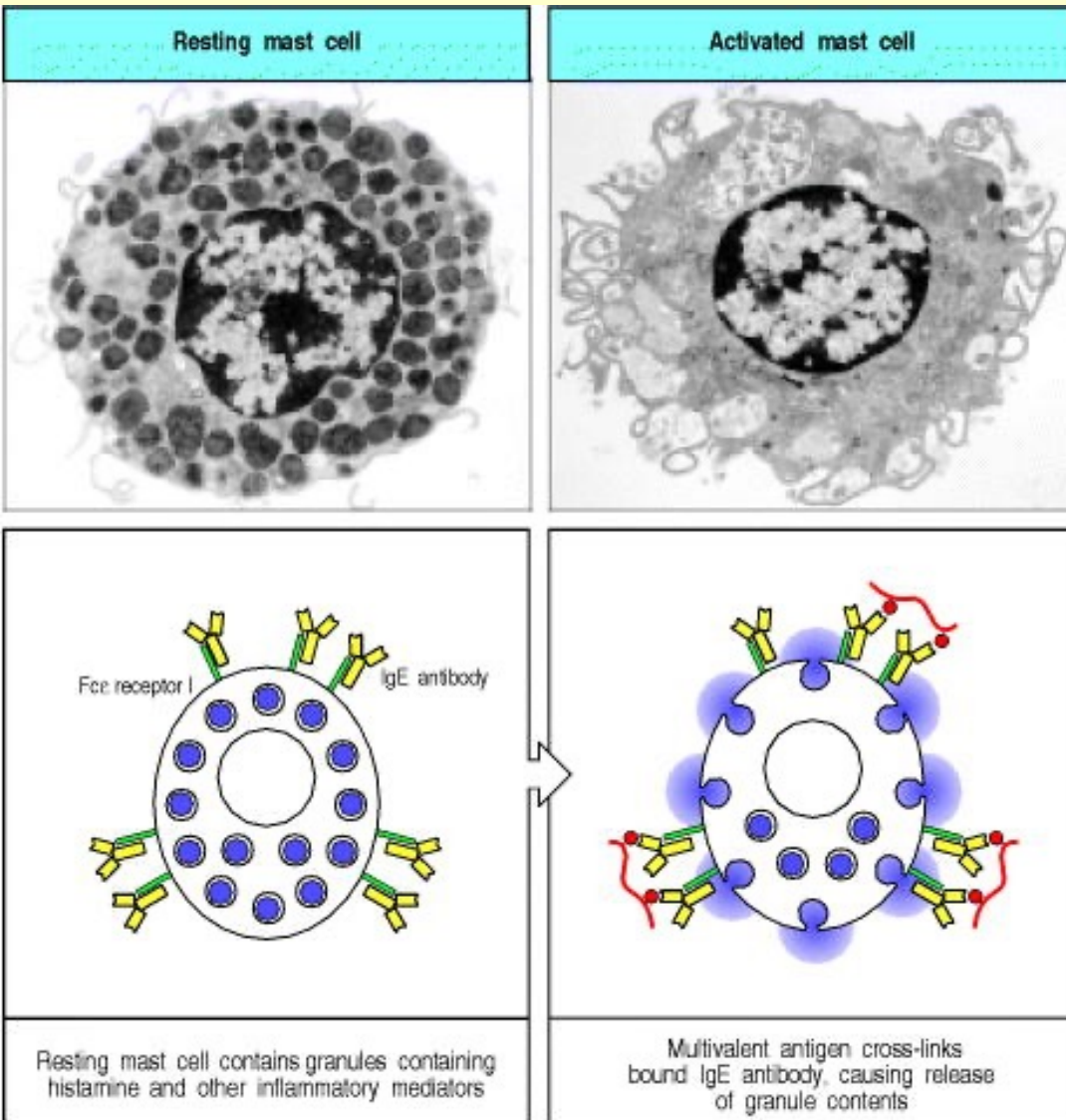


B-Zelle, T-Zelle, DC
Makrophagen

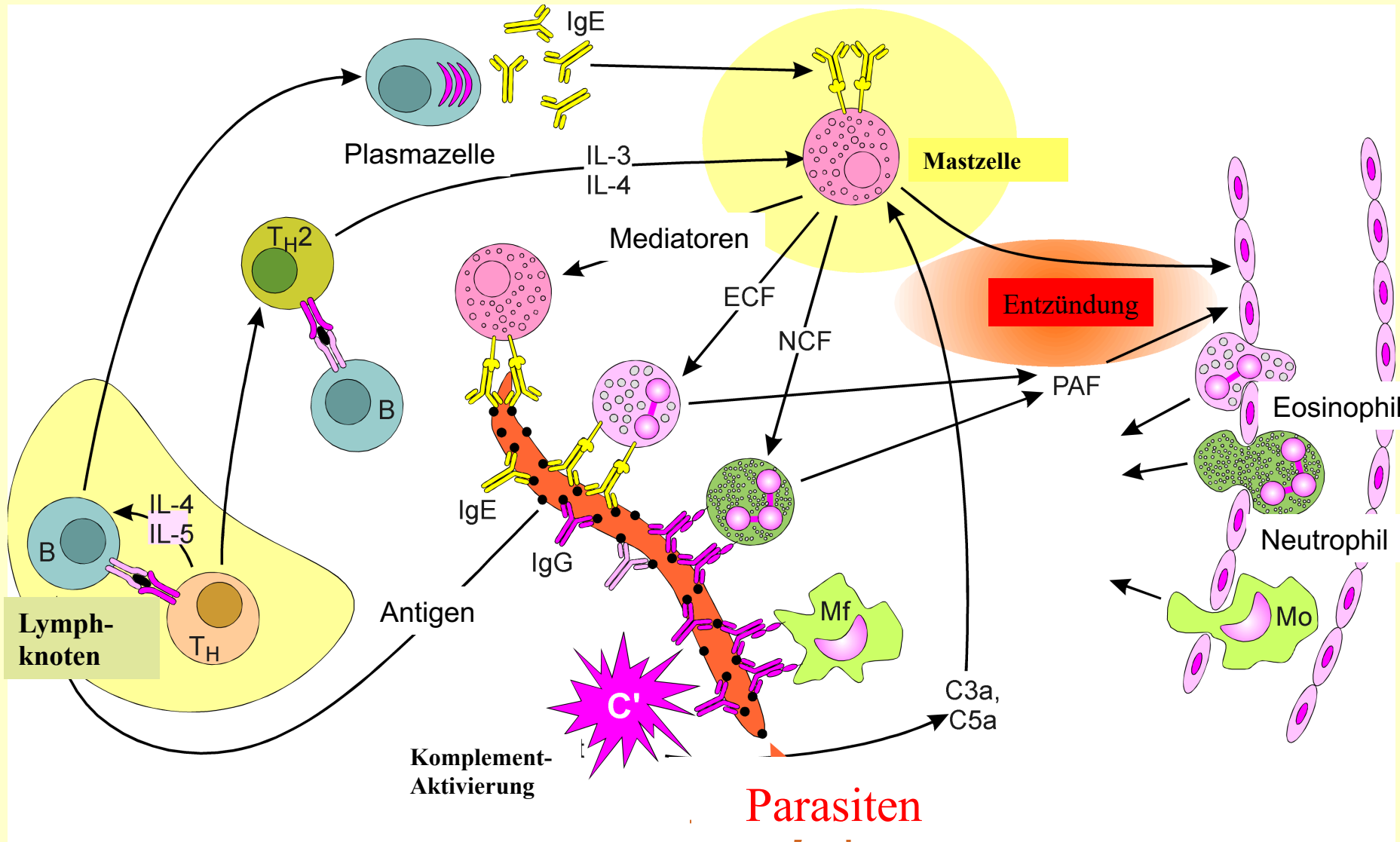
CD23 auf Eosinophylen und B-Lymphozyten



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



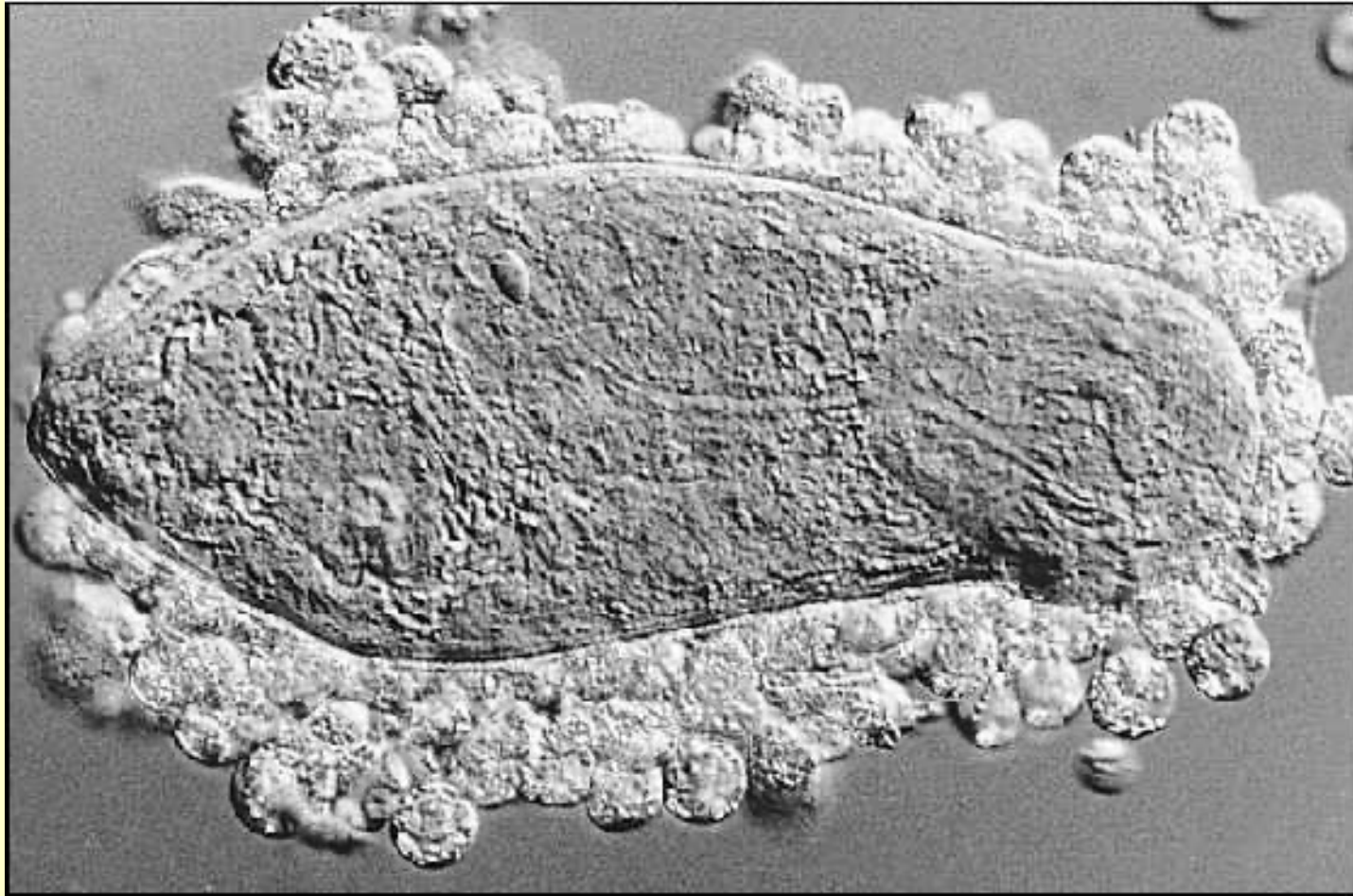
Physiologie der IgE-Antwort gegen Parasiten oder Pilzinfektionen



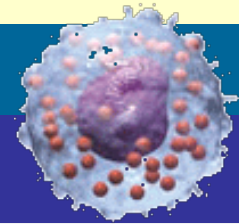
Shistosoma mansoni (bilharzia)

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

Figure 7.25



Mediatoren der sofortigen Hypersensibilität



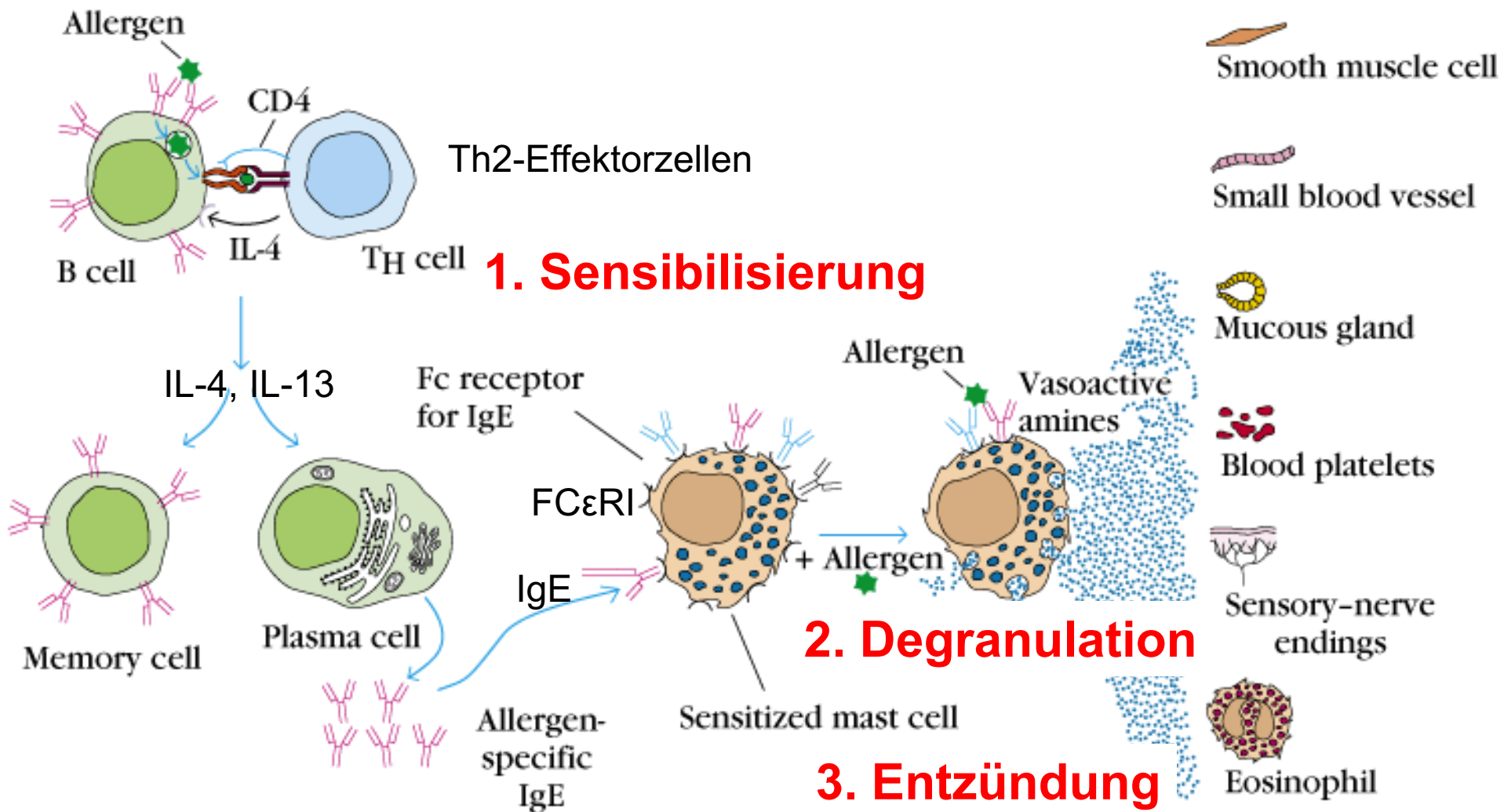
Präformierte Mediatoren in Granulen

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

Mechanismus der Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ-I



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

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

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

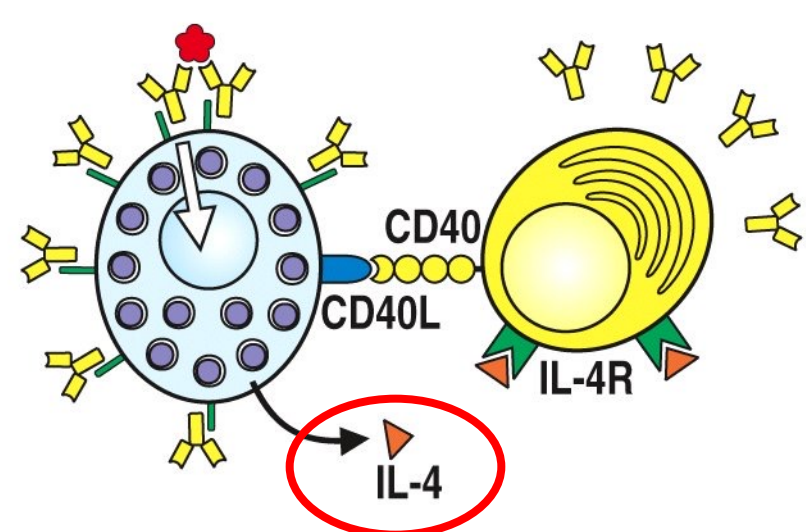
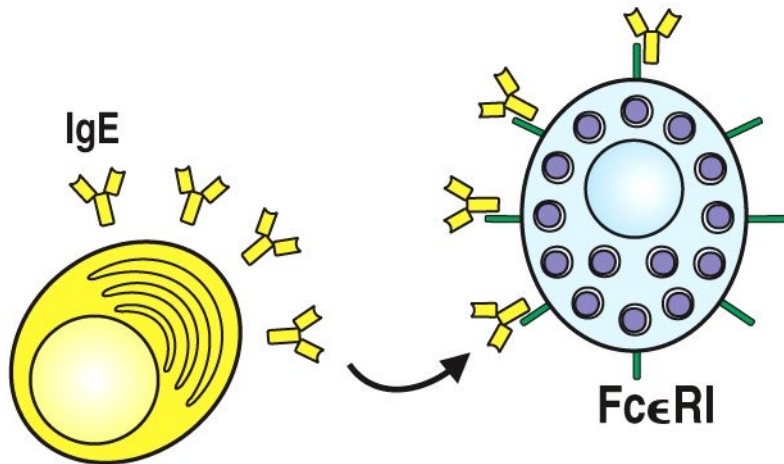


Figure 12-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Spätphase der Typ-I Überempfindlichkeitsreaktion:
Zytokine wirken: neutrophile und eosinophile Granulozyten werden rekrutiert sowie B-Zellen stimuliert
IL-3, IL-5, GM-CSF \rightarrow lokale eosinophile Proliferation \rightarrow **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 wirtschaftlich führenden Regionen der Welt immer öfter auf.

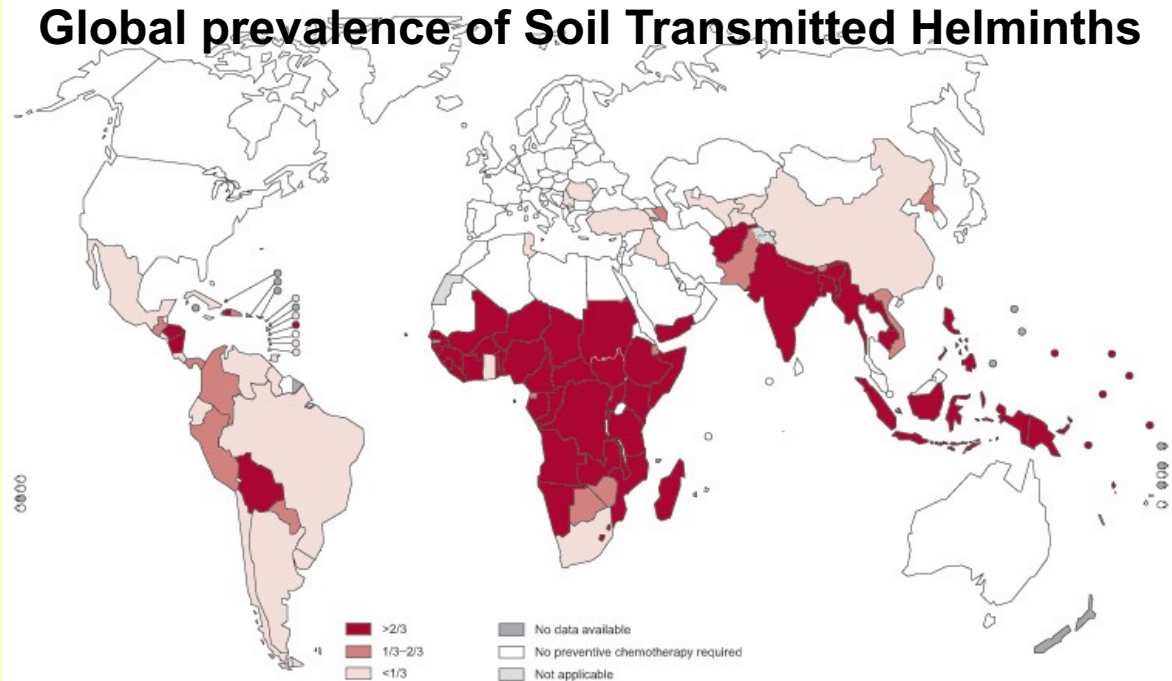
- veränderter Kontakt mit Infektionskrankheiten in der frühen Kindheit („**Hygiene-Theorie**“)
- **Umweltverschmutzung** (verschmutzte Luft in Industriegebieten, Verkehrsverschmutzung)
- Veränderte Allergenkonzentrationen
- Veränderungen bei der **Ernährung** (Chemikalien)

Global prevalence of Allergic Rhinitis

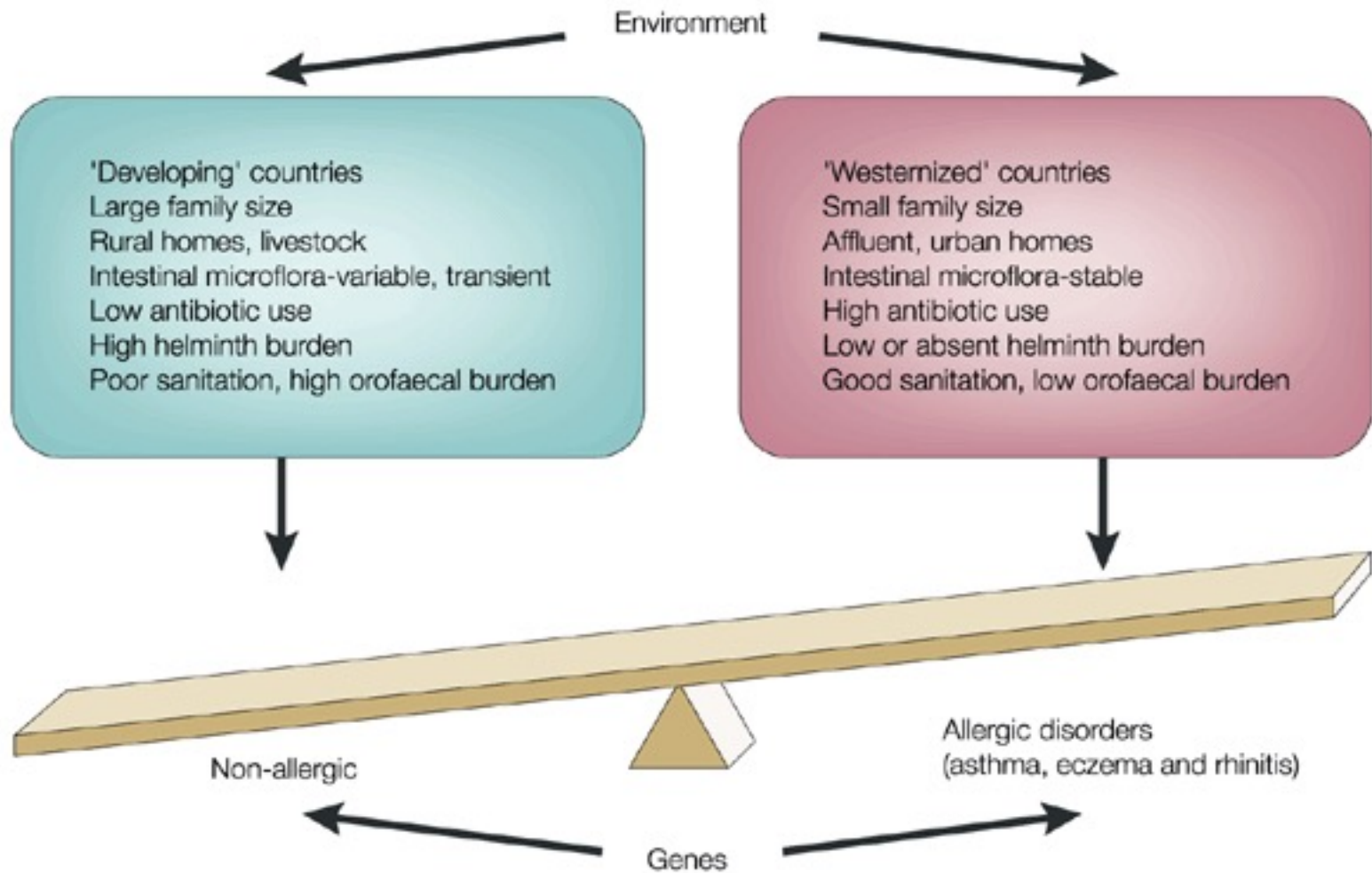


Hygiene-theory

Global prevalence of Soil Transmitted Helminths



Hygiene-theory



Nature Reviews | Immunology



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 Fc ϵ R - Polymorphismus
- **Chromosom 5q** - Gene von IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 und GM-CSF \longrightarrow IgE Isotypenwechsel, Überleben von eosinophilen Granulozyten, Vermehrung von Mastzellen
- Veränderter **IL-4 Promoter** – stärkere Aktivität
 \longrightarrow 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 Allergen-spezifische IgE-Messung**

Überempfindlichkeitsreaktion Typ II

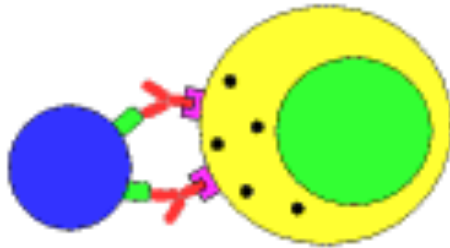
Antikörpervermittelte zytotoxische Form

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 hämolytische Anämie**
 - **Hyperakute Transplantatabstoßungen**
 - **Autoimmune Reaktionen gegen Gewebeanigene**

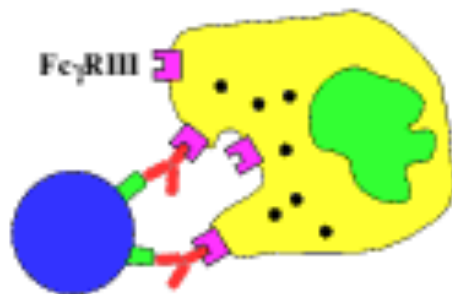
Die Reaktion erfolgt in einigen Minuten bis einigen Stunden

Hypersensibilität Typ II



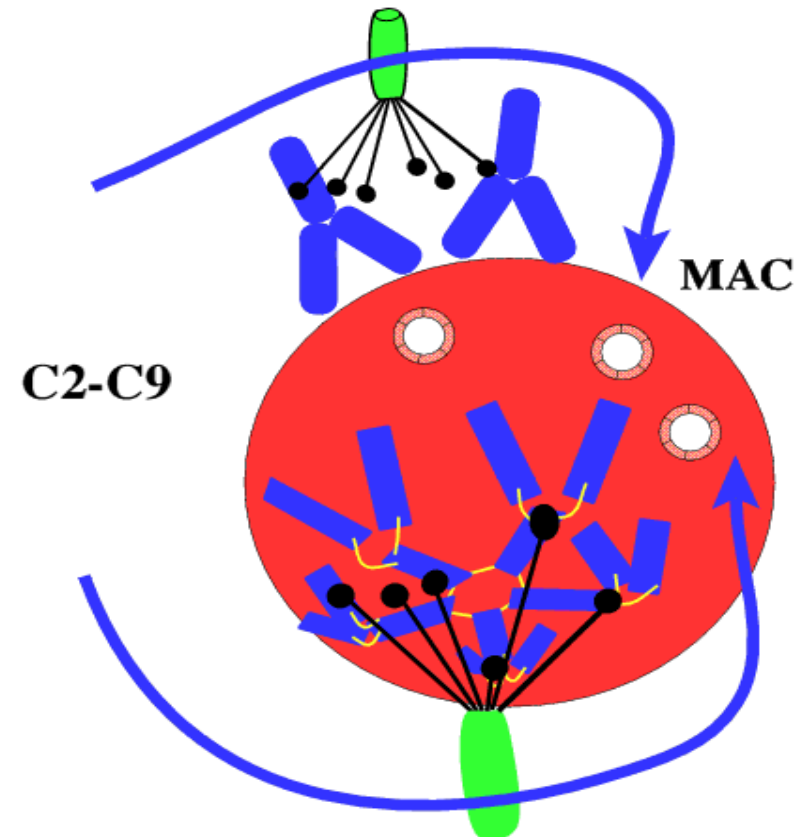
NK-Zelle

Antikörper-vermittelte Zytotoxizität
ADCC

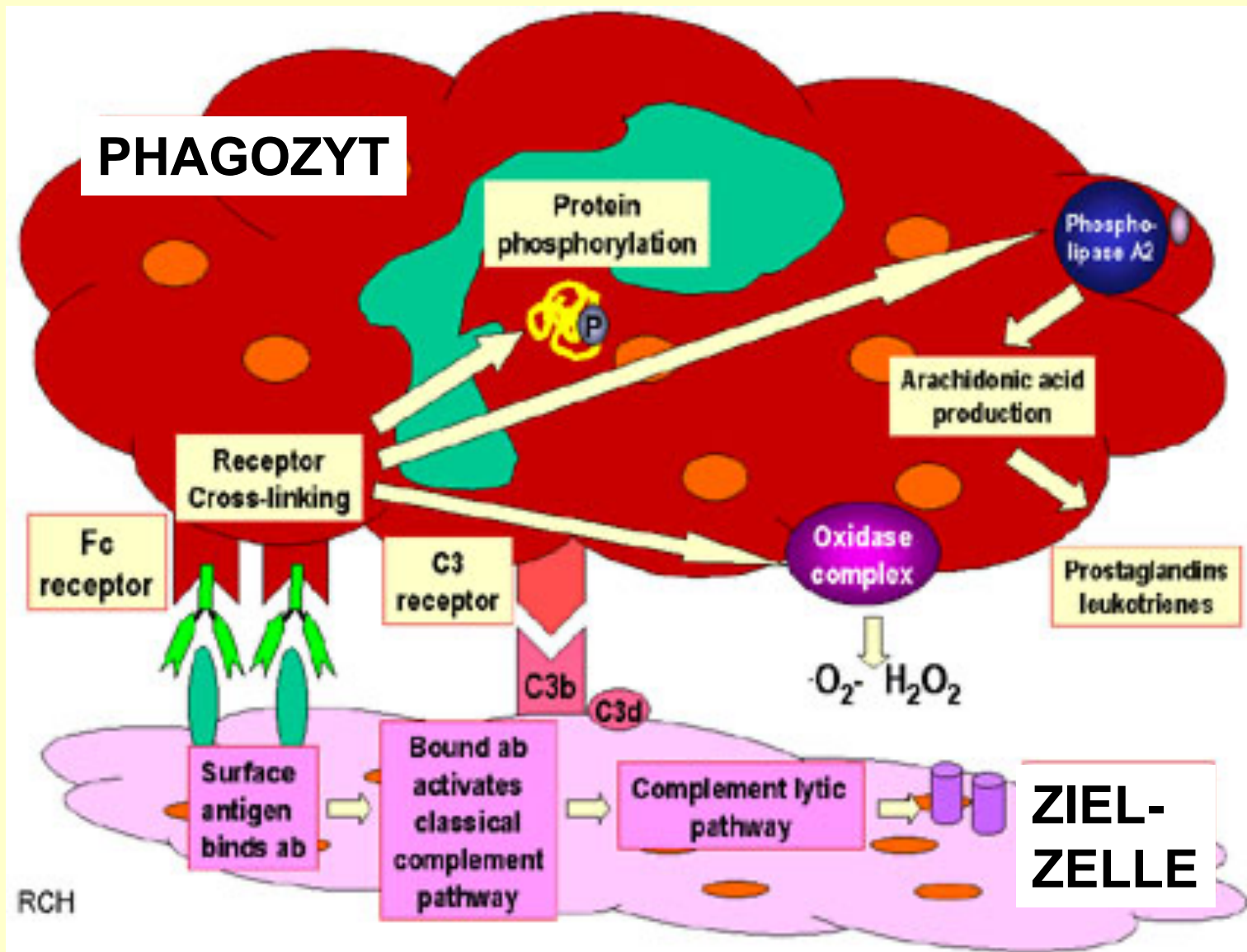


Makrophage

Klassischer Weg der Komplementaktivierung



Hypersensibilität Typ II

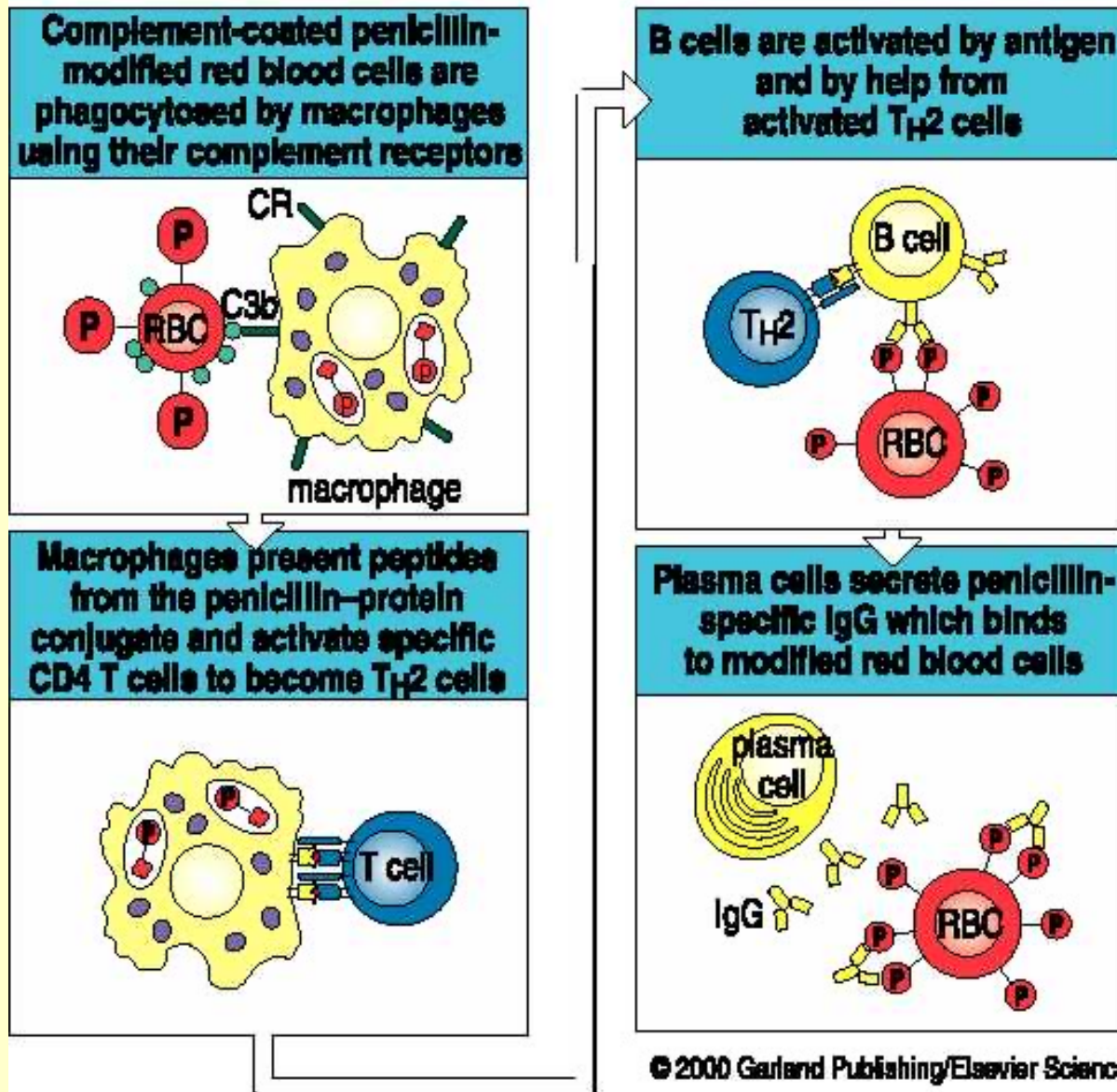


Erkrankungen vom Typ-II

- Die **Antigene** sind normalerweise Endogene, manchmal exogene Chemikalien (Haptene), die sich an die Zelloberfläche binden können.
- Medikamenteninduzierte hämolytische 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

Hypersensibilität Typ II

Figure 10.26



Hypersensibilität Typ II – Zytotoxische Reaktionen – RhD-Antigene **Rh-Inkompatibilität**

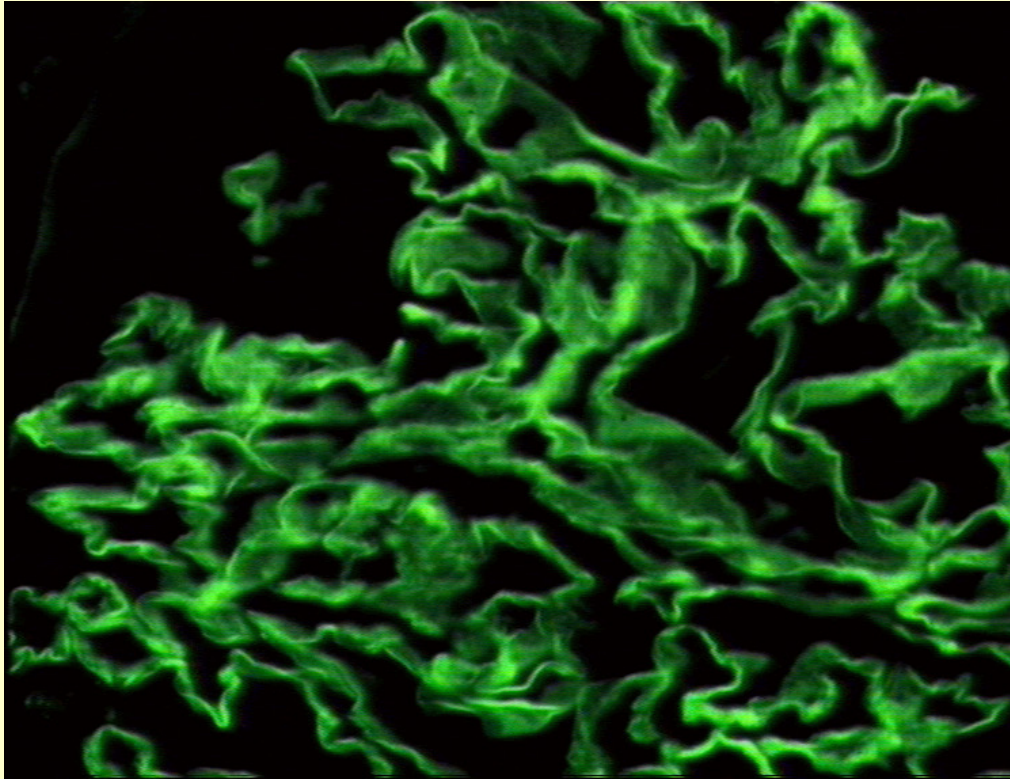
- **Erste Schwangerschaft** – keine Reaktion, aber die Mutter wird gegen RhD-Antigene auf die fötale rote Blutkörperchen sensibilisiert
- **Zweite Schwangerschaft** - mütterliche Anti-RhD-Antikörper mit Komplementaktivierung verursachen die Lyse von fötalen roten Blutkörperchen

Erythroblastosis foetalis

Prophylaxe – Eingabe von Anti-RhD-Antikörpern sofort nach der Entbindung, um die RhD+ Zellen zu eliminieren und die Sensibilisierung der Mutter zu verhindern

Hypersensibilität Typ II

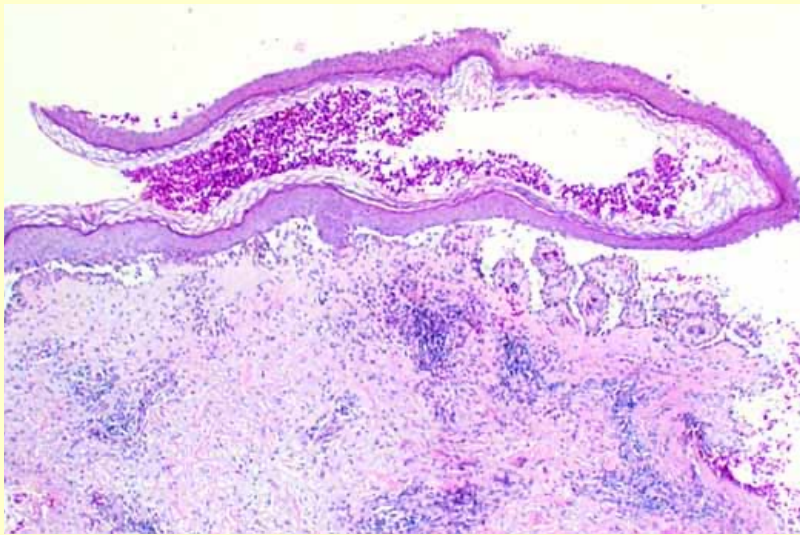
(Anti-GBM Antikörper in der Niere beim Goodpasture's Syndrom)



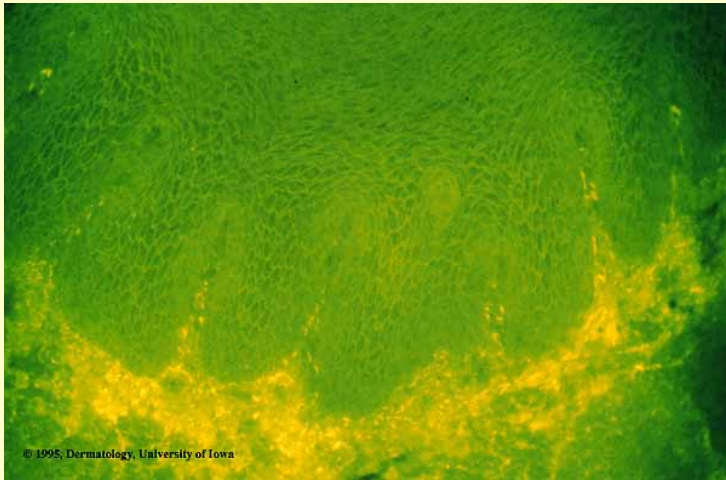
Die pathologische Veränderung enthält Antikörper, Komplementfaktoren und Neutrophile.

Das Färbungsmuster ist normalerweise **glatt** und **linear**.

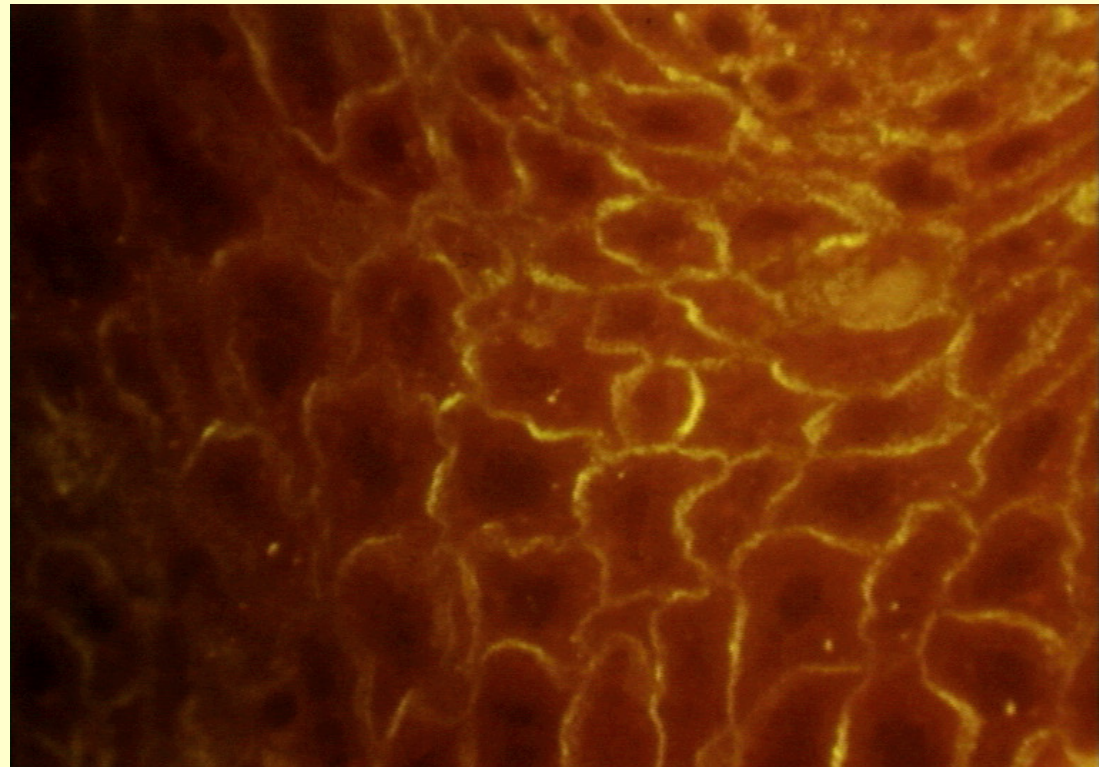
Pemphigus vulgaris



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.

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

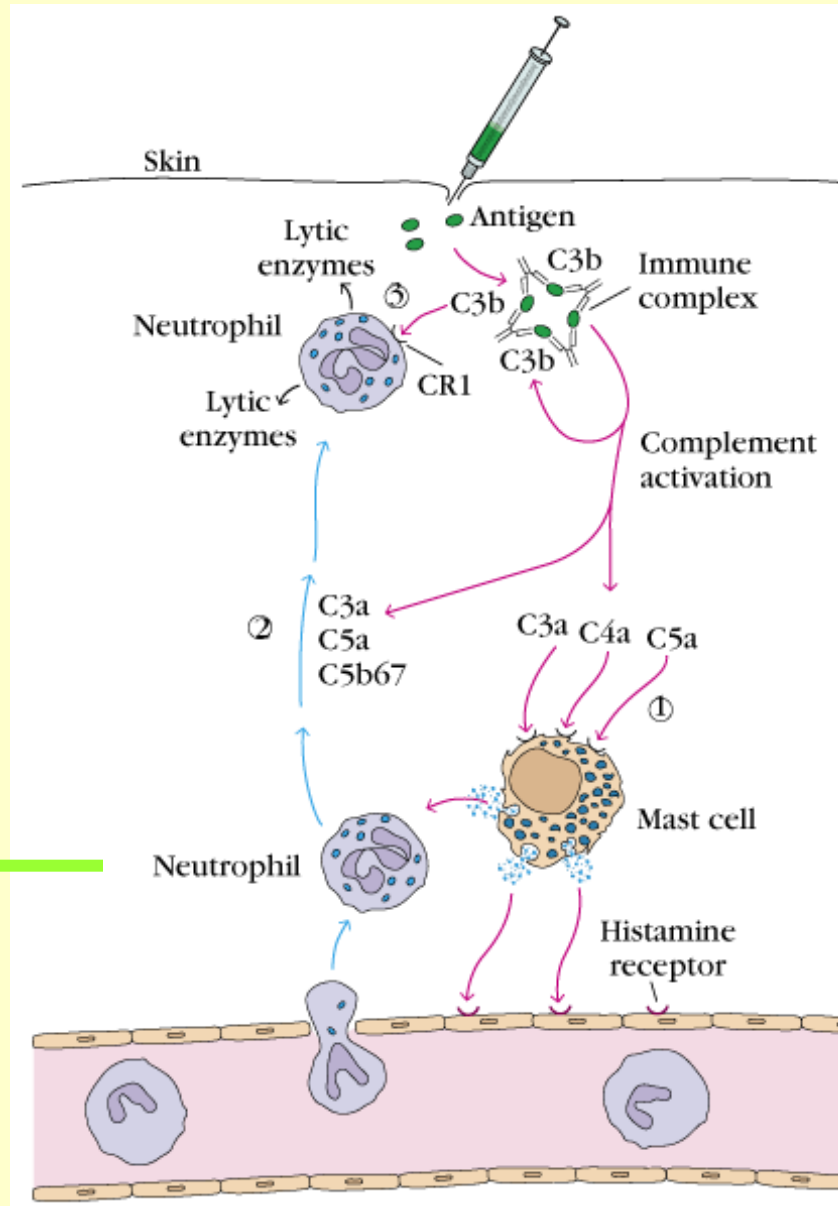
Zur **Diagnose** müssen die Immunkomplexe von Gewebebiopsie durch Immunfluoreszenz nachgewiesen werden.

Dafür ist granulare Färbung charakteristisch.

Im Serum sind Immunkomplexe und niedrige Komplementkonzentration nachweisbar

Arthus-Reaktion: Immunkomplex-vermittelte Vaskulitis

Hypersensibilität Typ III



**Lokale
Entzündung**

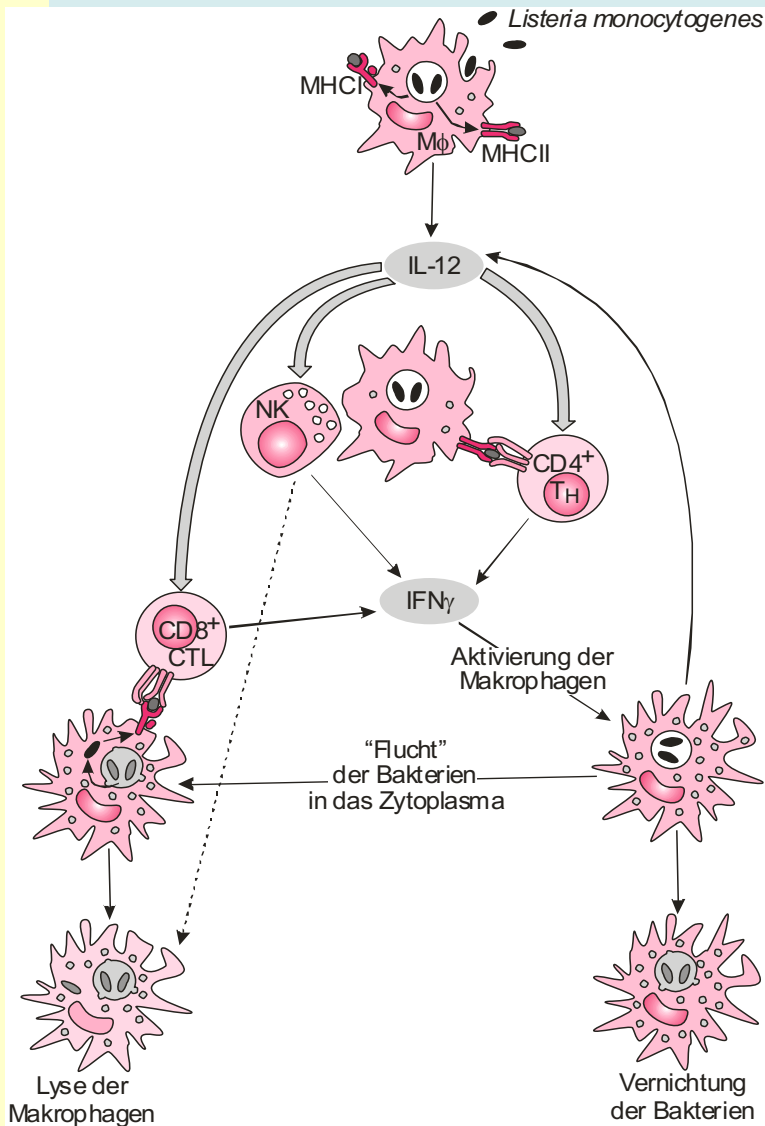
Vaskulitis

Erkrankungen der Hypersensibilität Typ-III

Krankheit	Symptome	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)

Entstehung der Immunantwort gegen ein intrazelluläres Bakterium



1. Makrophagen nehmen die Erreger auf, werden aktiviert und produzieren IL-12

2. IL-12 aktiviert NK-Zellen, Th und Tc-Zellen

3. NK und Th1-Zellen produzieren IFN γ , die die infizierte Makrophagen aktivieren und ihre antimikrobielle Aktivität steigern

Intravesikuläre Pathogene und Kontakt-Antigene induzieren Th1- und Makrophagenaktivierung, die sogenannte DTH

Intrazelluläre Bakterien

Mycobacterium tuberculosis

Mycobacterium leprae

Listeria monocytogenes

Brucella abortus

Intrazelluläre Fungi

Pneumocystis carinii

Candida albicans

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Intrazelluläre Parasiten

Leishmania sp.

Intrazelluläre Viren

Herpes simplex virus

Pocken

Masern

Kontaktantigene

Picrylchloride

Haarfarbstoffe

Nickelsalze

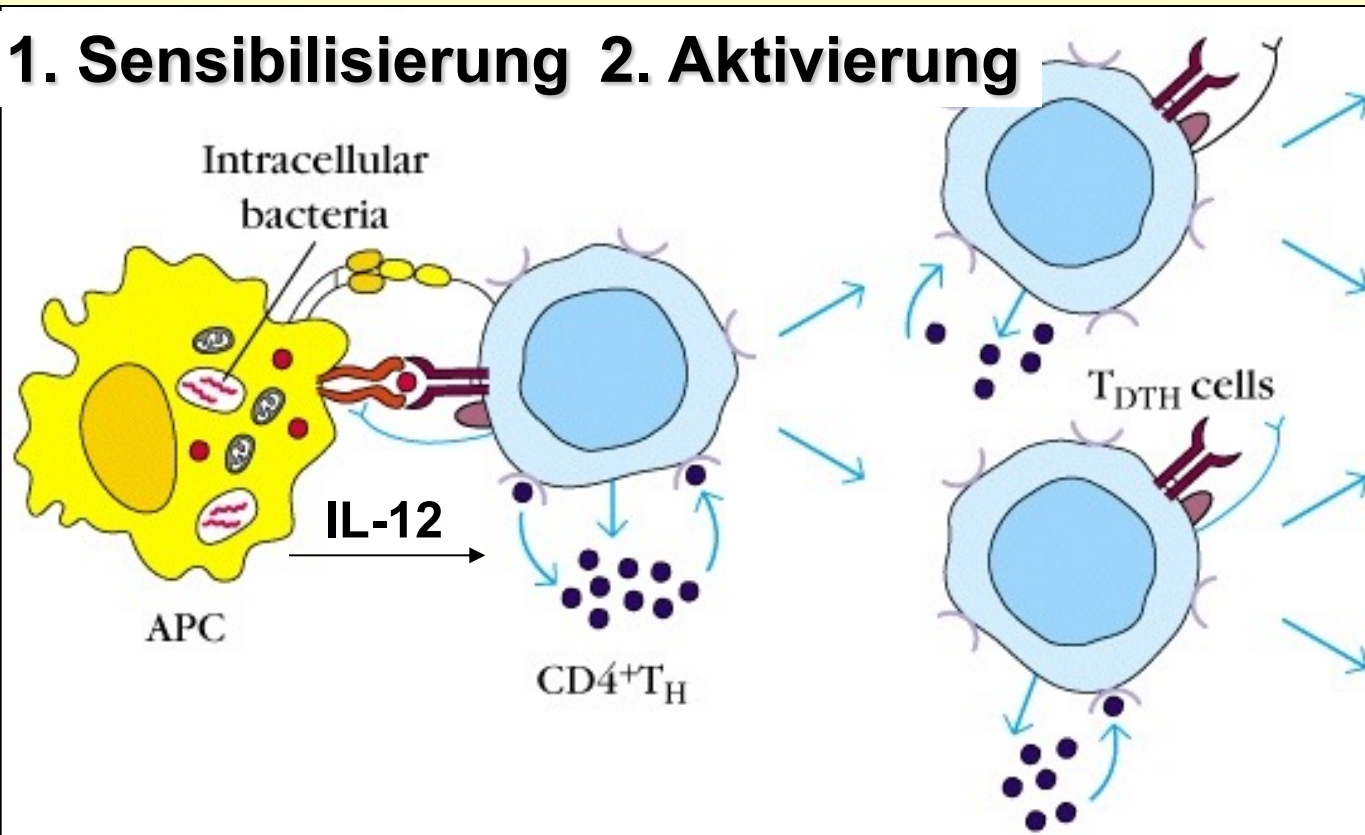
Formaldehyd

Gift-Efeu

Gift-Eiche

1. und 2. Phase der Reaktion vom verzögerten Typ (DTH)

1. Sensibilisierung 2. Aktivierung

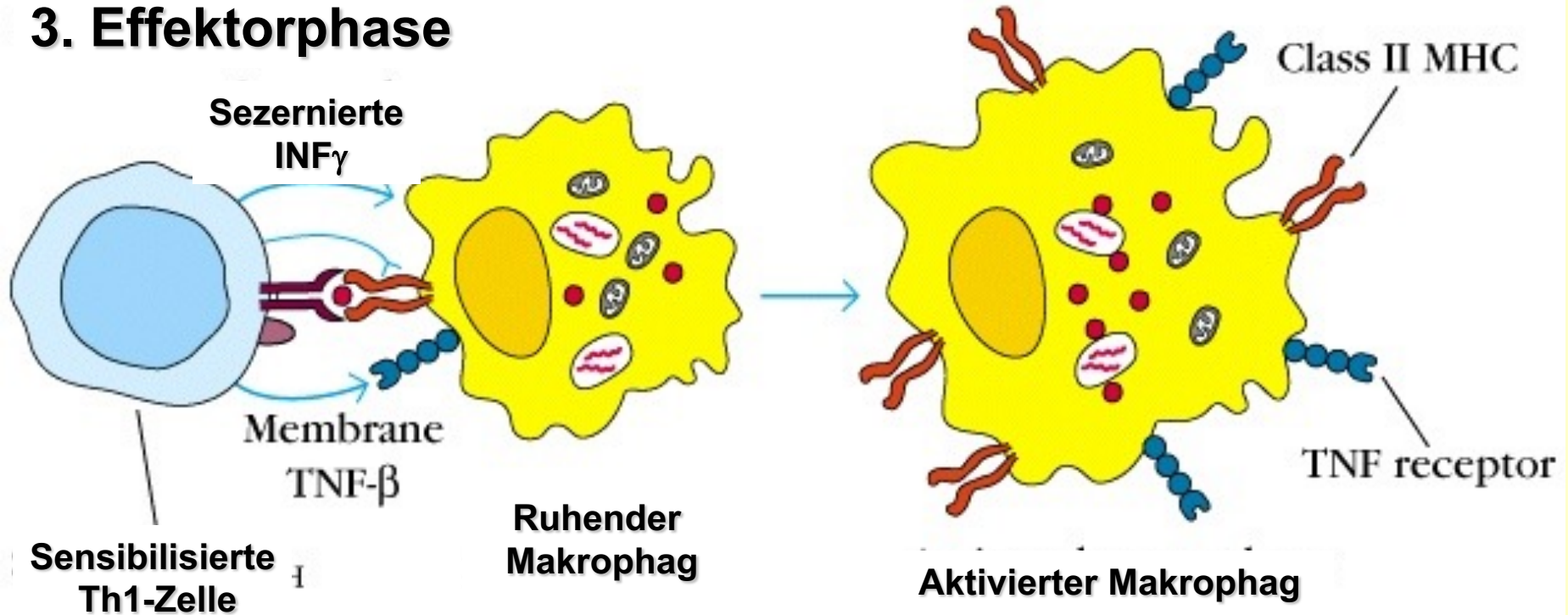


Antigen-presenting cells:
Macrophages
Langerhans cells

T_{DTH} cells:
T_H1 cells (generally)
CD8⁺ cells (occasionally)

Nach dem zweiten Antigenkontakt

3. Effektorphase



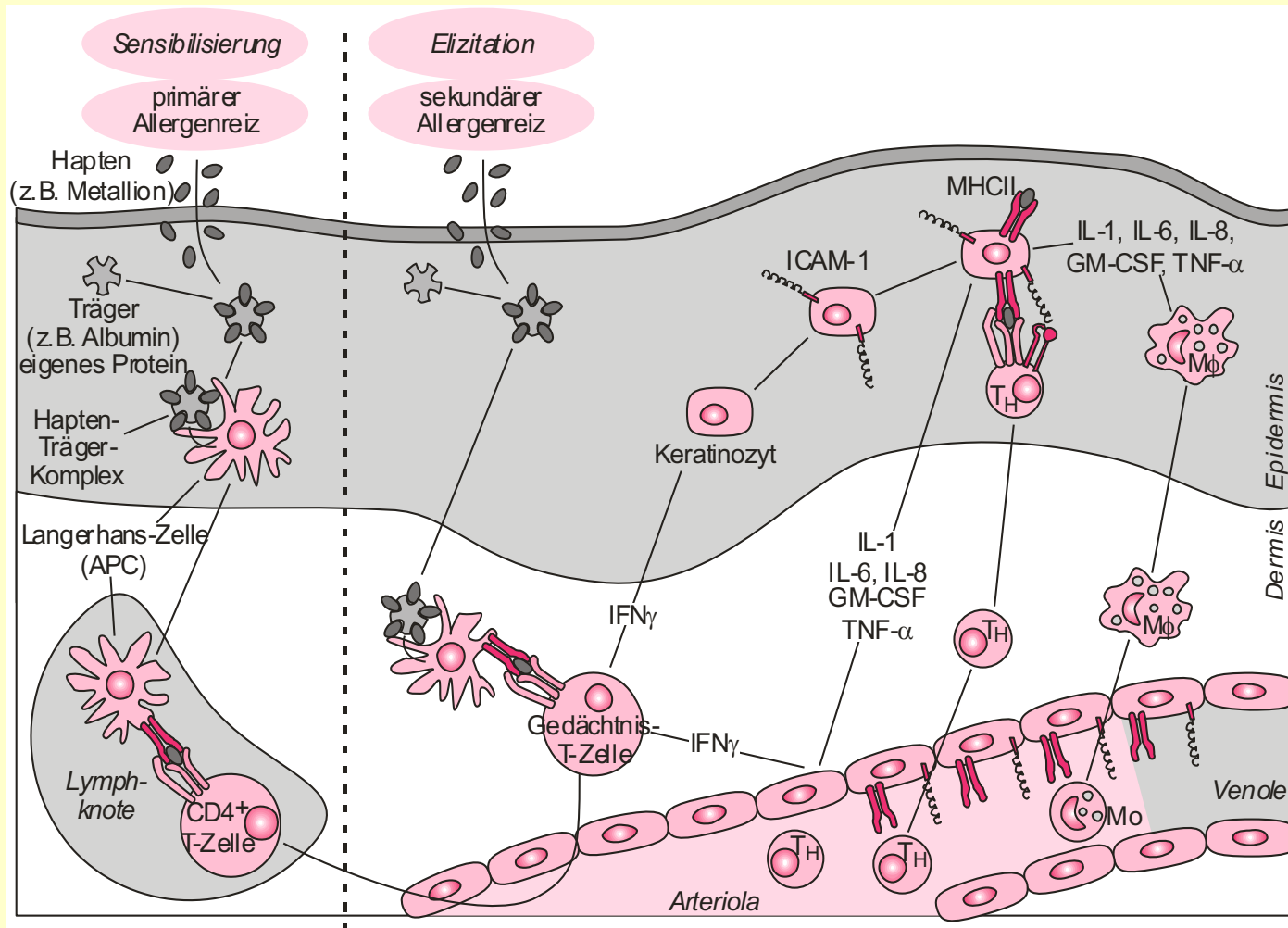
Th1-Produkte:

Cytokines: $IFN-\gamma$, $TNF-\beta$, IL-2,
IL-3, GM-CSF
Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

Wirkungen der Makrophagenaktivierung:

↑ Class II MHC molecules
↑ TNF receptors
↑ Oxygen radicals
↑ Nitric oxide

Entstehung der Kontaktdermatitis, Ekzem – Typ IV der Hypersensibilitätsreaktion



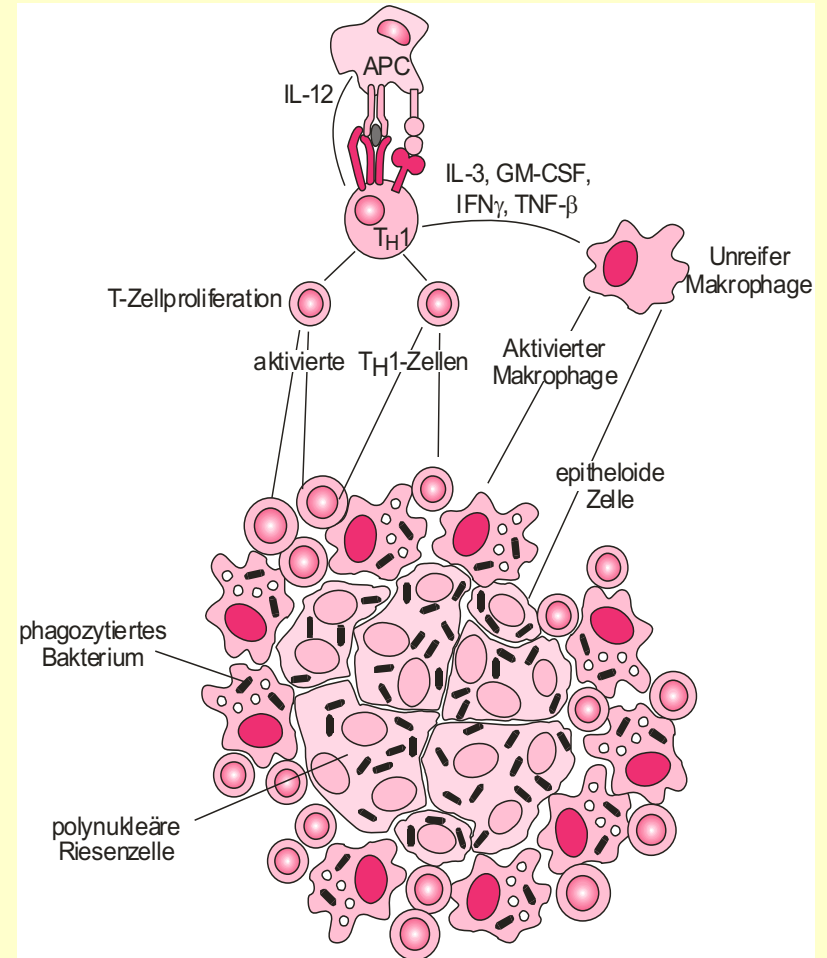
Phasen der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (DTH)

- **Sensibilisierungsphase**: dauert 1-2 Wochen nach dem Primärkontakt mit dem Antigen.
APC (meistens Makrophagen oder Langerhans-Zellen) produzieren IL-12, um Th-Zellen zu induzieren.
- **Aktivierungsphase**: Th1-Aktivierung, Proliferation, manchmal CD8+ CTL-Aktivierung.
- **Effektorphase**: der sekundäre Antigenkontakt verursacht Th1-Gedächtniszell-Aktivierung, die Zytokine sezernieren (24h), und die dann Makrophagen aktivieren (Spitze in 48-72 Stunden).
Nur 5% der Leukozyten sind T-Zellen, 95% sind unspezifisch.

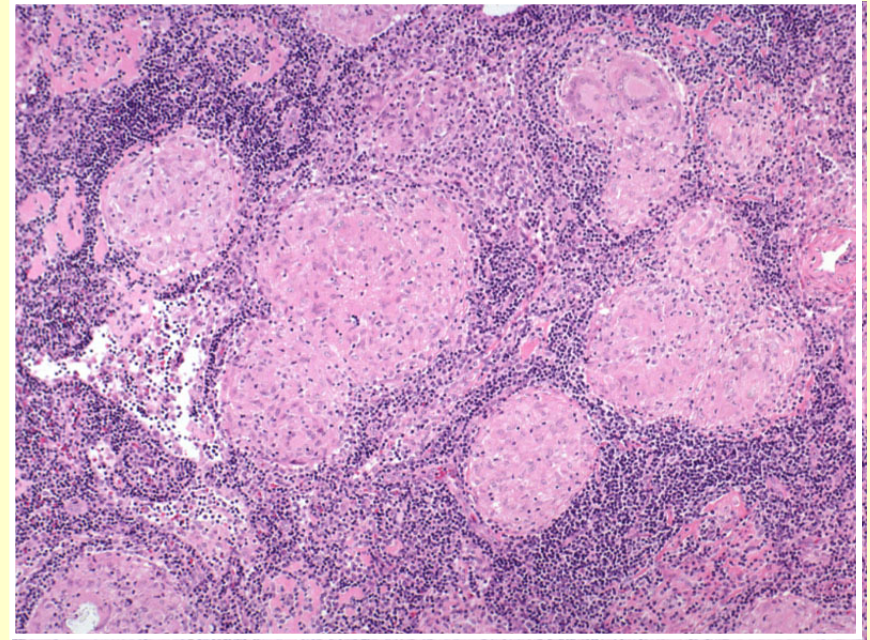
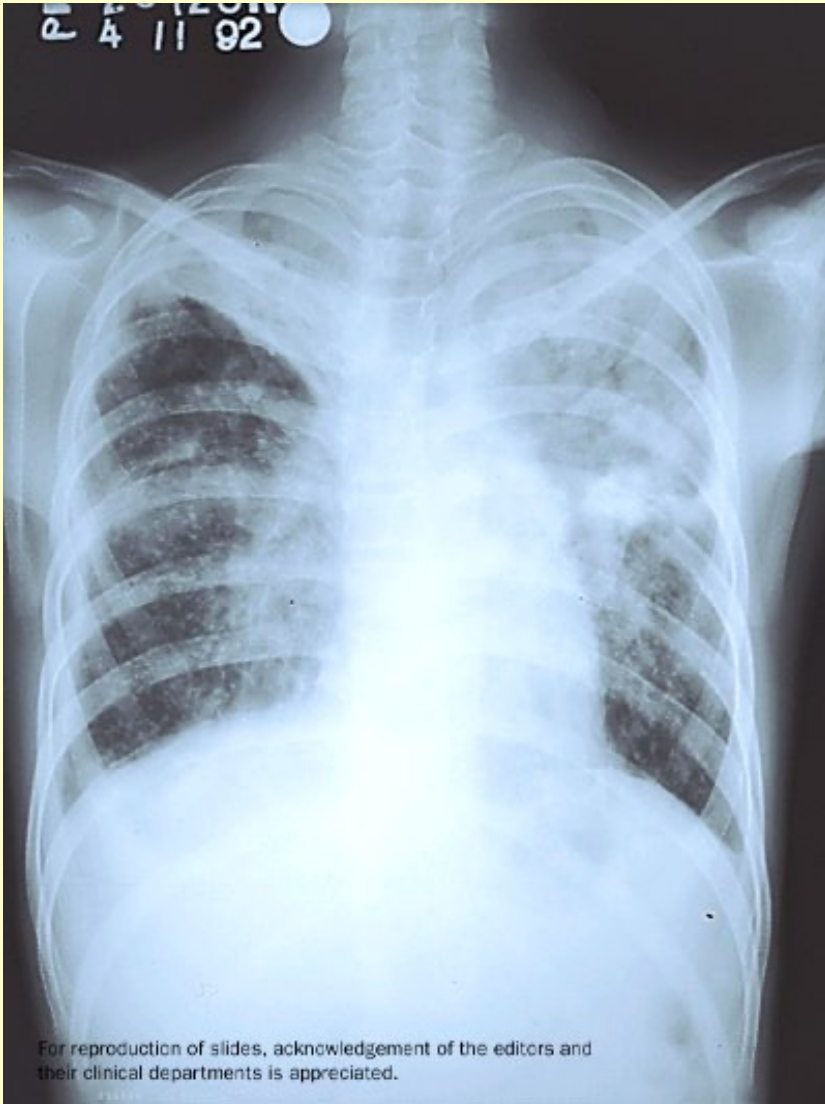
4. Phase der Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV = DTH)

- Granulomatöse Reaktion: wenn intravesikuläre Krankheitserreger in den Zellen überleben (persistieren), lösen eine verlängerte DTH-Antwort aus – **chronische Infektion**
- → die ununterbrochene Makrophagenaktivierung durch kontinuierliches Zytokin- und Wachstumsfaktorproduktion führt zur Entstehung eines **Granuloms (Knötchens)**.
- Riesenzelle, epitheloide Zelle
Gewebeschädigung, Necrosis, Fibrose.

Struktur eines Granuloms



Typ IV der Hypersensibilität – Struktur des Granuloms bei Tuberkulose



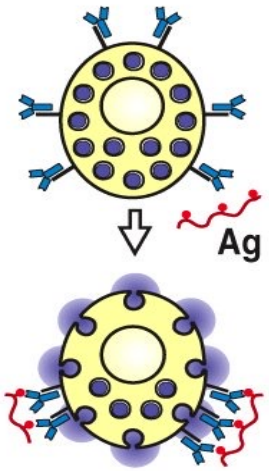
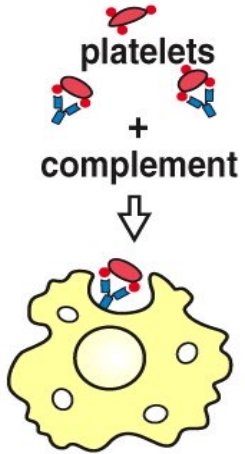
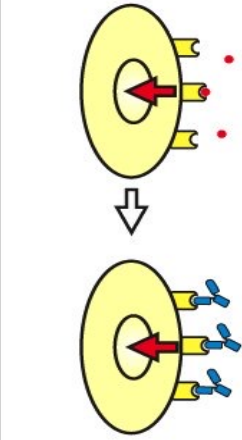
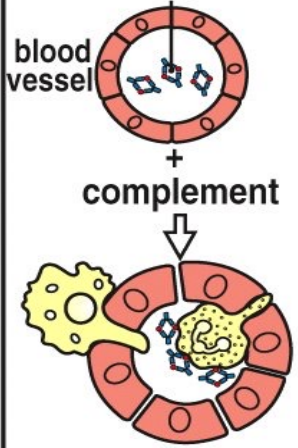
	Type I	Type II		Type III
Immune reactant	IgE	IgG		IgG
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Cell-surface receptor	Soluble antigen
Effector mechanism	Mast-cell activation	Complement, FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	Antibody alters signaling	Complement, Phagocytes
				
Klinische Beispiele	Heuschnupfen Asthma bronchiale Anaphylaxie	Penicillin- Allergie Morbus haemolyticus neonatorum	Chronische Urtikaria (Juckreiz) Antikörper gegen FcεR1	Serum- Krankheit, Arthus- Reaktion, SLE

Figure 12-2 part 1 of 2

	Type IV		
Immune reactant	T _H 1 cells	T _H 2 cells	CTL
Antigen	Soluble antigen	Soluble antigen	Cell-associated antigen
Effector mechanism	Macrophage activation	IgE production, Eosinophil activation, Mastocytosis	Cytotoxicity
	<p>IFN-γ T_H1</p> <p>chemokines, cytokines, cytotoxins</p>	<p>IL-4 IL-5 T_H2</p> <p>eotaxin</p> <p>cytotoxins, inflammatory mediators</p>	<p>CTL</p>
Klinische Beispiele	Kontakt-dermatitis Tuberkulin-Reaktion	Chronisches Asthma Chronischer Heuschnupfen	Kontakt-dermatitis, Zöliakie, RA M. Crohn

Figure 12-2 part 2 of 2