

Grundlagen der Immunologie

28. Vorlesung

Toleranz und Autoimmunität

Zelluläre und molekulare Mechanismen der immunologischen Toleranz

Grundlegende Eigenschaften der Autoimmunität

Immunsystem

ERKENNUNG

EIGENE

NICHT-EIGENE

normale Immun-homeostase

TOLERANZ

ELIMINIERUNG



AUTOIMMUNITÄT

TUMOREN

IMMUN
DEFIZIENZEN

ÜBEREMPFIN-
DLICHKEITS
REAKTIONEN

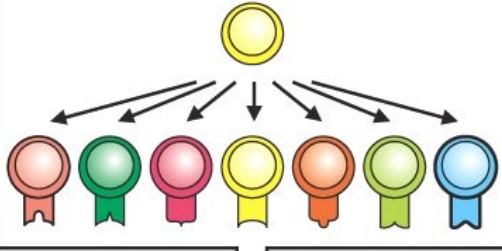
VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

Toleranztypen

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

Toleranztypen

A single progenitor cell gives rise to a large number of lymphocytes, each with a different specificity



Proliferation

BcR (Ig)- oder TcR-Genumlagerung
→ Antigenrezeptorexpression

Removal of potentially self-reactive immature lymphocytes by clonal deletion



Primäre Lymphorgane

Selektion → **zentrale Toleranz**

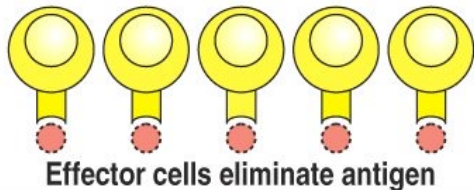
Pool of mature naive lymphocytes



Antigenerkennung

Periphere Lymphorgane

Proliferation and differentiation of activated specific lymphocytes to form a clone of effector cells



Proliferation – oder

Deletion und Anergie → **periphere Toleranz**

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 Antigen induzieren Toleranz

Zentrale T-Zell -Toleranz → thymische Selektion

Positive Selektion:

Epithelzelle – DP-Thymozyten-Wechselwirkung
im Thymus Kortex

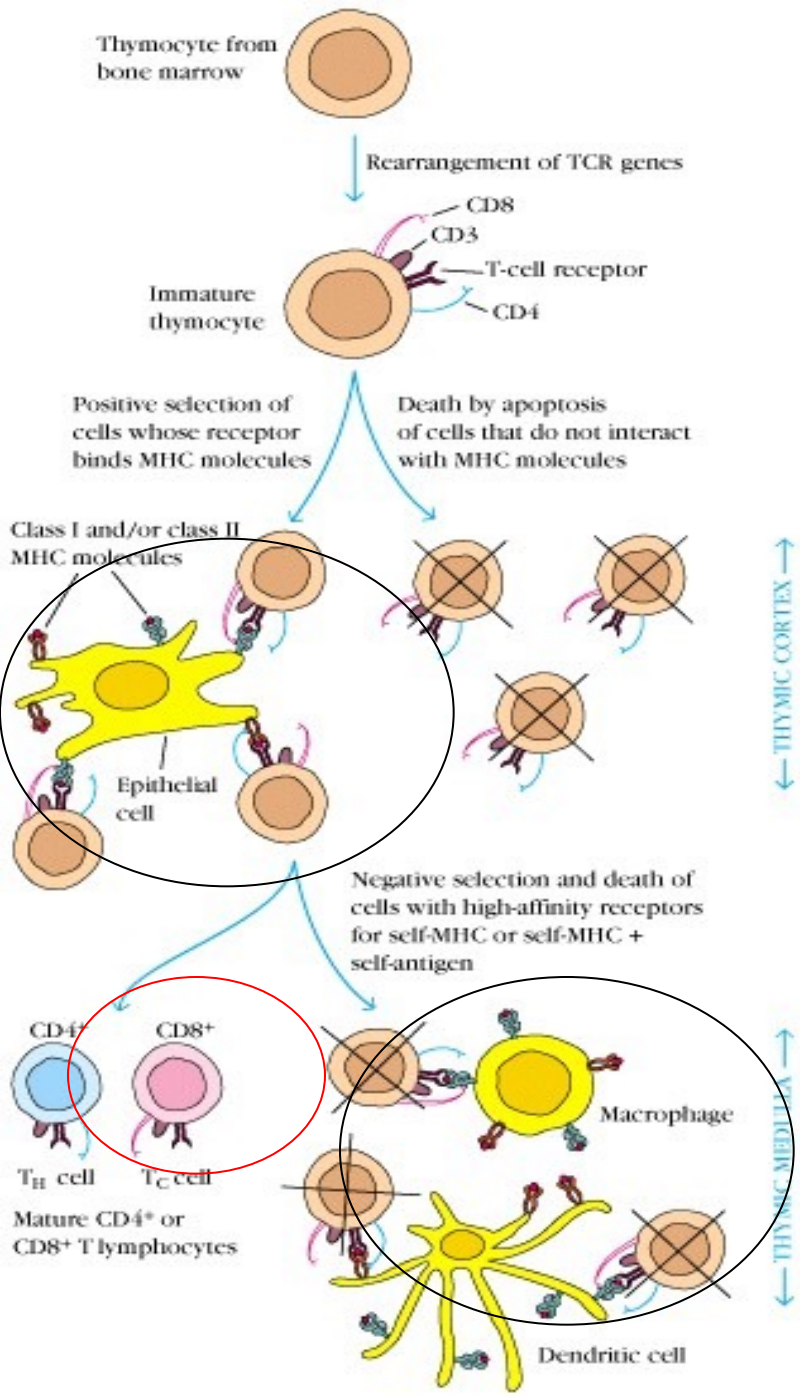
DP-Zellen, die Selbst-MHC-Moleküle
erkennen können, werden überleben
→ **MHC RESTRIKTION**

Negative Selektion:

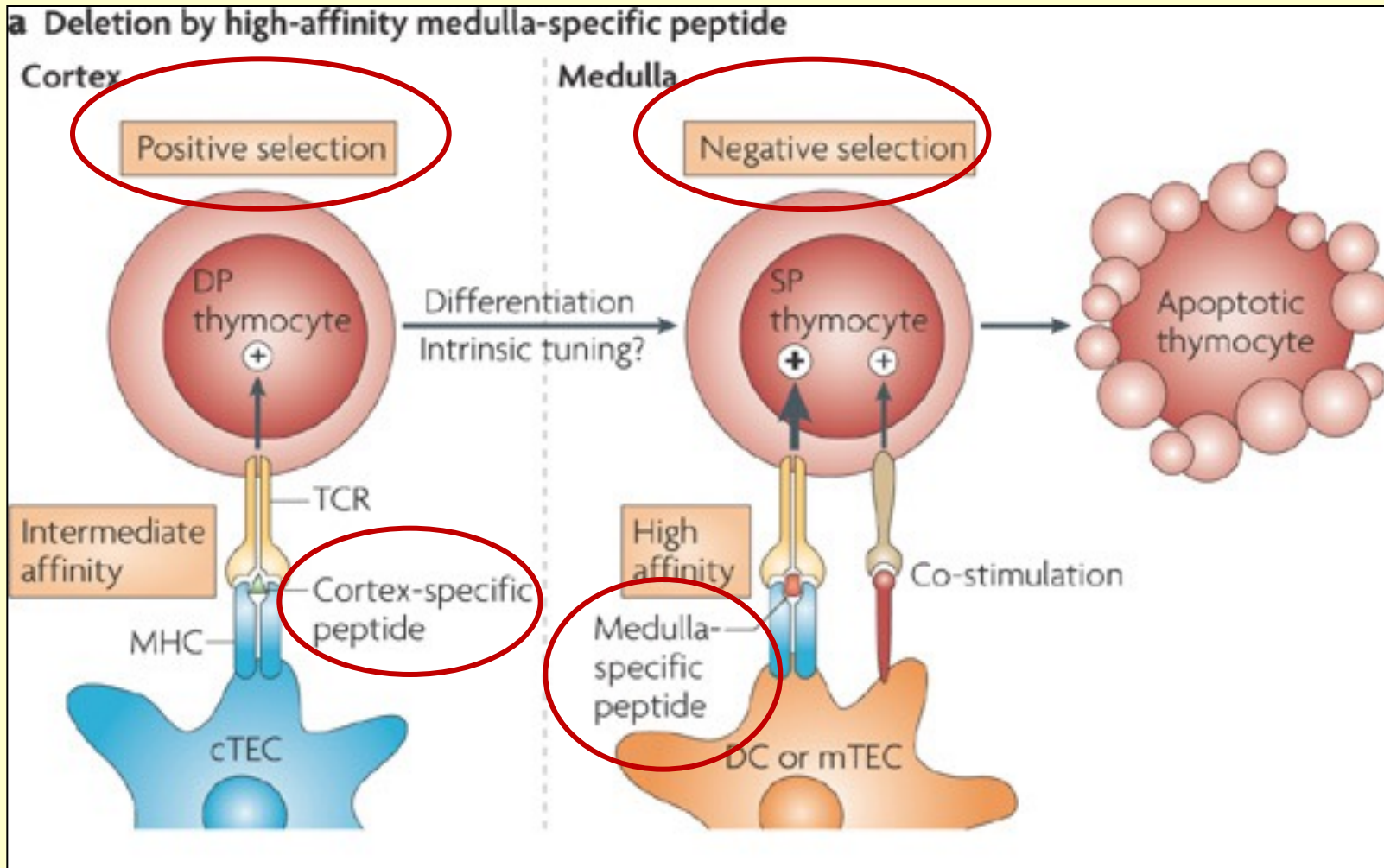
APC (Makrophage oder DC) – Thymozyten
Wechselwirkung im Thymus Medulla

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

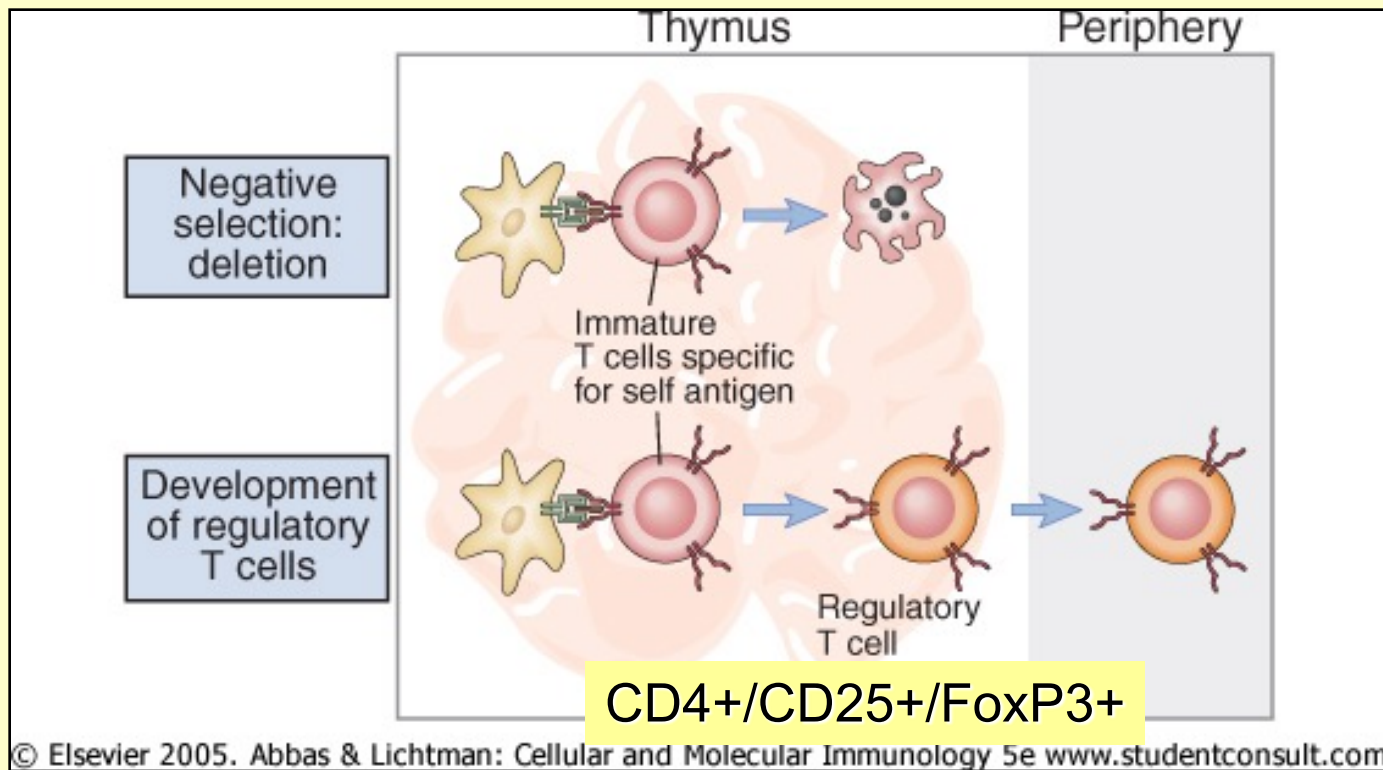
Differenzierung zu reifen T-Zellen



Affinitätsmodell 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

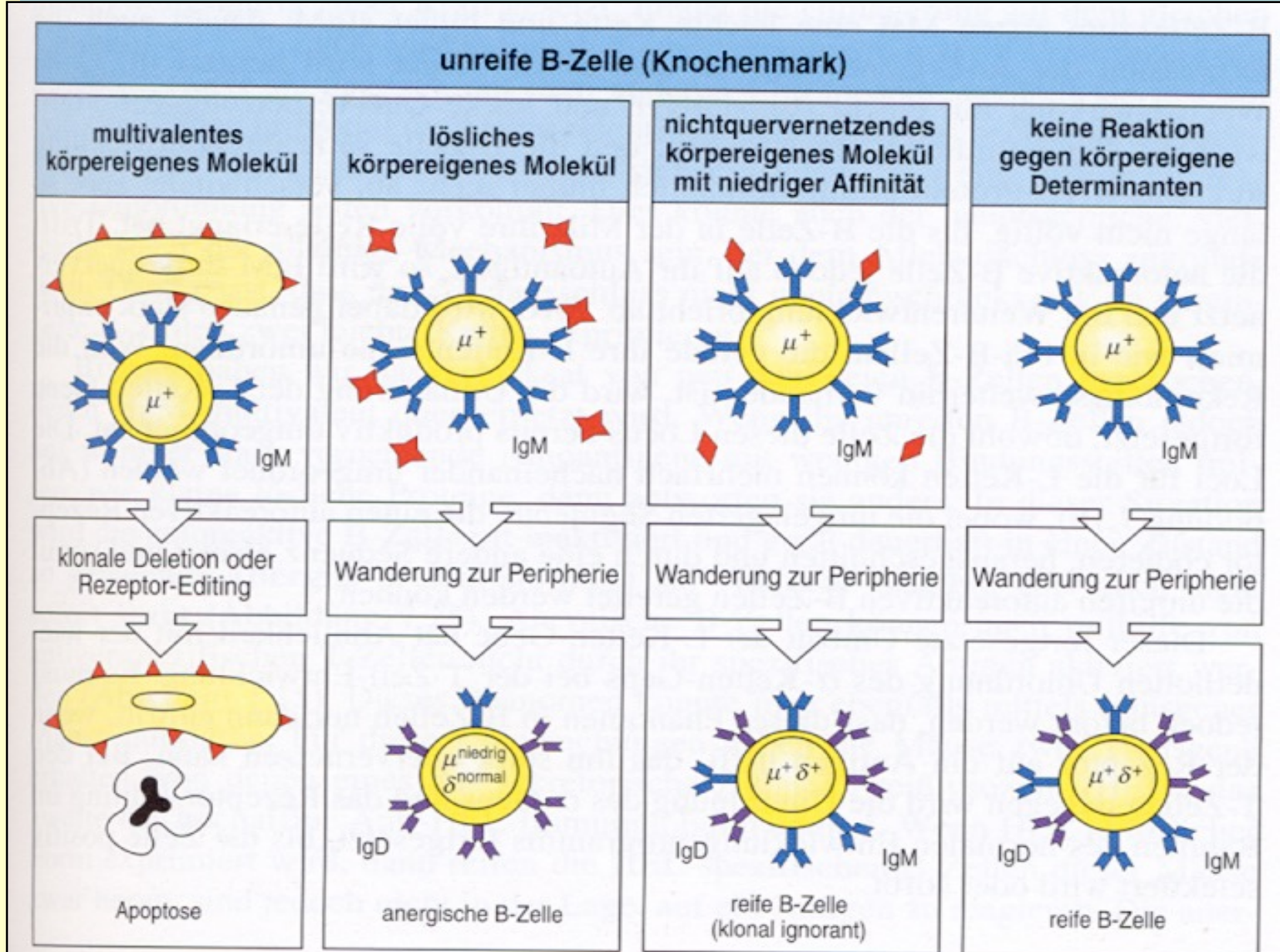
Im Thymus präsentierte Antigene

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

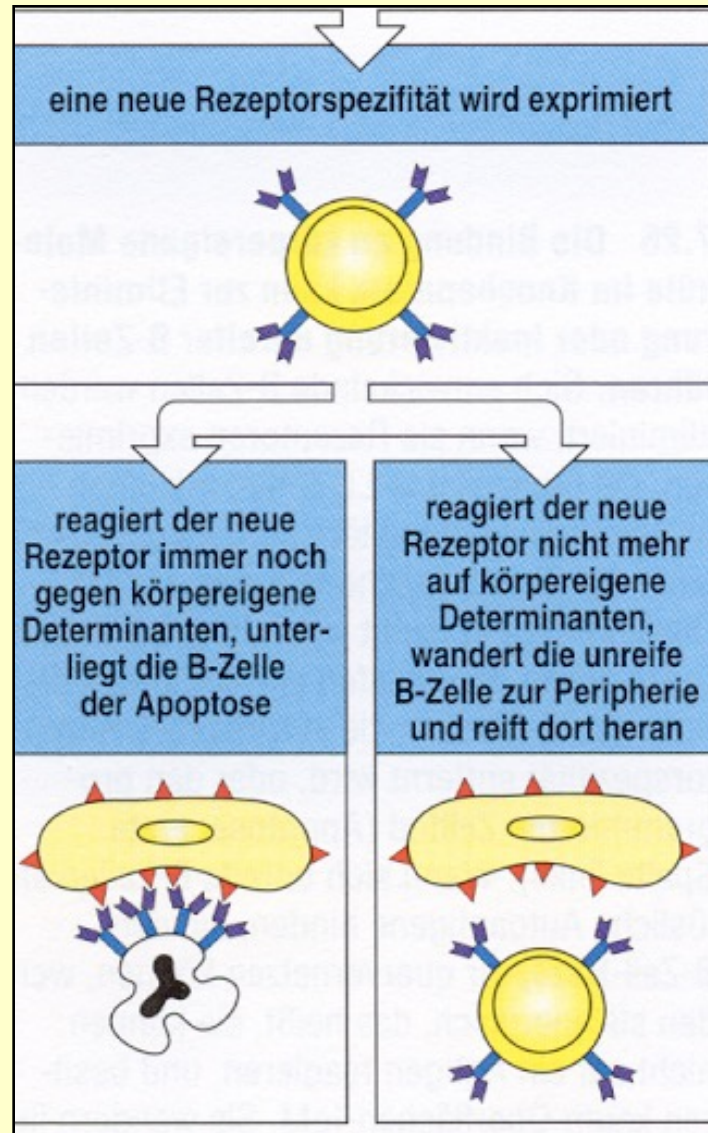
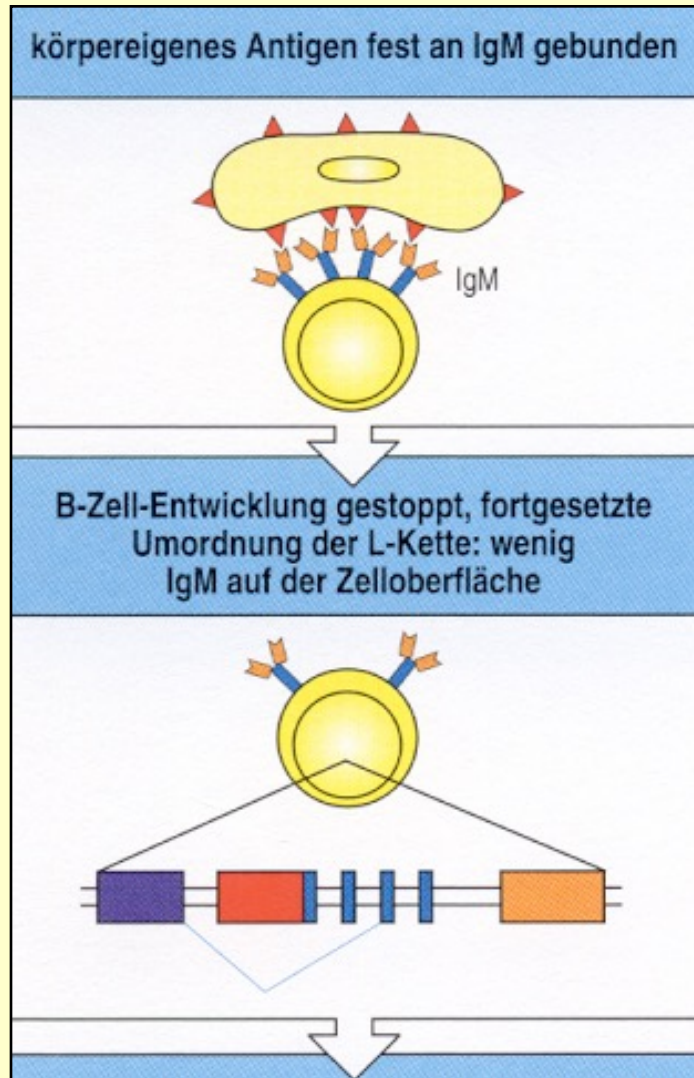
Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark

- → 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



Rezeptor-Editing



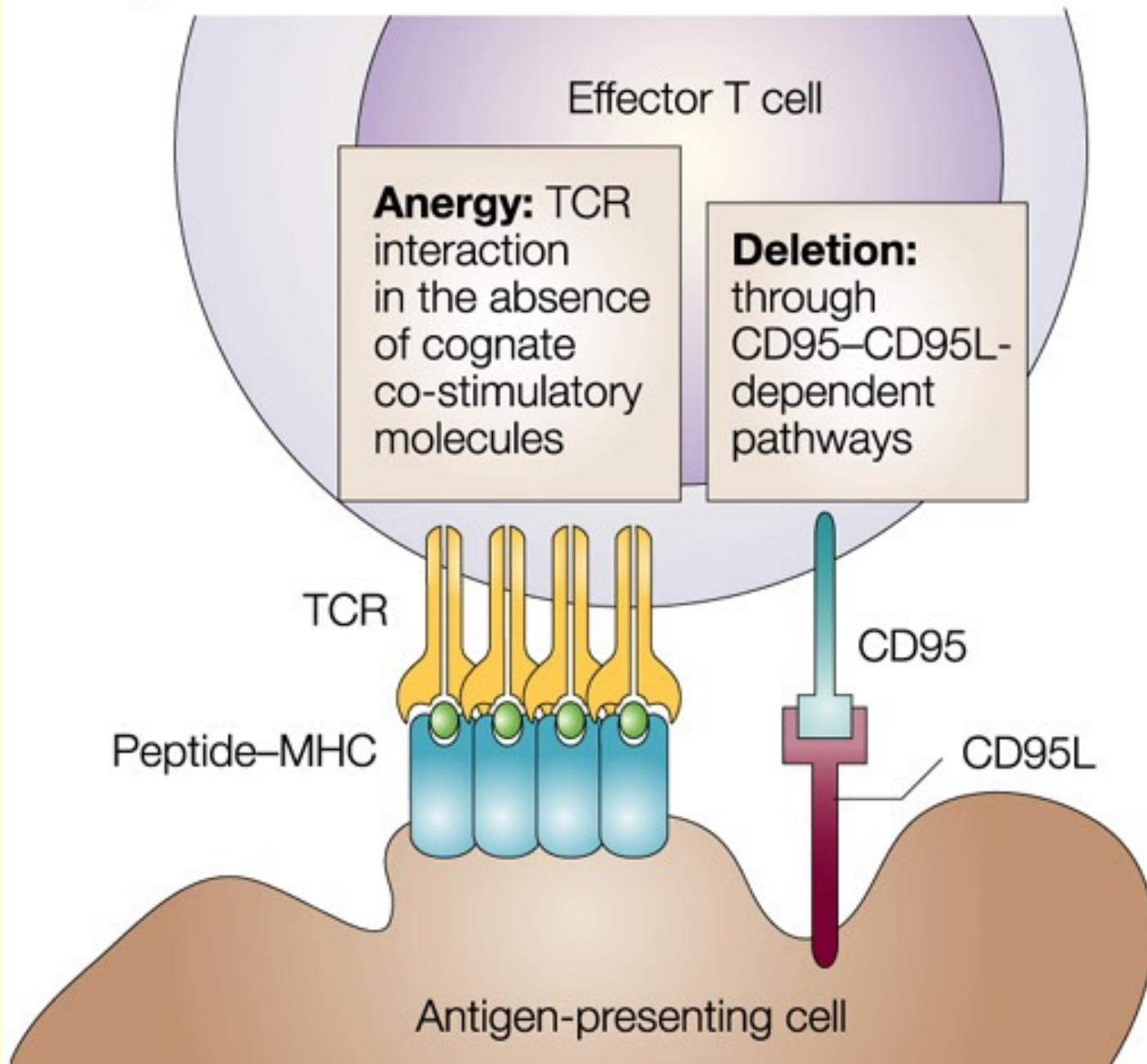
Periphere Toleranz

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

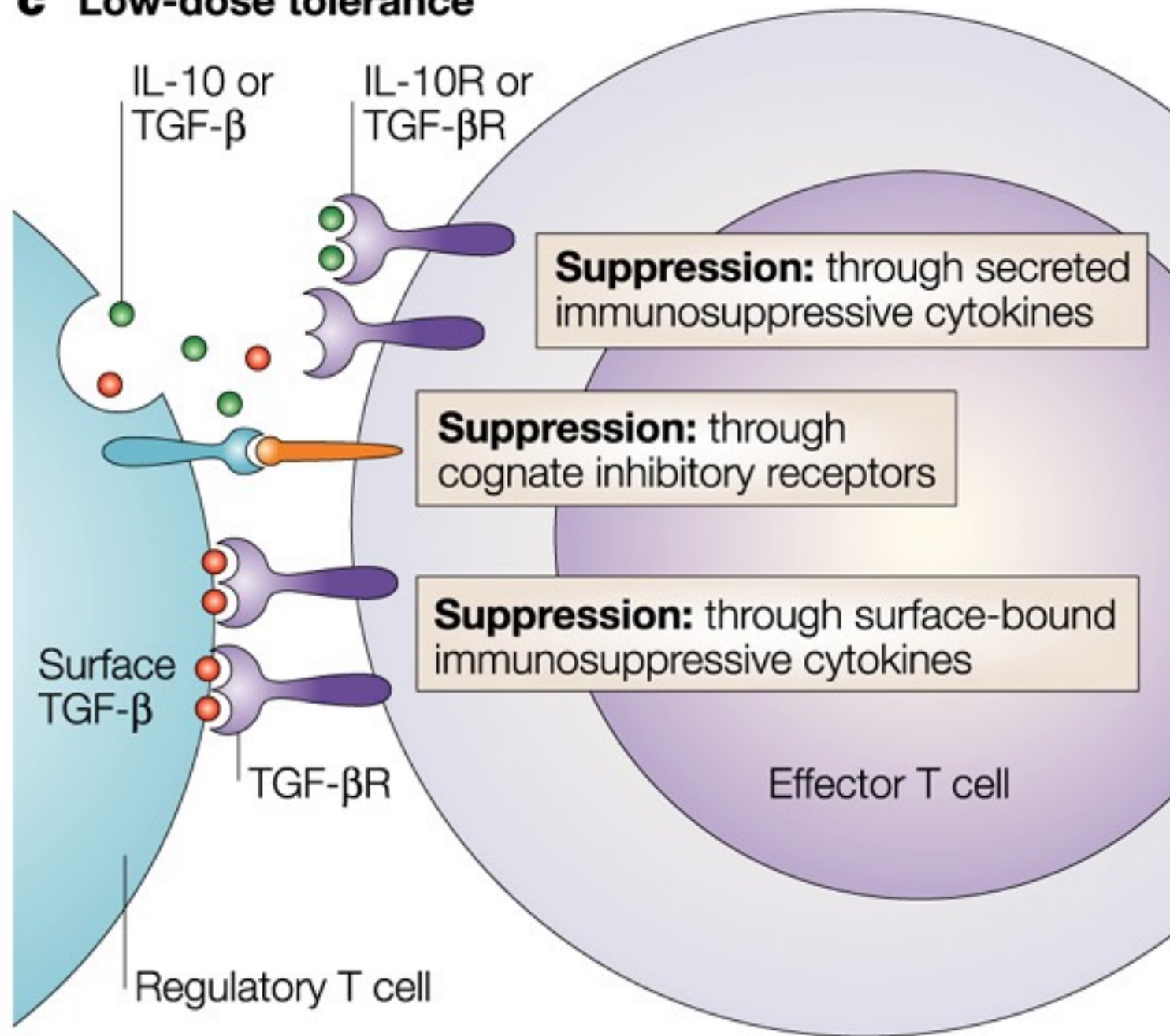
Passive Toleranz: verursacht durch den Charakter des Antigenes

- Chemische Struktur des Antigenes (z.B. anorganische Moleküle, Haptene, usw.)
- Dosis des Antigenes
 - **Niedrigdosistoleranz**: T-Zell-vermittelte, langfristige Toleranz, z.B. gegen Gewebean Antigene (unzureichende 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 Antigenes → orale Toleranz

b High-dose tolerance



c Low-dose tolerance



Durch den Körper verursachte passive Toleranz

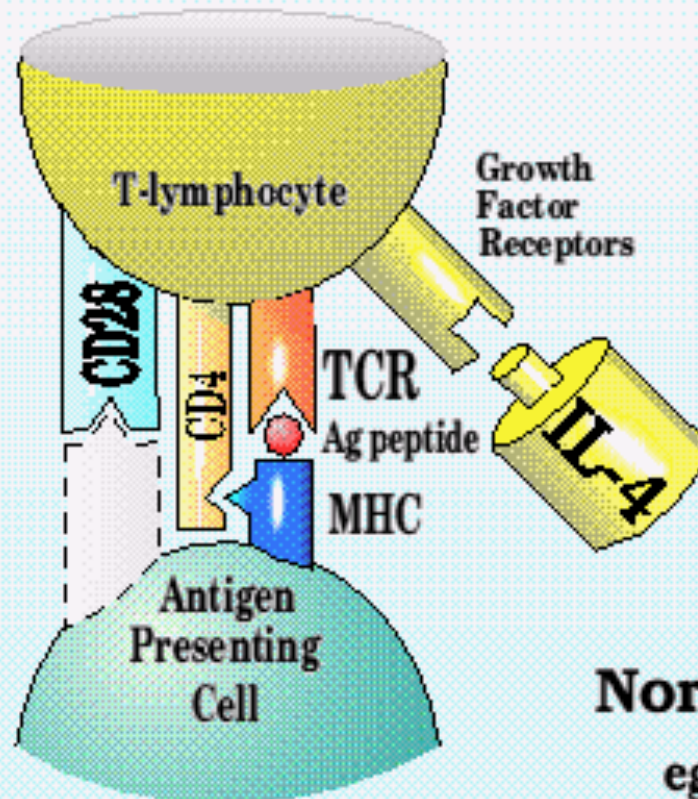
- Abgesonderte (sequestrierte) Antigene in immunprivilegierten Orten (z.B. innere Struktur des Auges, Spermatozyten im Hoden, usw.)
 - keine MHC-Erkennung
 - keine Antigenpräsentation
 - keine systemische Immunantwort
- angeborene oder erworbene Immundefizienzen

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- β etc

Normal self tissues

eg. pancreatic islets

AKTIVE TOLERANZ (Humorale)

Natürliche Autantikörper (Immunität)

→“Immunologischer Homunculus”

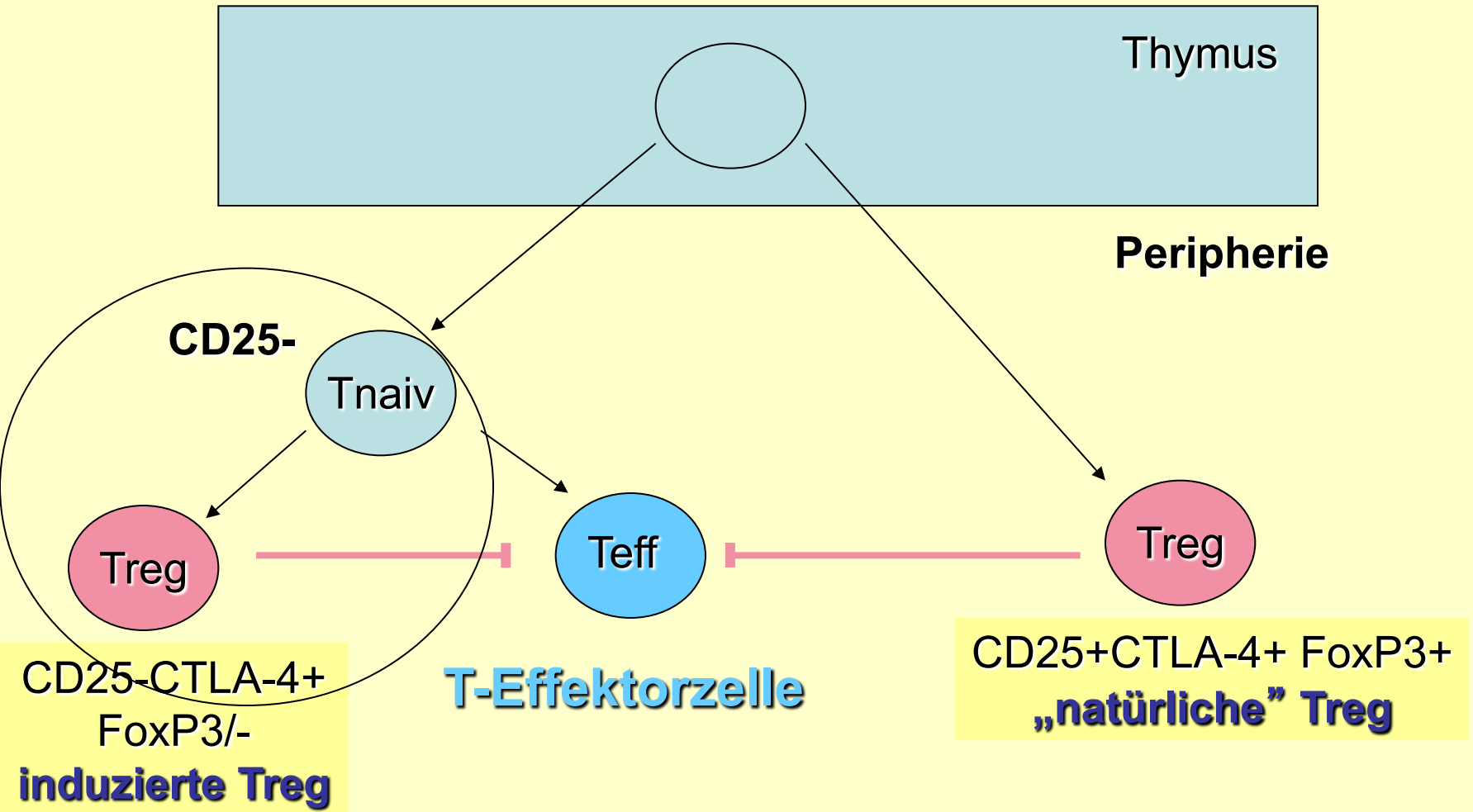
- natürliche Autoantikörper mit IgM-Isotyp mit niedriger Affinität, produziert von CD5+ B1-Zellen
- + γ/δ T-Zellen

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, mitochondriale Enzyme
Zellmembran-komponenten	β2-mikroglobulin, Spektrin, Acetylcholin Rezeptor
zitoplasmatische Proteine	Aktin, Myozin, Tubulin, Mioglobin, Myelinproteine (MBP)
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

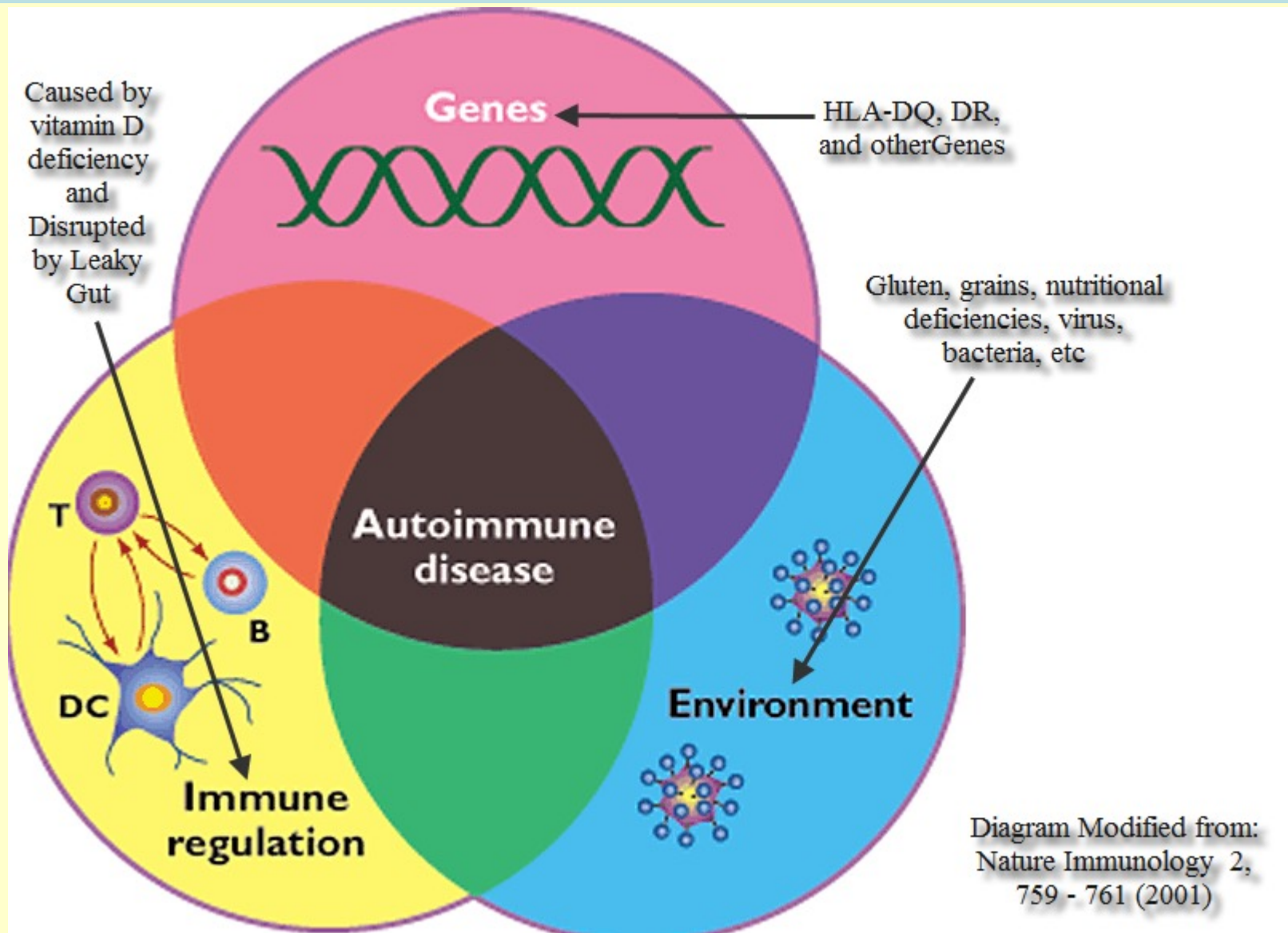
- **pathologische Autoimmunität:**
Autoimmunkrankheiten mit bedeutender Gewebedestruktion

Pathologische IgG/A Autoantikörper – B2 Zellen (Th)

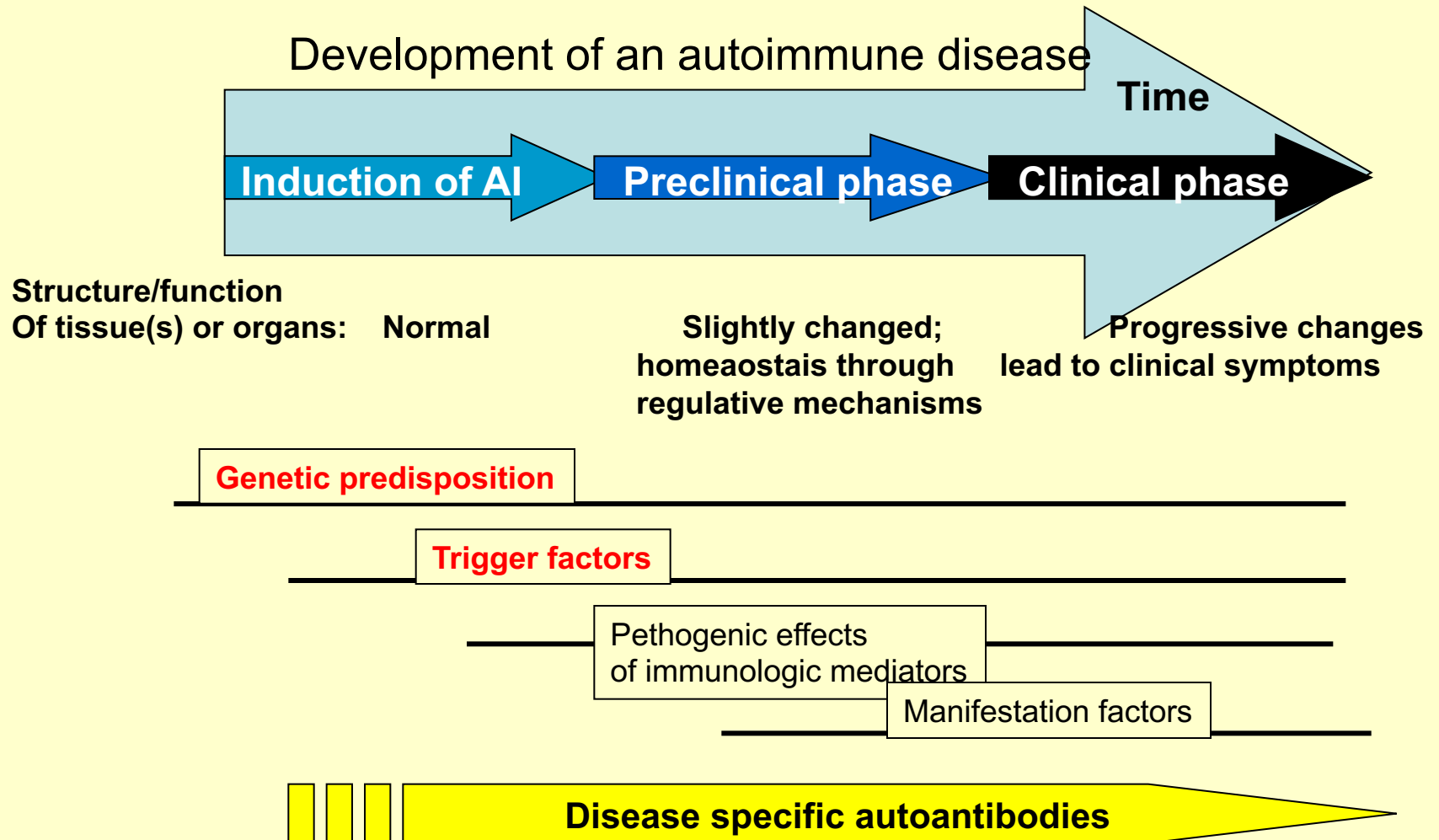
Faktoren der Autoimmunkrankheiten

- 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. Fritzer



Krankheitserreger und menschliche Antigene

Peptide

Identische Peptidsequenz

menschliches Zytomegalie-Virus IE2
HLA-DR-Moleküle

79
60

PDPLGRPDED
VTELGRPDAE

Poliovirus VP2
Acetylcholin-Rezeptor

70
176

STTKESRGTT
TVIKESRGTK

Papillomavirus E2
Insulin-Rezeptor

76
66

SLHLESLKDS
VYGLESLKDL

Klebsiella pneumoniae Nitrogenase
Enzym
HLA-B27-Moleküle

186
70

SRQTDREDE
KAQTDREDL

Adenovirus 12 E1B
Alfa-Gliadin

384
206

LRRGMFRPSQCN
LGQGSFRPSQQN

HIV p24
menschliches IgG

160
466

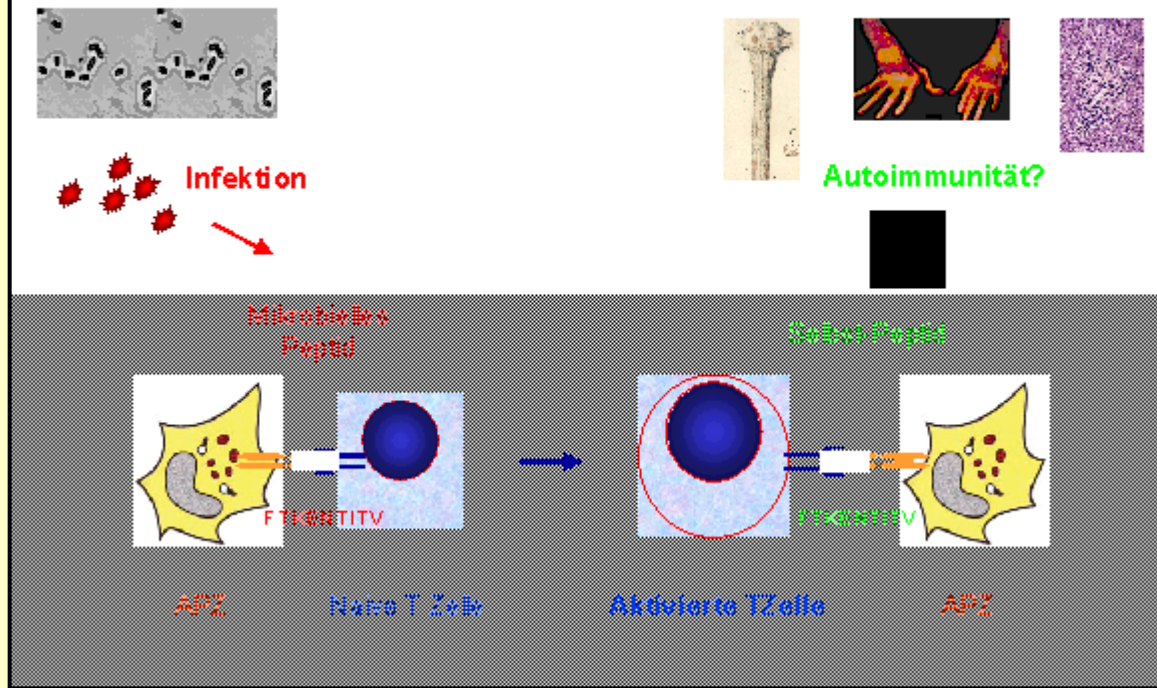
GVETTTPS
GVETTTPS

Masernvirus P3
Myelinprotein

31
61

EISDNLGQE
EISFKLGQE

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 Drüsen,
Rheumatische Arthritis (RA)	DR4 DR1	4.2	Bindegewebe des Gelenkes, Kollagen Typ II, IgG, RF
Spondyloarthritis (SPA)	B27	90	Wirbelsäule
Reiter-Sucht	B27	33	Clamydia, Yersinia
Salmonella/Shigella Arthritis	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-Inselchencellen ↓ 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

Hashimoto-Thyreoiditis,

Perniziöse Anämie

Diabetes mellitus Typ 1

Myasthenia gravis

Multiple Sklerose

Immunthrombozytopenie

Autoimmune Granulozytopenie

Sympathische Ophthalmie

Autoimmune Hepatitis

Primär biliäre Zirrhose

Zölliakie – glutensensitive

Enteropathie

IBD – Colitis ulcerosa

Systemische Autoimmunerkrankungen

Lupus erythematodes (SLE)

Rheumatoide Arthritis (RA)

Periarteriitis nodosa

Sjögren-Syndrom

MCTD (gemischte Kollagenose)

Wegener'sche Granulomatose

Dermatomyositis

Polymyositis

Sklerodermie

Mikroskopische Polyangiitis

Beispiele für organspezifische Autoimmunerkrankungen

Schilddrüse: Hashimoto-Thyreoiditis, Thyreotoxikose

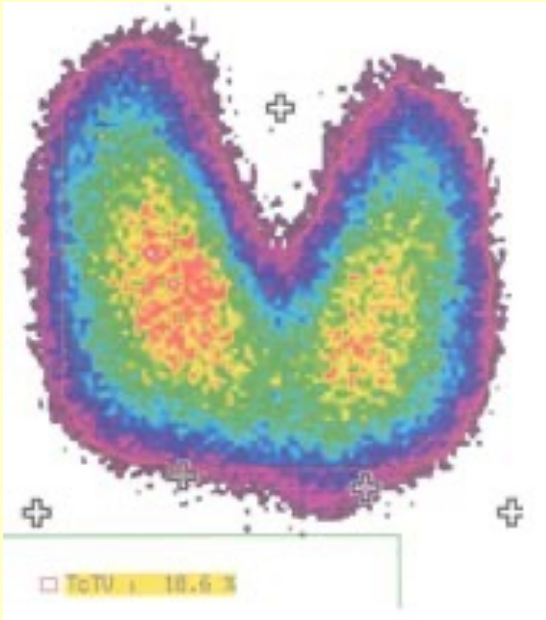
Blut: Immunthrombozytopenie (ITP), autoimmune hämolytische Anämien (AIHA), autoimmune Neutropenie (AIN)

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

Autoimmuntzündungen der Schilddrüse



Szintigraphie

Unterscheidung
zwischen
warmen/heißen und
kalten Knoten durch
Farben

Basedow-Erkrankung:

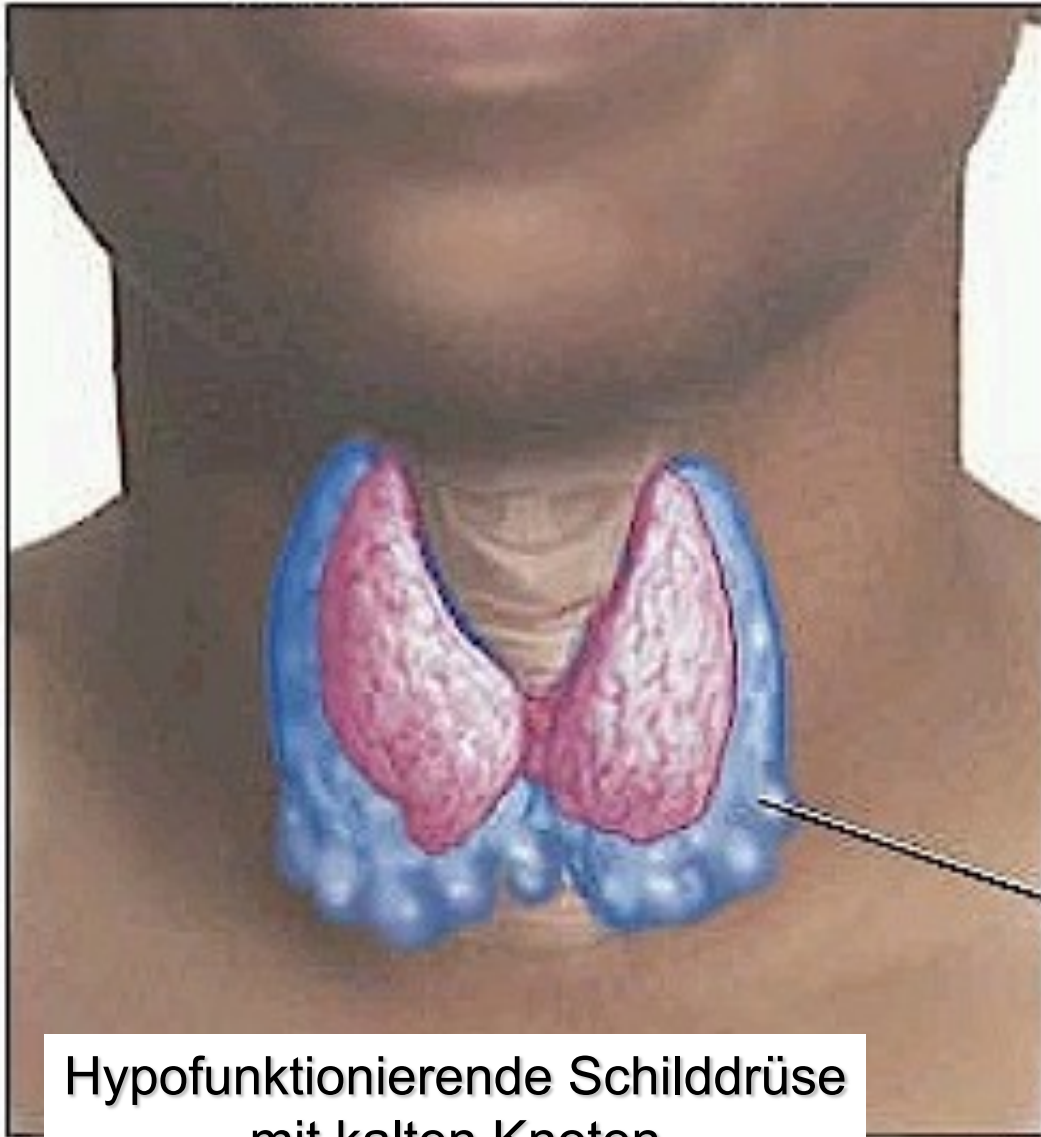
Autoantikörper-Produktion gegen TSH-Rezeptoren (T3 T4↑ , TSH↓)

Hashimoto-Erkrankung:

(Autoimmunthyreoiditis) (T3 T4↓ , TSH↑)

Autoantikörper-Produktion gegen
Schilddrüsen-Peroxidase und
Thyreoglobulin

Hashimoto's disease

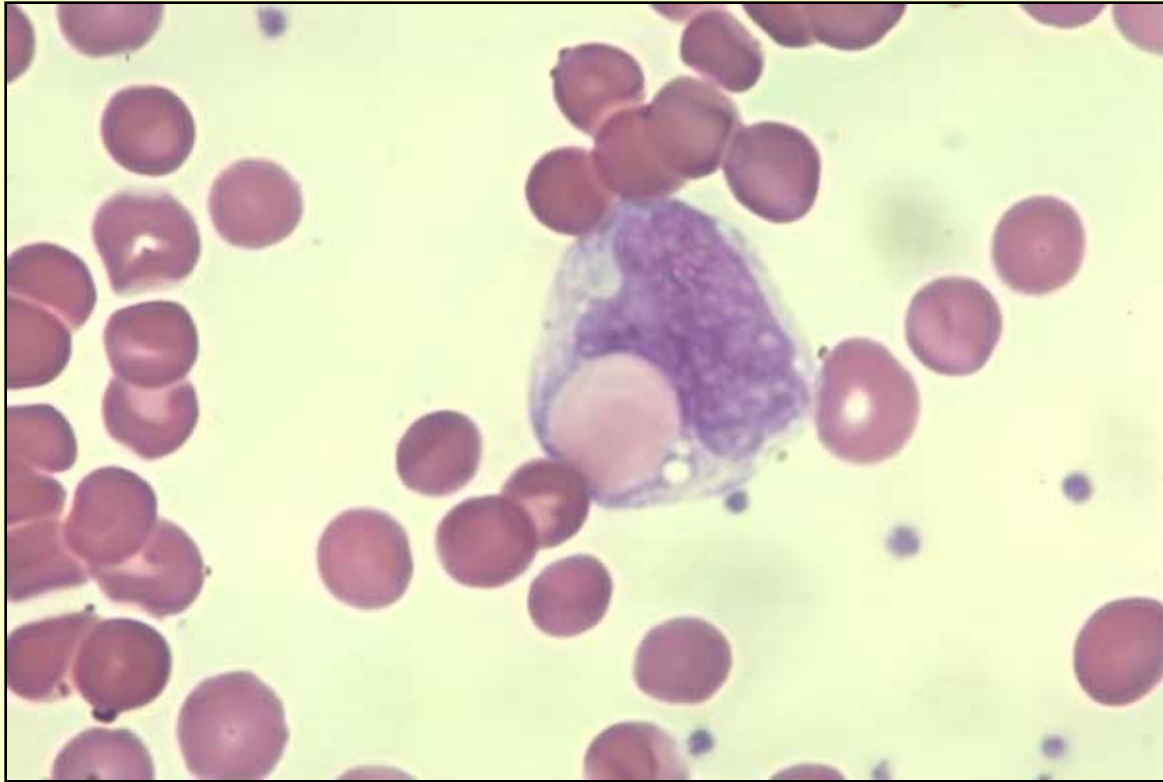


Hypofunktionierende Schilddrüse
mit kalten Knoten



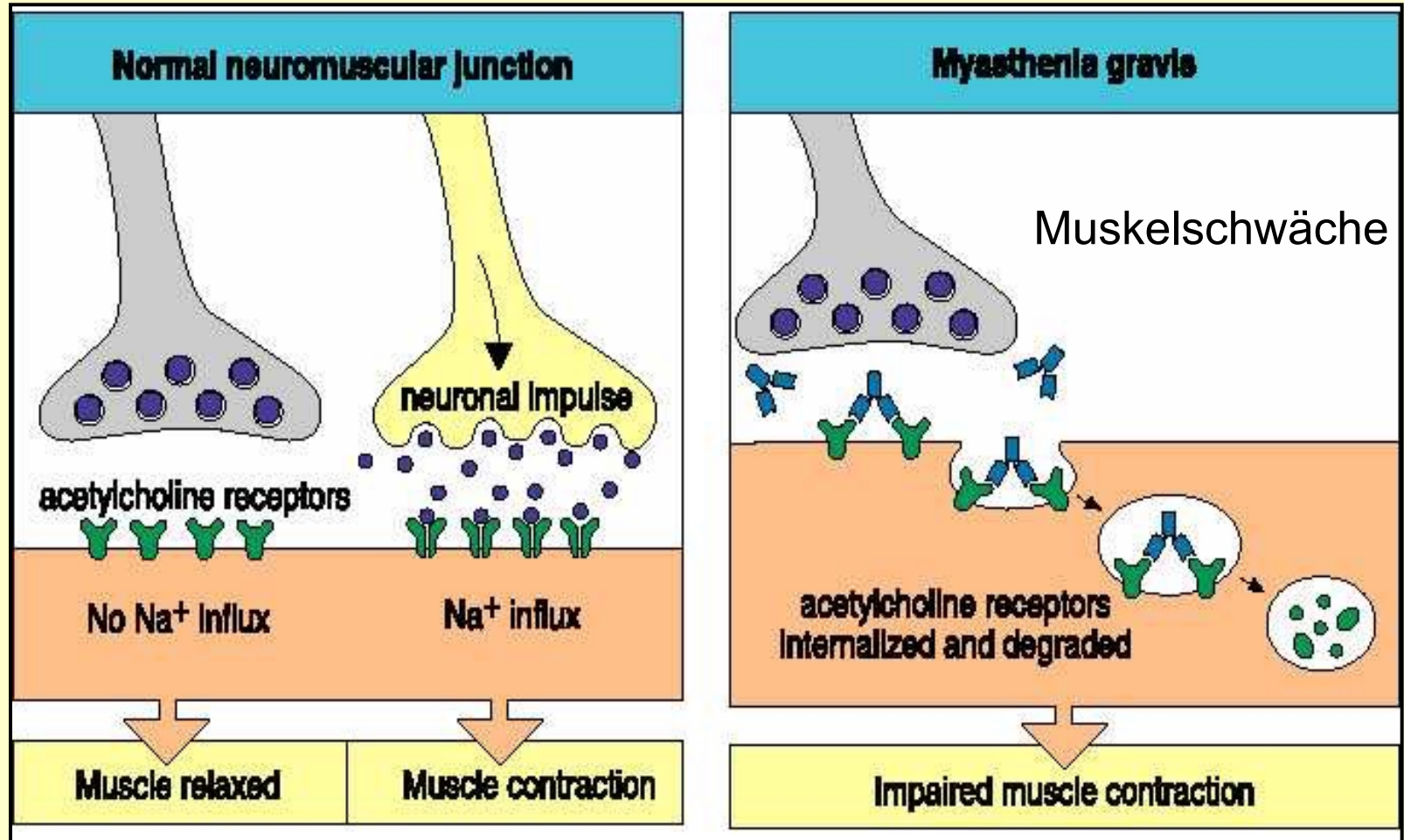
Enlarged, inflamed
hypofunctioning
thyroid (goiter)

Autoimmune hämolytische Anämie



Monozyt mit roten Blutkörperchen; Erythrophagozytose - 100X

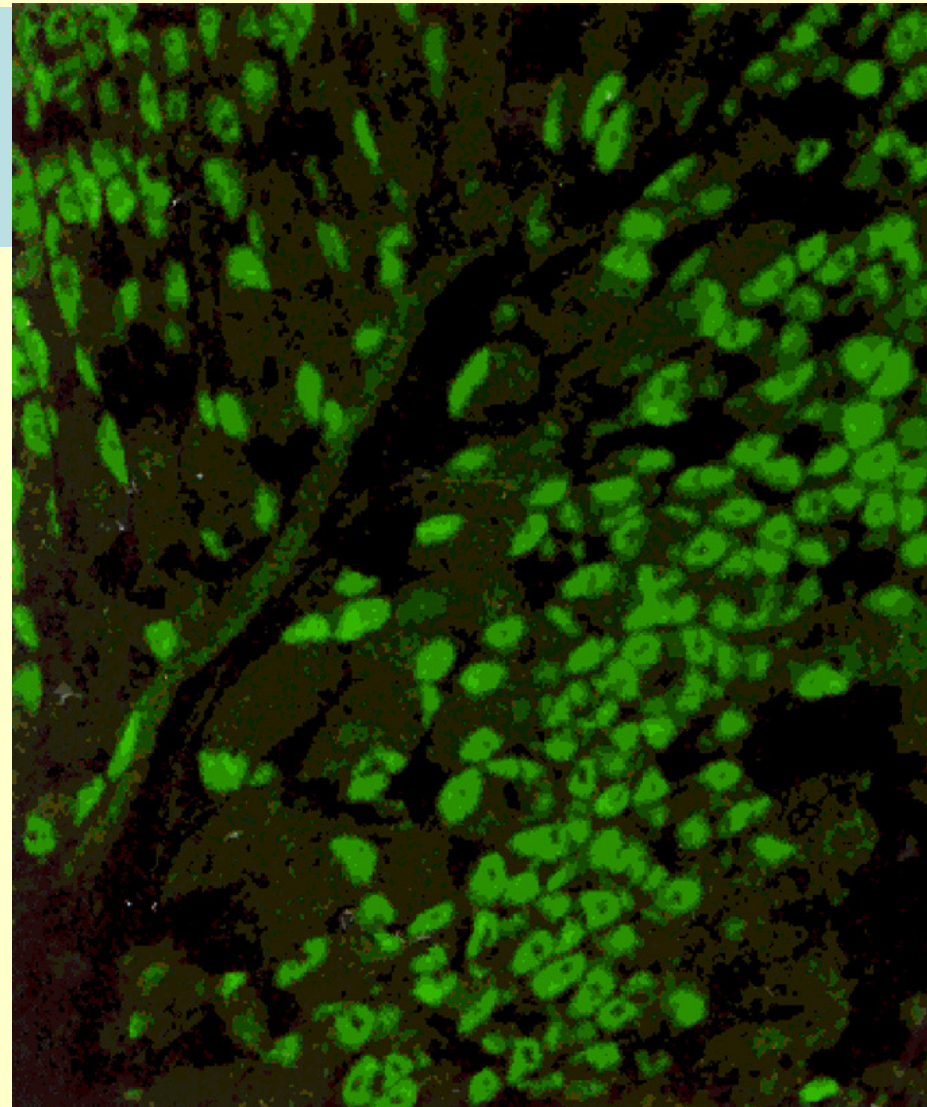
Myasthenia gravis



autoimmune Gastritis

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

perniziose Anemie



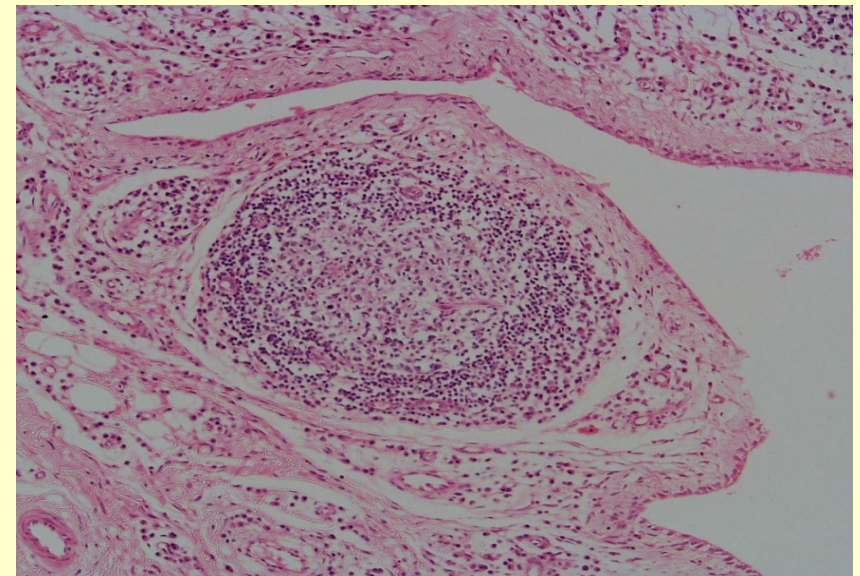
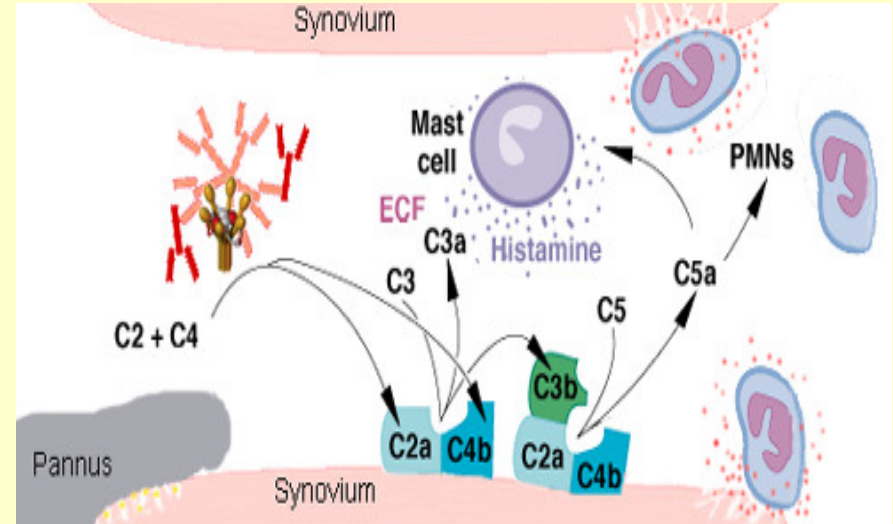
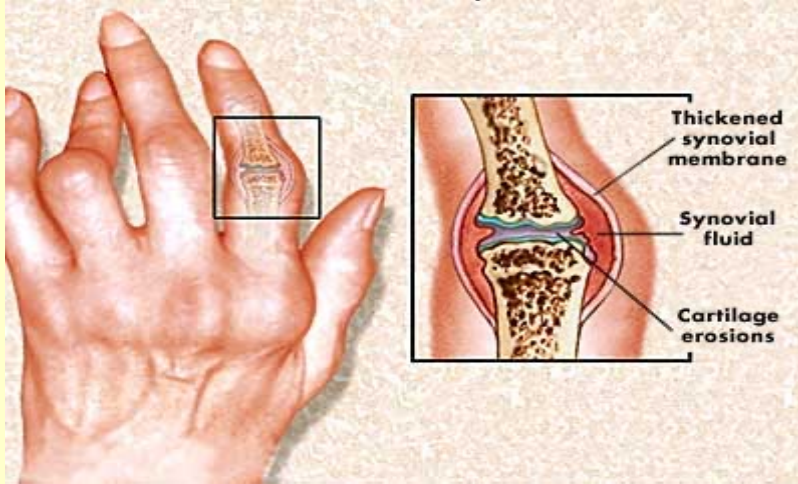
Autoantikörperpositivität
(Immunfluoreszenzbild)

Systemische Autoimmunkrankheiten

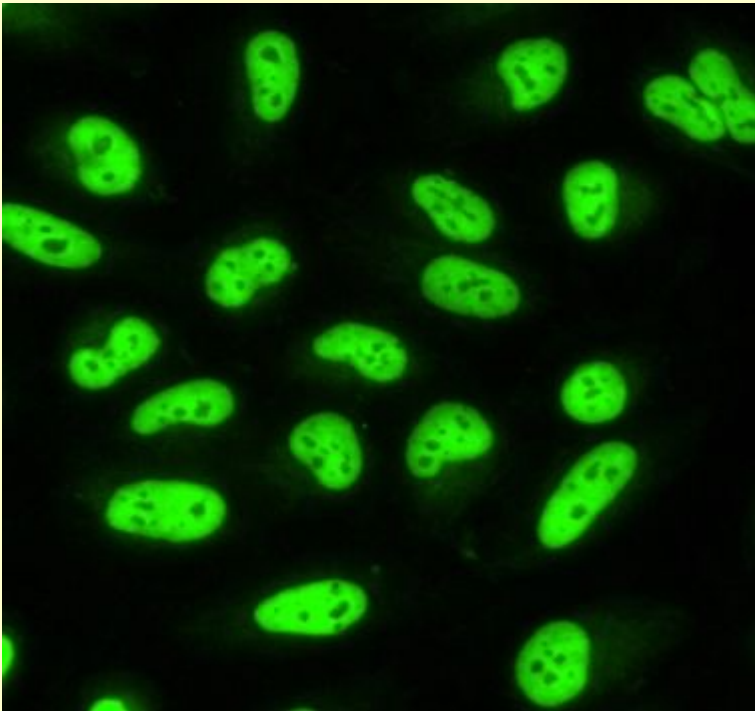
- **RA:** Rheumatoide Arthritis
- **SLE:** Systemischer Lupus erythematodes, mit oder ohne Anti-Phospholipid-Syndrom PS
- **PSS:** Sklerodermie (Progressive Systemsklerose = PSS)
- CREST-Syndrom
- **PM/DM:** Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlußkörperchenmyositis, Jo-1-Antikörper-Syndrom
- **SS:**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

Rheumatoide Arthritis

Chronische Polyarthritis

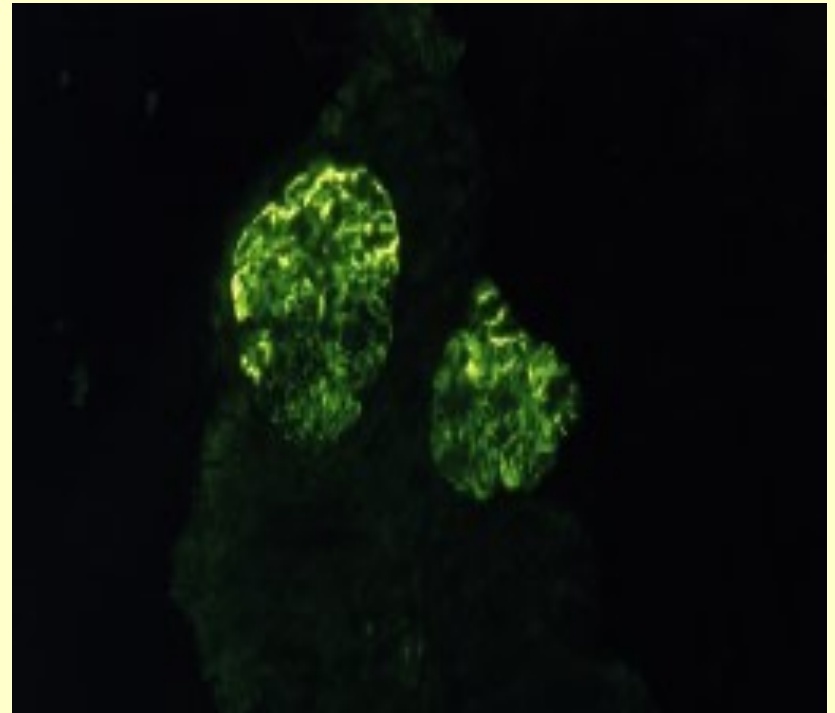


Systemisches Lupus Erythematoses (SLE)



ANA-Positivität

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

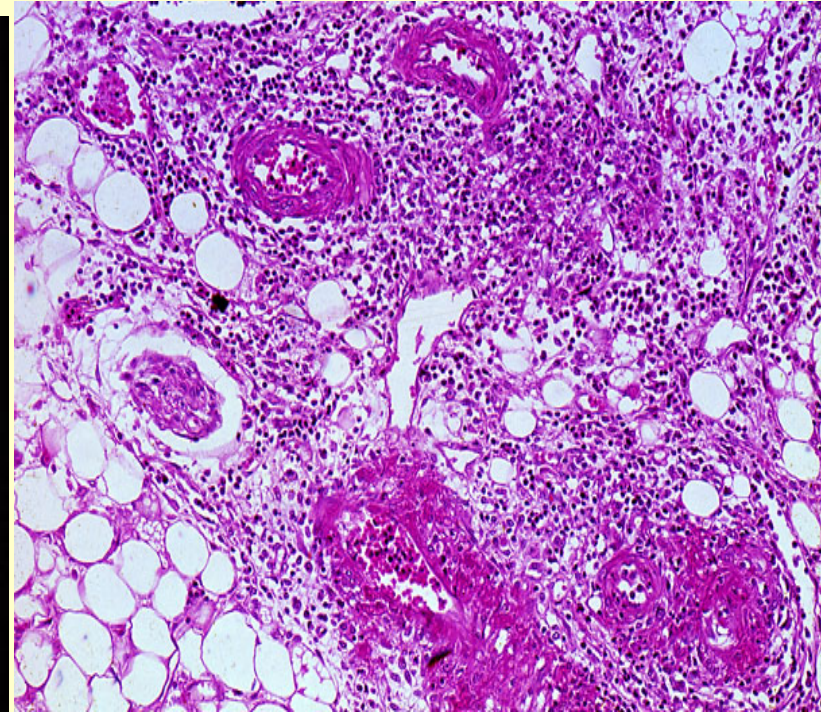


Glomeruläre Basalmembranpositivität

Periarteritis nodosa

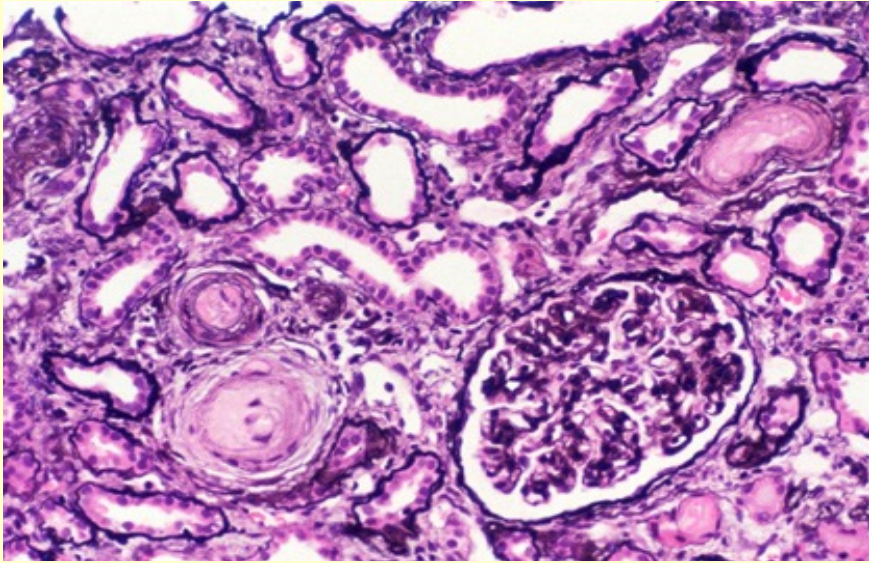


Punktförmige Einblutungen an der Haut

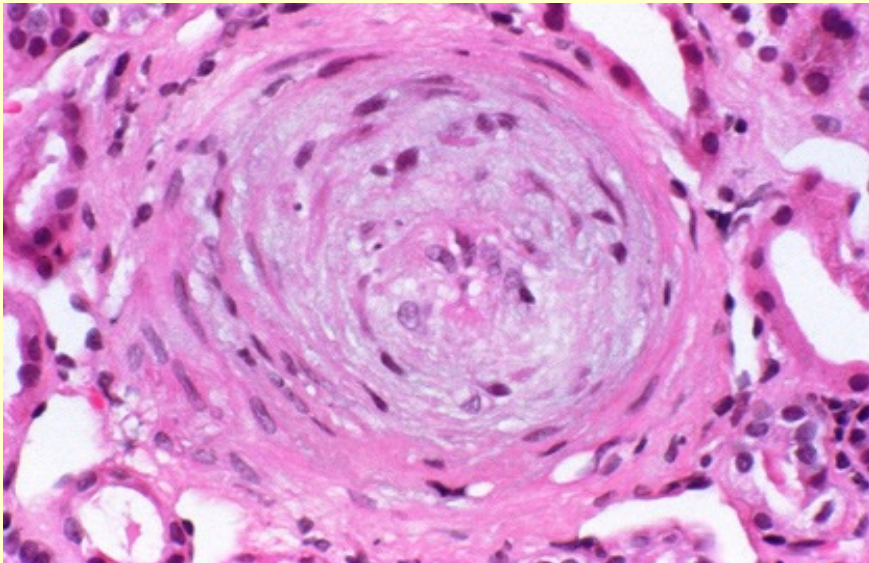


In der Wand der mittelgroßen Arterien kann man Verdickung mit perivaskulärer Entzündungsreaktion (Arteritis und Periarteritis) sehen.

Progressive Systemische Sclerosis



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



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

Sjögren Syndrom

