

# Grundlagen der Immunologie

***25.-26. 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

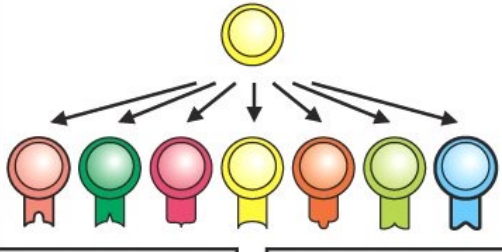
VERÄNDERTE Immun-homeostase= IMMUNOPATHOLOGIE

# 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**

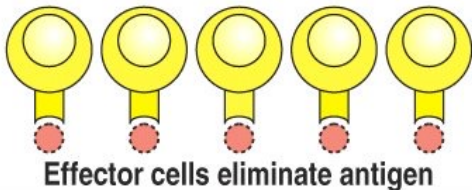
Pool of mature naive lymphocytes



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

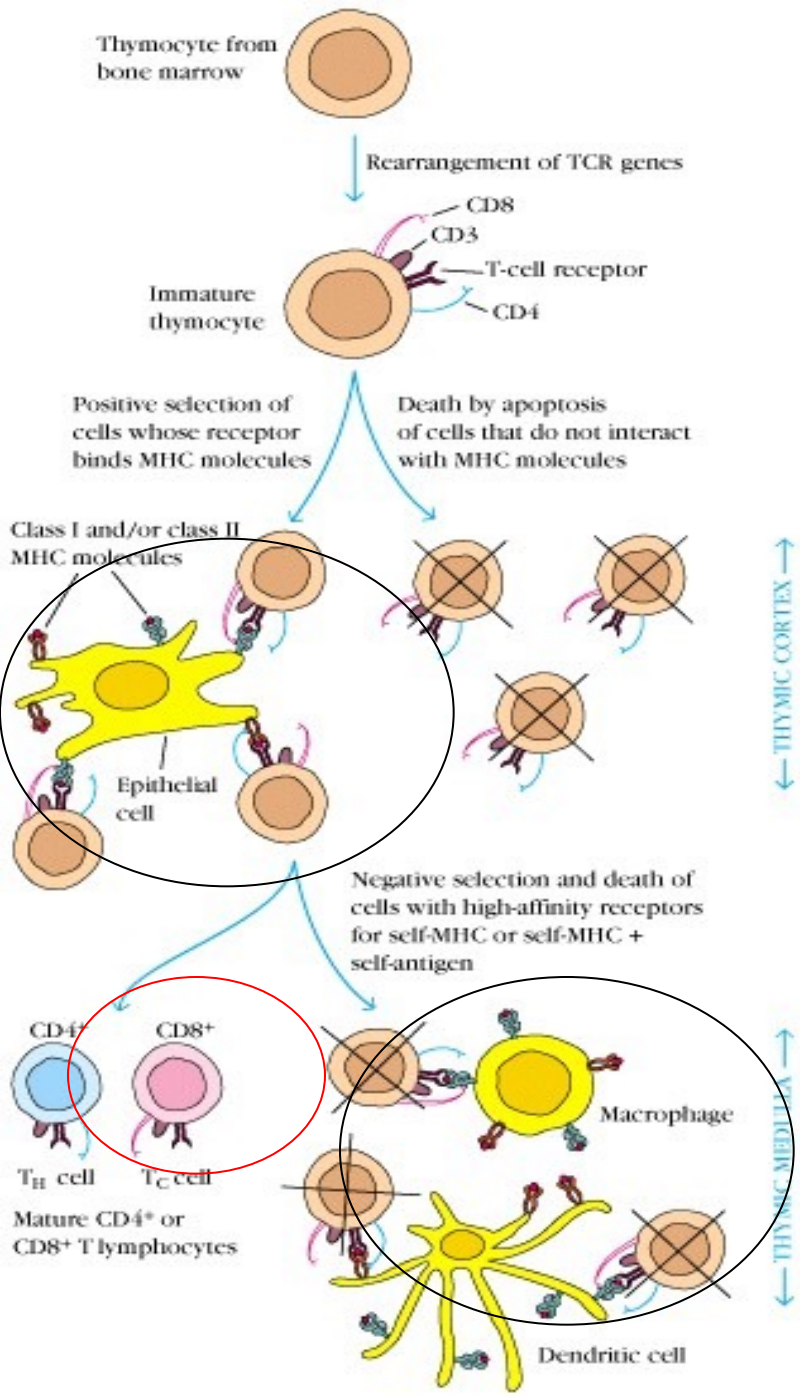
DP-Zellen, die Selbst-MHC-Moleküle  
erkennen können, werden überleben  
→ **MHC RESTRIKTION**

## Negative Selektion:

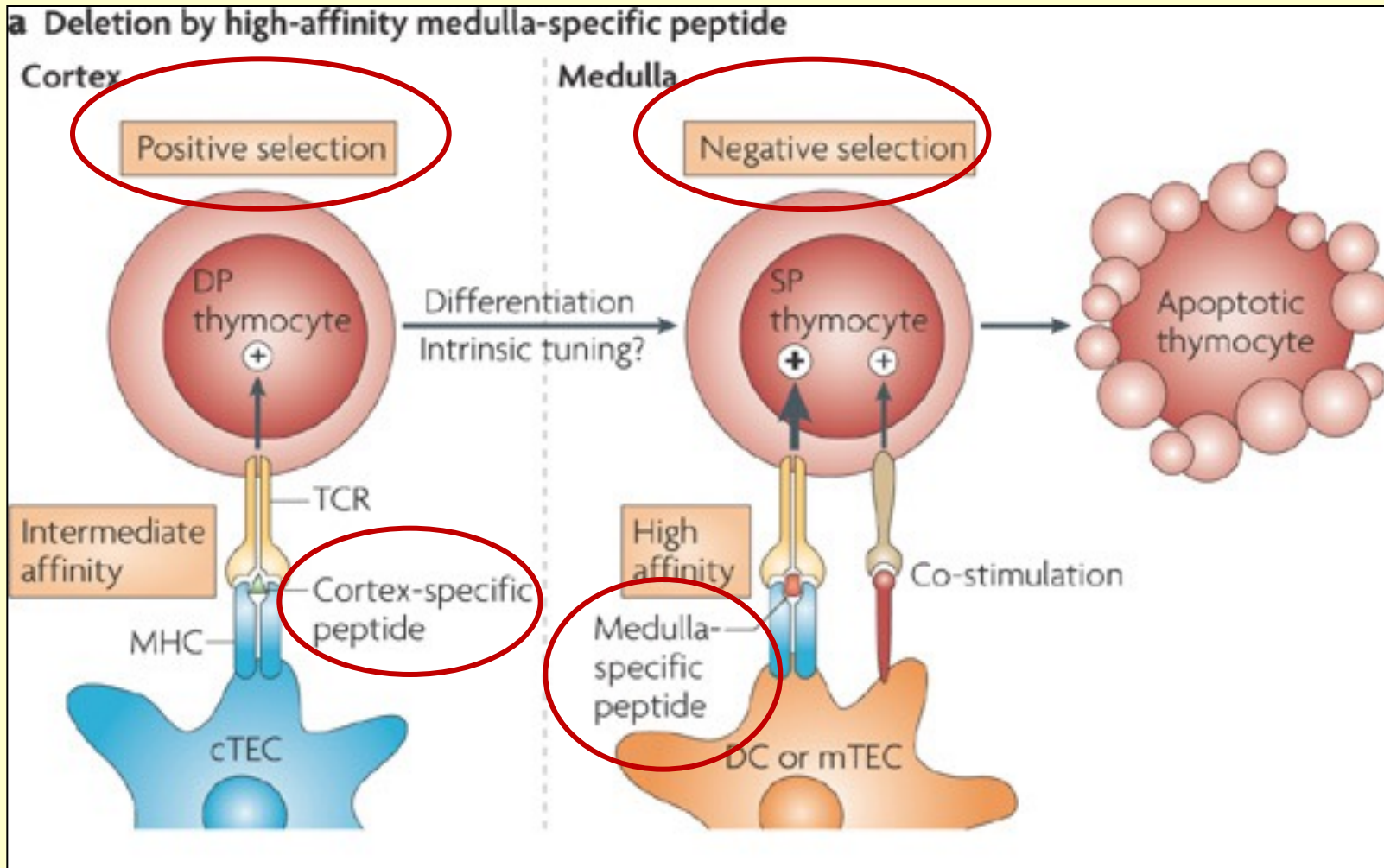
APC (Makrophage oder DC) – Thymozyten  
Wechselwirkung im Thymus Medulla

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

Differenzierung zu reifen T-Zellen

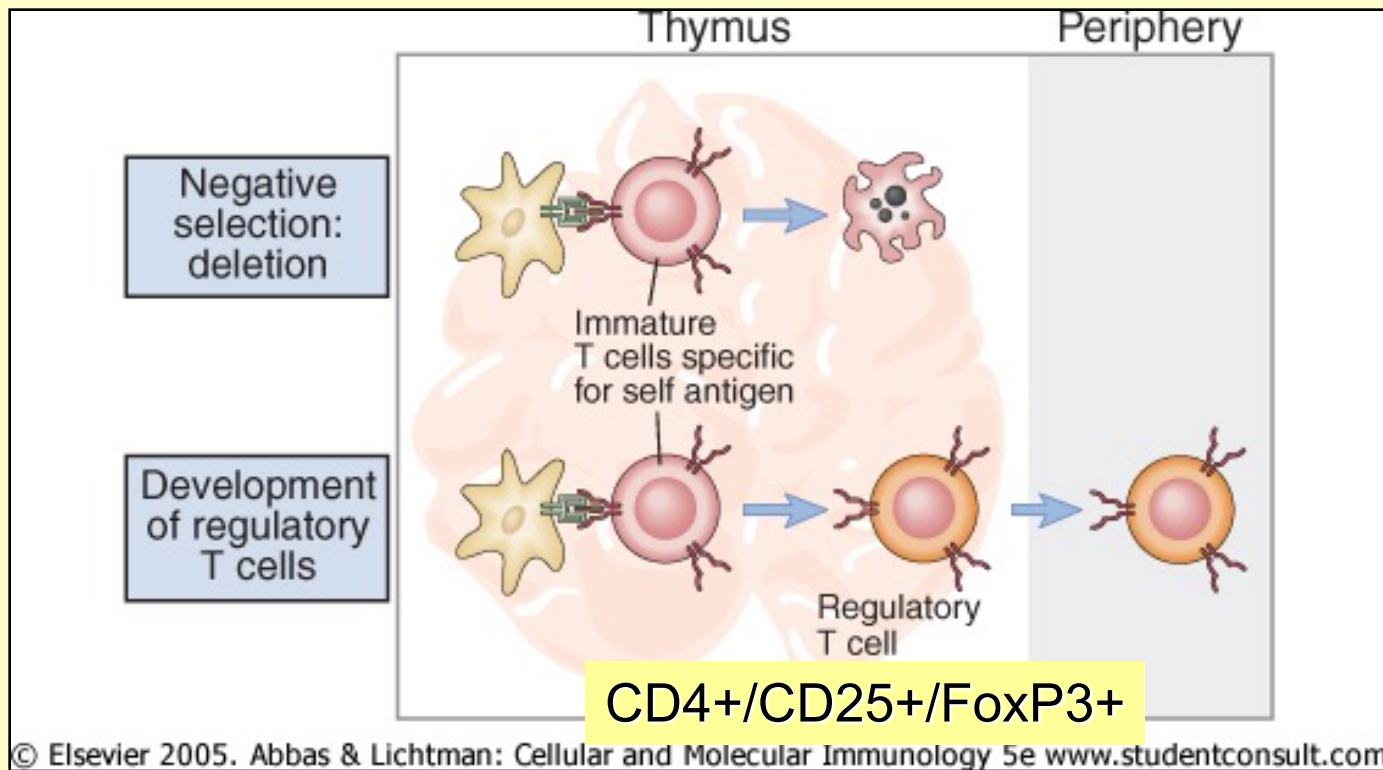


# Affinitätsmodell der positiven und negativen Selektion





# 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



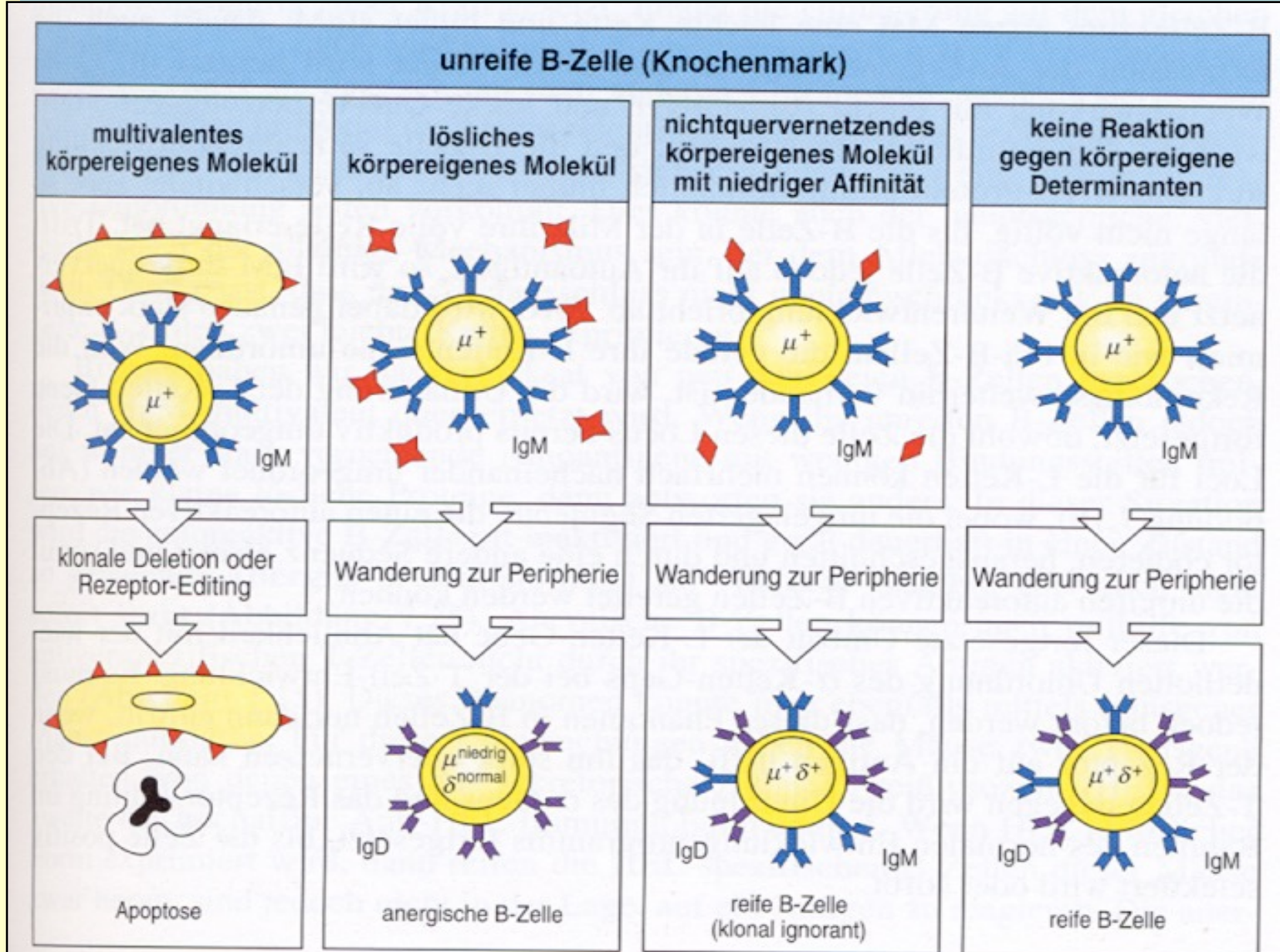
# Im Thymus präsentierte Antigene

- 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

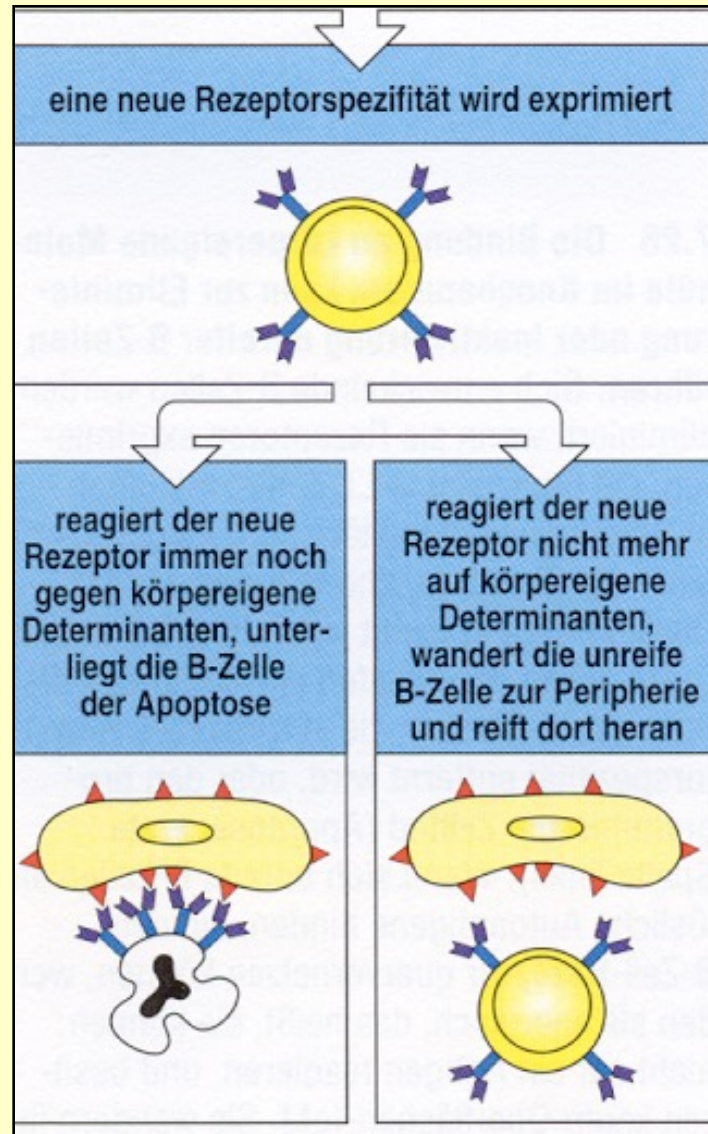
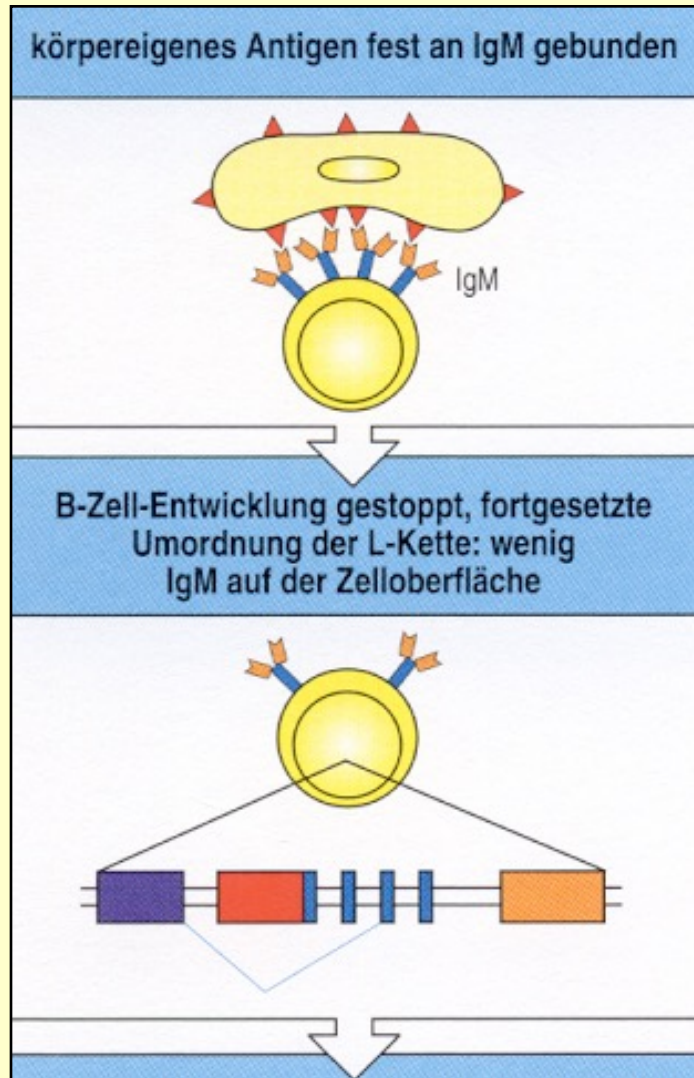
# Zentrale B-Zell-Toleranz im Knochenmark

- → 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

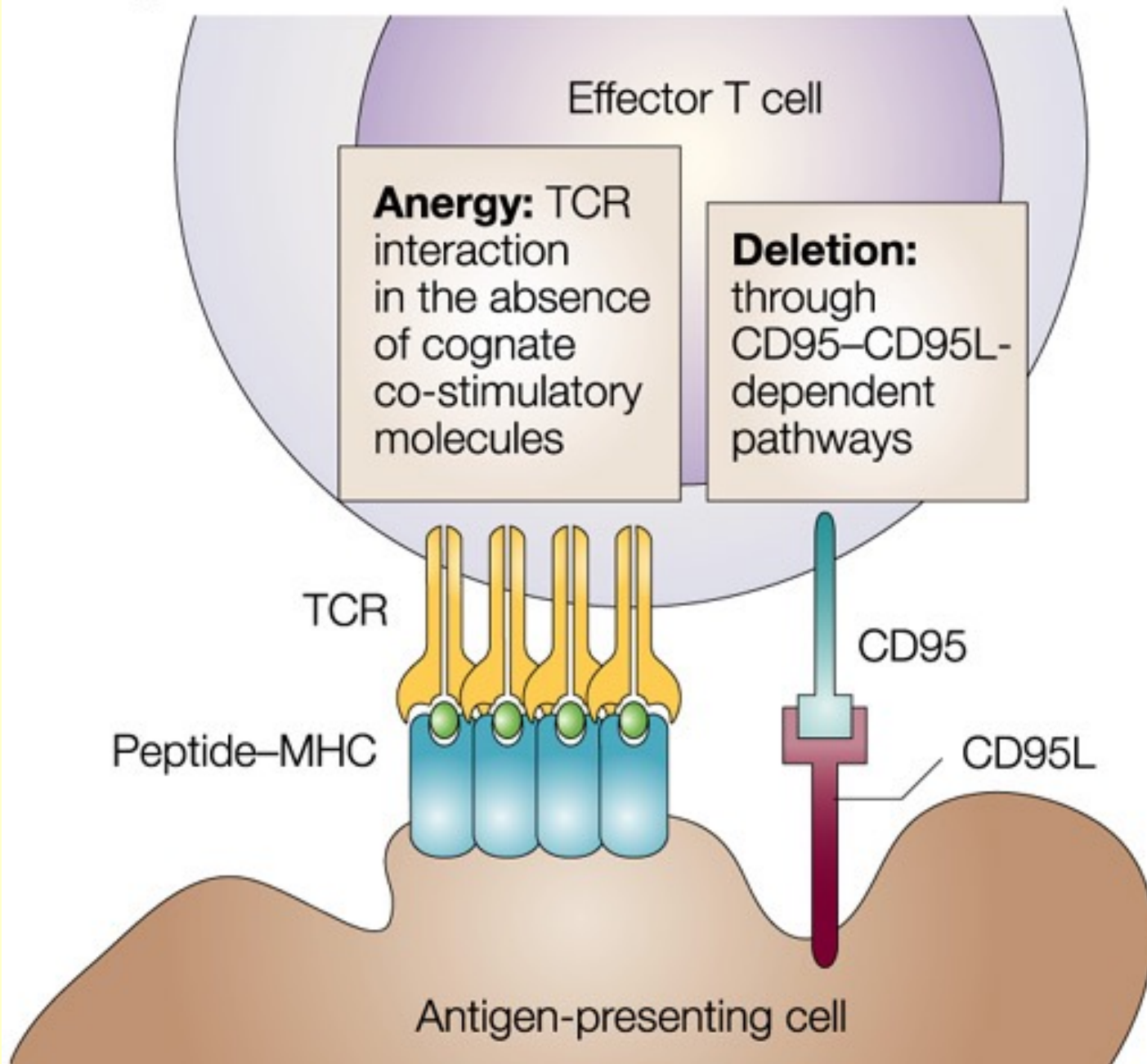
- Gegen Antigene, die in den primären lymphatischen Organen nicht vorkommen oder für die dort nur niedrige affine Rezeptoren vorhanden sind.



# Passive Toleranz: verursacht durch den Charakter des Antigens

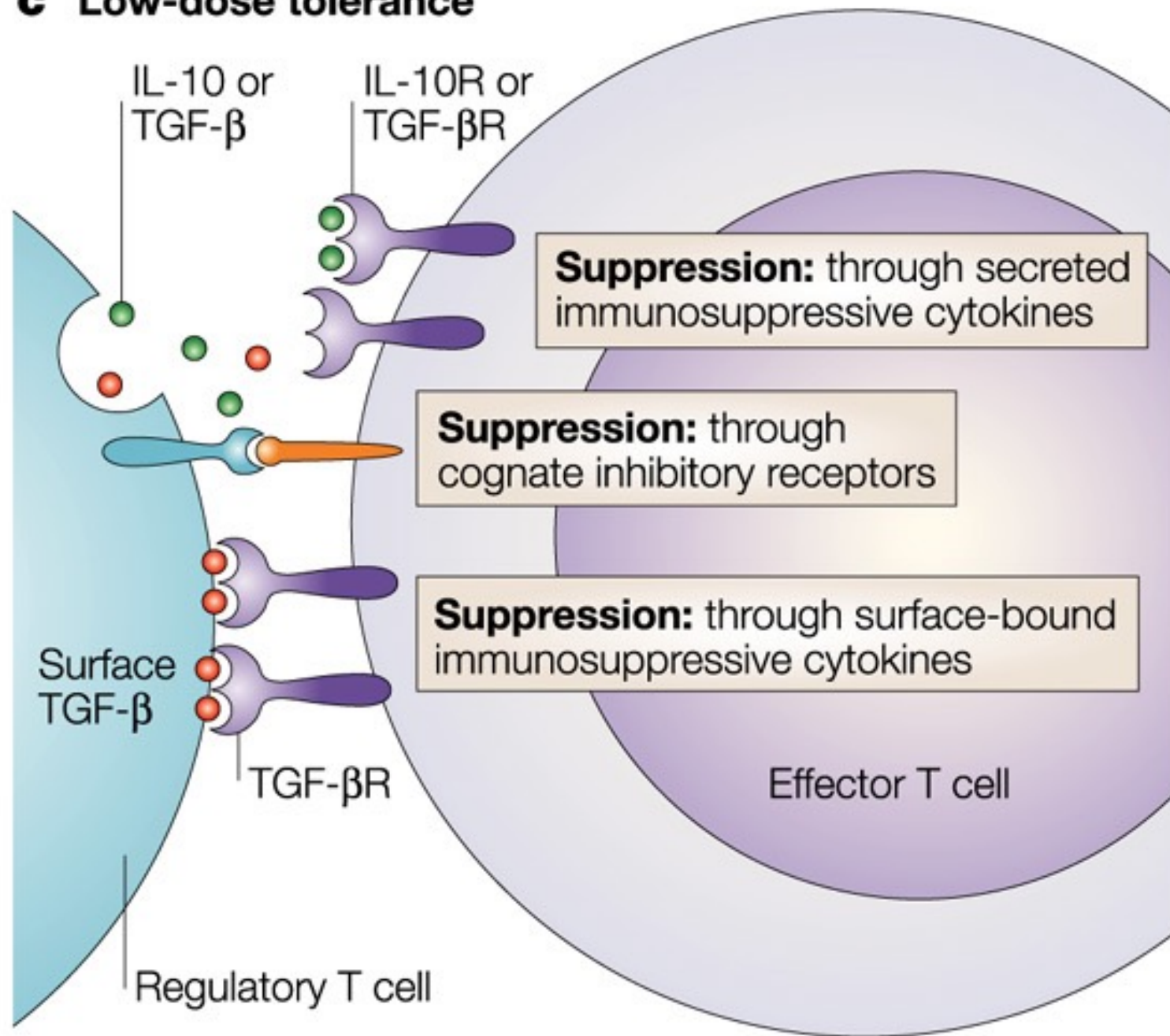
- Chemische Struktur des Antigens (z.B. anorganische Moleküle, Haptene, usw.)
- Dosis des Antigens
  - **Niedrigdosistoleranz**: T-Zell-vermittelte, langfristige Toleranz, z.B. gegen Gewebean Antigene (unzureichende Kostimulation, aber das kann sich durch Entzündungen oder Tumoren verändern)
  - **Hochdosistoleranz**: 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 Antigens → orale Toleranz

## **b** High-dose tolerance





### c Low-dose tolerance



# Durch den Körper verursachte passive Toleranz

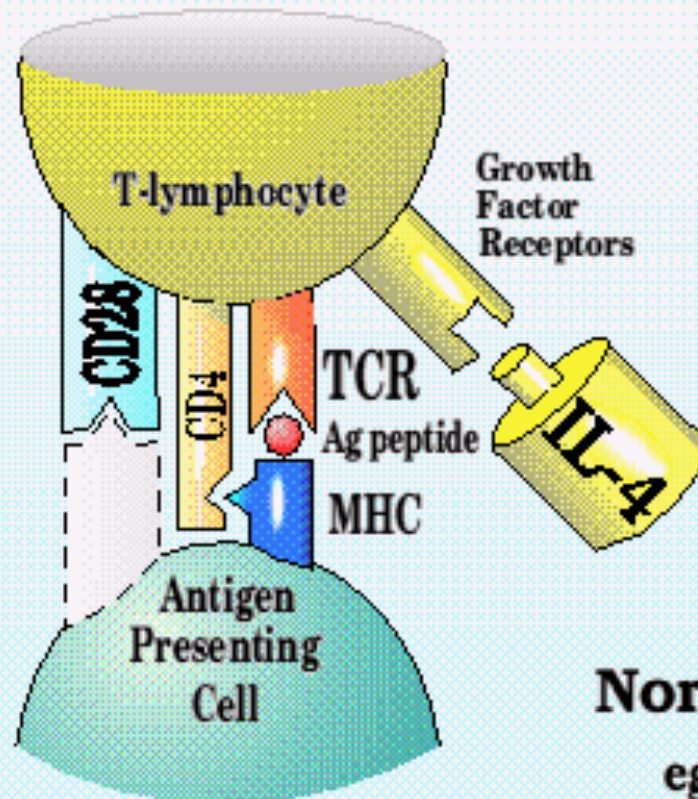
- Abgesonderte (sequestrierte) Antigene in immunprivilegierten Orten (z.B. innere Struktur des Auges, Spermatozyten im Hoden, usw.)
  - keine MHC-Erkennung
  - keine Antigenpräsentation
  - keine systemische Immunantwort
- angeborene oder erworbene Immundefizienzen

# Failed co-stimulation results low dose tolerance

"Self" : tolerance

**Non-professional  
Antigen  
Presentation**

eg. No B7 present



Growth  
Factor  
Receptors

**Non-inflammatory  
Environment**

eg. IL-4, 10, TGF- $\beta$  etc

**Normal self tissues**

eg. pancreatic islets

# AKTIVE TOLERANZ (Humorale)

## Natürliche Autantikörper (Immunität)

→“Immunologischer Homunculus”

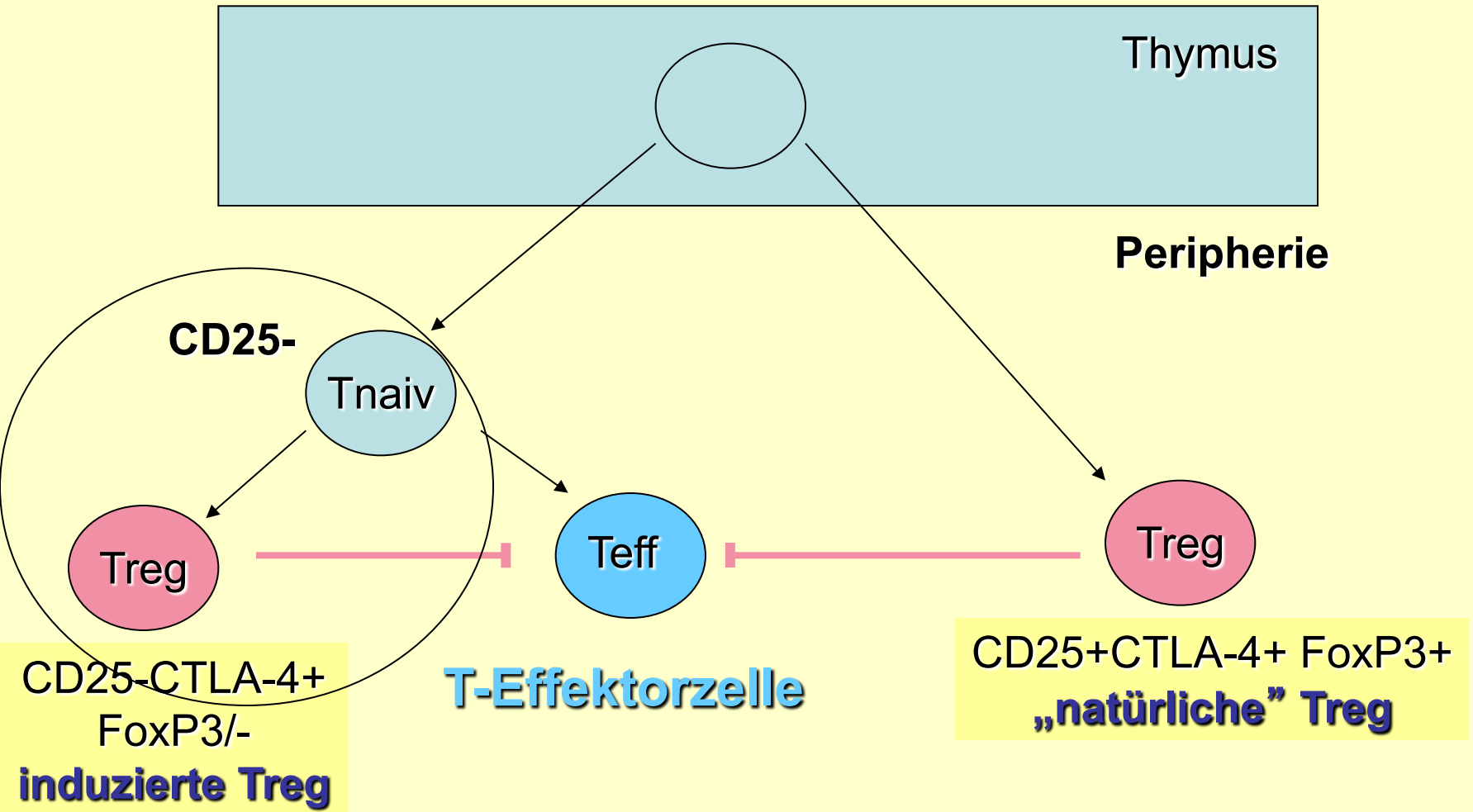
- natürliche Autoantikörper mit IgM-Isotyp mit niedriger Affinität, produziert von CD5+ B1-Zellen
- +  $\gamma/\delta$  T-Zellen

## Induzierte Treg Zellen

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

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

# 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

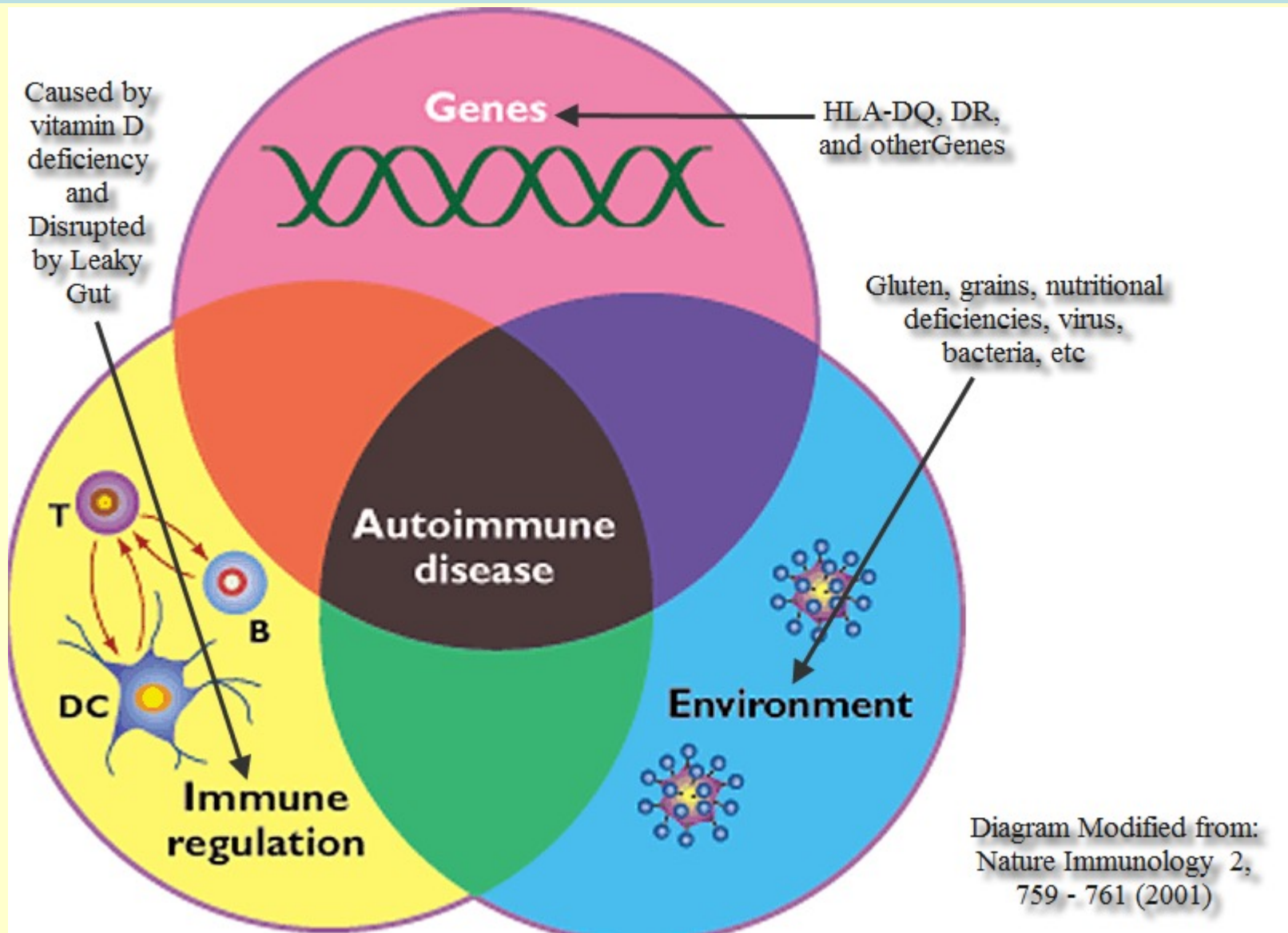
- **pathologische Autoimmunität:**  
Autoimmunkrankheiten mit bedeutender Gewebedestruktion

Pathologische IgG/A Autoantikörper – B2 Zellen (Th)

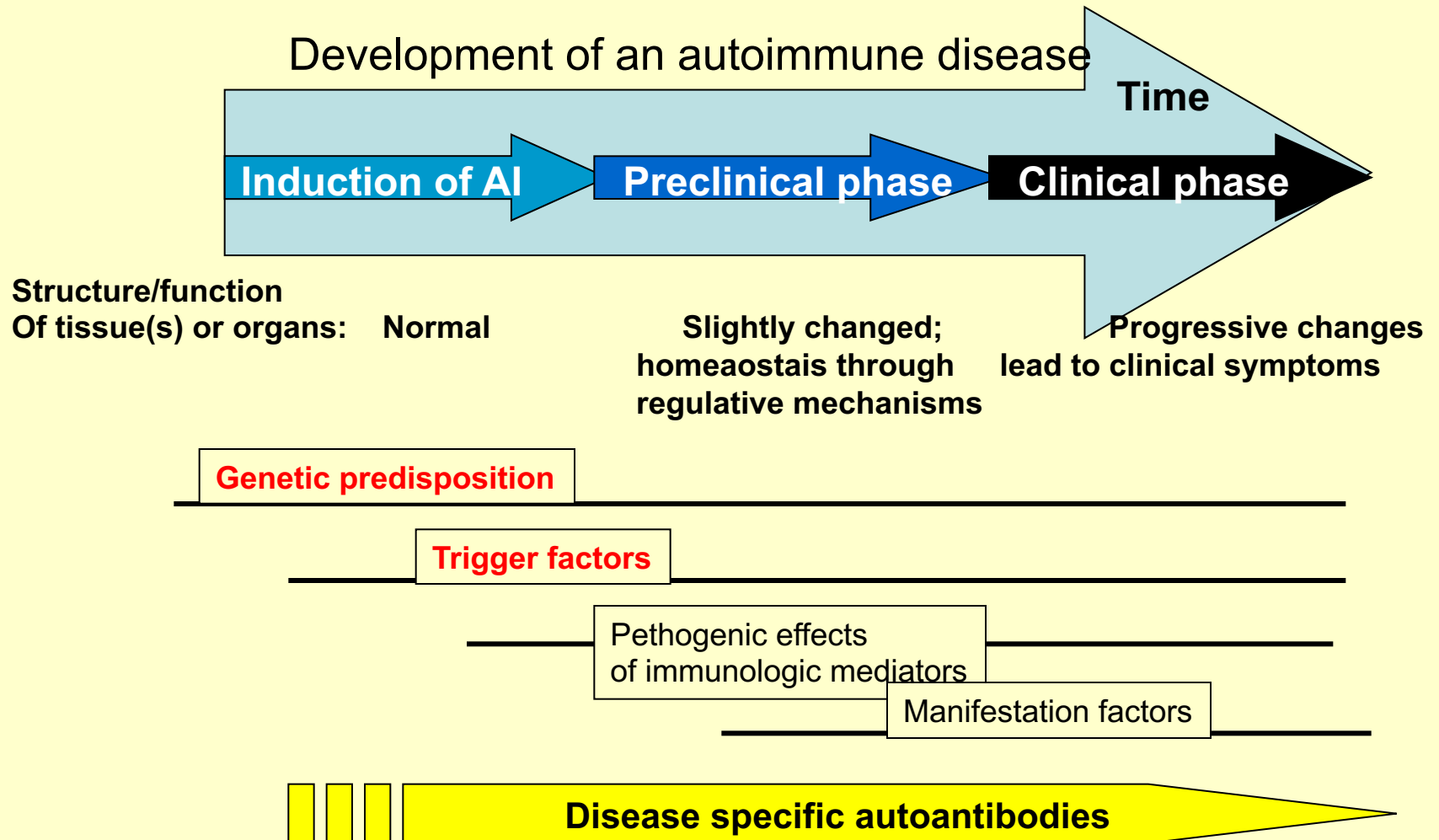
# Faktoren der Autoimmunkrankheiten

- 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

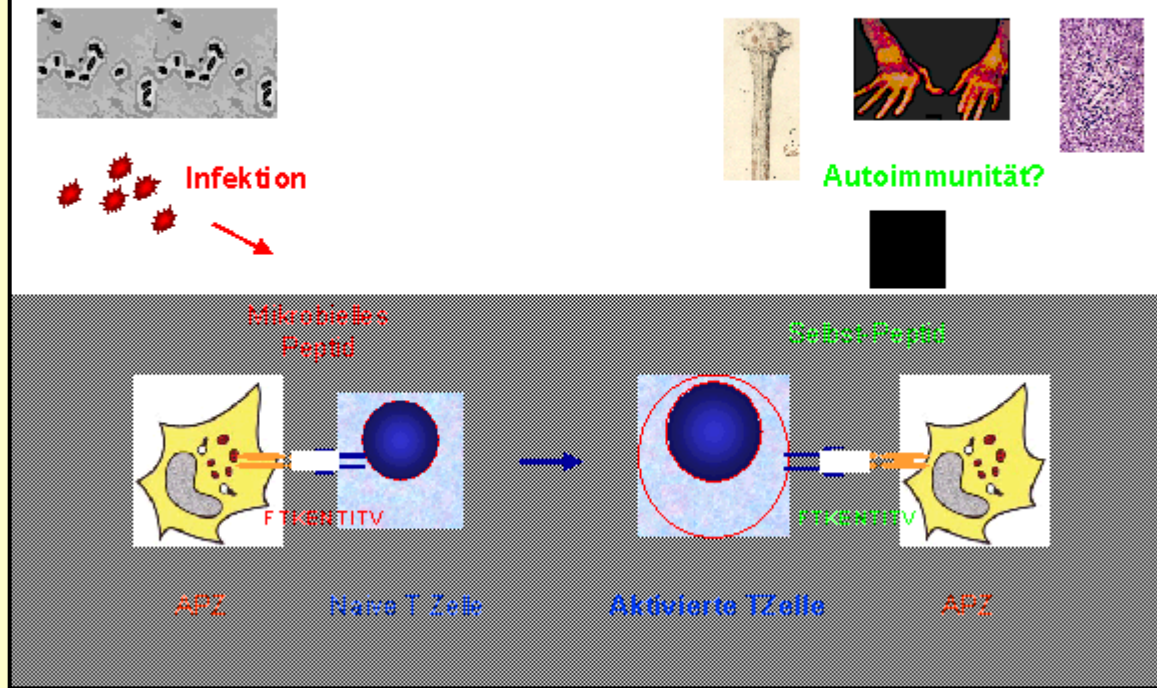
Masernvirus P3  
Myelinprotein

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	

<b>Schilddrüse</b> Graves-Erkrankung Hashimoto Thyreoiditis	DR3 DR5	3.7 3.2	TSH-Rezeptor ↑ Thyroidperoxidase, Thyreoglobulin ↓
<b>Pankreas</b> IDDM	DR4/D R3 DQB 0302	20 100	B-Inselchencellen ↓ GAD, HSP60, junB, Insulin, pre/pro Insulin
<b>Nervensystem</b> Sclerosis multiplex Myasthenia gravis	DR2 DR3	4.8 2.5	<b>Gehirn:</b> MBP, PLP, MOG, MAG <b>periphere Nervenfasern-  Muskulatur:</b> Acetylcholin Rezeptor
<b>Herz:</b> rheumatisches Fieber <b>Blut:</b> 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

Symphatische 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

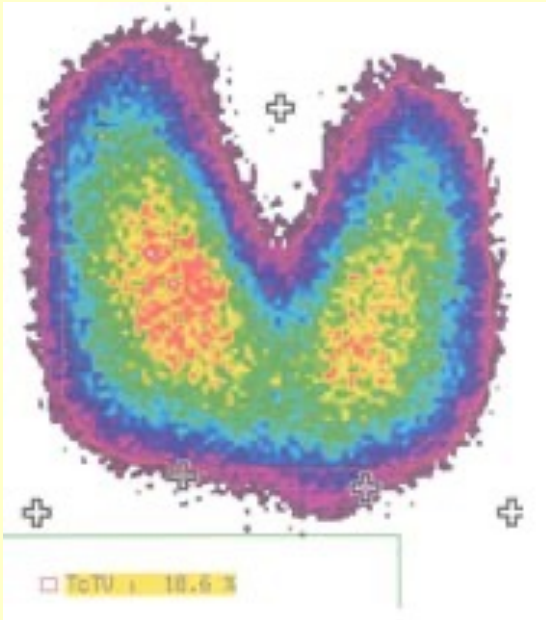
**Blut:** Immunthrombozytopenie (ITP), autoimmune hämolytische Anämien (AIHA), autoimmune Neutropenie (AIN)

**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:**

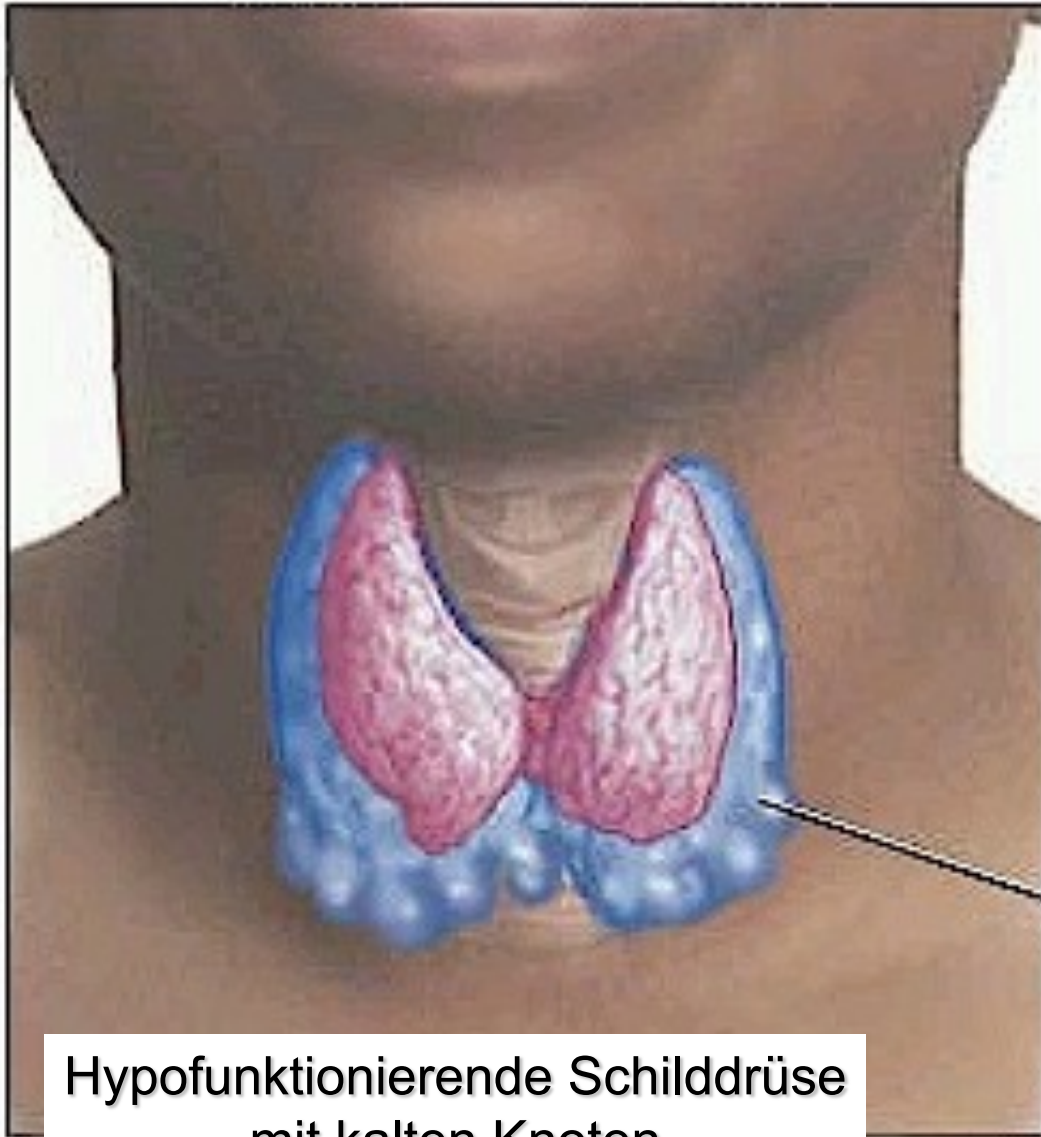
Autoantikörper-Produktion gegen TSH-Rezeptoren (T3 T4↑ , TSH↓)

**Hashimoto-Erkrankung:**

(Autoimmunthyreoiditis) (T3 T4↓ , TSH↑)

Autoantikörper-Produktion gegen  
Schilddrüsen-Peroxidase und  
Thyreoglobulin

## Hashimoto's disease



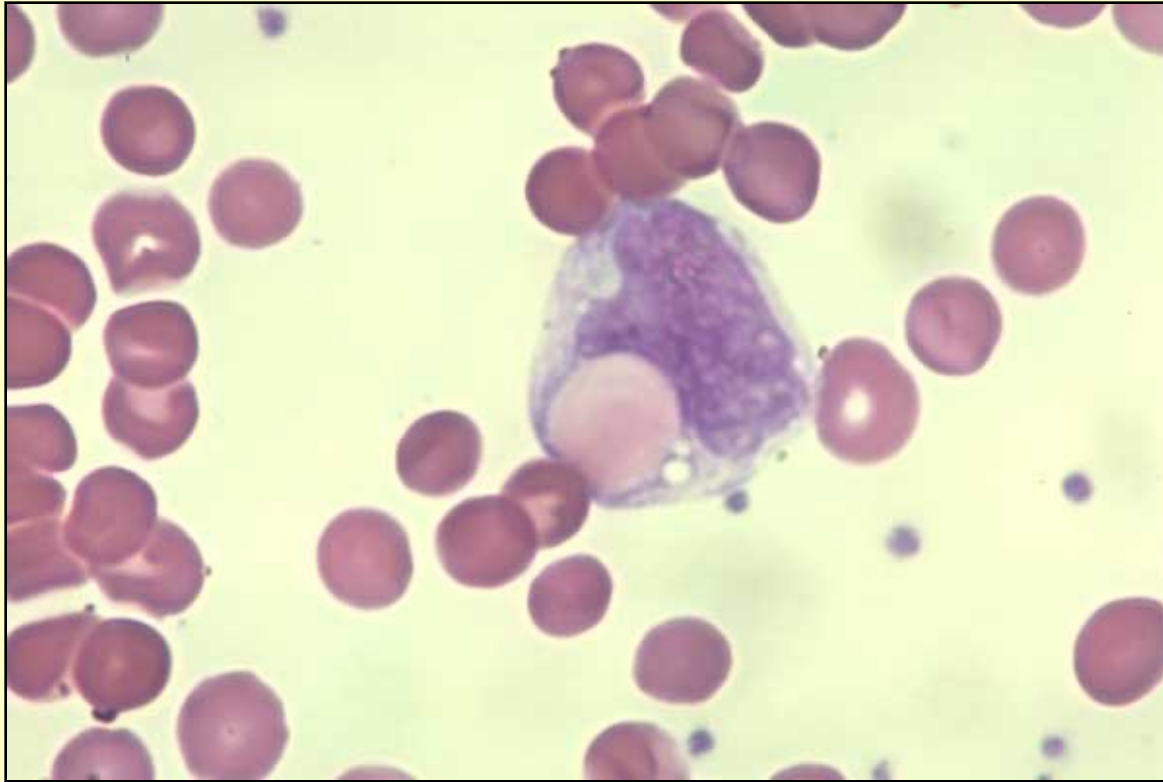
Hypofunktionierende Schilddrüse  
mit kalten Knoten



Enlarged, inflamed  
hypofunctioning  
thyroid (goiter)



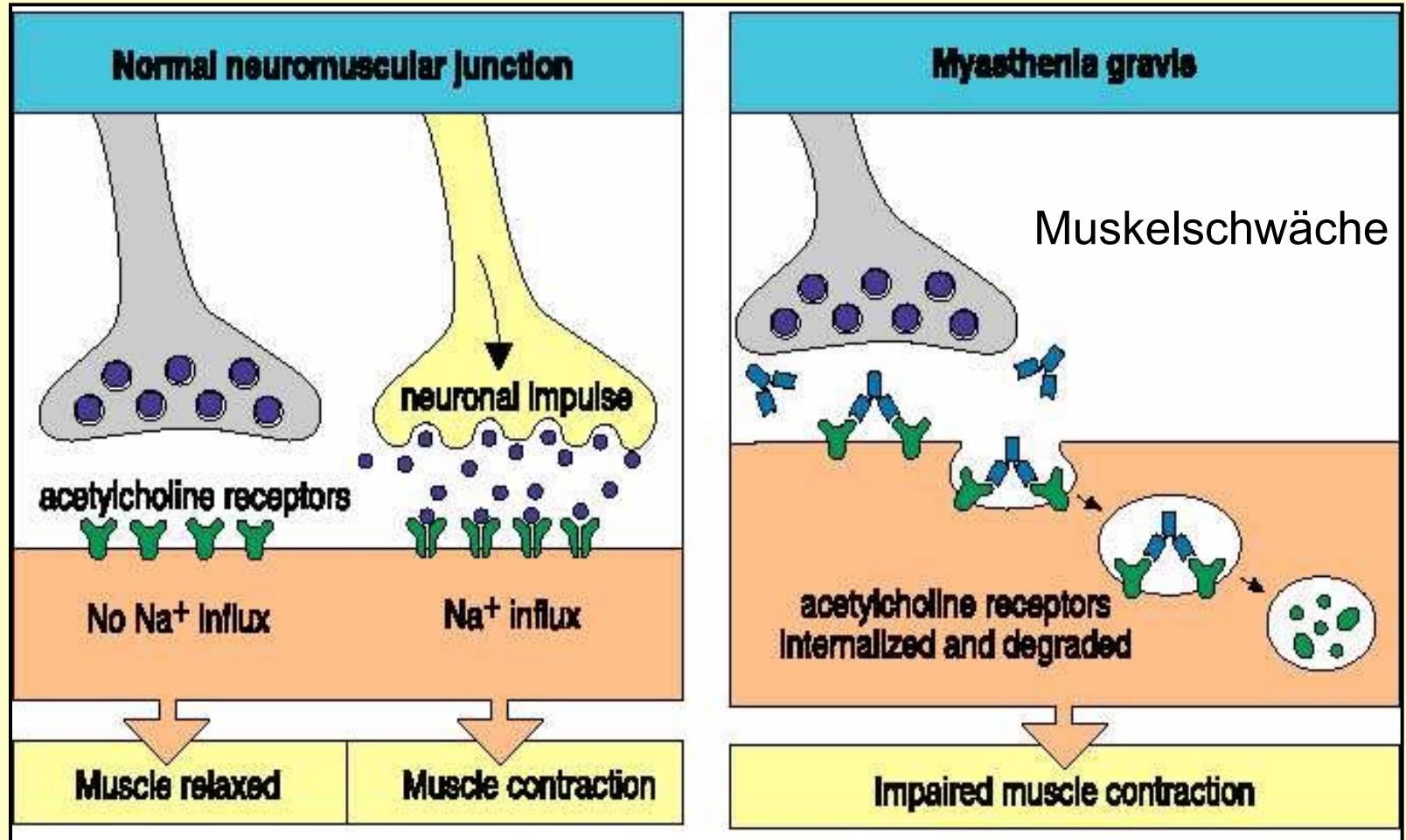
# Autoimmune hämolytische Anämie



Monozyt mit roten Blutkörperchen; Erythrophagozytose - 100X



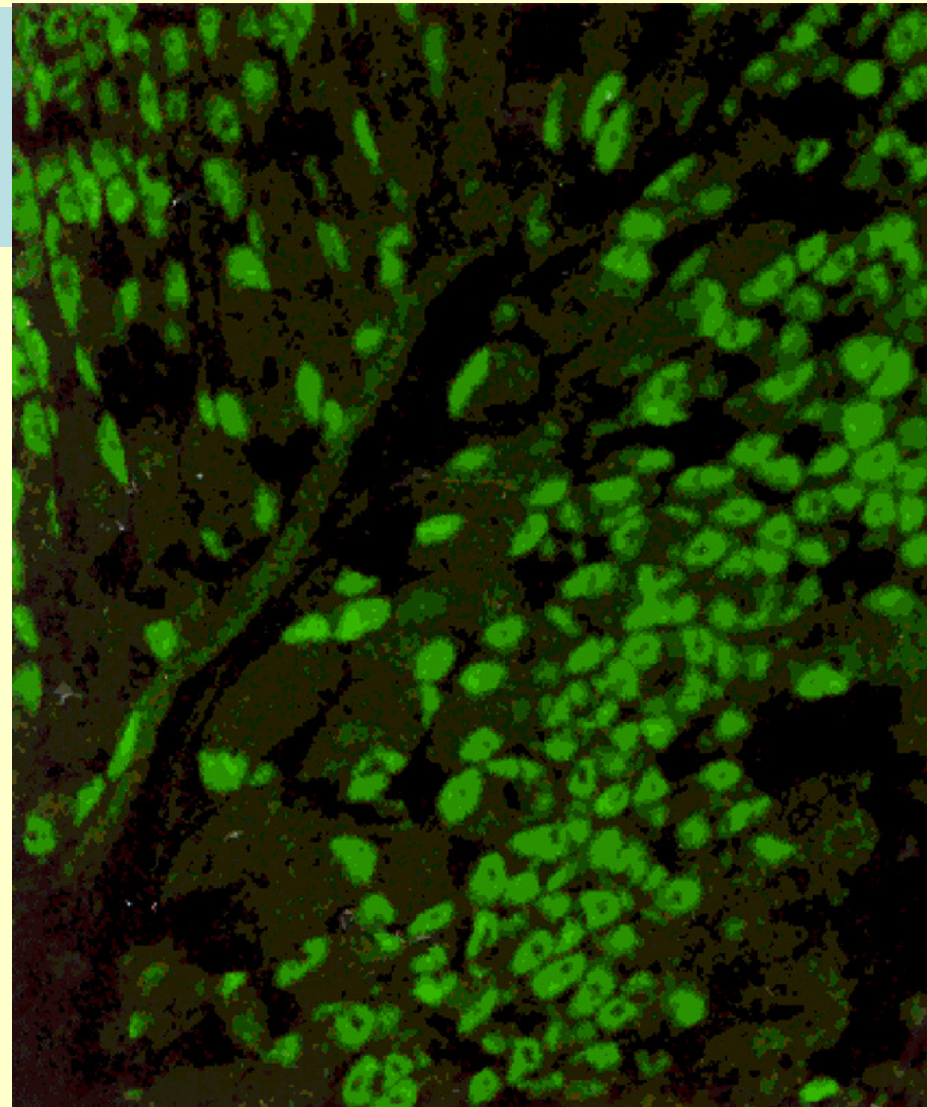
# Myasthenia gravis



# 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)

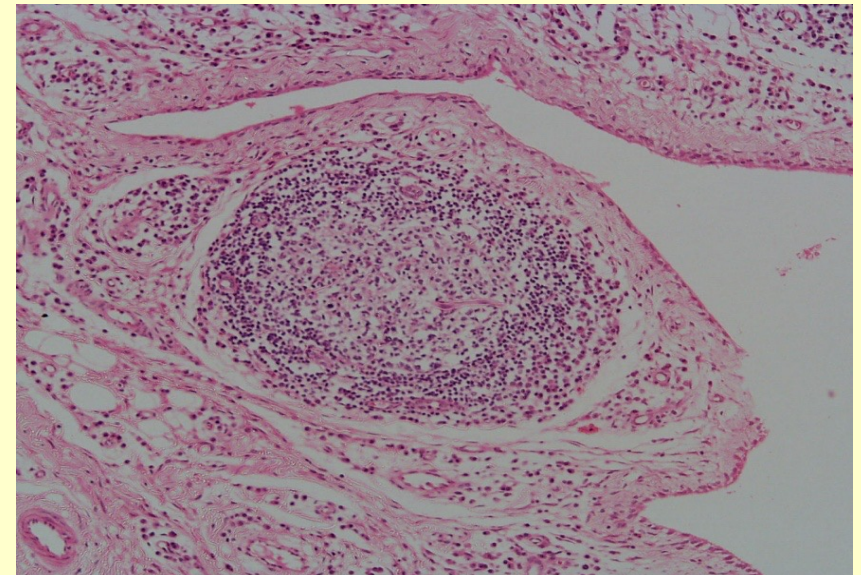
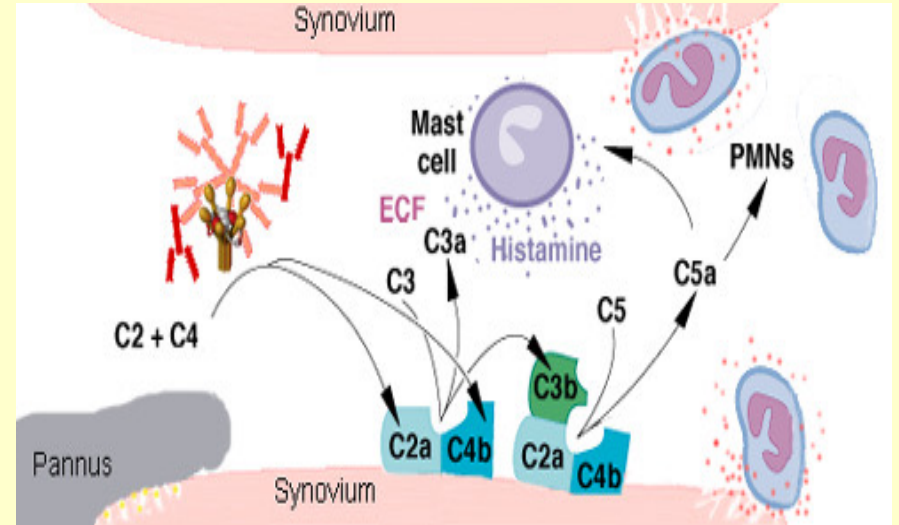
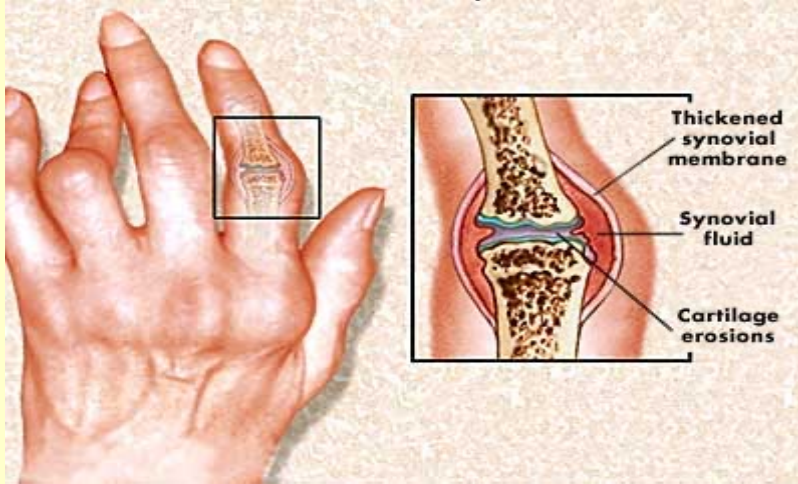
# Systemische Autoimmunkrankheiten

- **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.

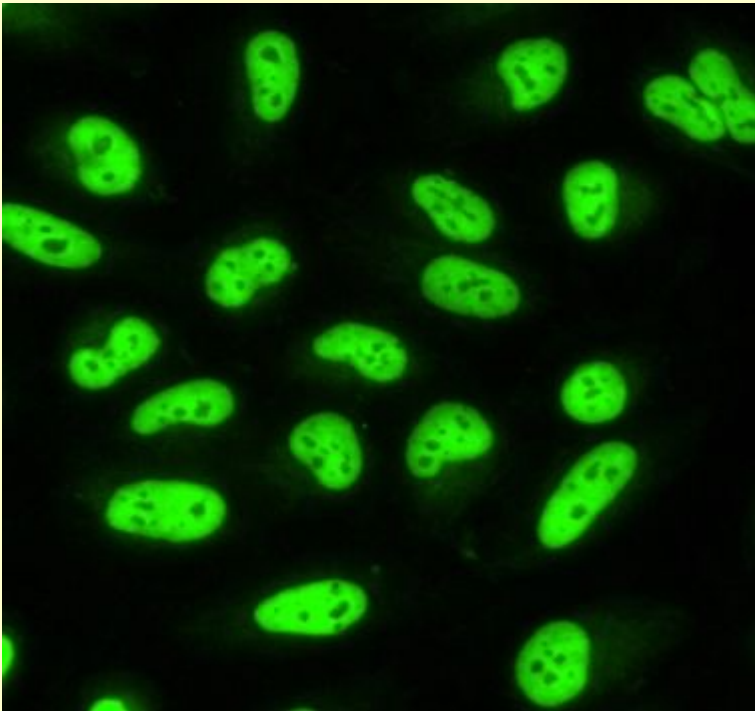


# Rheumatoide Arthritis

## Chronische Polyarthritis

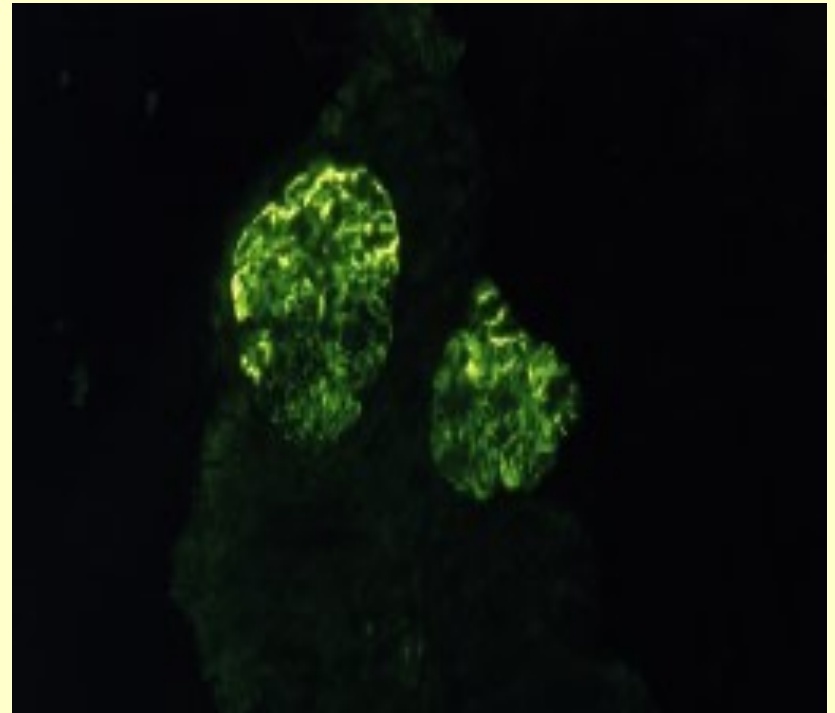


# Systemisches Lupus Erythematoses (SLE)



## ANA-Positivität

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



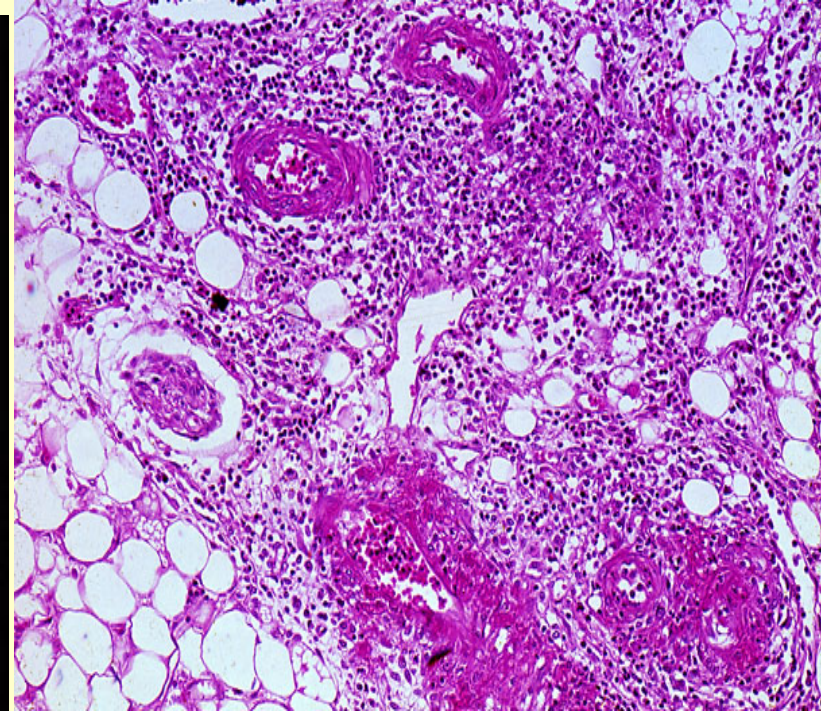
## Glomeruläre Basalmembranpositivität



# Periarteritis nodosa

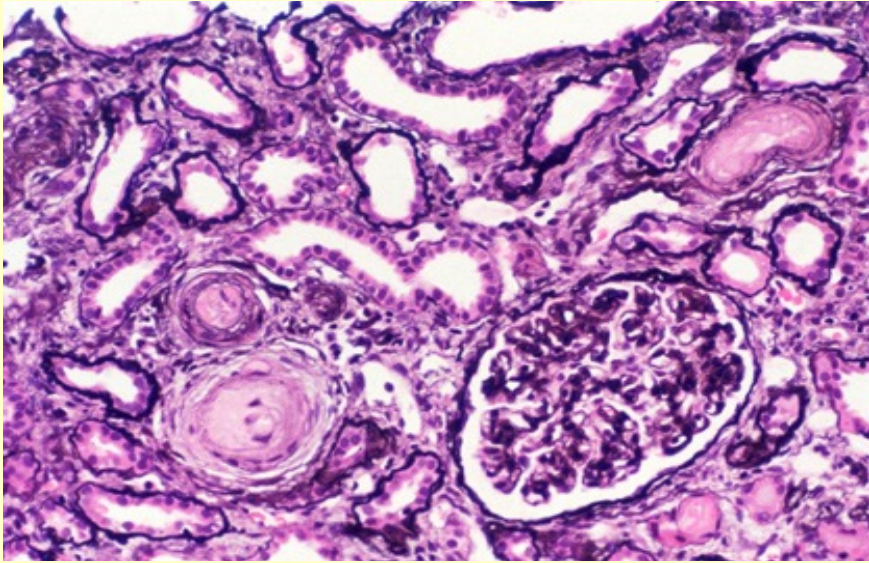


Punktförmige Einblutungen an der Haut

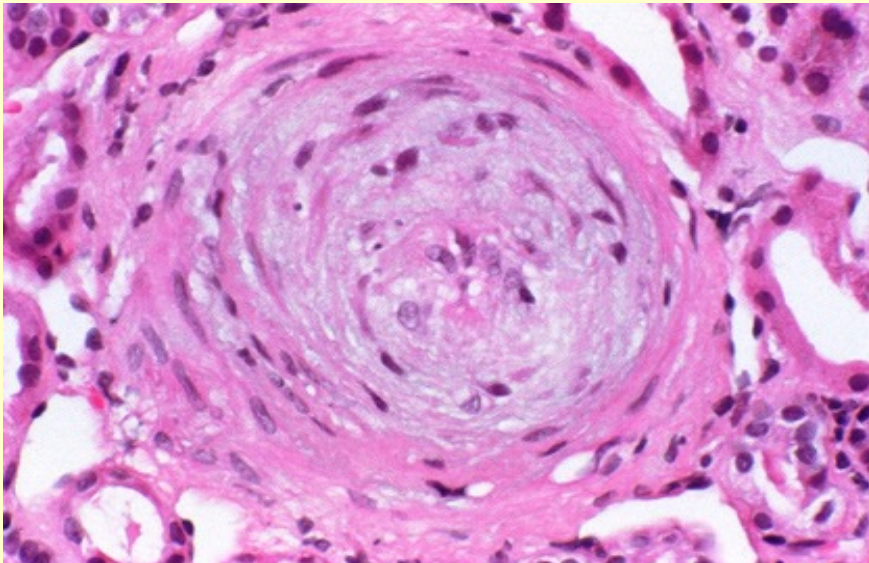


In der Wand der mittelgroßen Arterien kann man Verdickung mit perivaskulärer Entzündungsreaktion (Arteritis und Periarteritis) sehen.

# 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

