

Grundlagen der Immunologie
5. Semester - Dienstags 11.15 Uhr
Ruhr-Universität Bochum, HMA 20



Autoimmunreaktionen und -erkrankungen

Albrecht Bufe

www.ruhr-uni-bochum.de/homeexpneu

Autoimmunisierung

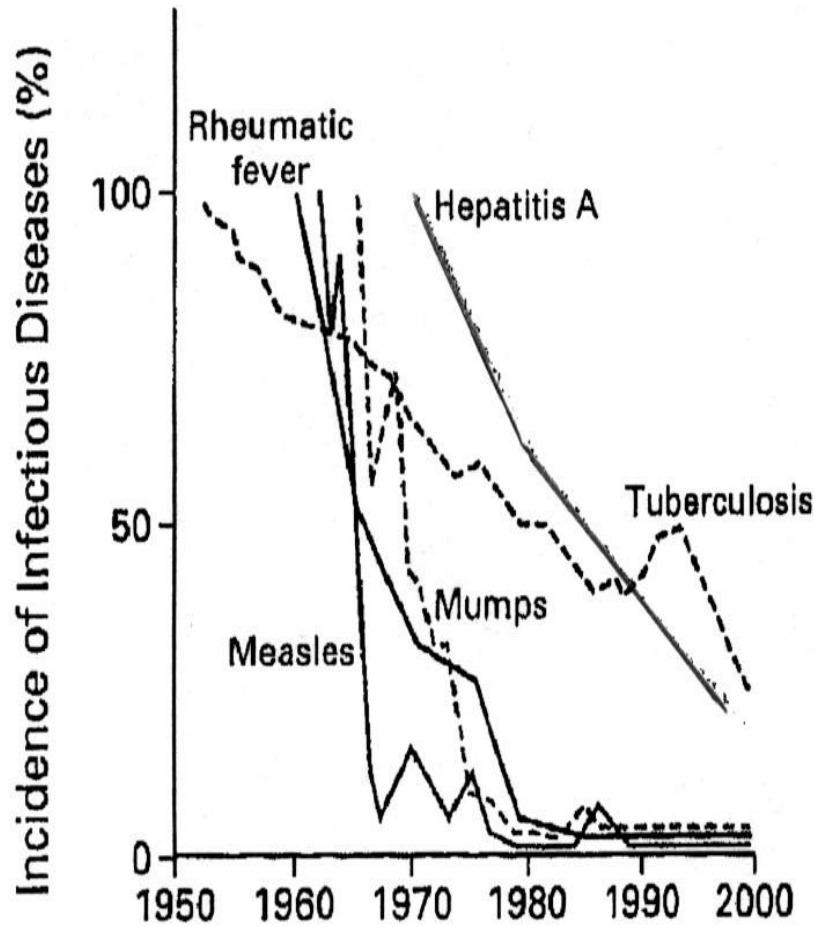
Autoimmunisation gegen körpereigene antigene Substanzen (sog. Autoantigene) gerichtete Immunisierung mit Bildung von **Autoantikörpern** und spezifisch sensibilisierten **B- und T-Lymphozyten**.

Ursachen:

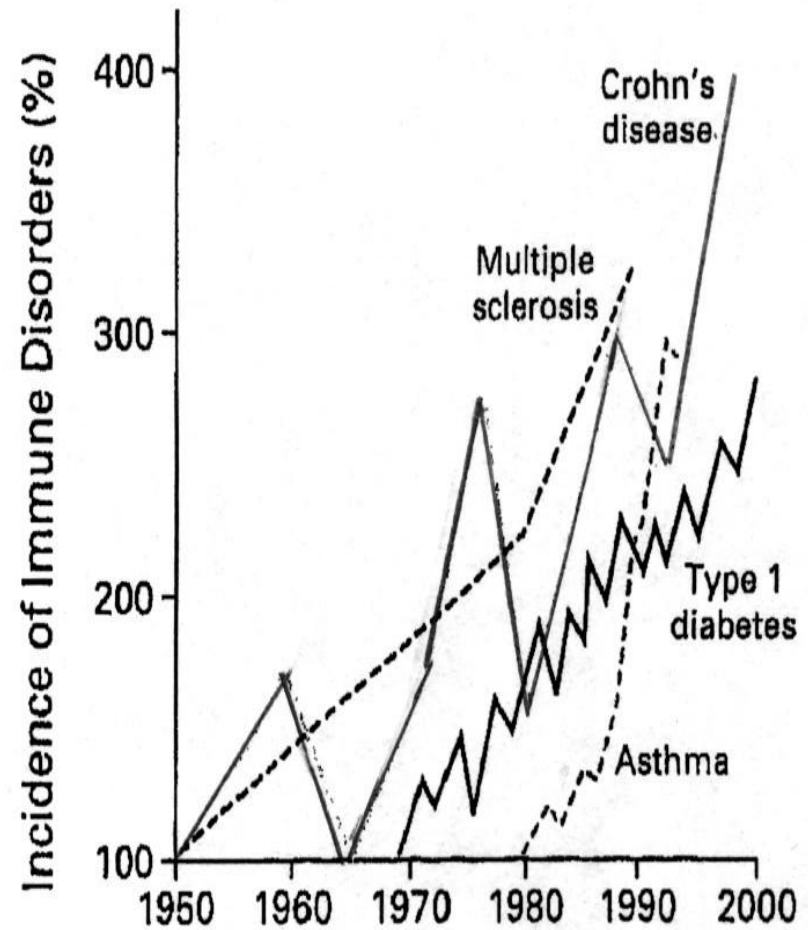
Aufhebung der normalerweise gegenüber körpereigenen Geweben bestehenden **Immuntoleranz** infolge von Störungen der „Selbst“-Erkennung bzw der Kontroll- und Regulationsmechanismen des Immunsystems zur Begrenzung von Autoimmunreaktionen.

Infektion, Asthma und Autoimmunerkrankungen

A



B



~~**Typ-I Autoimmunreaktion**
(Sofortreaktion)~~

Typ-II Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

Typ-III Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

Typ-IV Autoimmunreaktion
(Spätreaktion)

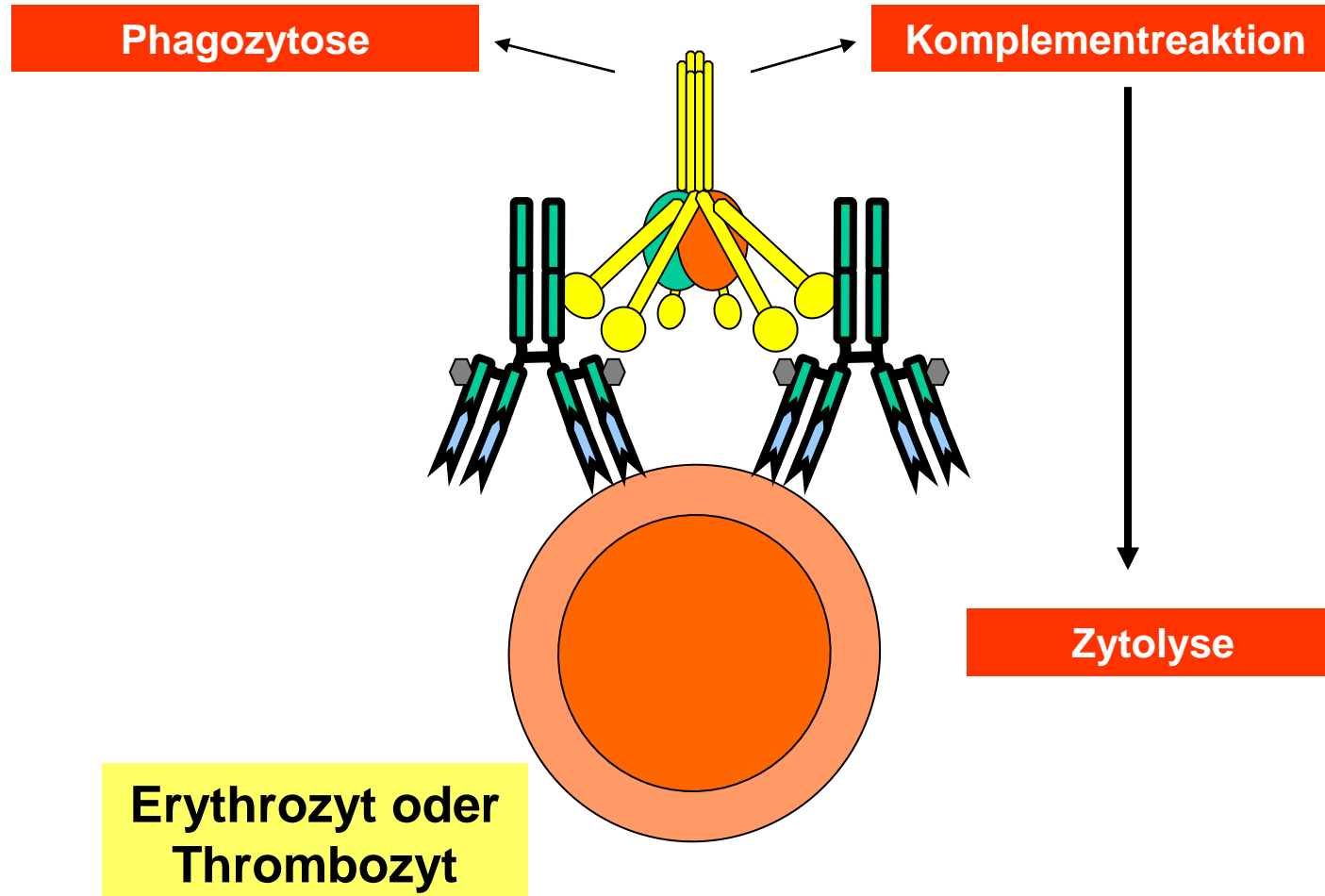
~~**Typ-I Autoimmunreaktion**
(Sofortreaktion)~~

Typ-II Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

Typ-III Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

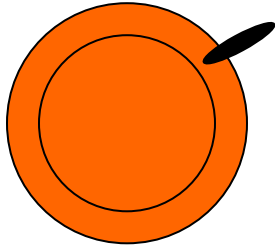
Typ-IV Autoimmunreaktion
(Spätreaktion)

Typ-II Autoimmunreaktion (Verzögerte Reaktion)



Rhesus-Inkompatibilität

Erythrozyt



Rh-pos.= **D**/C,c/E,e

D = dominant, d = stumm

Rh-neg.= **d**/C,c/E,e

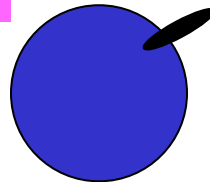
C und E = kodominant

Wenn die Mutter Rh-neg. ist, kann sie bei der ersten Geburt von einem Rh-pos. Kind sensibilisiert werden.

Dann wird ein Rh.pos. zweites Kind eine hämolytische Anämie erleiden, da die mütterlichen Rh-Antikörper (IgG) diaplazentar übertragen werden.

Autoimmune thrombozytopenische Purpura

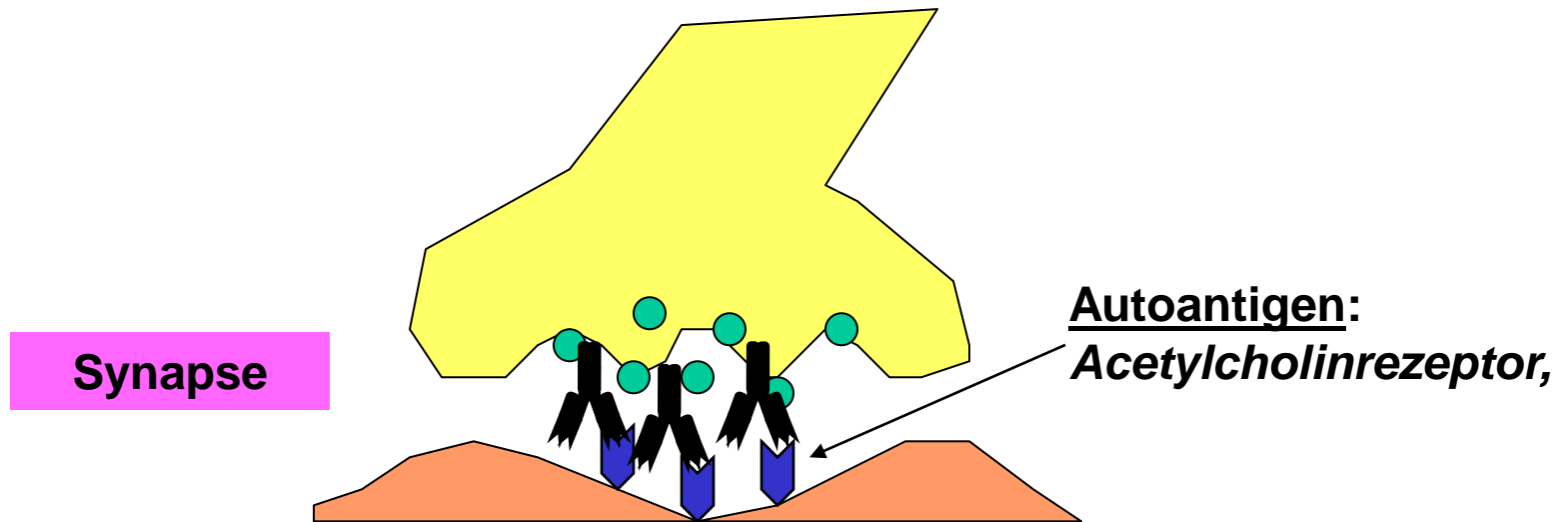
Thrombozyt



Autoantigen:
Integrin GpIb:IIIa

**Autoantikörper erkennen das Integrin auf Thrombozyten und lösen eine Komplementreaktion aus.
Thrombozyten werden zerstört und die Patienten entwickeln eine Purpura, d.h. vor allem Petechien, und neigen zu einer verlängerten Blutungszeit.**

Myasthenia Gravis



**Antikörper erkennen den Acetylcholinrezeptor, es folgt Endozytose des Antikörper-Rezeptor-Komplexes und Abbau im Lysosom. Zusätzlich verstärkter Abbau des Acetylcholins durch die Esterase, keine Aktivierung der Postsynapse durch Neurotransmitter und verminderte Signalübertragung an der Synapse.
FOLGE: schlaaffe Lähmung.**

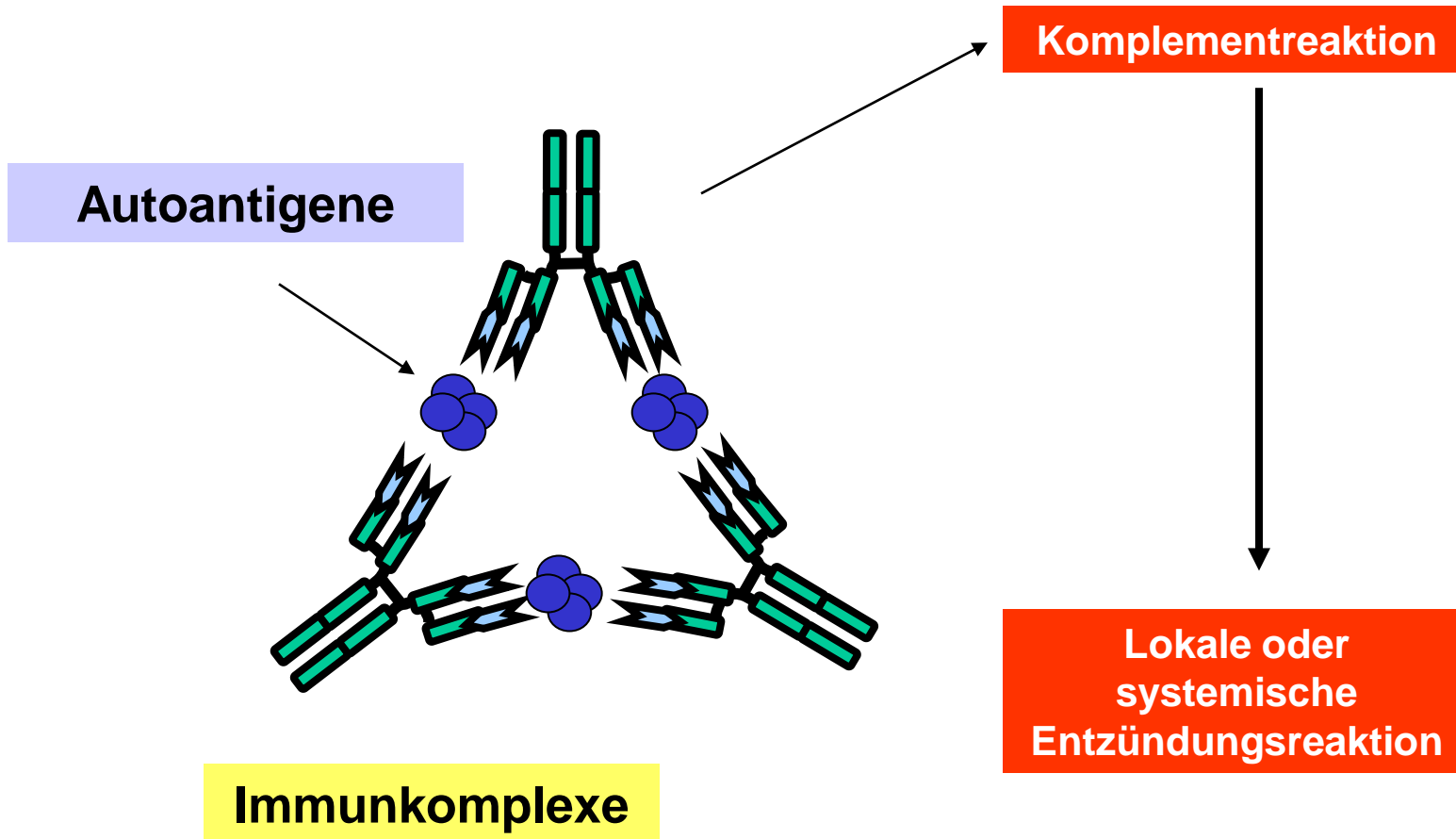
~~**Typ-I Autoimmunreaktion**
(Sofortreaktion)~~

Typ-II Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

Typ-III Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

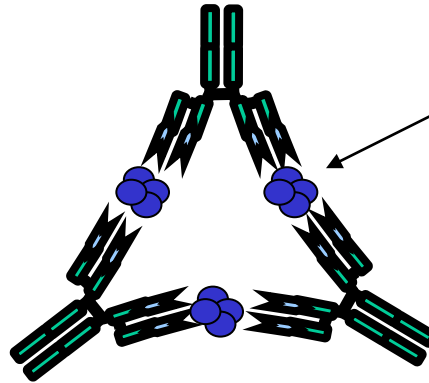
Typ-IV Autoimmunreaktion
(Spätreaktion)

Typ-III Autoimmunreaktion (Verzögerte Reaktion)



Systemischer Lupus erythematodes

Immunkomplexe

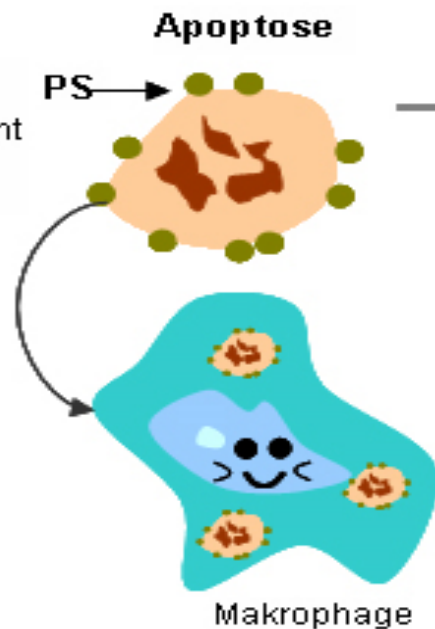


Autoantigene:
*DNA, Histone,
Ribosomen,*

Antikörper erkennen verschiedene Autoantigene aus unterschiedlichsten Zellen und bilden Immunkomplexe. Weil DNA, Histone und Ribosomen in vielen Zellen bei dieser Erkrankung ständig zur Verfügung stehen, können sich auch ständig Immunkomplexe bilden. Diese lagern sich in Gelenken, in den Nierengefäßen und in anderen Organen ab, induzieren eine Komplementreaktion und die resultierende Entzündungsreaktion.

NHD

CRP
Komplement
IgM
 β 2GPI



- Effiziente Clearance apoptotischer Zellen durch Makrophagen
- Zellen werden nicht sekundär nekrotisch, Alarmsignale werden nicht ausgeschüttet
- Autoantigene werden tolerogen präsentiert, keine Entzündung

Toleranz

Sekundäre Nekrose

Alarm-signale

SLE

Defiziente Makrophage



- ungenügende Clearance apoptotischer Zellen durch gestörte Makrophagen
- Alarmsignale werden durch sekundär nekrotische Zellen freigesetzt
- Präsentation von Autoantigenen und Entzündungsreaktion

Chronische Autoimmunität

Abb. "Störungen in der Clearance apoptotischer Zellen als Weg zur Autoimmunerkrankung (SLE)"
CRP → C-reaktives Protein, PS → Phosphatidylserin, IgM → Immunglobulin M, β 2GPI → β 2 Glycoprotein I, SLE → Systemischer Lupus erythematodes, NHD → normal healthy donor

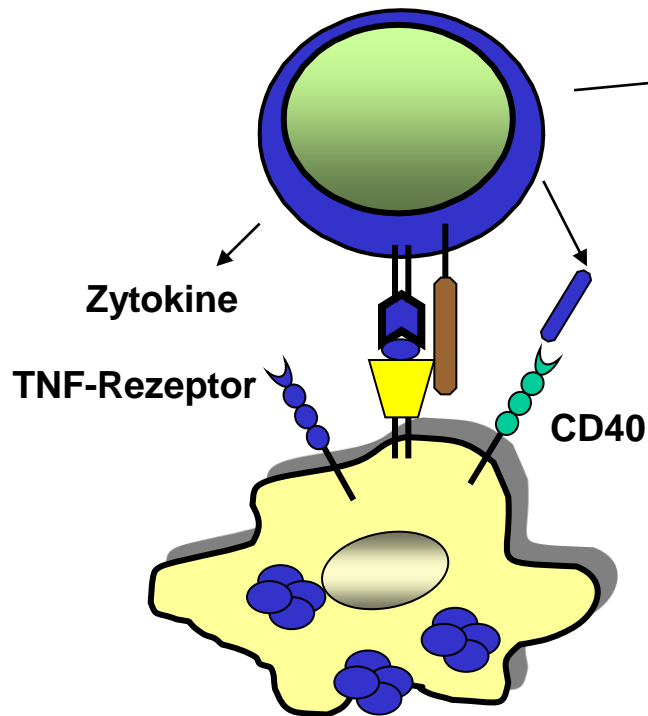
~~**Typ-I Autoimmunreaktion**
(Sofortreaktion)~~

Typ-II Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

Typ-III Autoimmunreaktion
(Verzögerte Reaktion)

Typ-IV Autoimmunreaktion
(Spätreaktion)

Typ-IV Autoimmunreaktion (Spätreaktion)



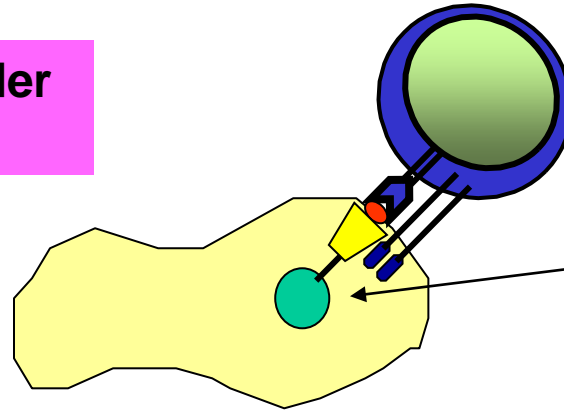
**Antigenspezifische
Th1-Zellen**

**IFN- γ , Chemokine,
TNF- α , IL-3, GM-CSF**

**Lokale
Entzündungsreaktion**

Insulinabhängiger Diabetes mellitus

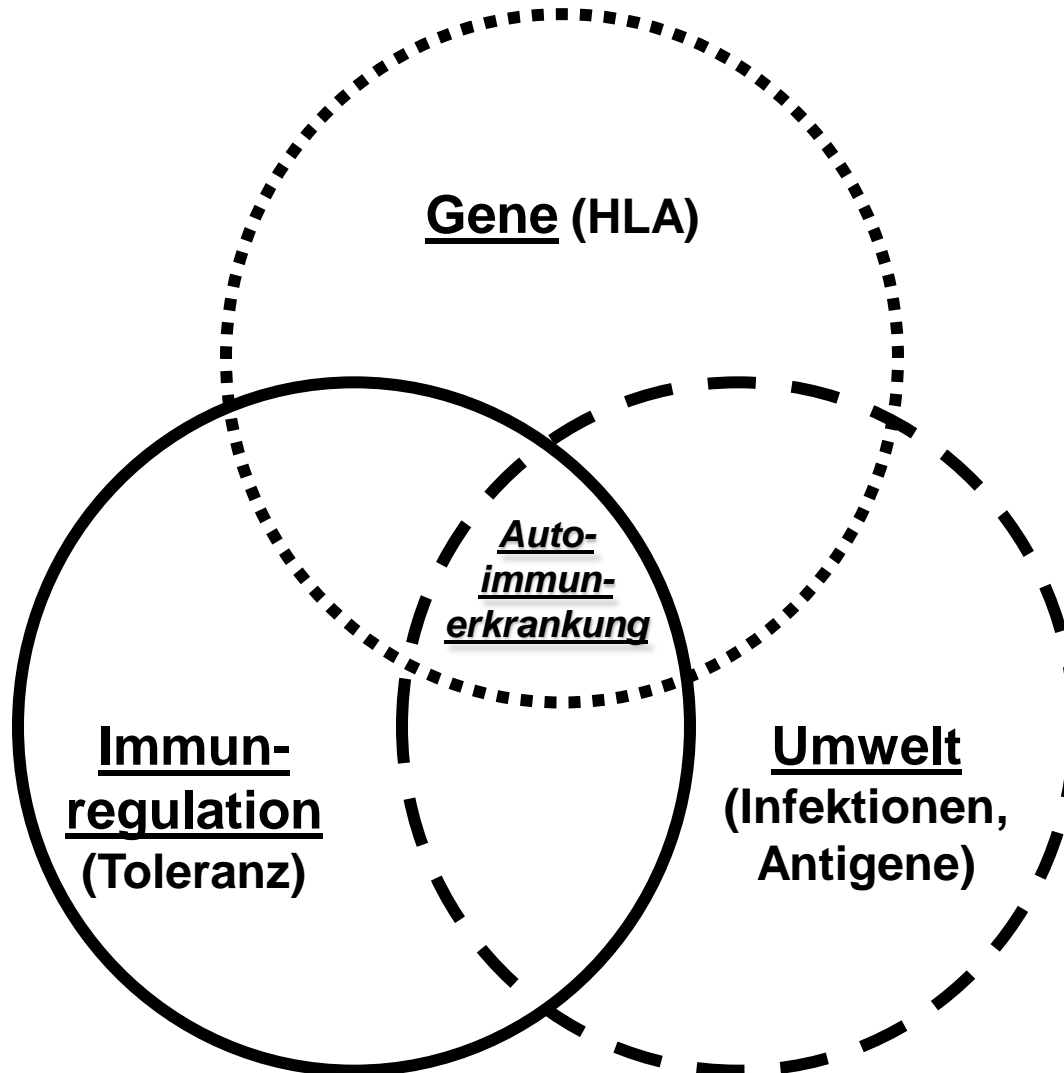
Zytotoxische oder
Th1-Zellen



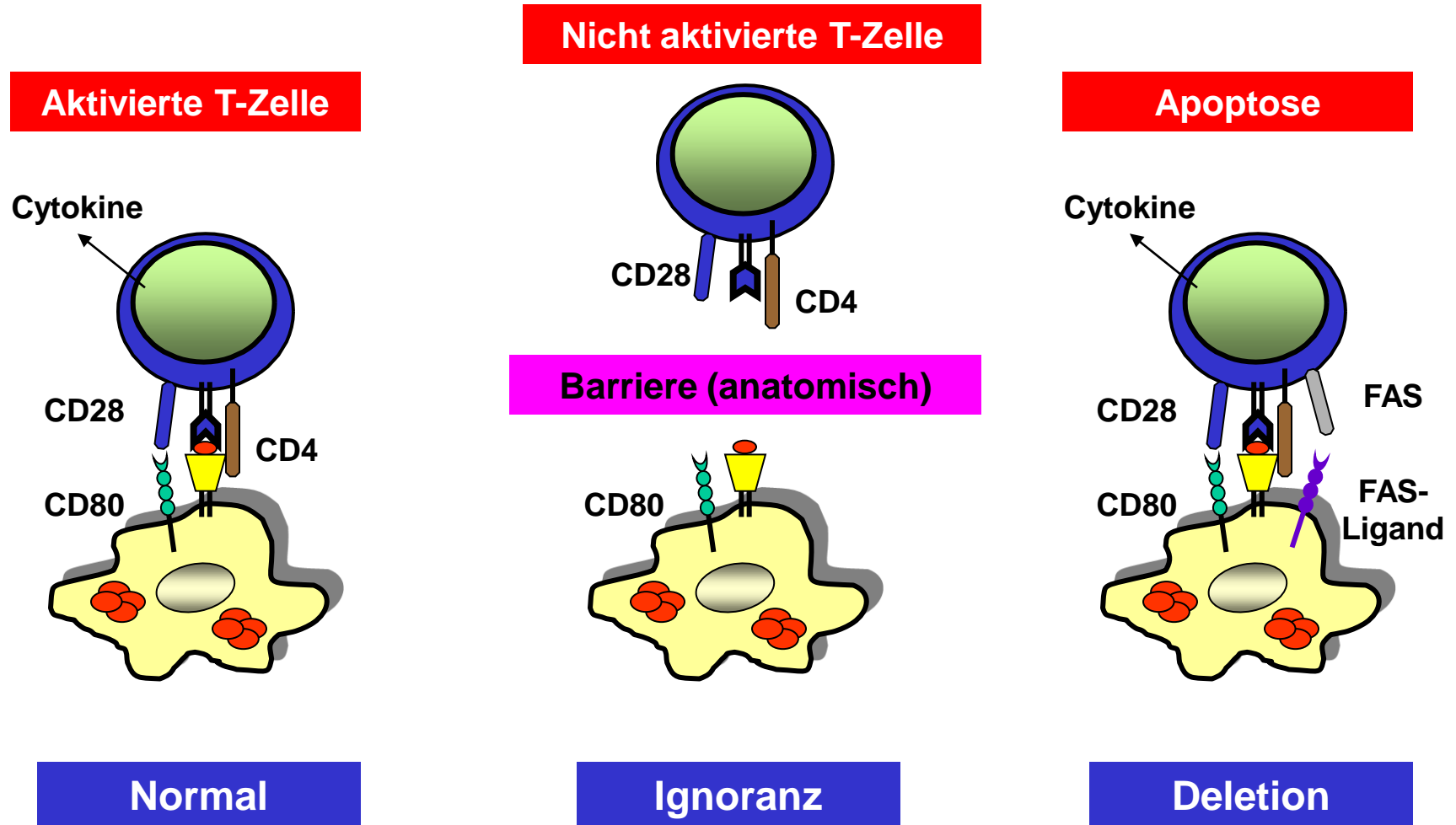
Autoantigene: Insulin
produzierende β -Zellen

Es haben sich spezifische, zytotoxische aber auch Th1 Zellen gebildet, die entweder die β -Zellen direkt lysieren oder eine Entzündungsreaktion durch die Freisetzung von Mediatoren auslösen. Sind 80% der β -Zellen zerstört, fällt der Insulinspiegel soweit ab, dass der Blutzucker nur noch unzureichend verstoffwechselt werden kann und eine Hyperglykämie entsteht. Diese führt kurzfristig zum Schock, langfristig zur Schädigung verschiedener Organe wie der Augen, der Nieren, des Herzens und der Haut.

Faktoren, die eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen begünstigen

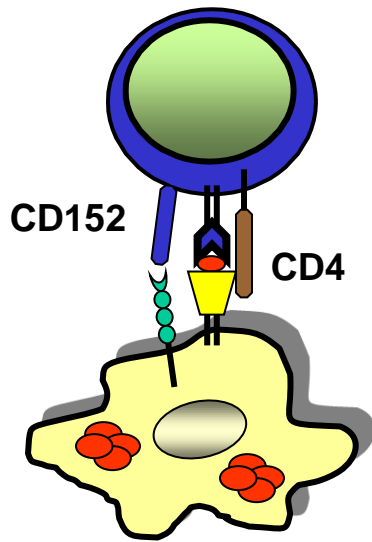


Mechanismen der peripheren Toleranz



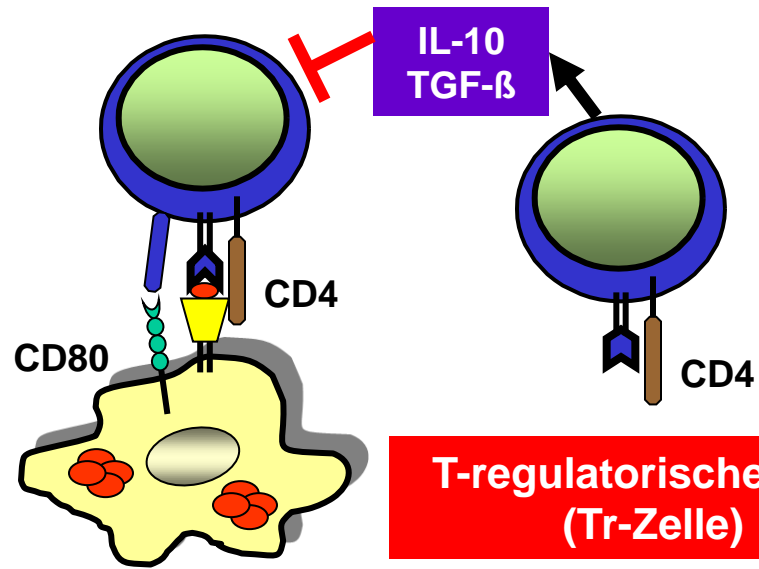
Mechanismen der peripheren Toleranz

Nicht aktivierte T-Zelle



Inhibition

Nicht aktivierte T-Zelle



Supression

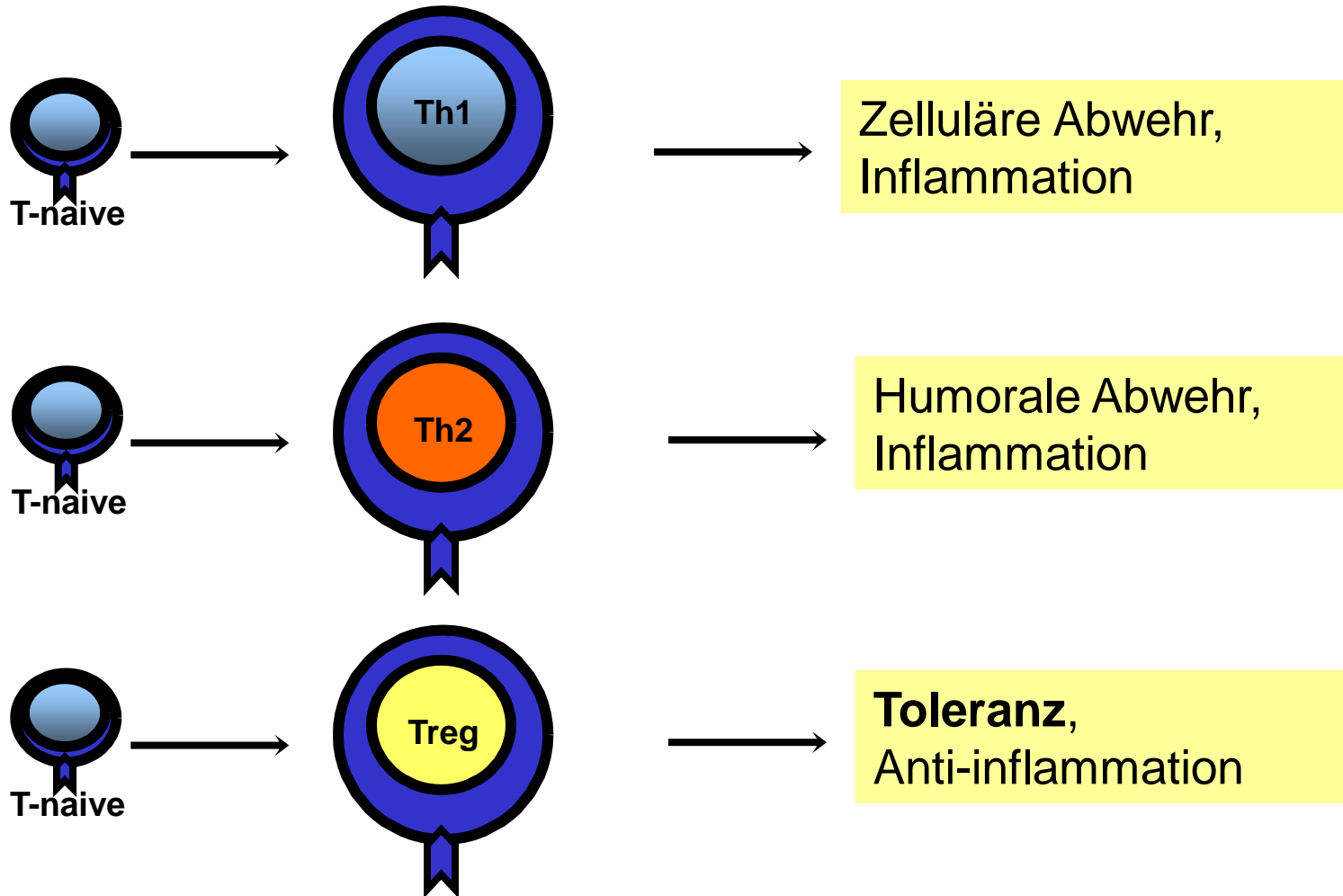
Aufhebung der Toleranz

- Freisetzung von großen Mengen Antigen durch Zellzerstörung, z.B. bei einer Virusinfektion
- Aktivierung von einer großen Population von Th1 Zellen durch Superantigen
- Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) durch mikrobielle Produkte

Mögliche Auslöser von Autoimmunreaktionen

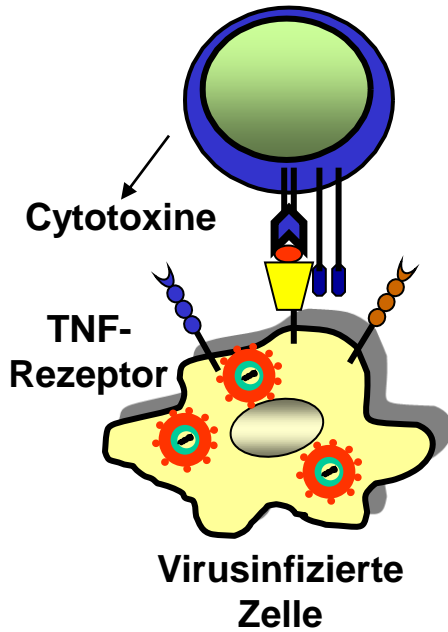
**Rolle der T-Zellprogrammierung (Tregs
und TH17-Zellen)**

Effektor Zellen

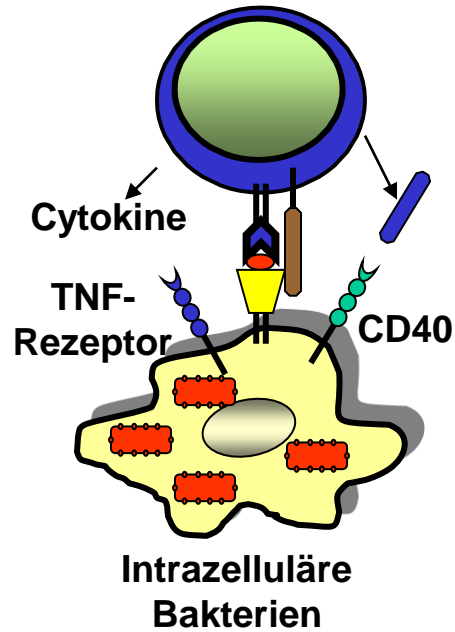


T-Zellsubtypen und Funktionen

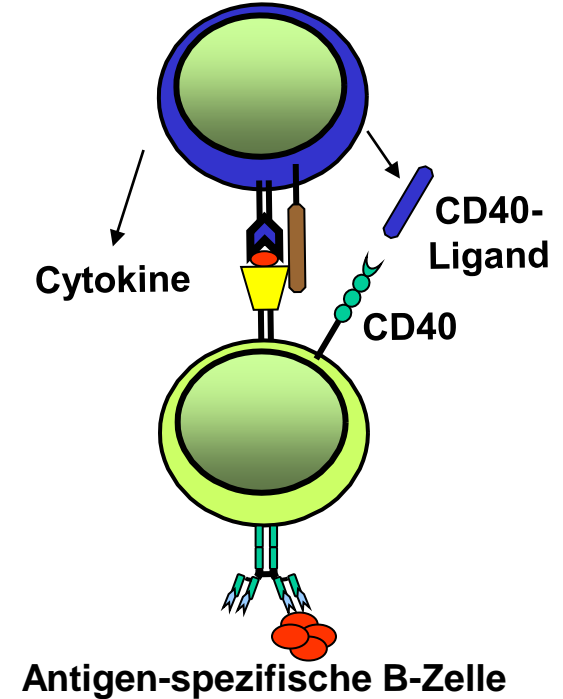
Tc1-Zelle



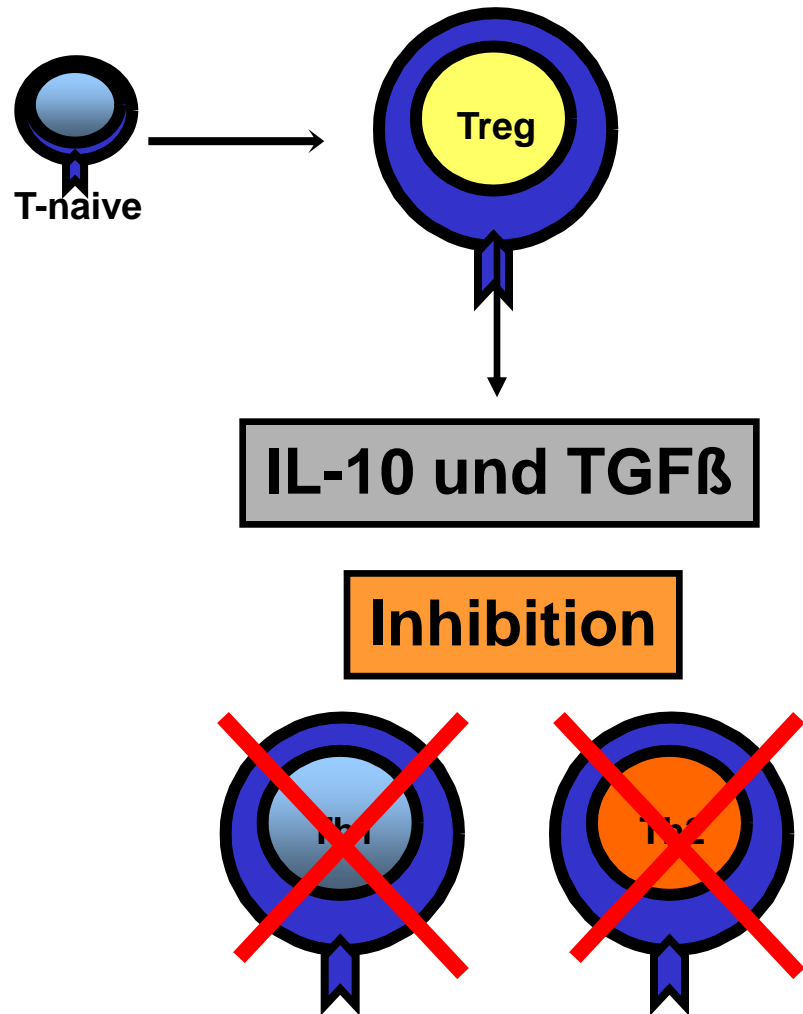
Th1-Zelle



Th2-Zelle

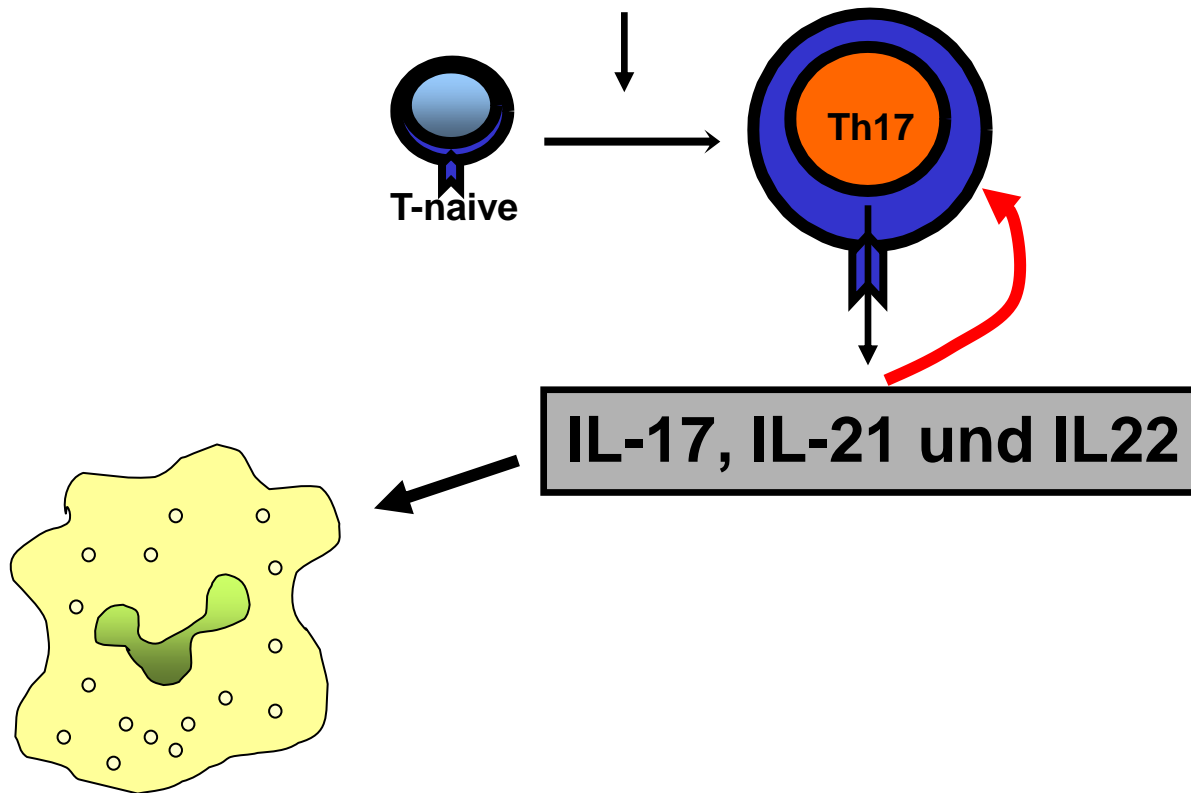


T-regulatorische Zellen



Th17 Zellen

IL-1 β /TGF β /IL23

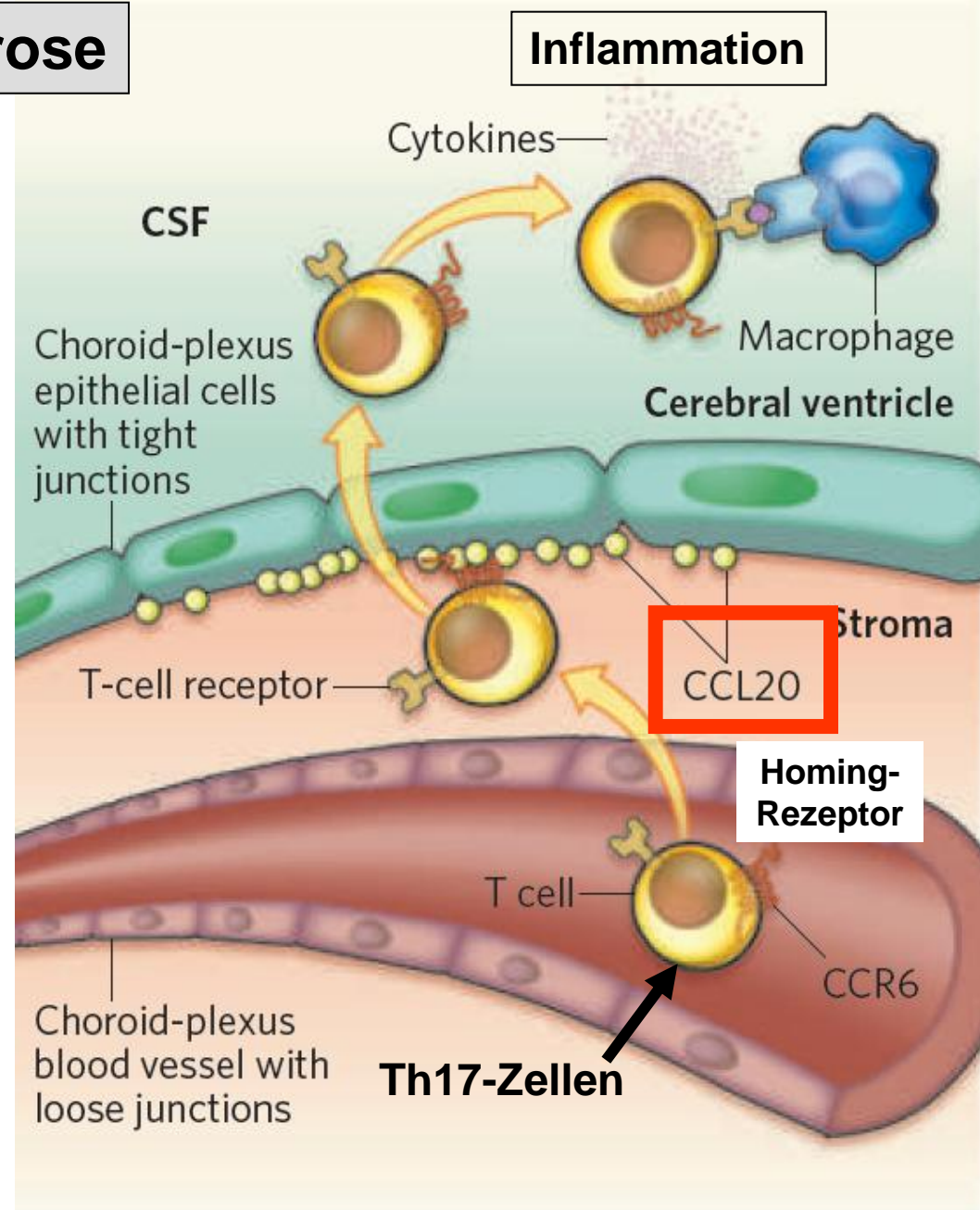


Neutrophiler Granulozyt

	Target-Cell Type	Products Released	Biologic Effect	Condition
<p>Interleukin-17</p>	<p>Macrophage, dendritic cell</p>	<p>Interleukin-1 TNF Interleukin-6 CRP</p>	Inflammation	<p>Infections Psoriasis Graft rejection</p>
	<p>Endothelial cell</p>	<p>Interleukin-6 Coagulation MMP</p>	Vessel activation	<p>Reperfusion injury Thrombosis Atherosclerosis</p>
	<p>Fibroblast</p>	<p>Interleukin-6 Chemokines Growth factors MMP</p>	Matrix destruction	<p>Multiple sclerosis Crohn's disease</p>
	<p>Osteoblast</p>	<p>RANKL MMP Osteoclastogenesis</p>	Bone erosion	<p>Prosthesis loosening Periodontal disease Rheumatoid arthritis</p>
	<p>Chondrocyte</p>	<p>MMP</p>	Cartilage damage	

Homing bei Multipler Sclerose

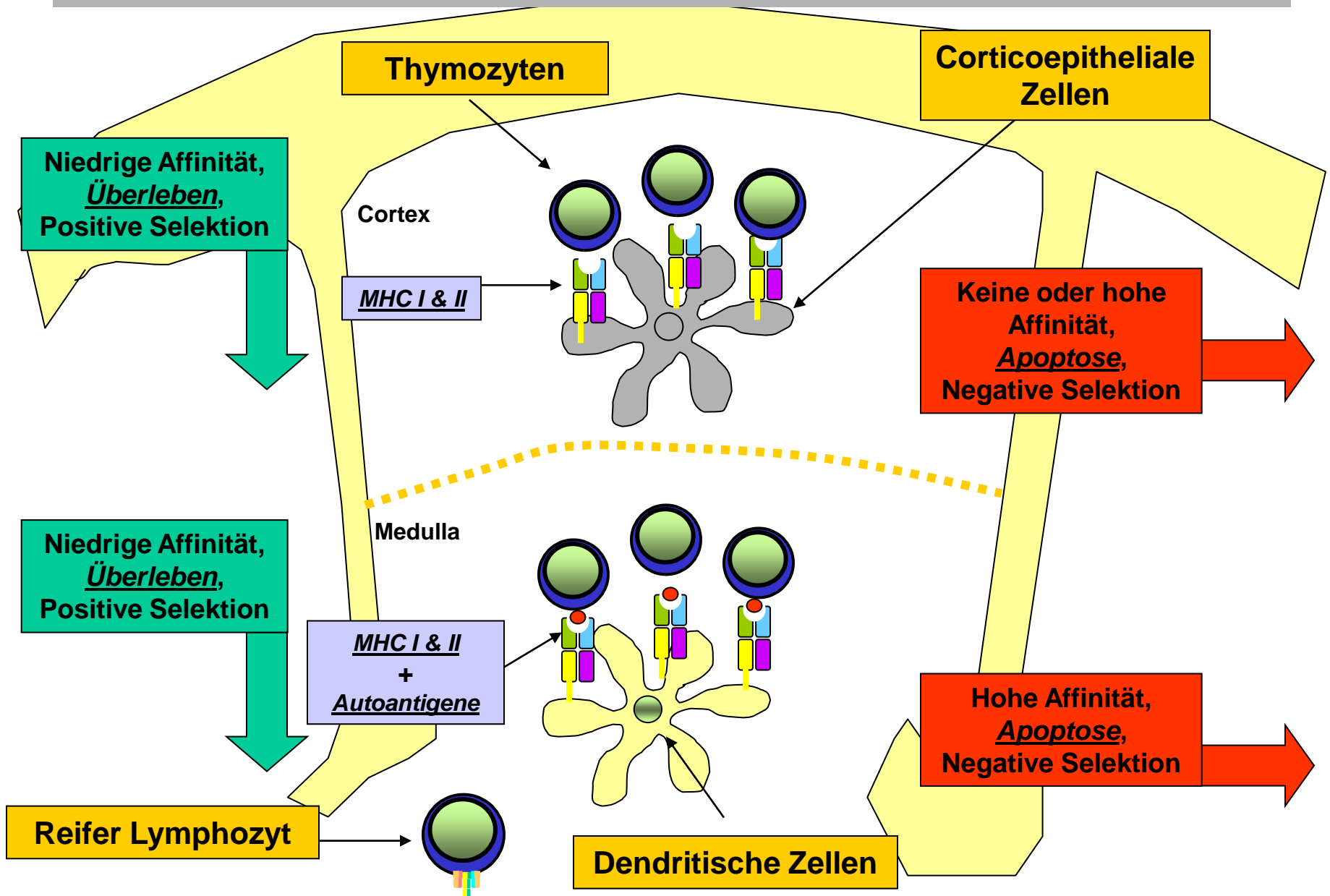
Blut-Hirnschranke →



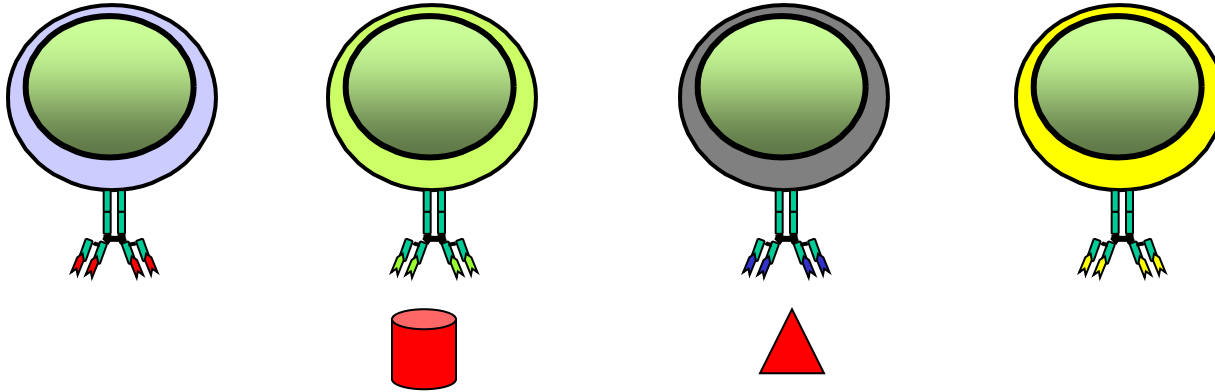
Mögliche Auslöser von Autoimmunreaktionen

**Primär gestörte Negativselektion im Thymus (T-Zellen)
oder im Knochenmark (B-Zellen)**

Im Thymus findet die Reifung und die Selektion der Thymozyten, der späteren T-Zellen statt.



Klonale Selektion



Autoantigene

Beseitigung (Apoptose) unreifer B-Zellen,
die mit SELBST-Antigenen reagieren,
durch klonale Selektion

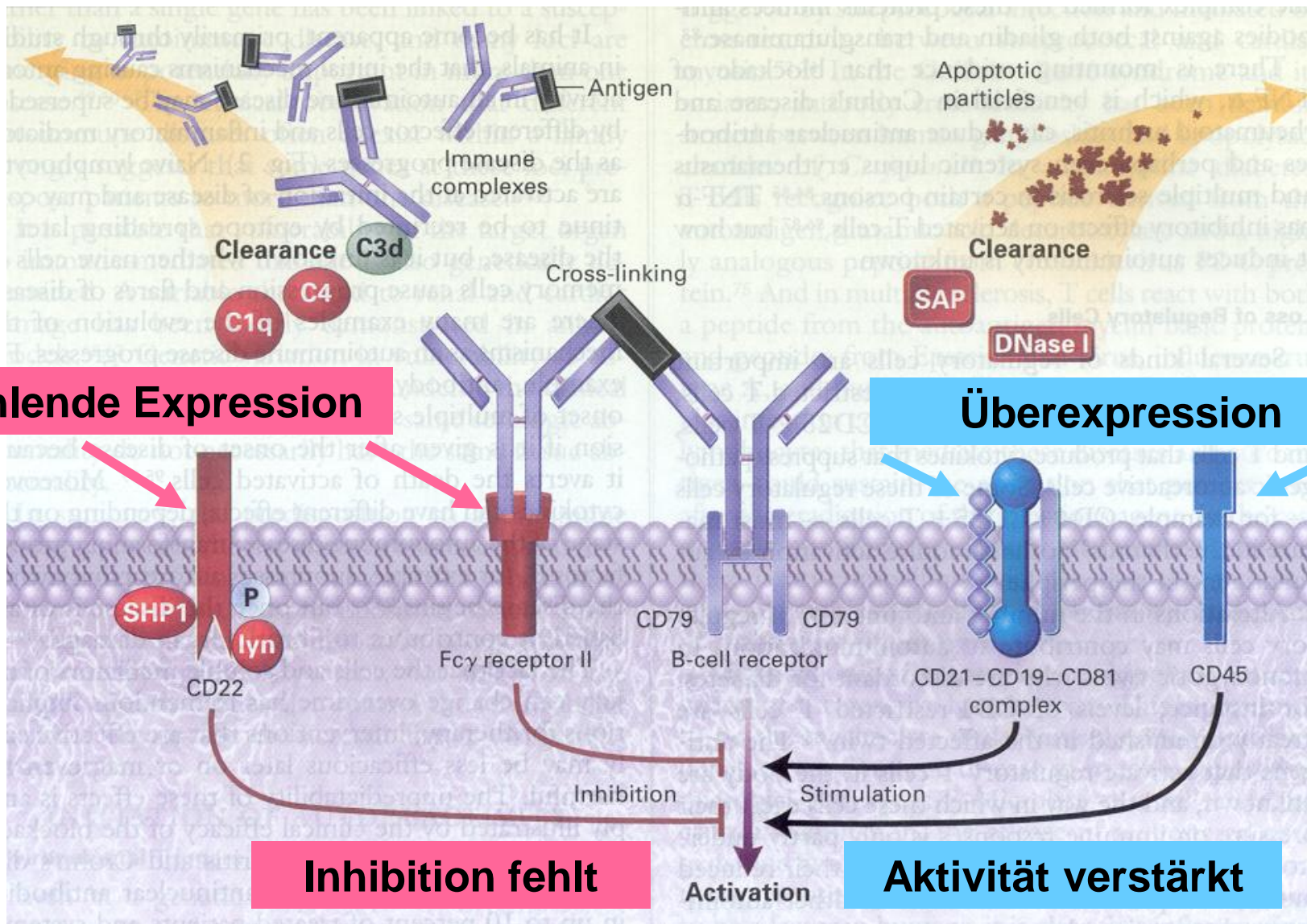


Fremdantigen















Fremdantigen

Mögliche Auslöser von Autoimmunreaktionen

Störungen der peripheren Toleranz



Davidson, A. (2001) N Engl J Med. 345:340-350

Cytokine or Protein	Defect	Result
 Tumor necrosis factor α	Overexpression	Inflammatory bowel disease, arthritis, vasculitis
 Tumor necrosis factor α	Underexpression	Systemic lupus erythematosus
 Interleukin-1-receptor antagonist	Underexpression	Arthritis
 Interleukin-2	Overexpression	Inflammatory bowel disease
 Interleukin-7	Overexpression	Inflammatory bowel disease
 Interleukin-10	Overexpression	Inflammatory bowel disease
 Interleukin-2 receptor	Overexpression	Inflammatory bowel disease
 Interleukin-10 receptor	Overexpression	Inflammatory bowel disease
 Interleukin-3	Overexpression	Demyelinating syndrome
 Interferon- γ	Overexpression in skin	Systemic lupus erythematosus
 STAT-3	Underexpression	Inflammatory bowel disease
 STAT-4	Overexpression	Inflammatory bowel disease
 Transforming growth factor β	Underexpression	Systemic wasting syndrome and inflammatory bowel disease
 Transforming growth factor β receptor in T cells	Underexpression	Systemic lupus erythematosus

Defekte bei Zytokin-expressionen, die mit Autoimmunität assoziiert sein können

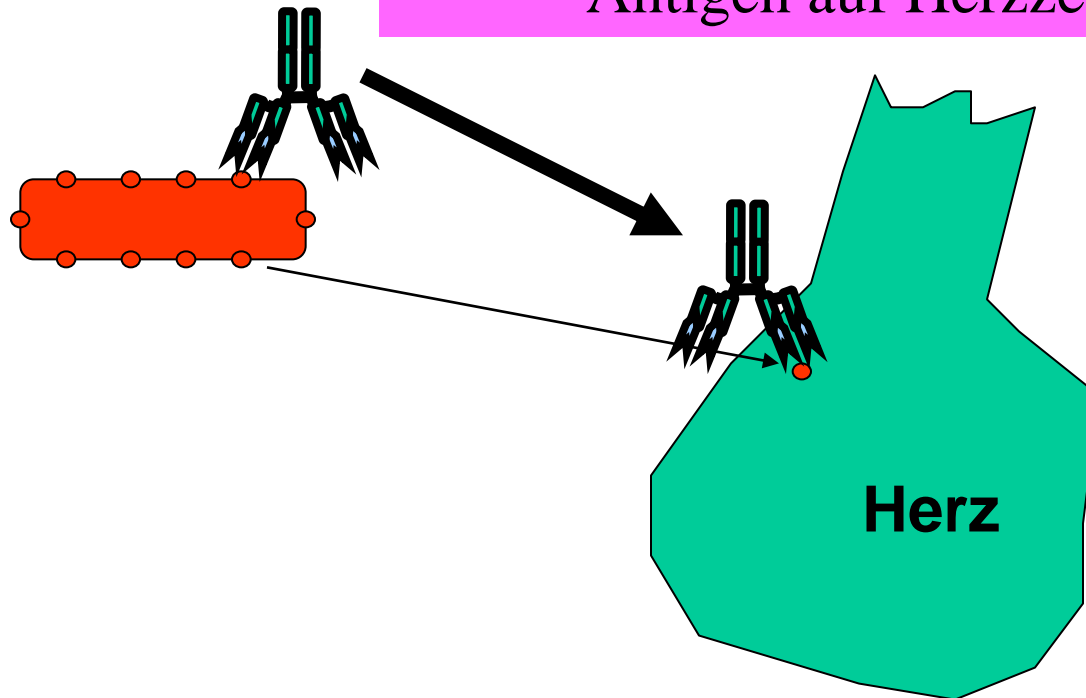
Davidson, A. (2001)
N Engl J Med.
345:340-350

Mögliche Auslöser von Autoimmunreaktionen

Virus- oder Bakterienantigene als Mimotope

Virus- oder Bakterienantigene als Mimotope

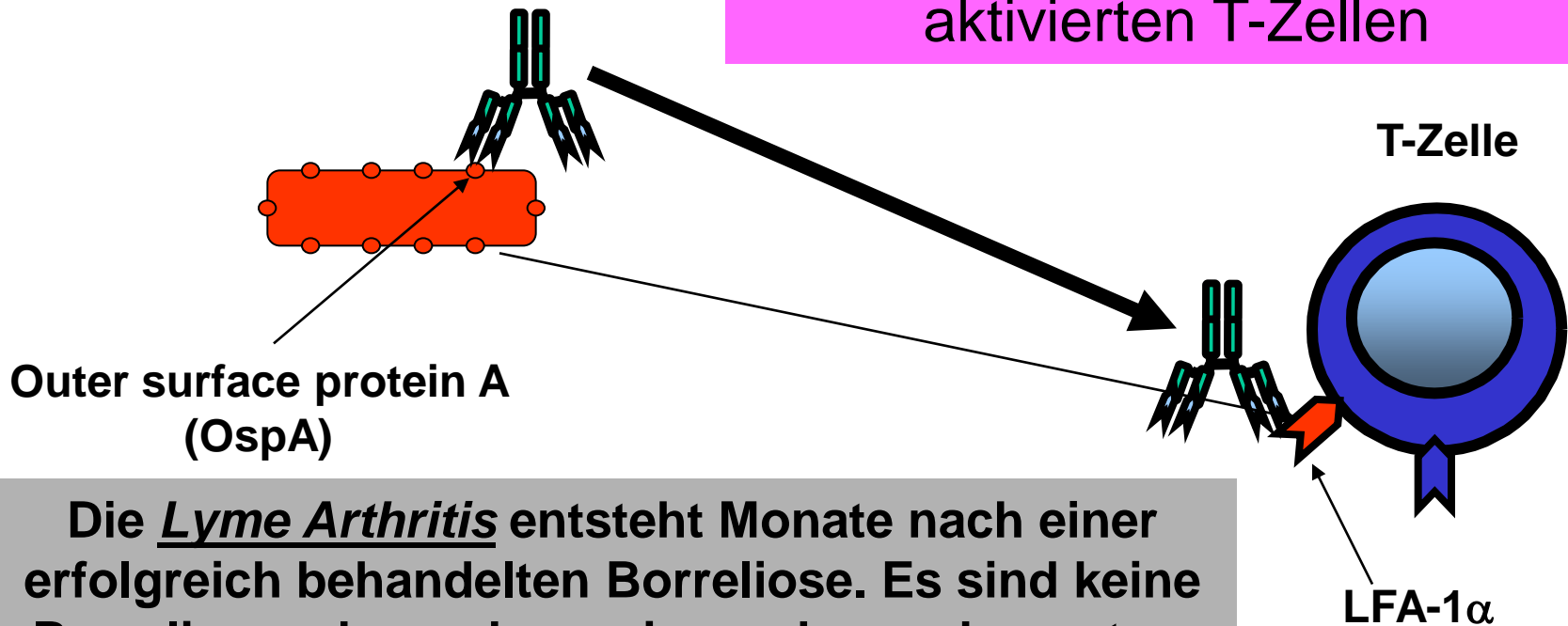
Antikörper gegen β -hämolisierende Streptokokken erkennen auch ein Antigen auf Herzzellen



Akutes rheumatische Fieber nach einer Mandelentzündung durch Streptokokken

Virus- oder Bakterienantigene als Mimotope

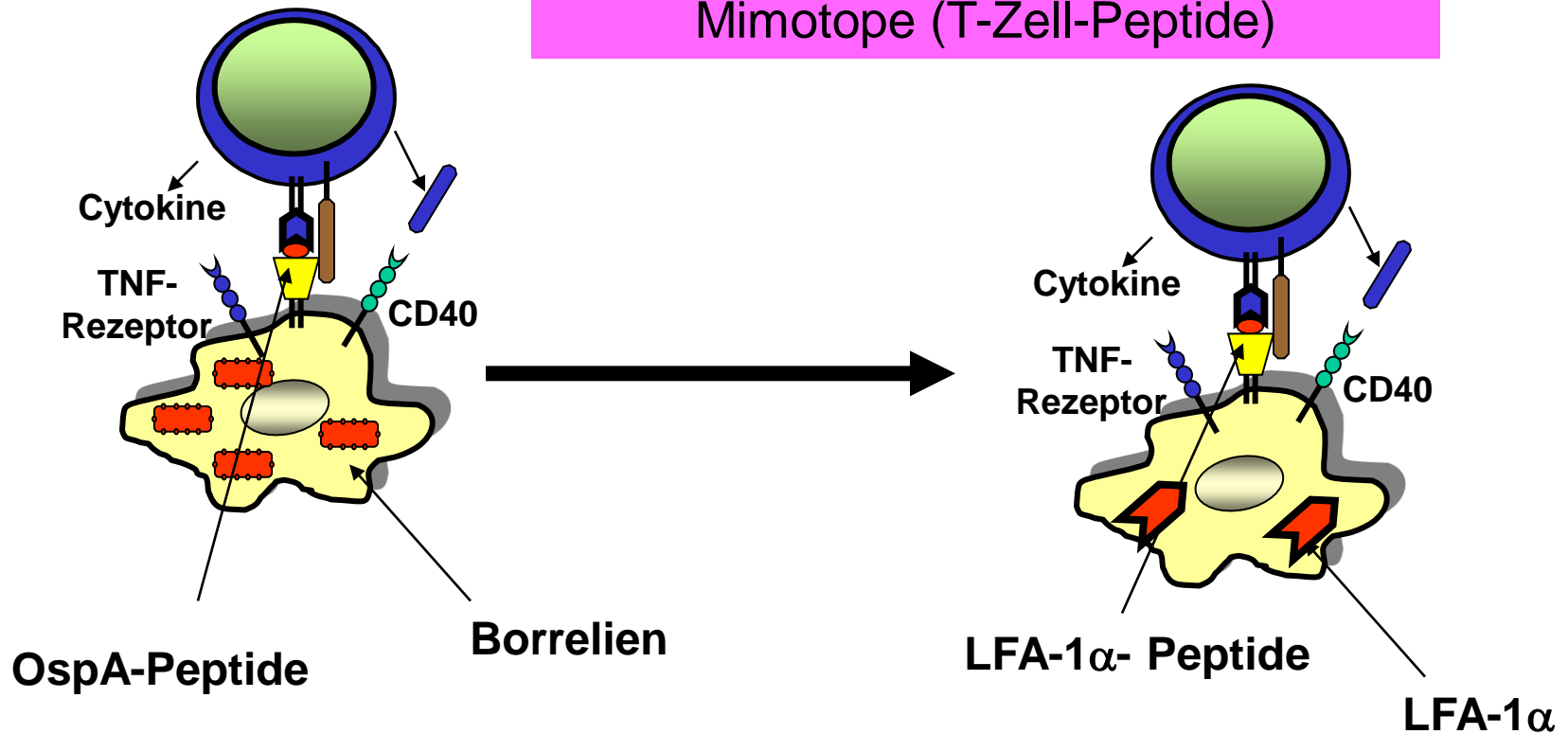
Antikörper gegen OspA auf *Borrelia burgdorferi* kreuzreagieren mit LFA-1 α auf aktivierten T-Zellen



Die Lyme Arthritis entsteht Monate nach einer erfolgreich behandelten Borreliose. Es sind keine Borrelien mehr nachzuweisen, aber es kommt zu einer lokalen Entzündungsreaktion in verschiedenen Geweben, vor allem aber in den Gelenken (Synovia).

Virus- oder Bakterienantigene als Mimotope

Es gibt gleichzeitig auch spezifische Th1 Zellen gegen OspA-LFA-1 α Mimotope (T-Zell-Peptide)



Spezifische OspA-Th1-Zellen werden durch mimotope LFA-1 α Peptide aktiviert, die während der Entzündungsreaktion des Gelenks verstärkt anfallen.

Mögliche Auslöser von Autoimmunreaktionen

Rolle der MHC/HLA Moleküle bei Autoimmunreaktionen

HLA-Genotyp und Anfälligkeit für Autoimmunerkrankung

Krankheit	Rel. Risiko	HLA-Allel
Spondylitis ankylosans	87,4 %	B27
Goodpasture Syndrom	15,9 %	DR2
SLE	5,8 %	DR3
Diabetes Mellitus	3,4 %	DR3 und DR4
Myasthenia gravis	2,5 %	DR3

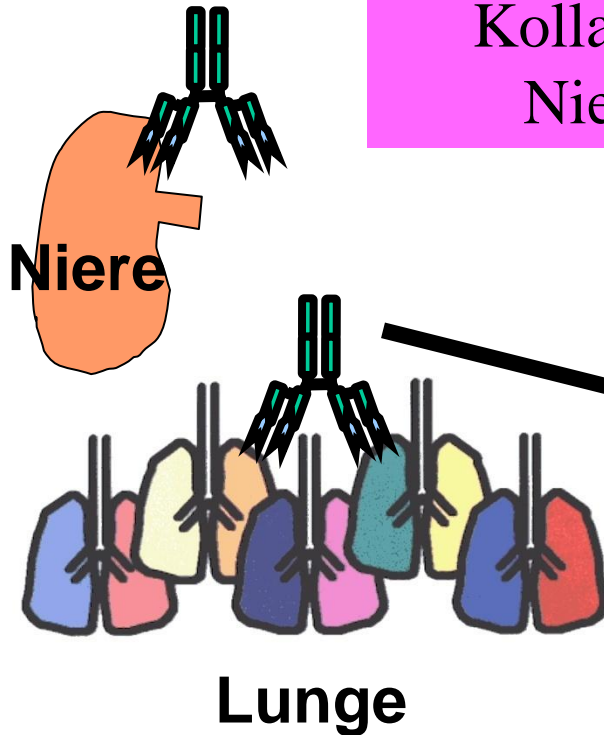
Janeway, C.A. (1997) Immunologie. pp. 464

Mögliche Auslöser von Autoimmunreaktionen

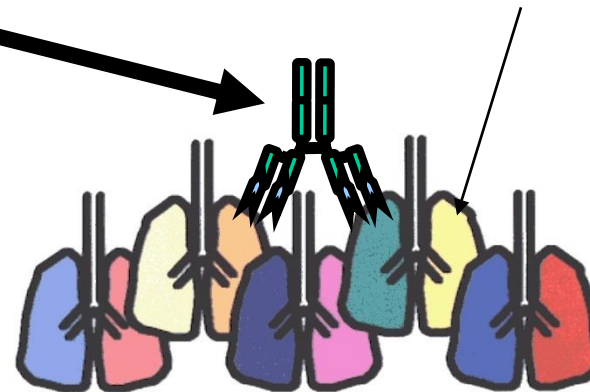
Einfluß von Umweltfaktoren

Einfluß von Umweltfaktoren

Auto-Antikörper gegen Typ IV Kollagen erkennen Antigene in Niere, Lunge, im Innenohr.



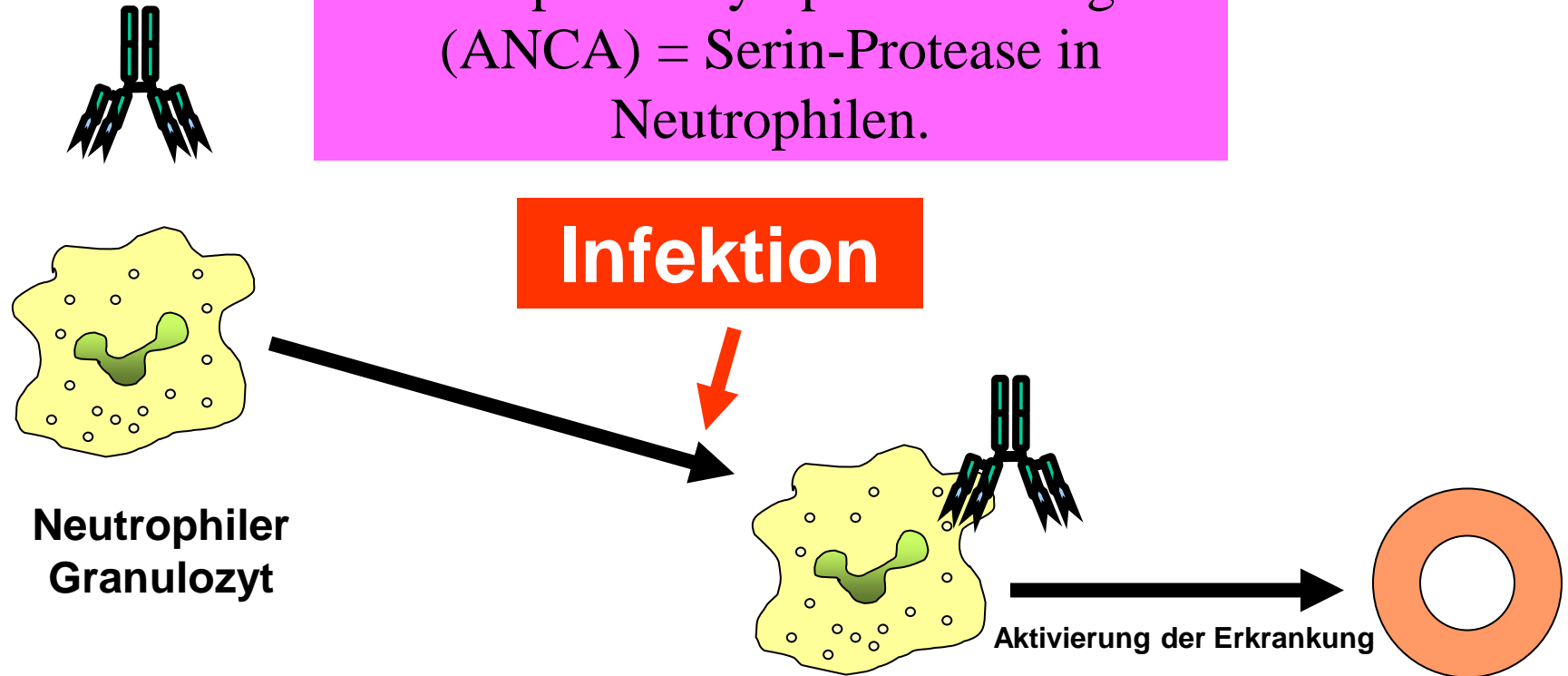
Rauchen



Goodpasture Syndrom: befällt bei Rauchern vor allem die Lunge, weil Rauchen Bronchialzellen schädigt und damit die Basalmembran für die Autoantikörper zugänglich macht.

Einfluß von Umweltfaktoren

Auto-Antikörper gegen Anti-Neutrophiles-Cytoplasma-Antigen (ANCA) = Serin-Protease in Neutrophilen.



Wegnersche Granulomatose: Ist eine Entzündung der Gefäße, die im Rahmen von Infektionen erst aktiviert wird. Die Autoantikörper können vor einer Infektion nachgewiesen werden, ohne dass sie Symptome hervorrufen.