

APS, Pathogenese und klinischer Impact auf das spezifische Immunsystem

Dr. Sebastian Pfeiffer, Düsseldorf

Paul Ehrlich beschrieb schon 1920 mit seinem *Horror autotoxicus* die Möglichkeit, dass die effizienten Abwehrmechanismen des humanen Immunsystems sich auch gegen körpereigene Strukturen richten könnten. Später wurde daraus der Begriff Autoimmunität.

Roadmap

- Entwicklung des T- und B-Zellrezeptor-repertoires
- Positive, negative Selektion und Rearrangement im Reifungsprozess der T- und B-Zellen
- Zentrale Toleranz, periphere Toleranz, regulatorische T-Zellen, Vitamin-D und Eisen als Einflussfaktoren auf Autoaggression
- Effekt und mögliche Folgen von Autoimmunerkrankungen auf das Immunsystem

Entwicklung der B-Zellen

B-Zellen sind Lymphozyten und damit Teil des adaptiven Immunsystems. Die Abwehrfunktion von B-Zellen beruht auf der Bildung hochspezifischer Antigen-Rezeptoren (Immunglobuline).

B-Zellen nutzen zwei Mechanismen, um der enormen Vielfalt an möglichen Krankheitserregern, denen wir permanent ausgesetzt sind, eine quasi ebenso große Vielfalt an spezifischen Antigen-Rezeptoren entgegenzusetzen:

- 1.) die somatische Rekombination kleiner Immunglobulin-Genstücke, aus denen funktionale Immunglobulin-Gene zunächst während der frühen B-Zell Entwicklung zusammengesetzt werden müssen, und
- 2.) die somatische Mutation bereits funktional rekombinierter Immunglobulin-Gene nach der B-Zell-Aktivierung durch Antigen-Kontakt in den sekundären lymphatischen Organen.

Entwicklung der B-Zelle

	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
							
H-chain genes	Germline	D-J rearranging	V-DJ rearranging	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearranging	VJ rearranged	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	μ chain transiently at surface as part of pre-B-cell receptor. Mainly intracellular	Intracellular μ chain	IgM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts

Figure 7-5 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

1. Reorganisation der H-Kette (schwere Kette des Immunglobulins) durch zufällige Kombination von V(variable)H-, D(diversity)H- und J(joining)H-Gensegmenten
2. Erfolgreiche VDJ Reorganisation - Expression der H-Kette als Teil des Prä-B-Zellrezeptors (hauptsächlich im Zytoplasma vorliegend)
3. Proliferation zur „large prä-B-Zelle“
4. Reduktion zur „small prä-B-Zelle“ mit Reorganisation der L-Kette (leichte Kette des Immunglobulins) durch zufällige Kombination von VL- und JL-Gensegmenten
5. Zufällige Kombination von H- und L-Kette - Erhöhung des Antikörperrepertoires

Entwicklung der B-Zellen

Da das Zufallsprinzip ein wesentliches Merkmal des somatischen Ig-Gen-Rekombinationsprozesses ist, bedeutet dies, dass auch die Antigen-Spezifität jeder neu entstehenden B-Zelle ein Zufallsprodukt darstellt und damit nicht vorhersehbar ist. Hierin besteht während einer Infektion ein Vorteil: B-Zellen sind quasi gegen alle Erreger, denen der Mensch ausgesetzt ist, gewappnet. Andererseits wirft es aber die Frage auf, wieso die B-Zellen unter normalen Umständen nur auf von außen eindringende Fremd-Antigene mit einer Abwehrreaktion reagieren, nicht jedoch auf alle körpereigenen, „Selbst-Antigene“.

B-Zellreifung im Knochenmark

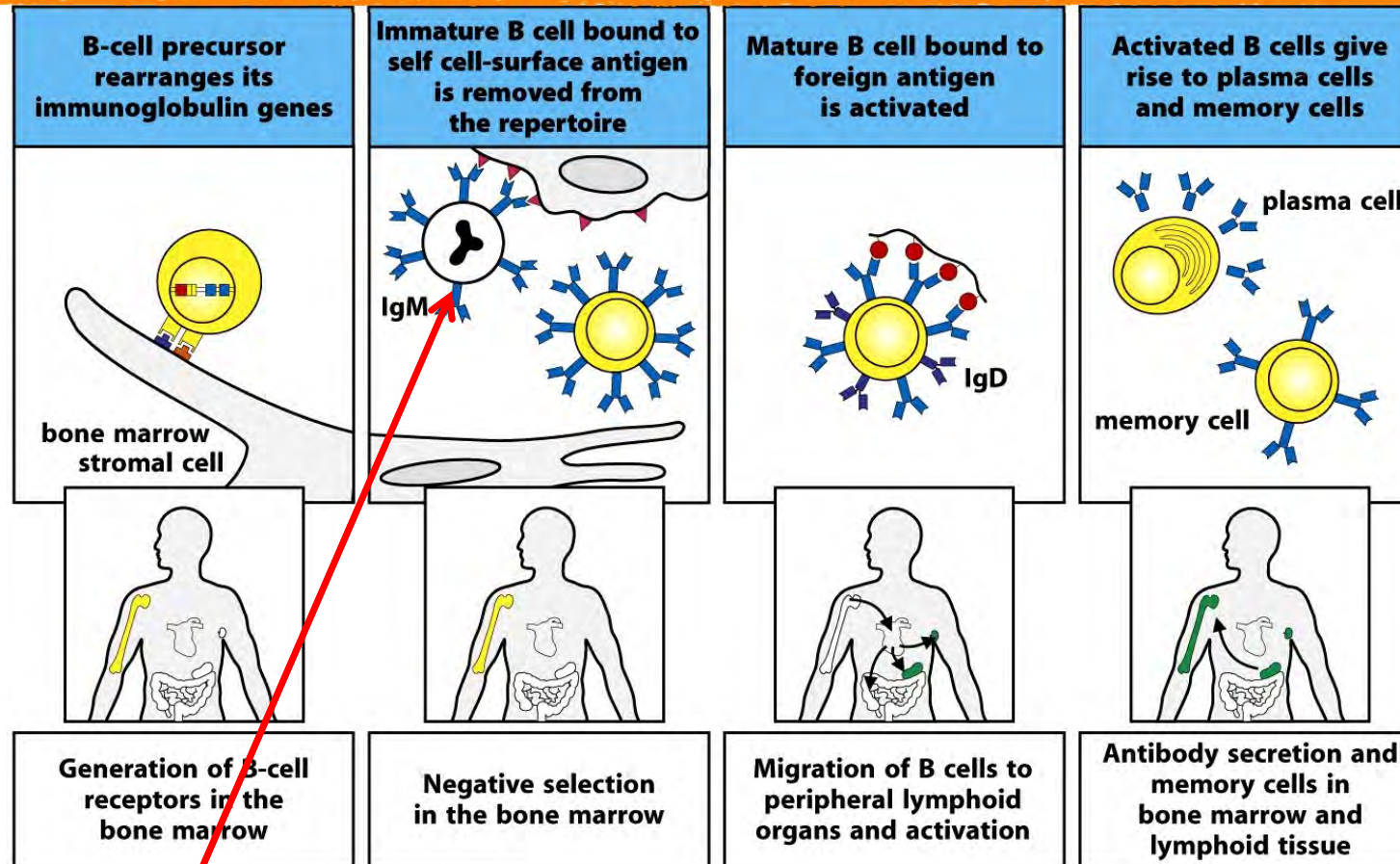


Figure 7-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Erkennung = Apoptosesignal = negative Selektion

B-Zellreifung im Knochenmark

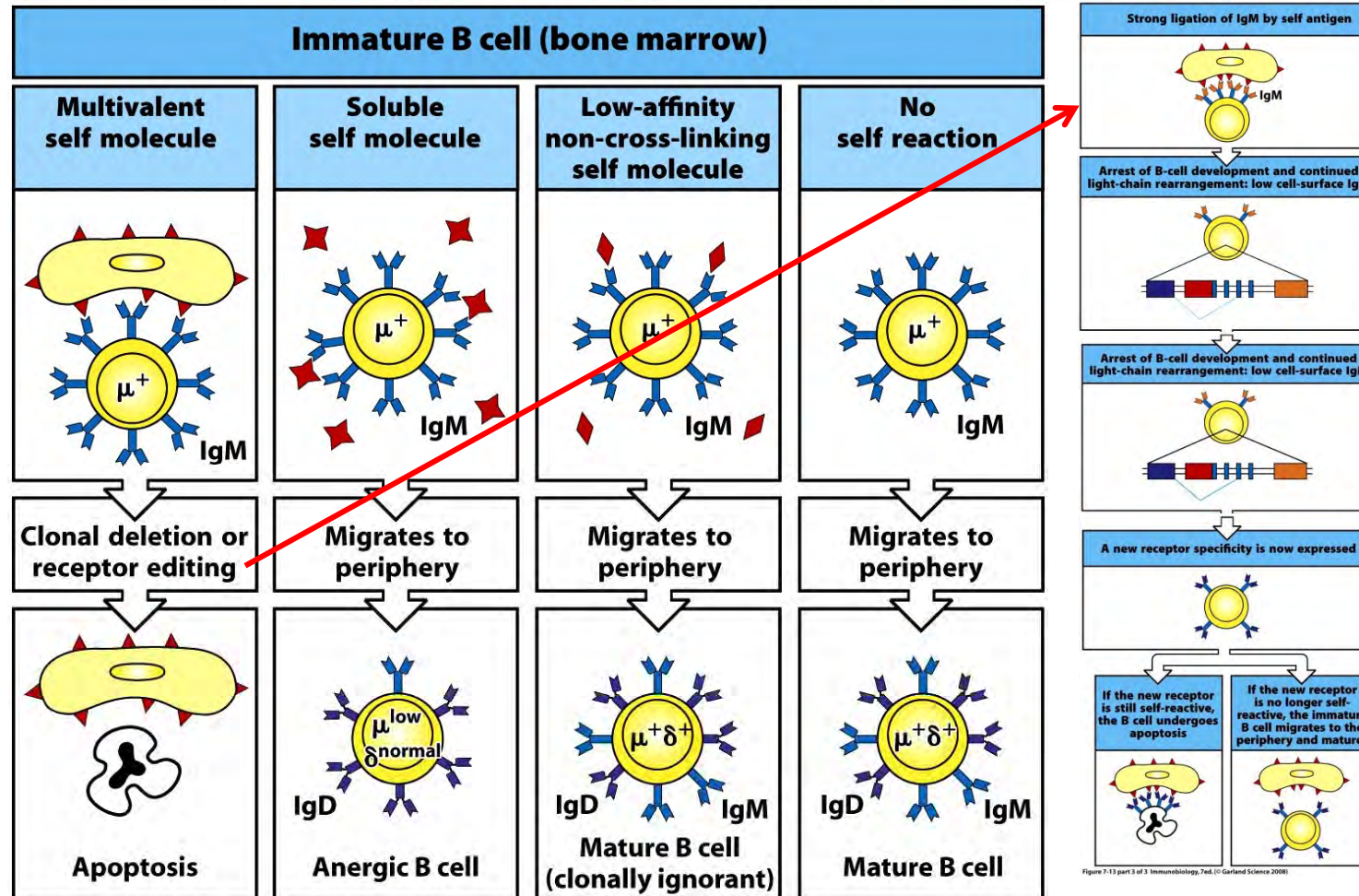


Figure 7-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Entwicklung der B-Zellen

Mehr als die Hälfte der neu entstehenden B-Zellen im Knochenmark exprimieren zunächst ein autoreaktives Immunglobulin.

Mechanismen wie

- negative Selektion
- Anergie autoreaktiver B-Zellen
- Rezeptorrearrangements bei Autoreaktivität

führen zur einer effizienten „Selbst-Toleranz-Kontrolle“.

Ein Merkmal der Selbst-Toleranz- Kontrolle im Knochenmark ist, dass sie einerseits sehr effizient B-Zellen filtert, die Antigen-Rezeptoren erkennen, welche unspezifisch an strukturell verschiedene Antigene binden und schon daher Selbst nicht von Fremd unterscheiden können, sowie andererseits B-Zellen kontrolliert, die Selbstantigene erkennen.

Entwicklung der T-Zellen

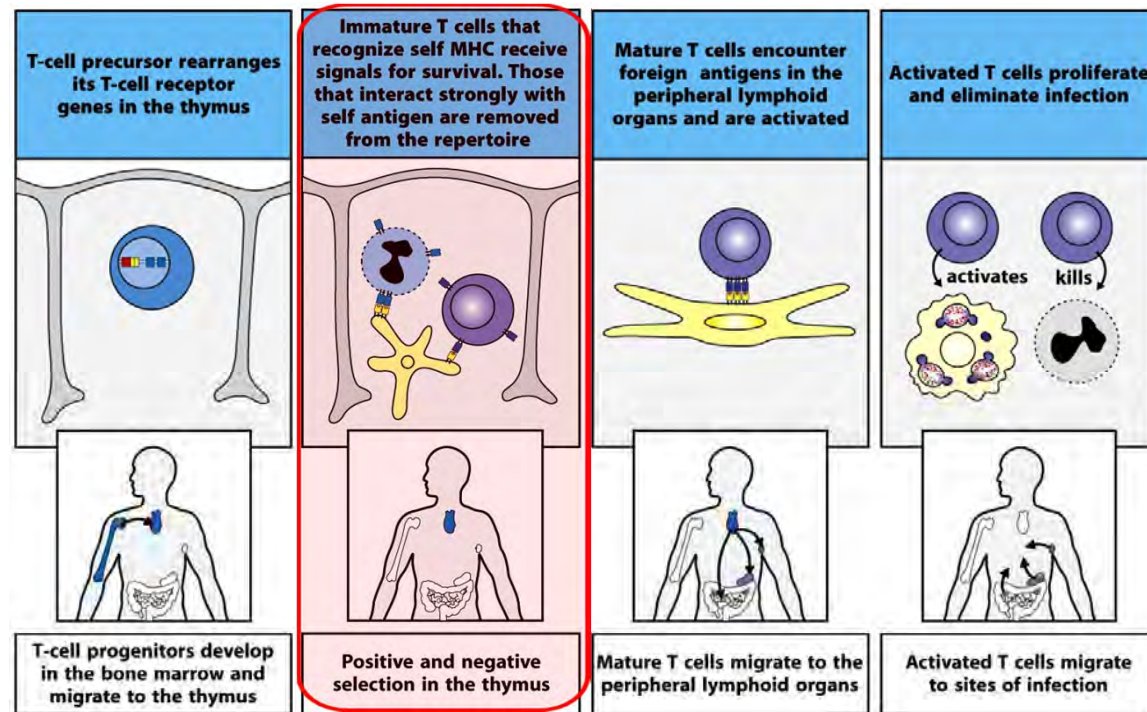


Figure 7-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

1. T-Zellvorstufen migrieren aus dem Knochenmark in den Thymus, wo die Gene für die T-Zellrezeptoren reorganisiert werden
2. T-Zellrezeptoren, die kompatibel (niedrige Affinität) zu körpereigenen MHC-(Major histocompatibility Complex):Selbst-Antigen-Komplexen auf, aus dem Knochenmark stammenden-DC (Dendritic Cells) und Makrophagen haben, erhalten ein „survival-Signal“ = positive Selektion; autoreaktive T-Zellrezeptoren (hohe Affinität) erhalten dagegen ein „Apoptosesignal“ und werden beseitigt = negative Selektion
3. Migration von reifen T-Zellen in die Lymphknoten
4. Reife T-Zellen werden über, das Fremdanigen präsentierende APC, aktiviert
5. Aktivierte T-Zellen verlassen die Lymphknoten und beseitigen die Infektion/ induzieren Rejection (Transplantation)

Entwicklung der T-Zellen

Problem der positiven und negativen Selektion:

Wie erfolgt die Unterscheidung bei gleicher Peptid:MHC-Komplex Bindung ?

Theoretisch müssten mehr Rezeptorspezifitäten eine positive Selektion

erfahren, andernfalls würden die positiv selektierten Zellen durch eine nachfolgende negative Selektion eliminiert werden, und keine Zelle würde den Thymus verlassen.

Eine mögliche Erklärung dafür ist die Affinität des T-Zellrezeptors für den

Peptid:MHC-Komplex der corticalen Thymuszelle; niedrige Affinität =

positive Selektion, hohe Affinität = Apoptose = negative Selektion

Zusammenfassung der zentralen Toleranzmechanismen in der B- und T-Zellentwicklung

B-Zellen:

- negative Selektion
- Anergie autoreaktiver B-Zellen
- Rezeptorrearrangements bei Autoreaktivität

T-Zellen:

- positive Selektion
- negative Selektion

Grenzen der zentralen Toleranzmechanismen der B- und T-Zellreifung

- Autoreaktive B- und T-Zellen umgehen die negative Selektion, respektive durchlaufen kein Rezeptorrearrangement (B-Zelle)
- Bestimmte „Selbst-Antigene“ haben keinen Zugang zum Thymus (Bsp. TPO)
- Viele „Selbst-Antigene“ werden erst nach Abschluss der Bildung des T-Zellrezeptorrepertoires exprimiert
- Viele „harmlose“, häufig vorkommende Proteine, haben immer wieder Zugang zum Immunsystem
- Rezeptoren für Fremdanitgen können kreuzreagieren mit „Selbst-Antigen“

Konsequenz:

- periphere Toleranzmechanismen -

Antigenerkennung

ungefährlich



Toleranz

- aktiv
- schützt vor Überreaktion
- erlaubt Schwangerschaft

uninteressant



Ignorieren

- passiv
- nicht dynamisch
- instabil

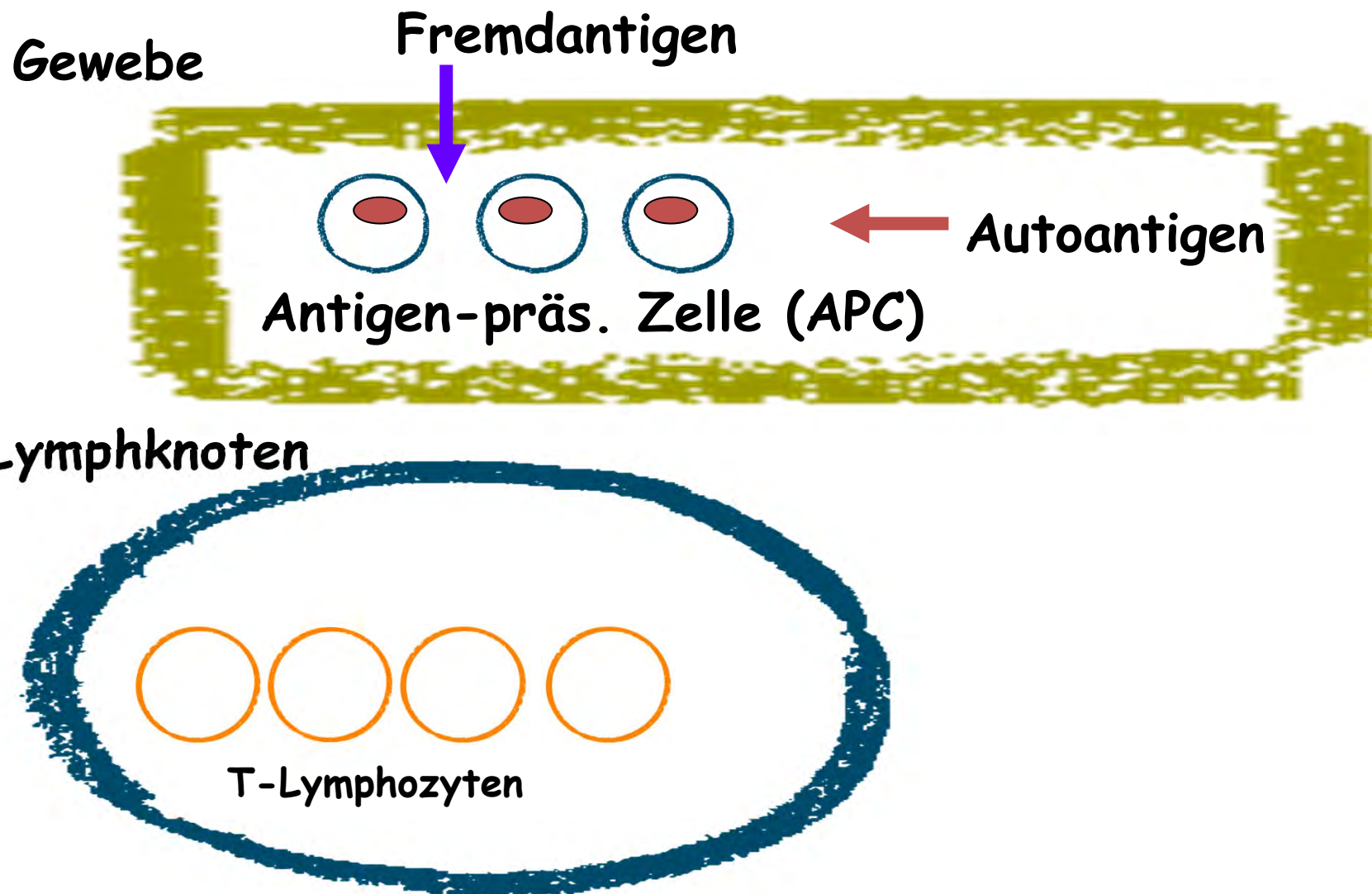
gefährlich



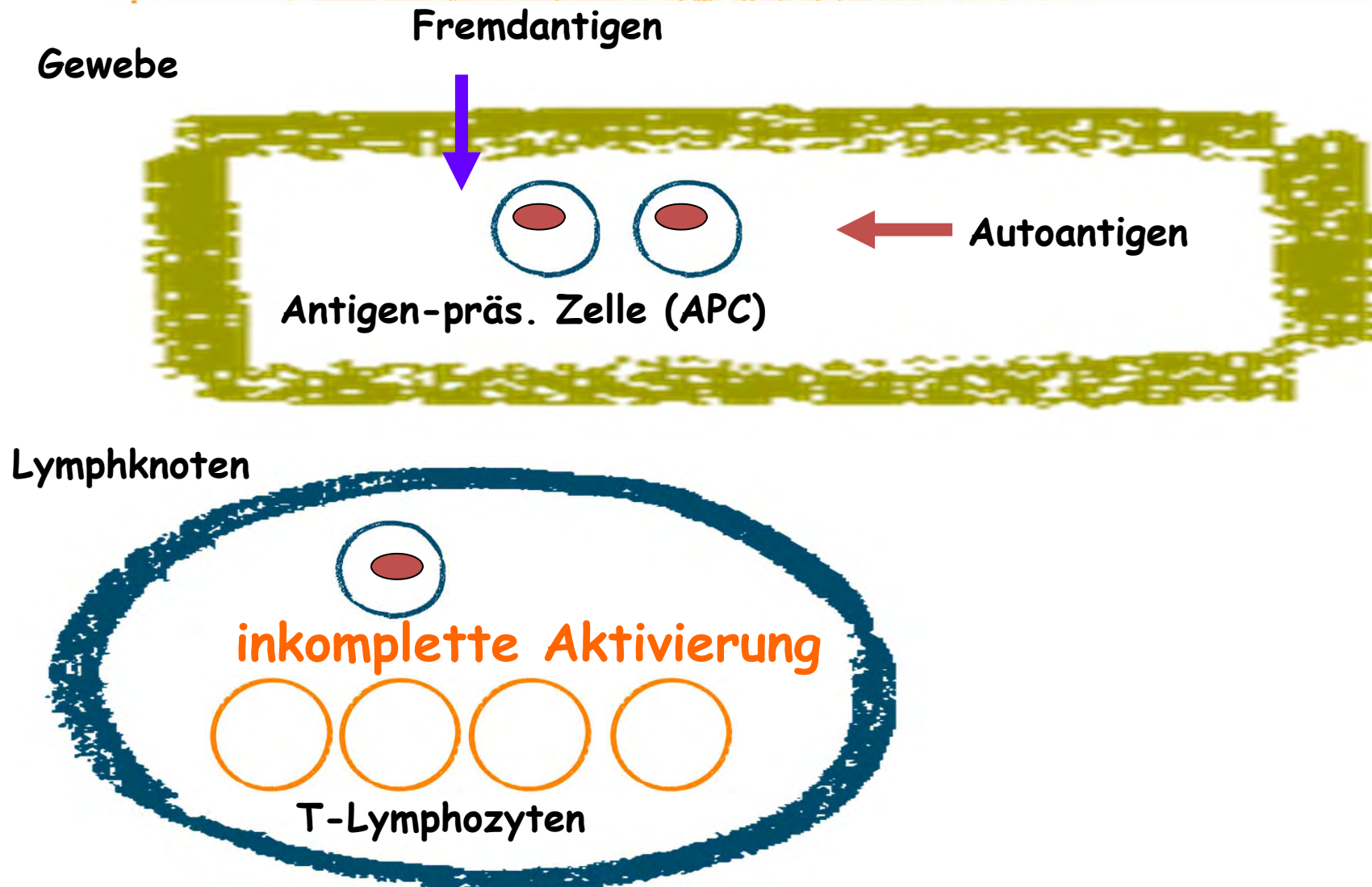
Aggression

- aktiv
- sofern reguliert, protektiv
- Selbstzerstörung möglich

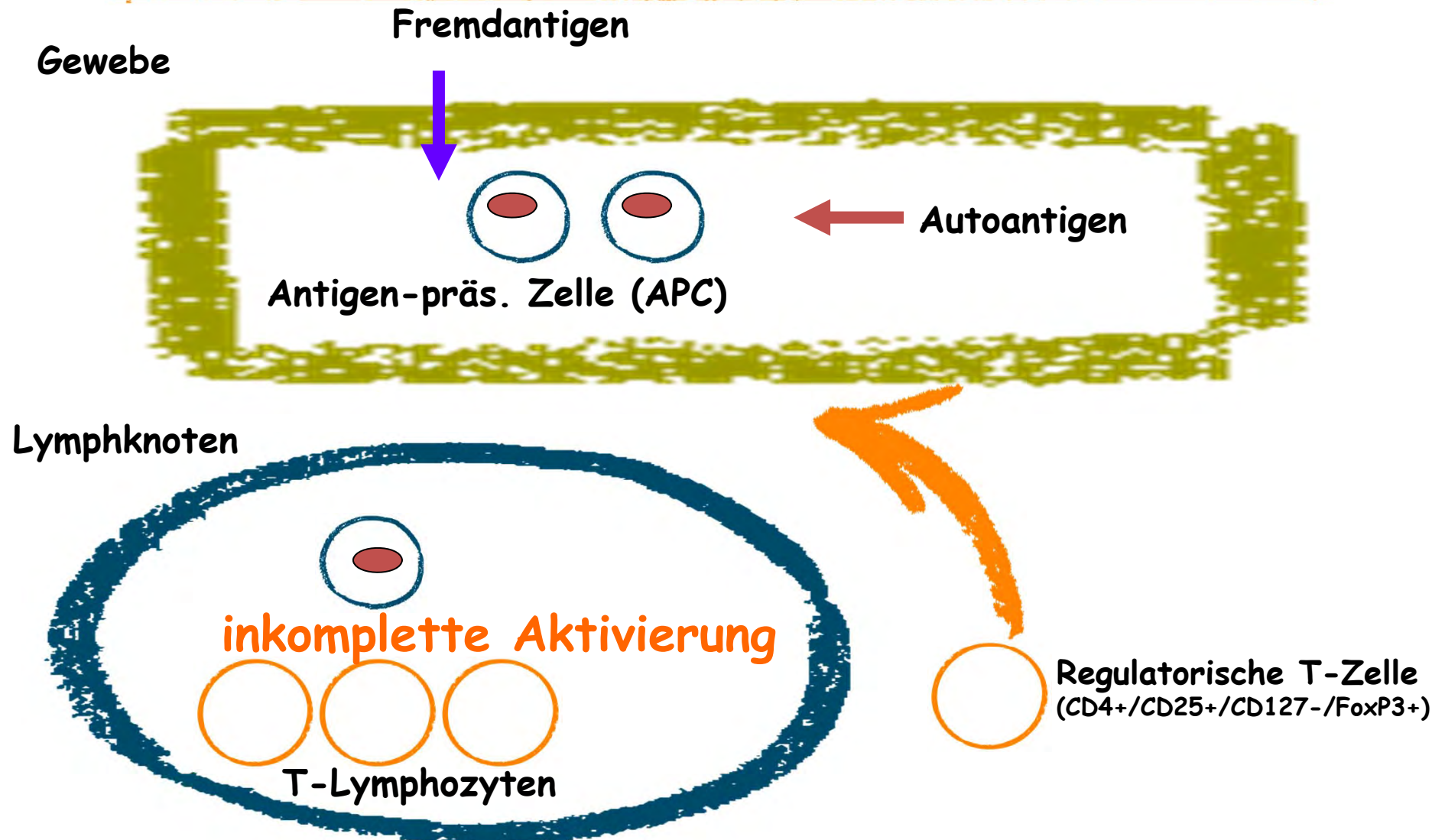
Prinzip der Induktion einer Immunantwort



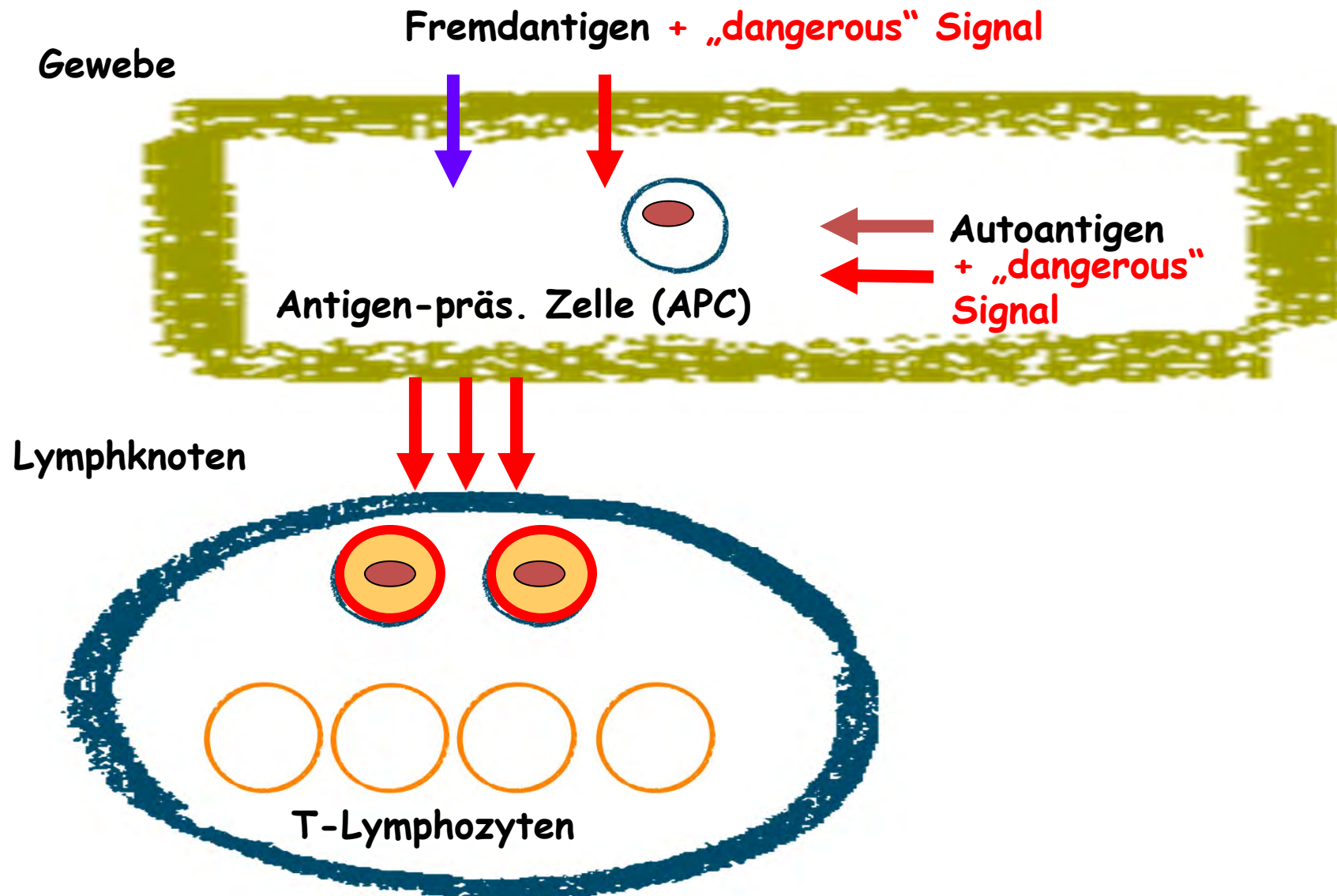
Prinzip der Induktion einer Immunantwort



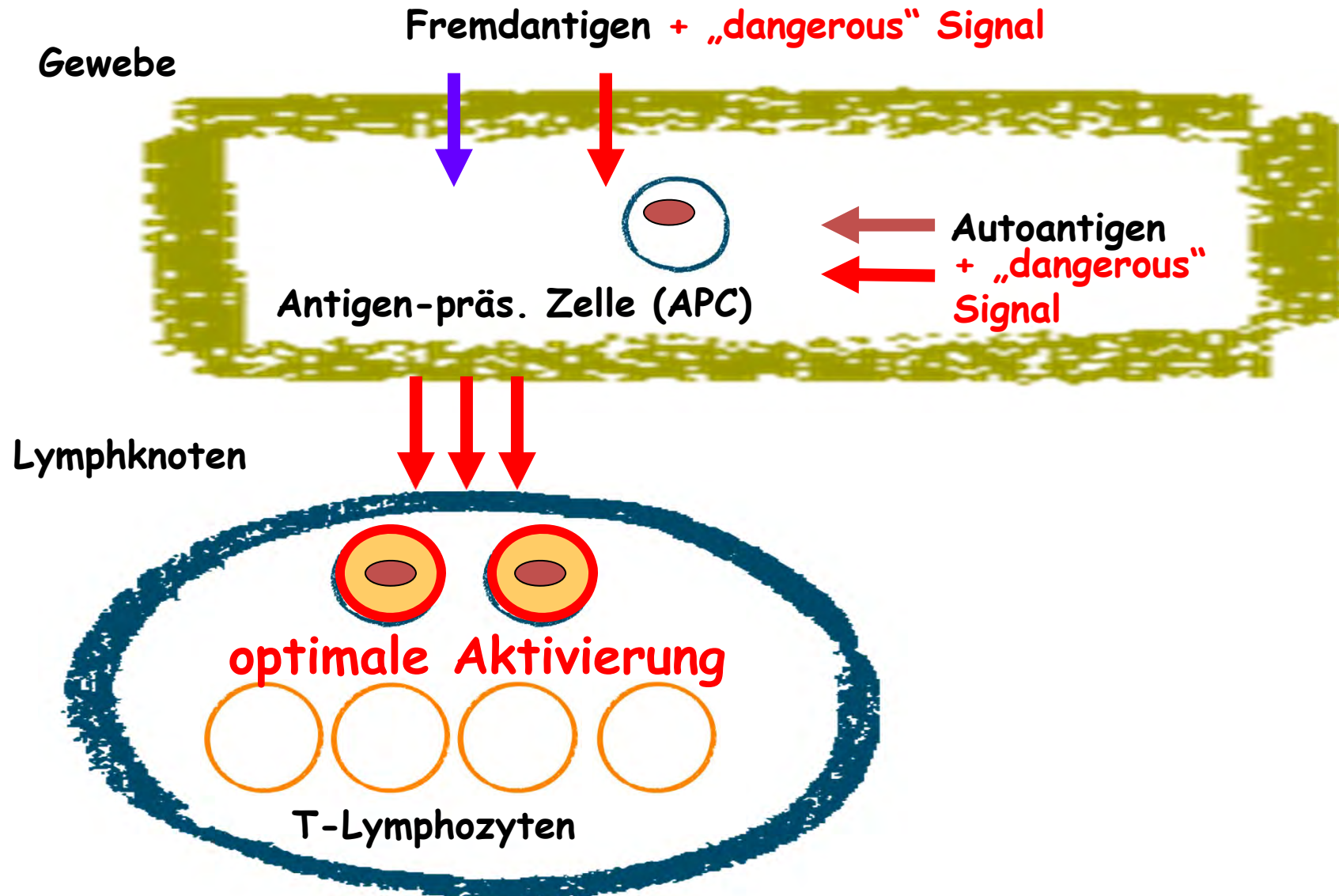
„not dangerous“ = periphere Toleranz



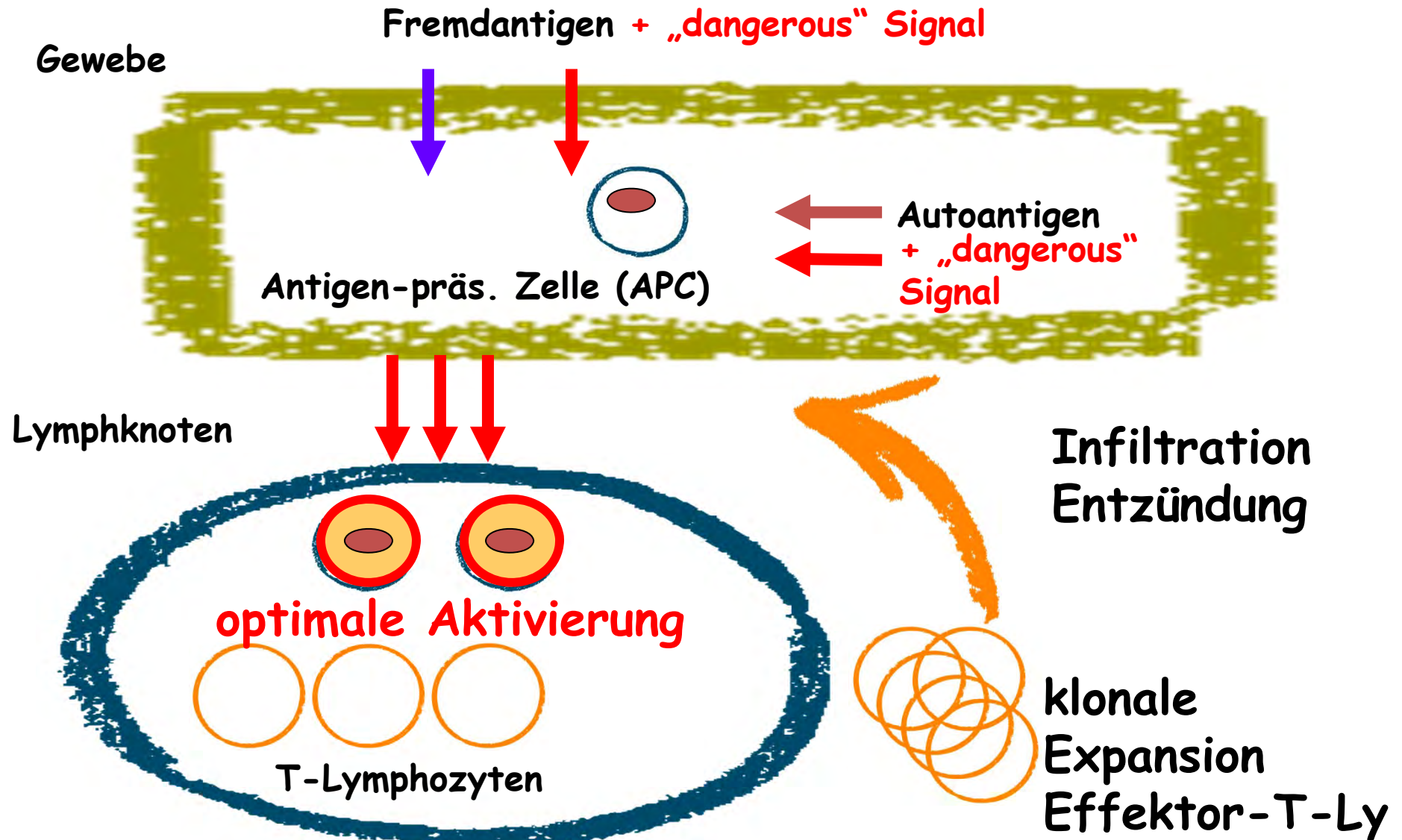
Prinzip der Induktion einer Immunantwort



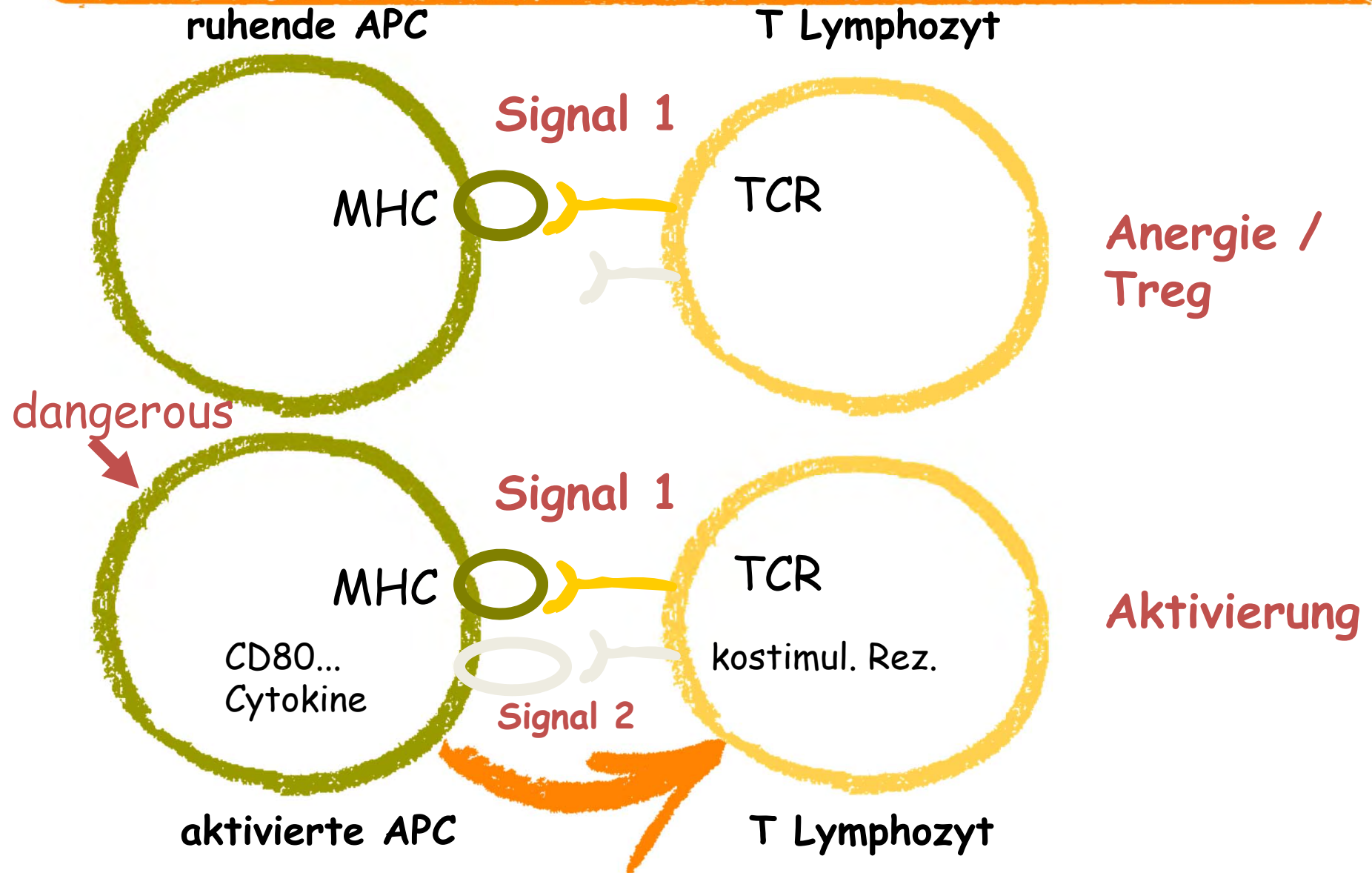
Prinzip der Induktion einer Immunantwort



Prinzip der Induktion einer Immunantwort



„Dangerous“ Signale aktivieren APC

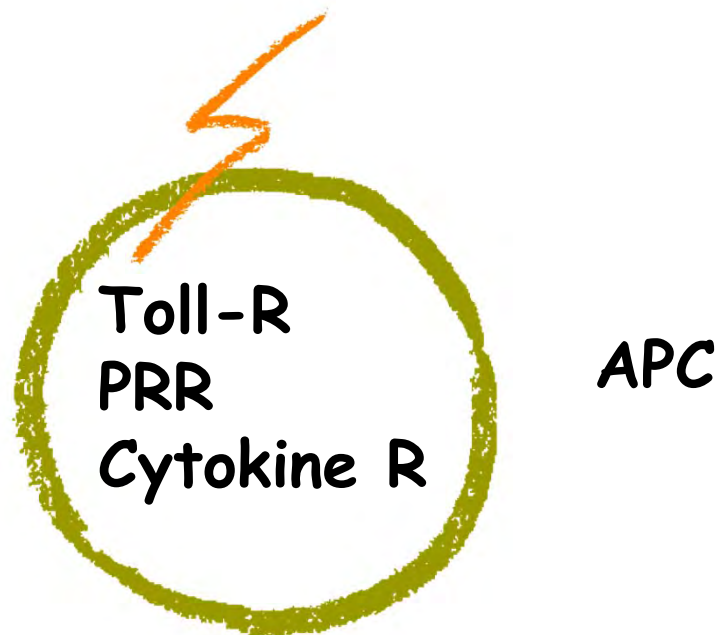


Was sind „dangerous“ Signale ?

Gewebsverletzung
Hypoxia ...

Zytokine
TNF, IL-1 ...

Mikrobielle Produkte
LPS, LTA, CpG DNA ...



Effekt der alleinigen Stimulation mit Signal 1 und 2 auf T-Zellen

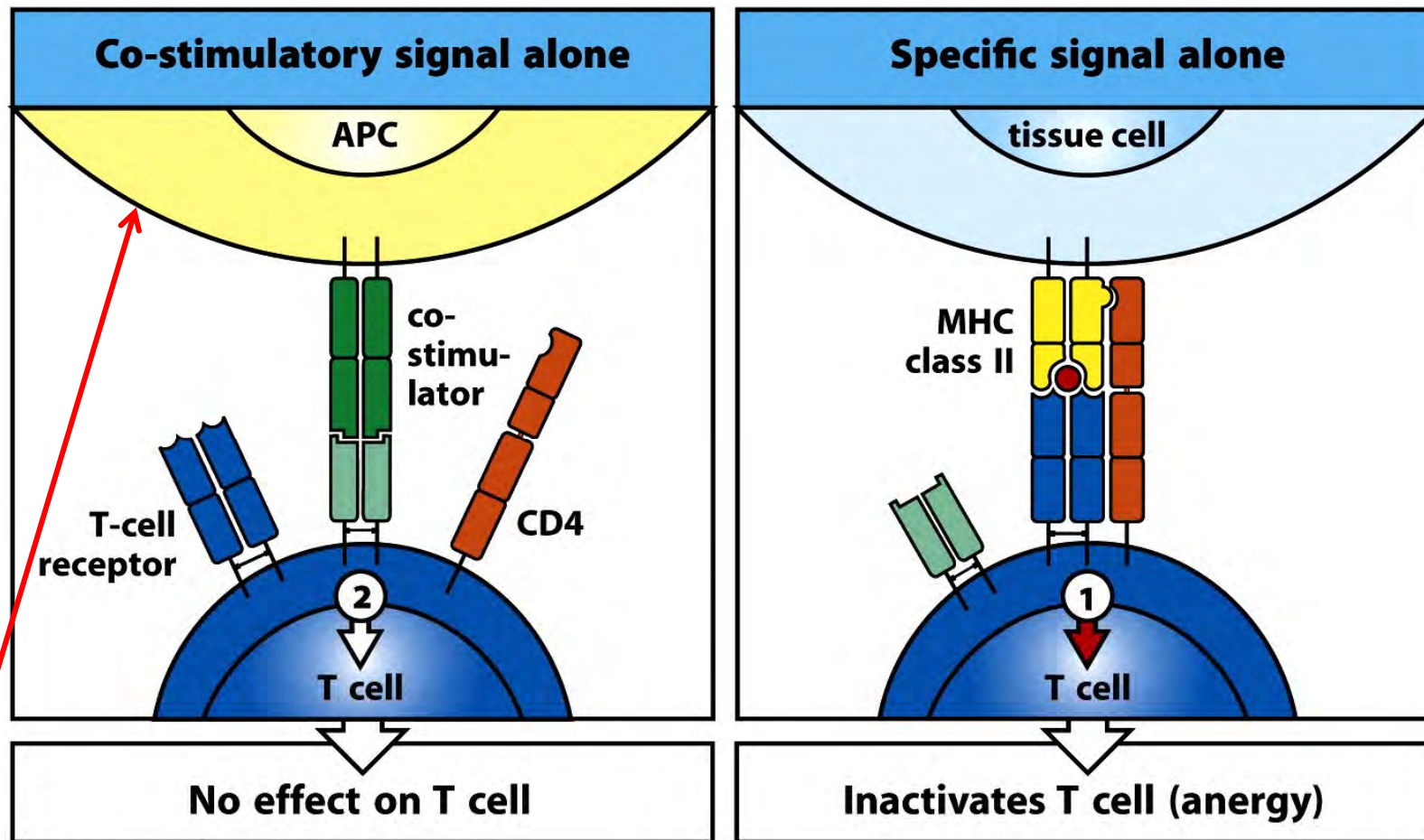
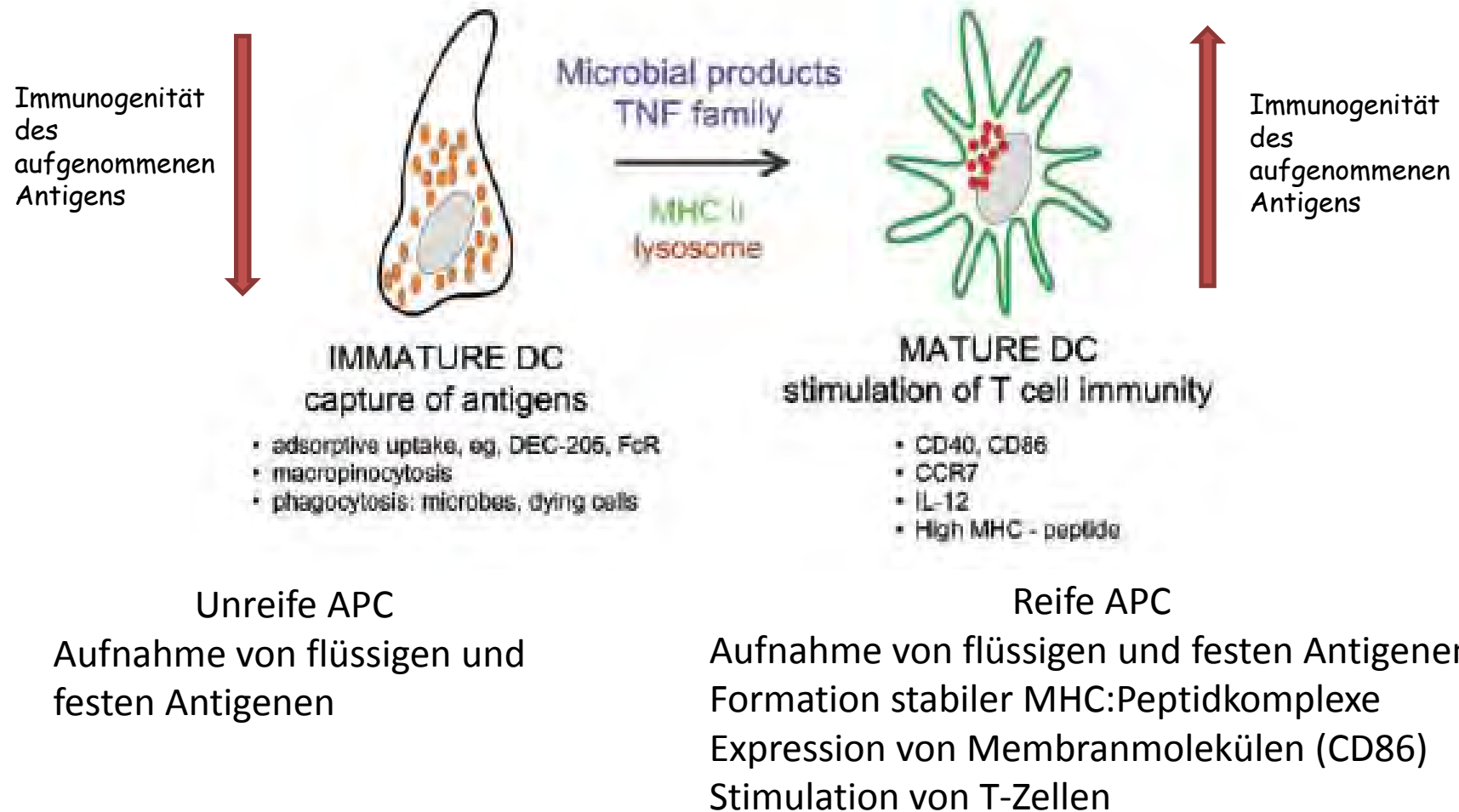


Figure 8-23 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Unreife APC

Induziert Toleranz in peripheren T-Zellen !!

Reifung der APC als Schnittstelle zur Regulation von peripherer Toleranz und Immunität



Gleichgewicht zwischen reifen und unreifen DC/APC wichtiger Faktor zum Schutz vor Autoimmunität

Effekt von Signal 3 der APC auf die T-Zellentwicklung

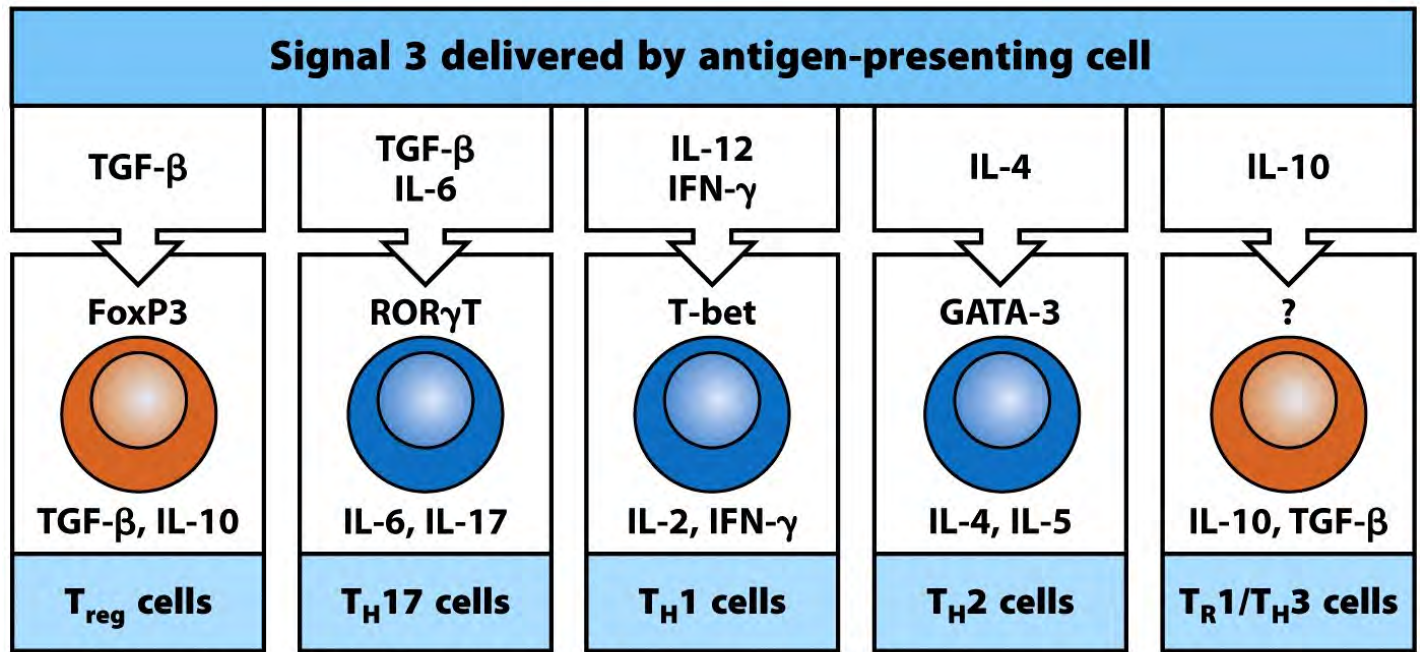
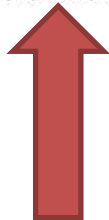


Figure 8-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



Regulierender Effekt auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen

Zytokingesteuerte T-Zelldifferenzierung

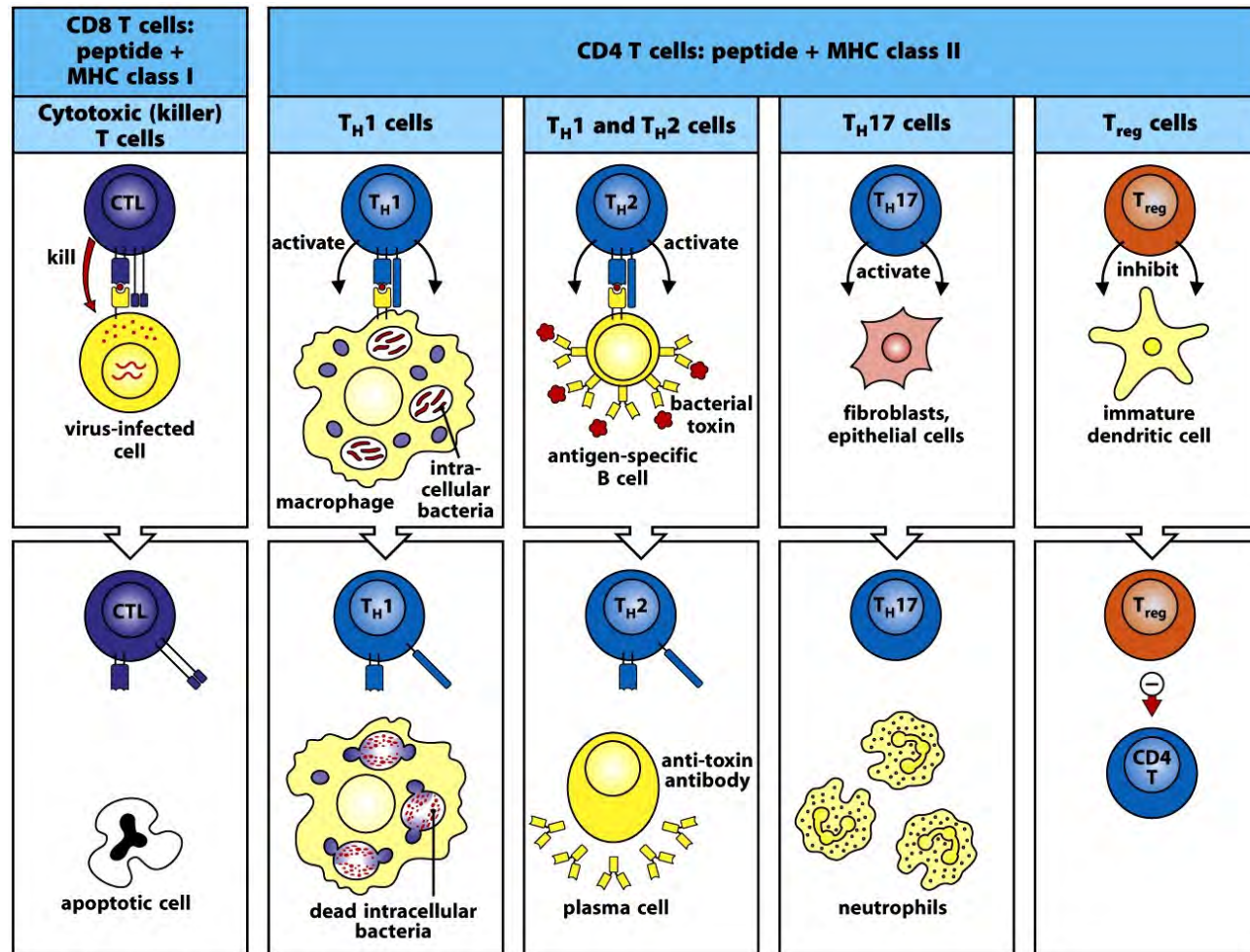


Figure 8-27 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Entstehung von Autoantikörpern - Zusammenspiel zwischen B- und T-Zelle

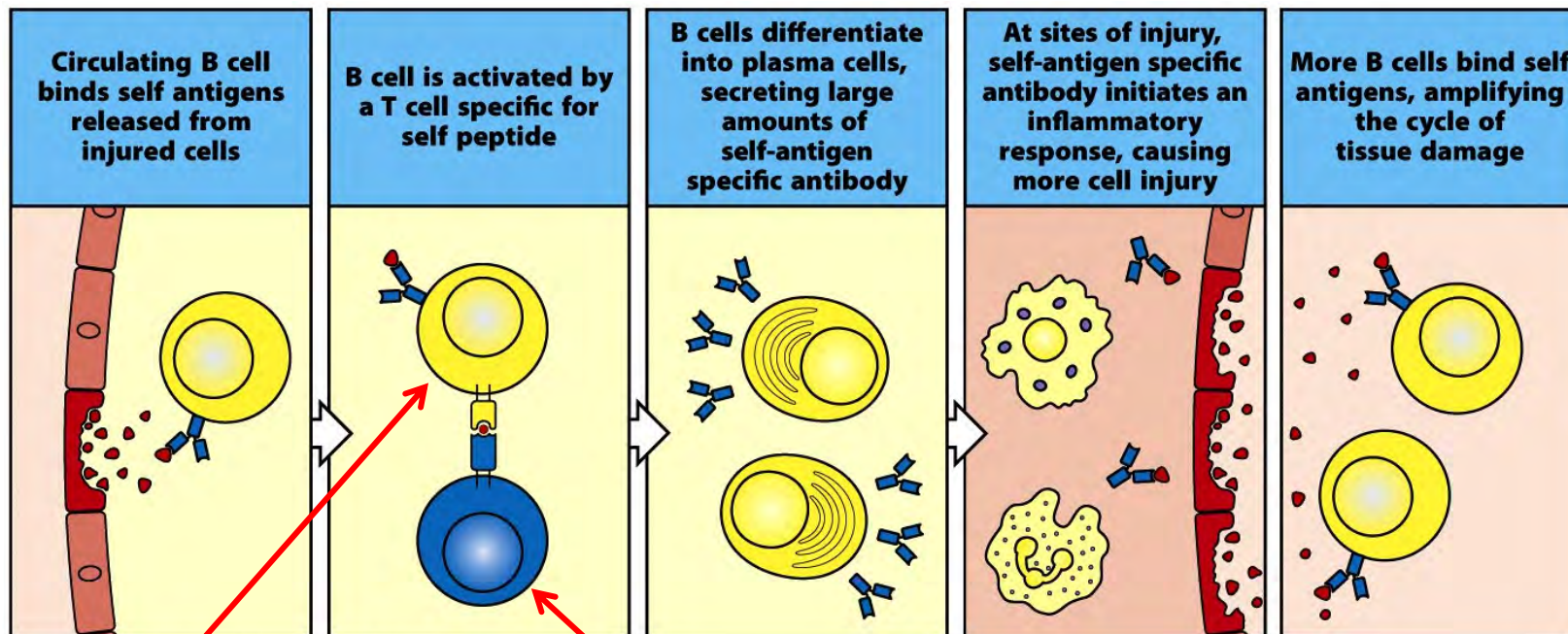


Figure 14-17 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Autoreaktive B-Zelle

Autoreaktive T-Zelle

Faktoren, die die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen begünstigen können

- Genetische Disposition
- Chronisch entzündliche Prozesse  Zytokinproduktion
- Selbst-Antigen-Präsentation nicht im Thymus während T-Zellreifung
- Kreuzreaktivität, fehlendes Rearrangement (B-Zelle)
- Unzureichende negative Selektion
- Ungleichgewicht unreife und reife DC/APC
- Vitamin-D-Mangel
- *Eisenmangel*

Der immunologische Effekt von Vitamin-D

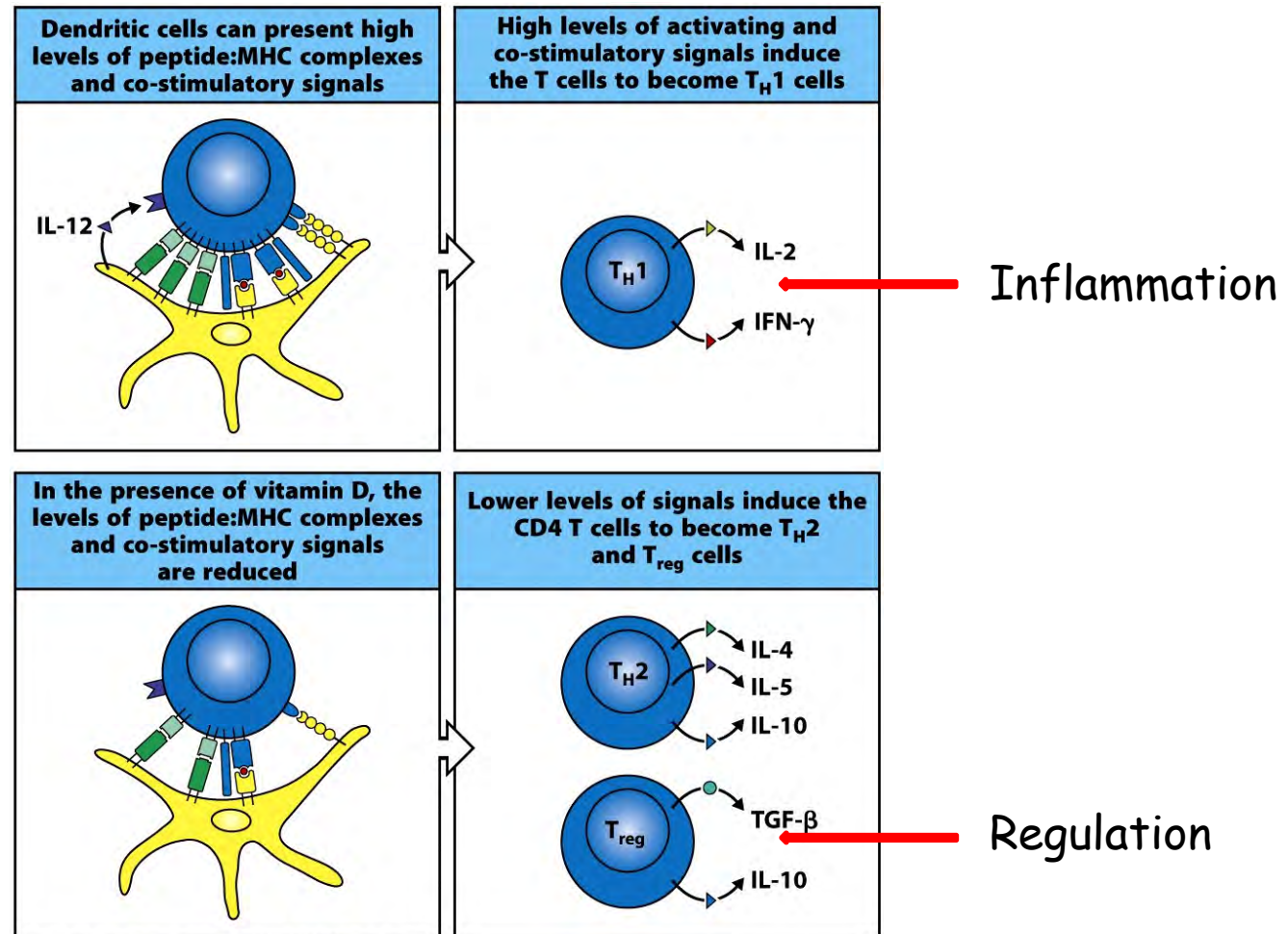
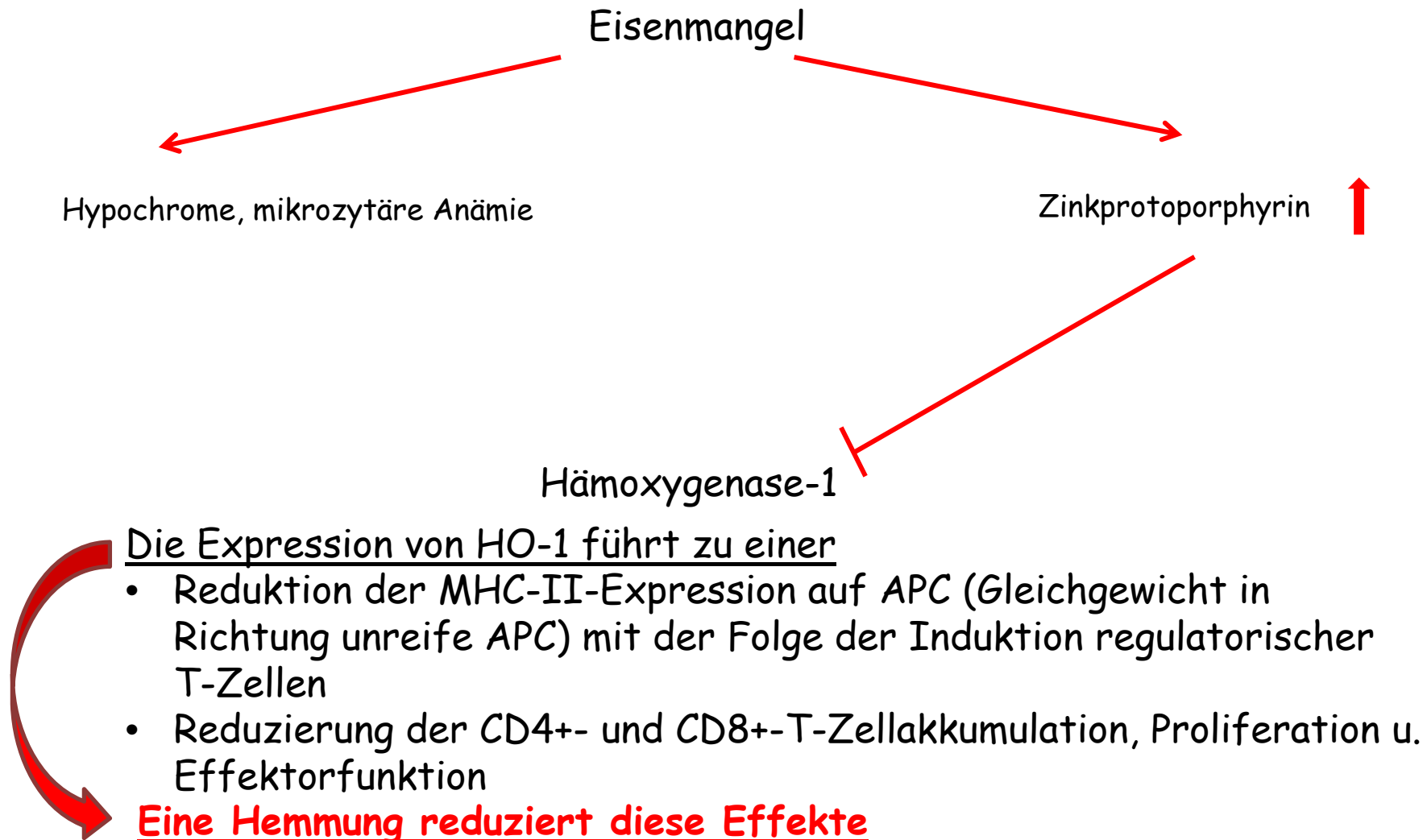


Figure 15-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Vitamin-D-Mangelzustände korrelieren mit dem Auftreten von Autoimmunerkrankungen

Auswirkungen eines Eisenmangels durch konsekutive Hemmung von Hämoxygenase-1 (HO-1) auf die Entwicklung von Autoimmunphänomenen



Mögliche Folgen für das Immunsystem bei Autoimmunerkrankungen

- Ressourcenverschleiß mit der Folge einer erhöhten Infektanfälligkeit
- Dauerhafte Stimulation des Immunsystem mit der Folge eines Chronic Fatigué Syndroms (CFS)
- Das Autoantigen als persistierendes „Pathogen“ kann die Reifung von APC/DC inhibieren und in der Konsequenz dazu führen, dass „wahre“ Pathogene, wie Viren oder Tumorantigene, nicht mehr suffizient prozessiert werden können, und dort eine unerwünschte Toleranz entstehen kann.

Folgen: Virusreaktivierungen (Bsp. EBV, CMV), Tumorrisiko nimmt zu

A thick, hand-drawn orange border with a textured, brushstroke appearance frames the central text.

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit