

# Zentrale und periphere Toleranzmechanismen



Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Michael Stassen

- Mechanismen der B-Zell Toleranz
- T-Zellentwicklung, zentrale Toleranz und der *Autoimmune Regulator*
- Periphere Toleranz: Ignoranz, Anergie, Apoptose
- Regulatorische T-Zellen

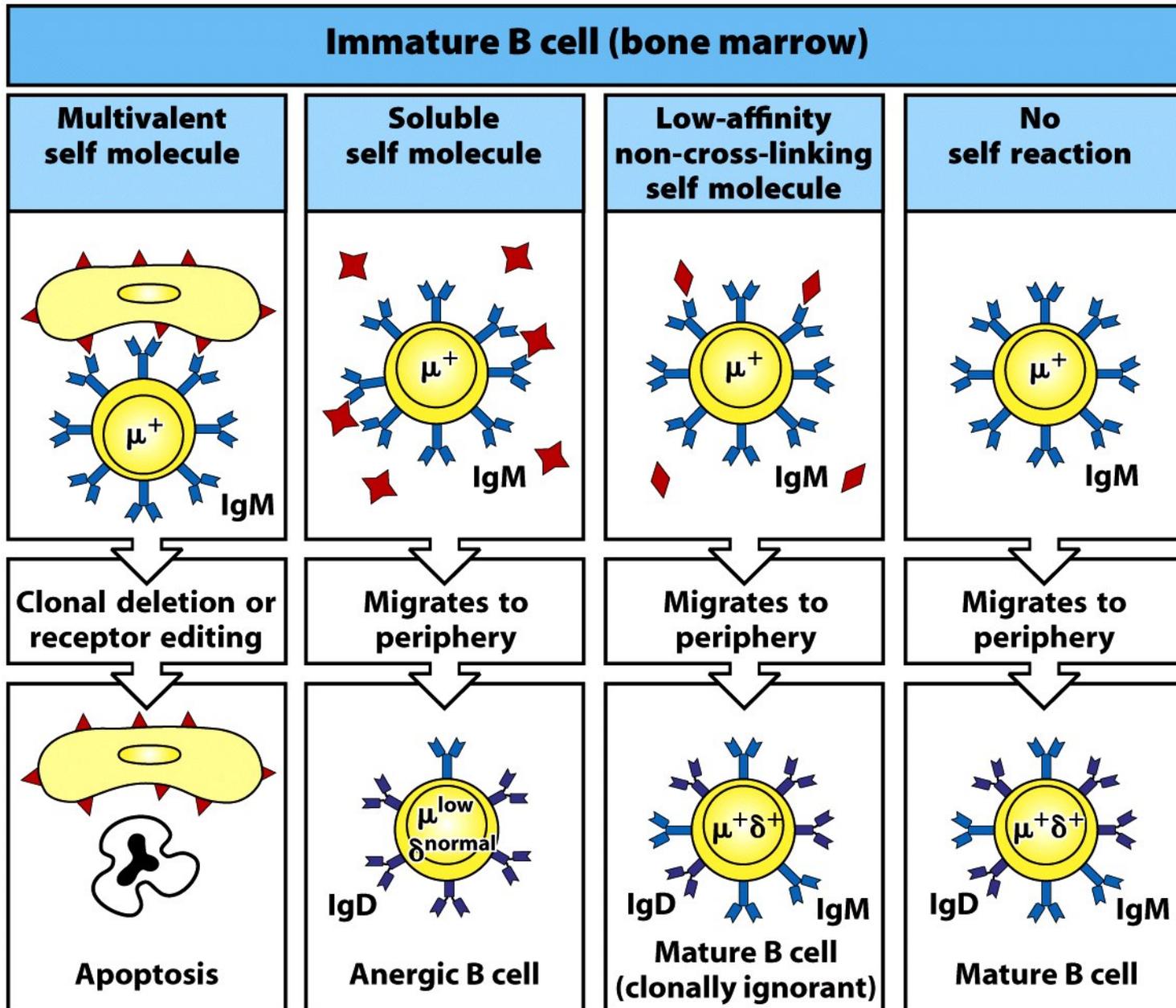
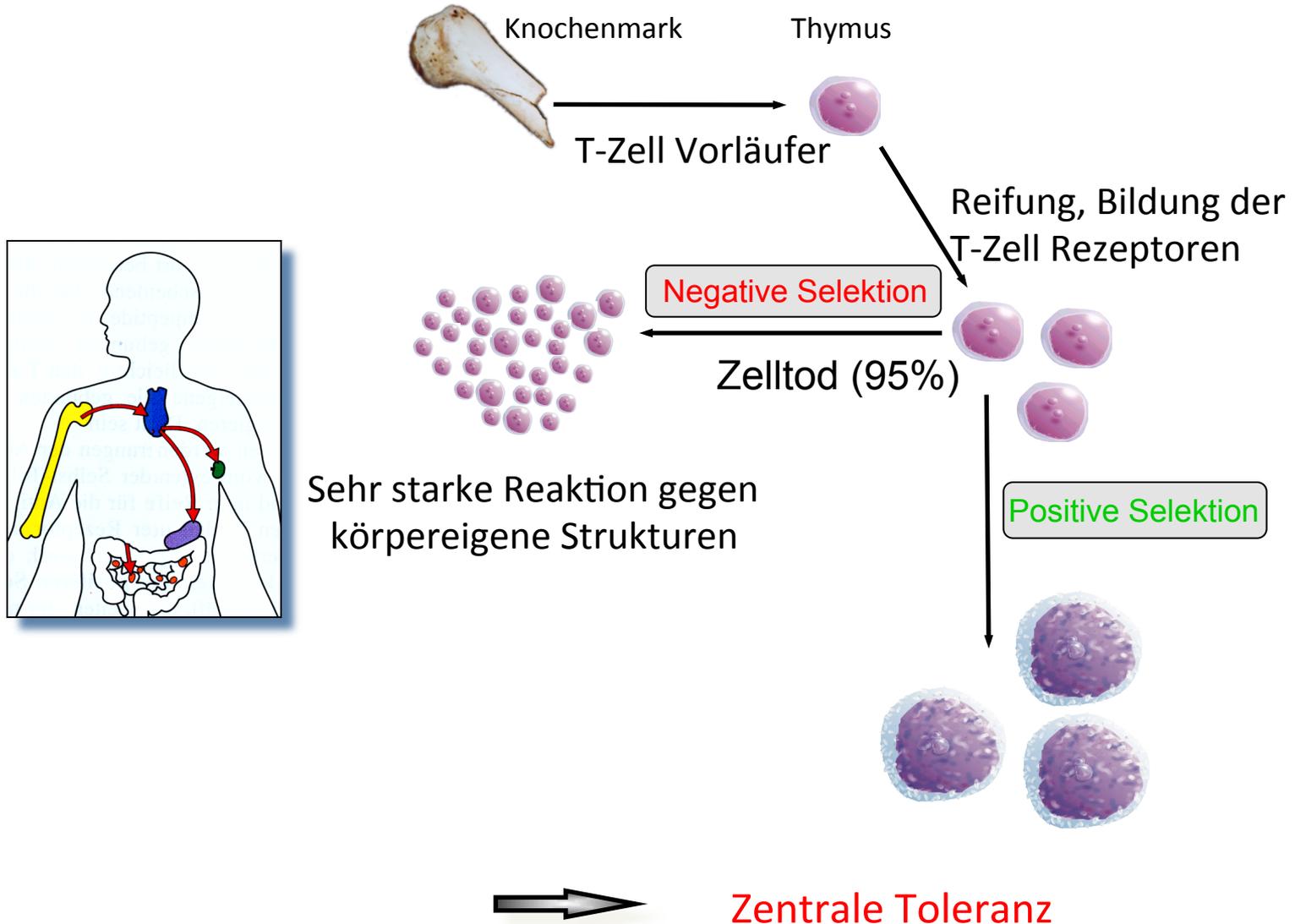


Figure 7-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# Vernichtung stark eigenreaktiver T-Zellen am Ort ihrer Reifung



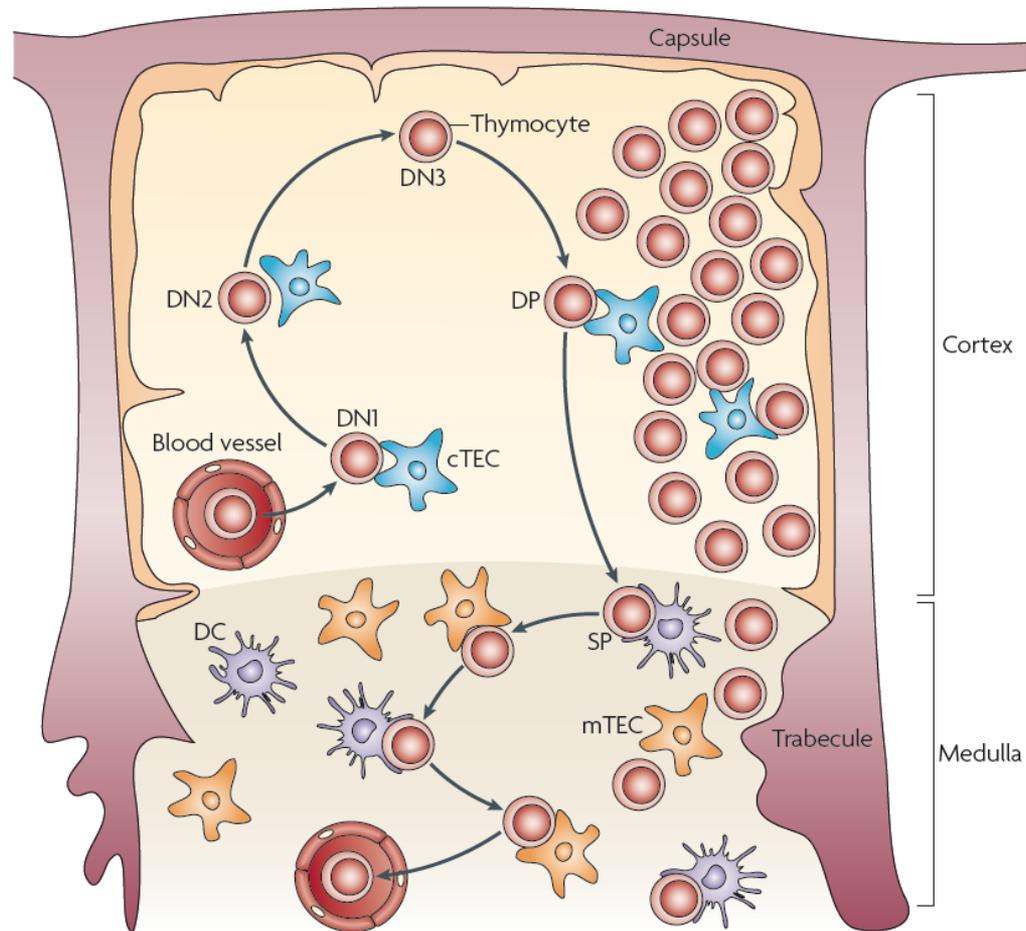
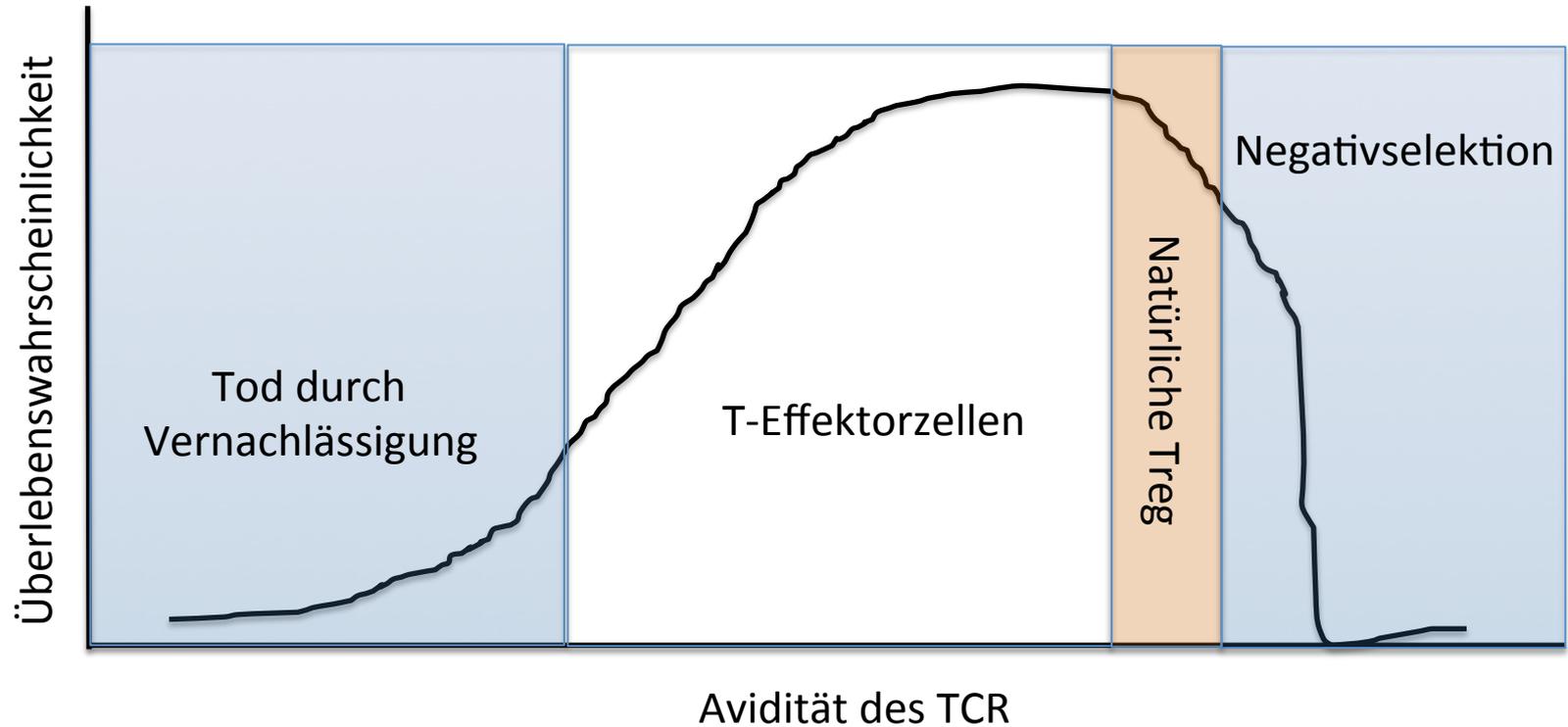
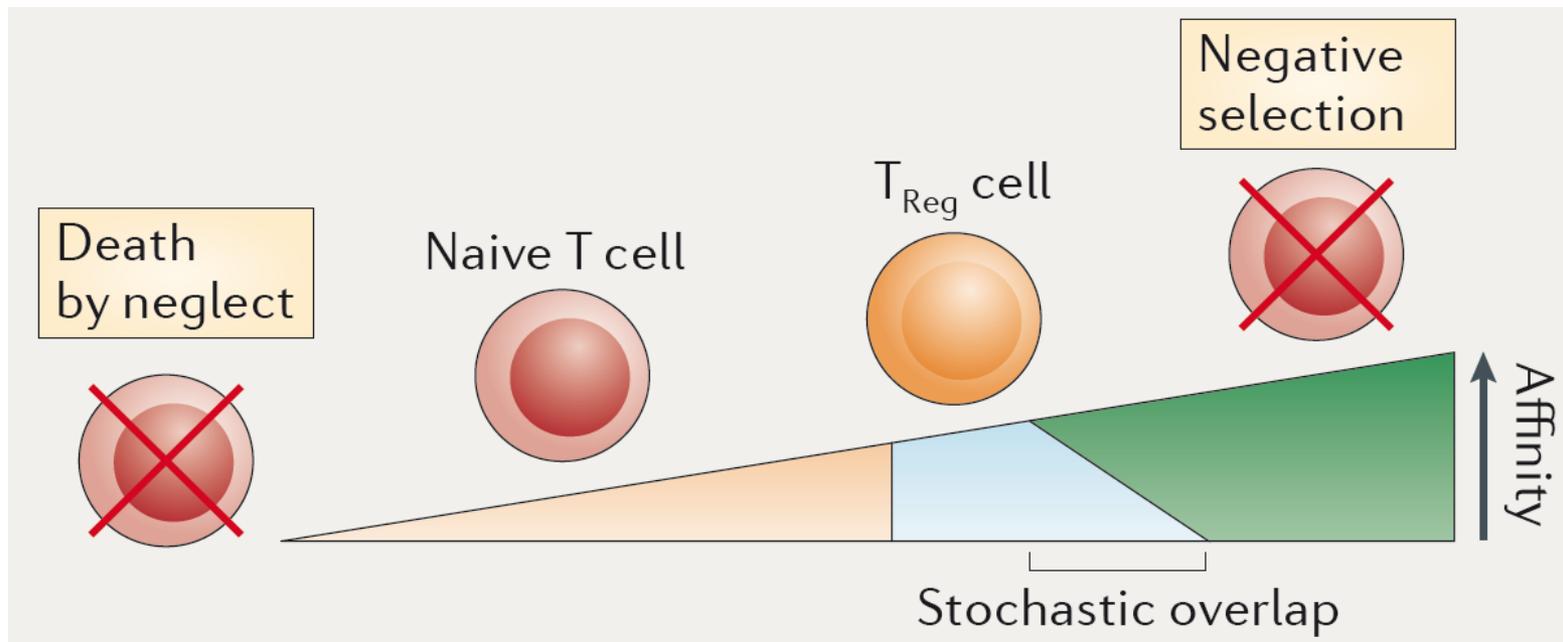


Figure 2 | **Stromal cell interactions along the migratory route of developing T cells.** T cell progenitors enter the thymus through blood vessels near the cortico-medullary junction. Development of sequential stages of double-negative (DN) thymocytes is accompanied by an outward movement of cells towards the sub-capsular zone. After T cell receptor  $\beta$ -selection, double-positive (DP) cells randomly move through the cortex and presumably scan cortical thymic epithelial cells (cTECs) for positively selecting ligands<sup>119-121</sup>. After positive selection and CD4 or CD8 lineage commitment, single-positive (SP) thymocytes rapidly relocate to the medulla, where they scan medullary antigen-presenting cells (mostly dendritic cells (DCs) and medullary TECs (mTECs)), presumably for their entire 4–5 day residency<sup>48,70</sup>.

Aviditätsmodell: Schicksal der Thymocyten abhängig von der Bindungsstärke  
T-Zell Rezeptor zu MHC/Peptid-Komplex



# Aviditätsmodell: nTreg entstehen in einem schmalen Fenster zwischen Positiv- und Negativselektion



## Zusammenfassung:

### Zentrale Toleranz

Die Generierung neuer TZR beinhaltet ungerichtete Gen-Rearrangements und birgt die Gefahr von potentiell stark autoreaktiven T-Zellen! Auf der anderen Seite ist dies die Voraussetzung für ein möglichst großes TZR Repertoire

- ▶ Positive und Negative Selektion.
- ▶ T Zell Selektion findet in verschiedenen Kompartimenten im Thymus statt.
  - Positive Selektion im Cortex
  - Negative Selektion in der Medulla

Eine große Anzahl verschiedenster Gewebsspezifischer Proteine wird im Thymus durch medulläre Thymusepithelzellen (APCs im Thymus) exprimiert.

# **Projection of an Immunological Self Shadow Within the Thymus by the Aire Protein**

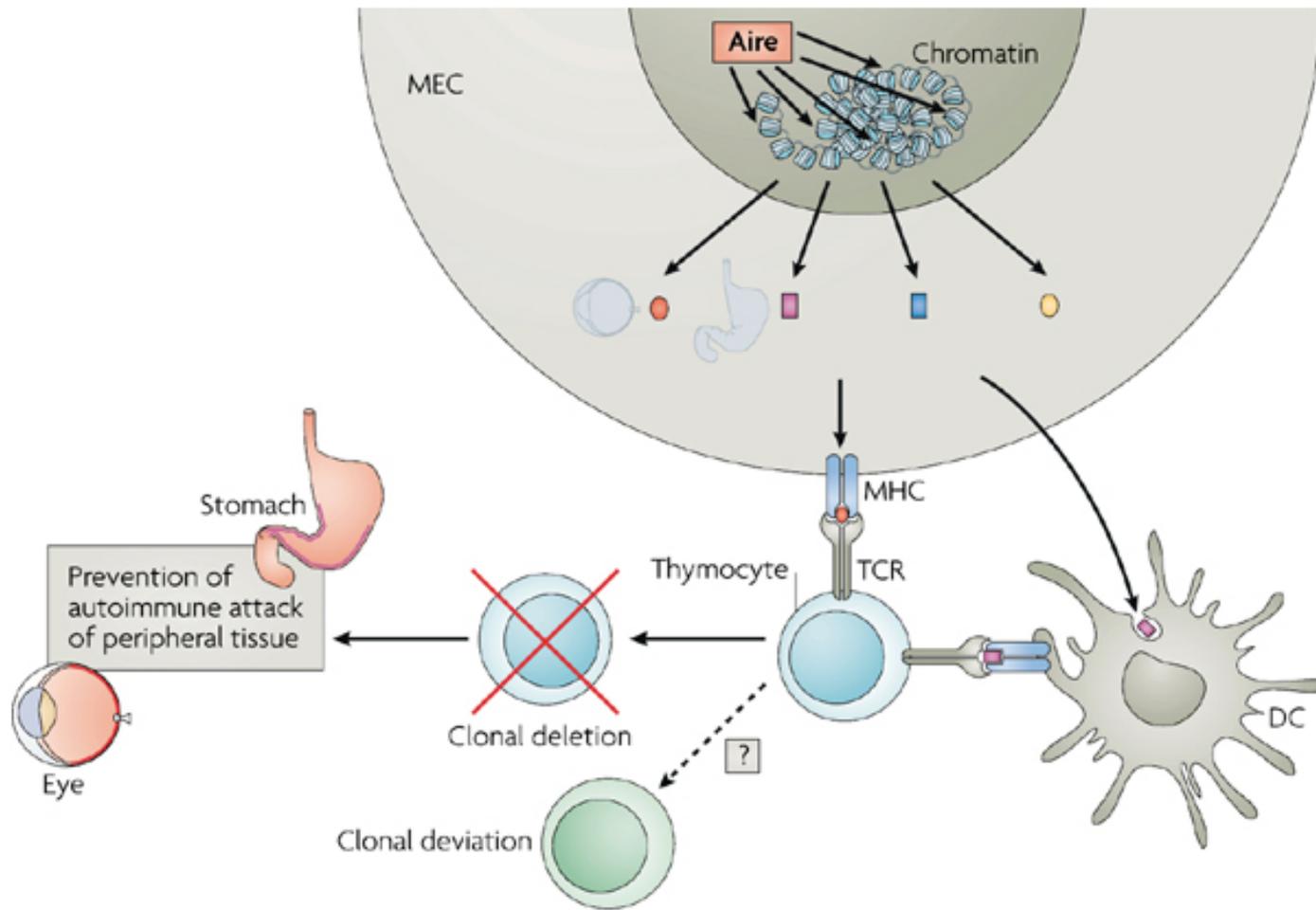
**Mark S. Anderson,<sup>1</sup> Emily S. Venanzi,<sup>1</sup> Ludger Klein,<sup>2</sup>  
Zhibin Chen,<sup>1</sup> Stuart P. Berzins,<sup>1</sup> Shannon J. Turley,<sup>1</sup>  
Harald von Boehmer,<sup>2</sup> Roderick Bronson,<sup>3</sup> Andrée Dierich,<sup>4</sup>  
Christophe Benoist,<sup>1\*</sup> Diane Mathis<sup>1\*</sup>**

# Der Transkriptionsfaktor AIRE

AIRE: Autoimmune regulator.

- Transkriptionsfaktor
- Wird stark von medullären Thymusepithelzellen exprimiert
- Autosomal rezessive Mutation führt zum  
**autoimmun-bedingten pluriglandulären Syndrome, Typ1 (APS-1)**  
**APECED** - autoimmune polyendocrinopathie – candidiasis -ectodermal dystrophie

Als **autoimmun-bedingtes pluriglanduläres Syndrom** werden seltene, aber statistisch überzufällig beobachtete Assoziationen mehrerer autoimmun bedingter Erkrankungen des Endokriniums, aber auch nicht endokriner Organsysteme, bezeichnet.

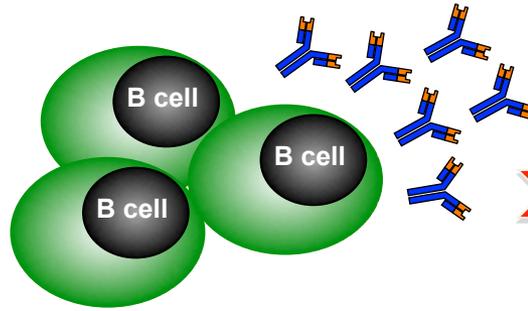


Nature Reviews | Immunology

***Nature Reviews Immunology 2007 7:645-650***



Serum



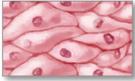
Histologie



Four types of tissue



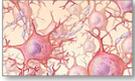
Connective tissue



Epithelial tissue

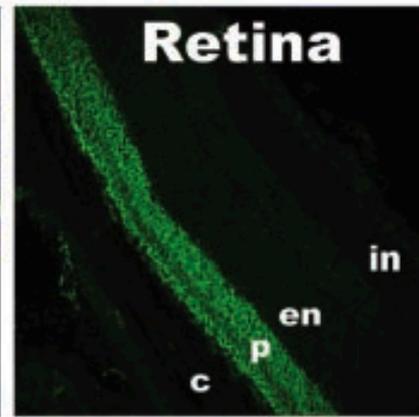
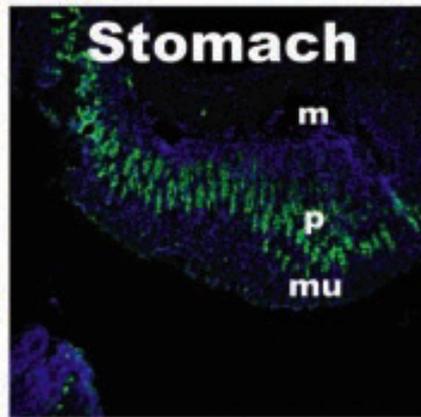
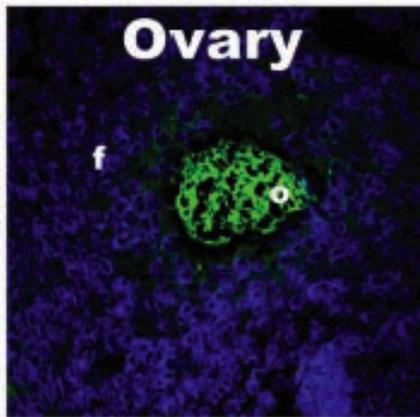


Muscle tissue

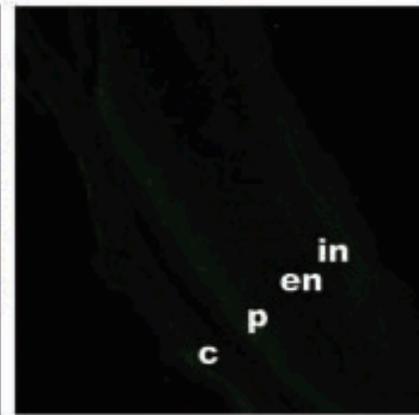
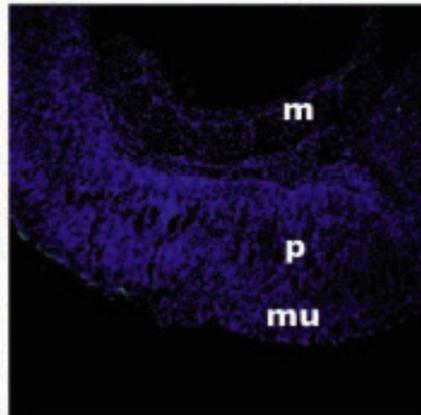
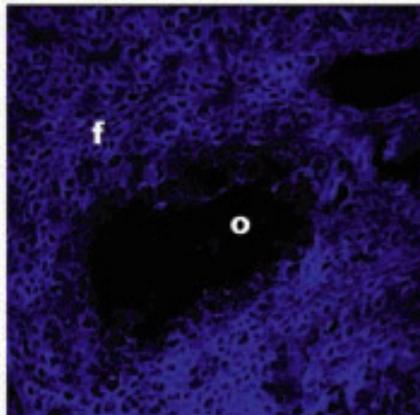


Nervous tissue

ADAM



*Aire*<sup>-/-</sup>



*Aire*<sup>+/+</sup>

## Periphere Toleranz

Viele potentiell autoreaktive T-Zellen entkommen der zentralen Toleranz....ist dies möglich?

Ja, das Antigen wird im Thymus nicht exprimiert.

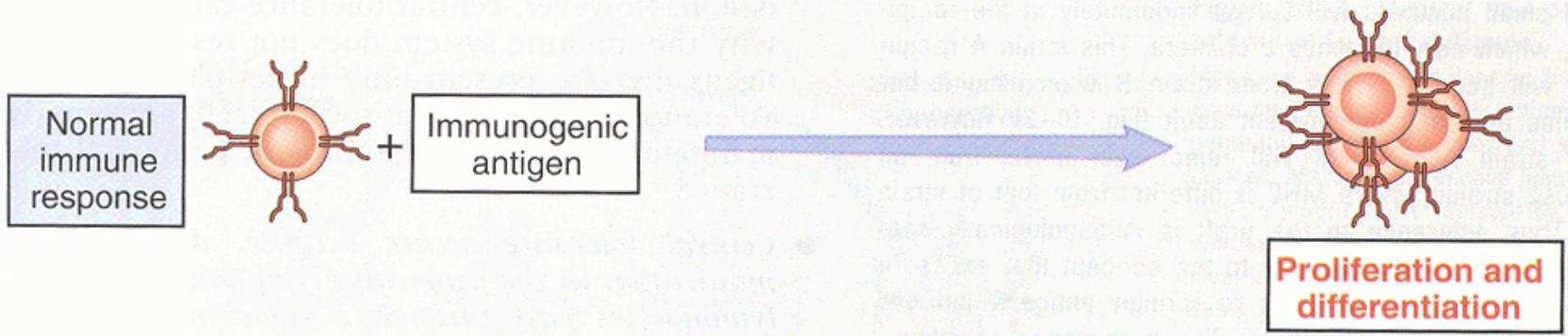
Ja, das Autoantigen bindet schlecht an MHC Moleküle.

Ja, die Affinität des TZR ist zu schwach für die negative Selektion.

**Alle T-Zellen werden während der negativen Selektion an körpereigenen Peptiden selektiert!!!!**

## Mechanismen der Peripheren Toleranz

- 1) Autoreaktive T-Zellen “ignorieren” das Antigen (Ignorance).
- 2) Autoreaktive T-Zellen werden anergisch nach Kontakt mit ihrem Antigen.
- 3) Autoreaktive T-Zellen werden in der Peripherie deletiert.
- 4) Die Immunantwort der autoreaktive T-Zellen wird durch regulatorische T-Zellen supprimiert



Autoreaktive T-Zellen "ignorieren" das Antigen

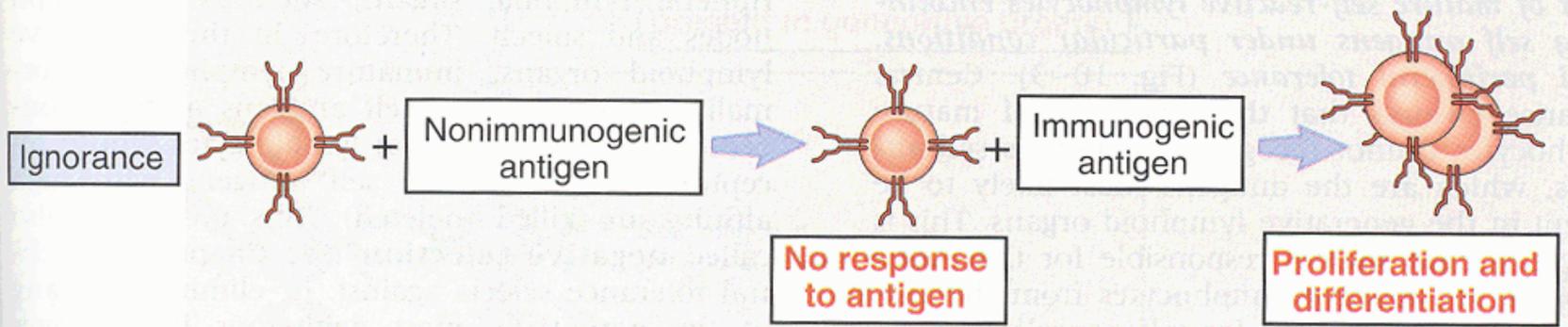
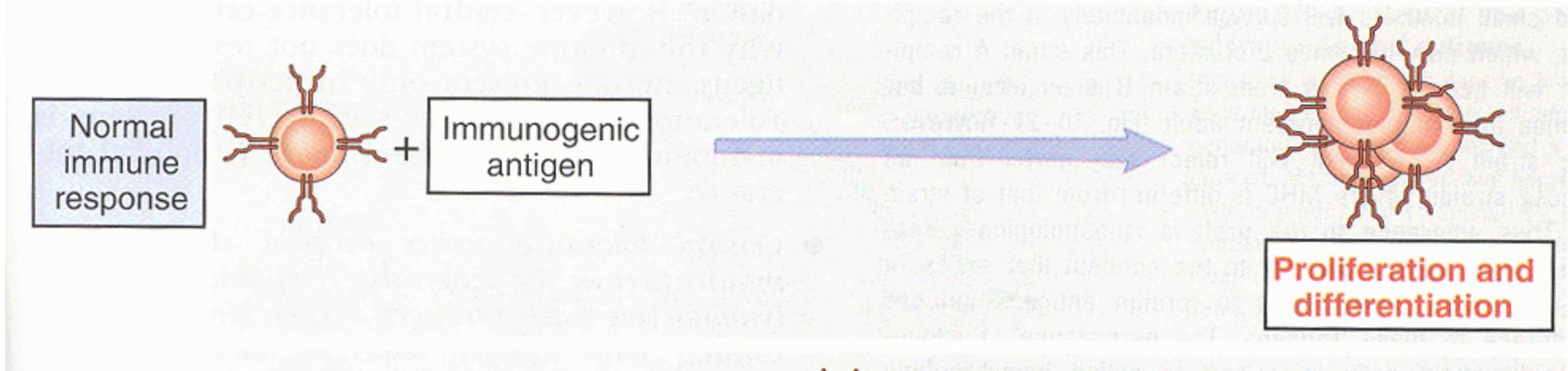


Figure 10-1

Wie funktioniert "Ignoranz"?



Das Antigen wird in privilegierten Geweben (Auge, Hoden, etc.) exprimiert.

Das Antigen ist durch physikalische Barrieren unzugänglich (Epithelien)

Das Antigen wird nicht im Zusammenhang mit MHC exprimiert

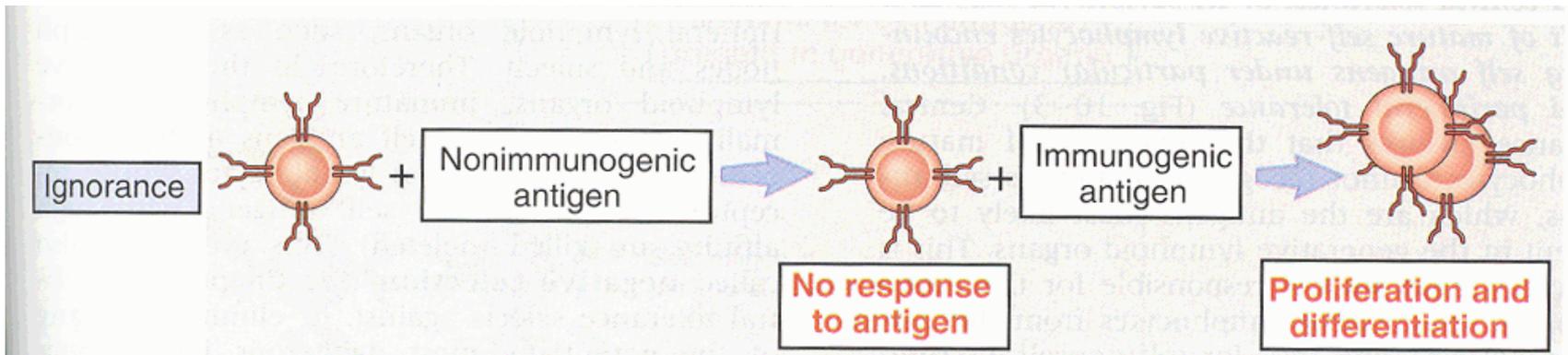
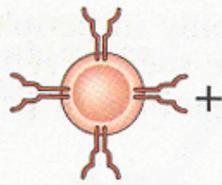


Figure 10-1

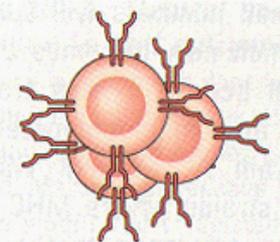
## Mechanismen der Peripheren Toleranz

- 1) Autoreaktive T-Zellen “ignorieren” das Antigen (Ignorance).
- 2) Autoreaktive T-Zellen werden anergisch nach Kontakt mit ihrem Antigen.
- 3) Autoreaktive T-Zellen werden in der Peripherie deletiert.
- 4) Die Immunantwort der autoreaktive T-Zellen wird durch regulatorische T-Zellen supprimiert

Normal immune response

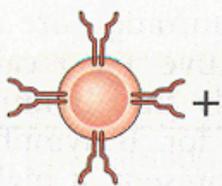


Immunogenic antigen

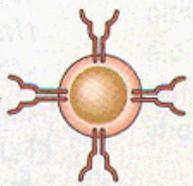


Proliferation and differentiation

Tolerance



Tolerogenic antigen



Immunogenic antigen



No response

The cells are still present

Anergie.

Was ist Anergie?

Figure 10-1

# Das TCR Signal reicht nicht aus zur Aktivierung naiver T-Zellen

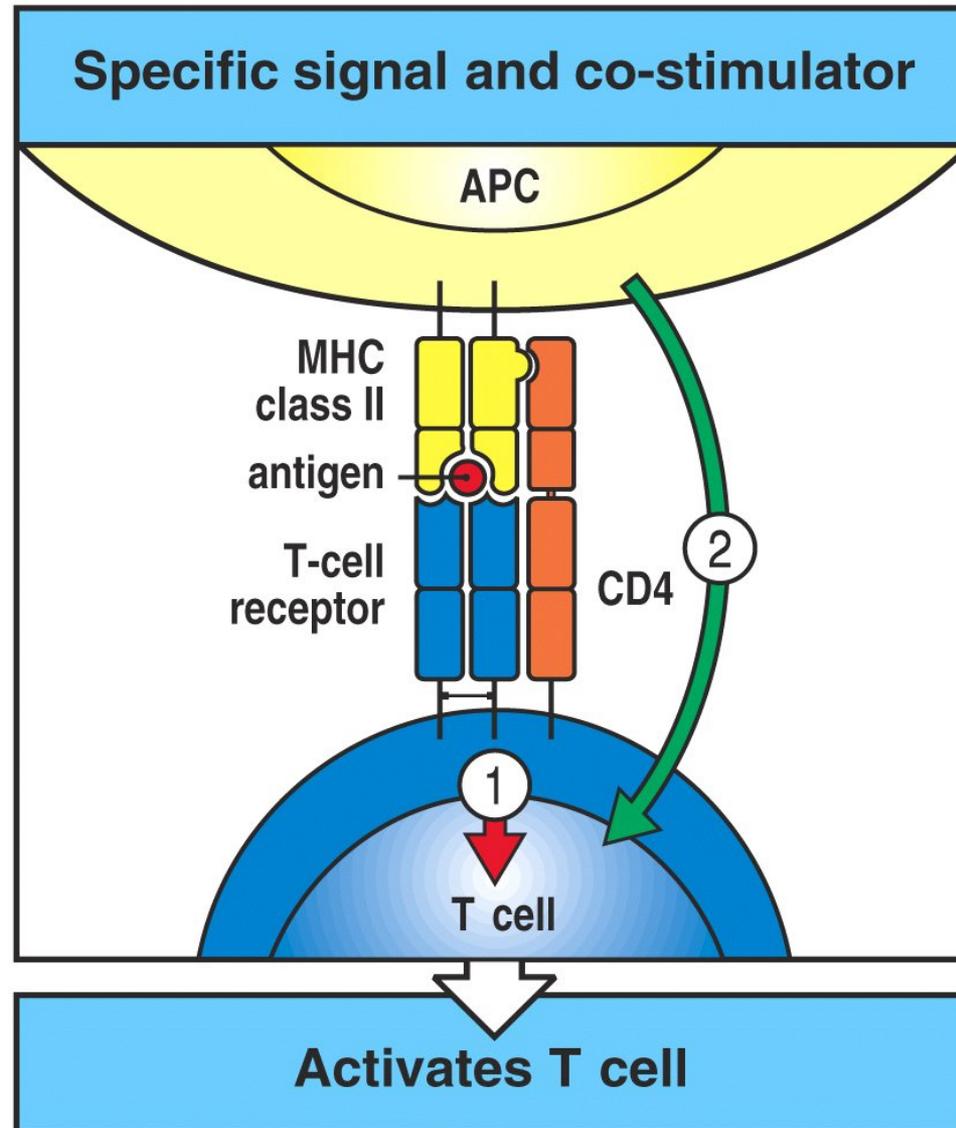
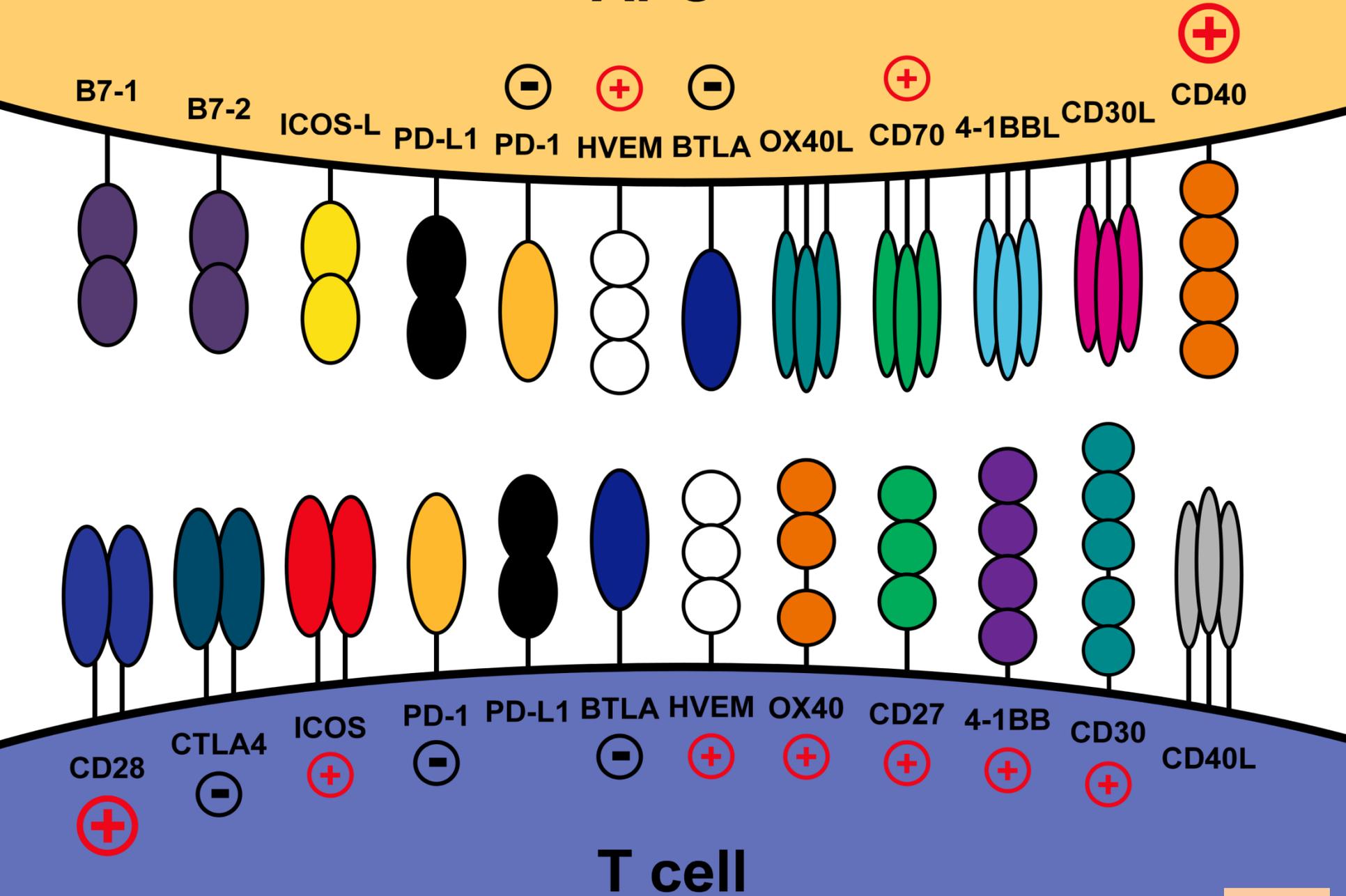


Figure 8-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# APC



# T cell



**CD28 liefert das 2. Signal durch Bindung von CD80 und CD86 auf professionellen APC**

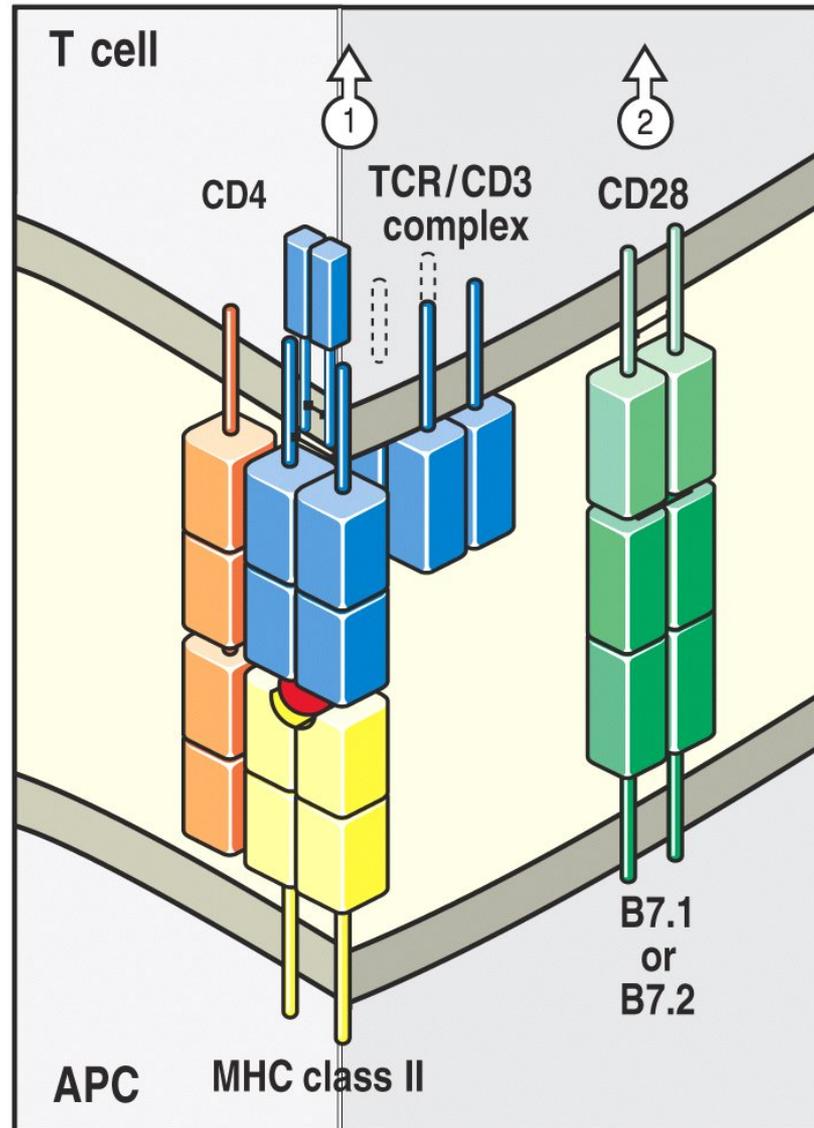


Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Signal 2 alleine: Kein Effekt auf T-Zelle  
TCR Signal alleine: **ANERGIE** (funktionelle Inaktivierung)

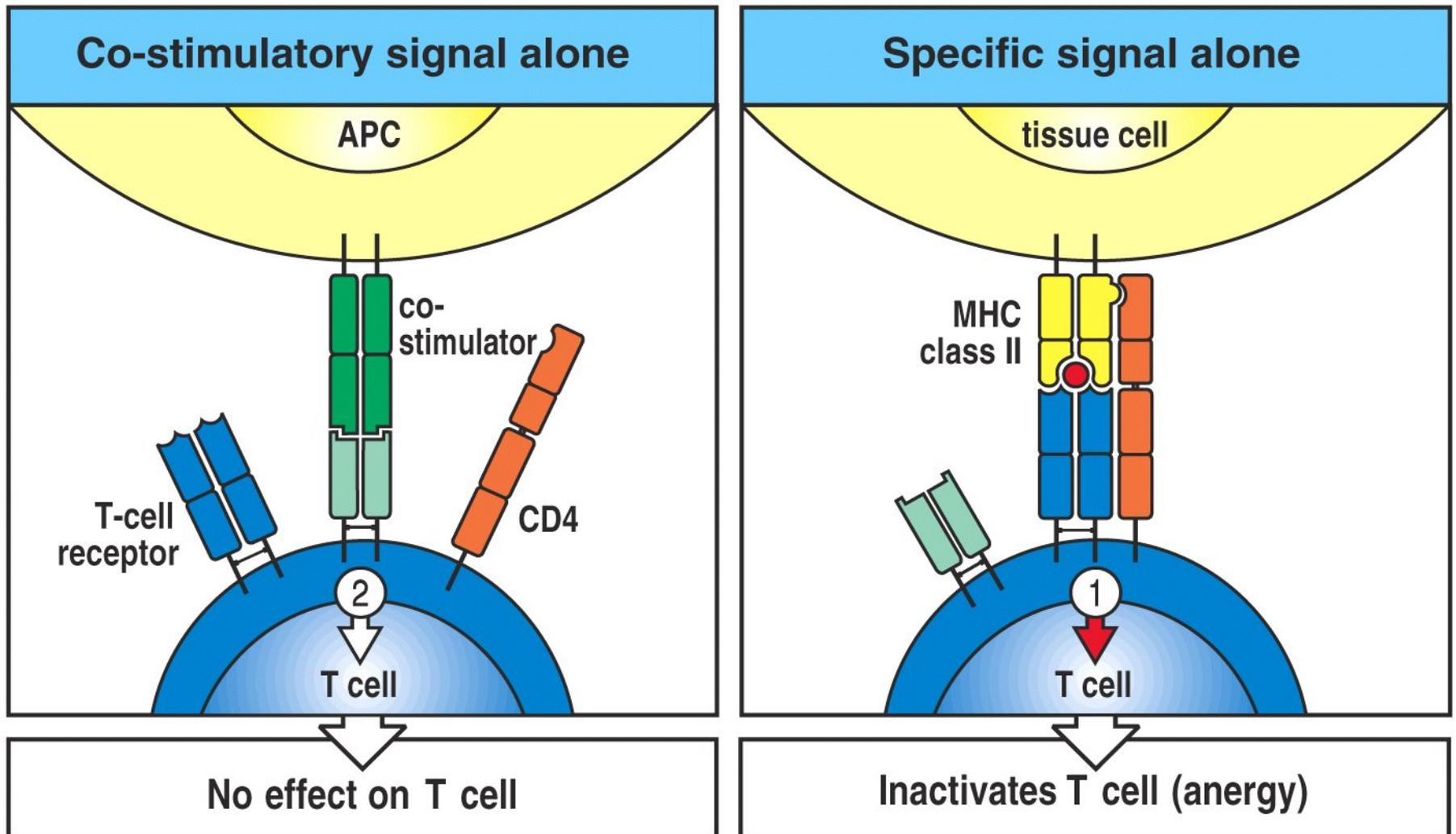


Figure 8-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## CTLA-4 (CD152) generiert hemmendes Signal in der T-Zelle („Cytotoxic T lymphocyte antigen 4“)

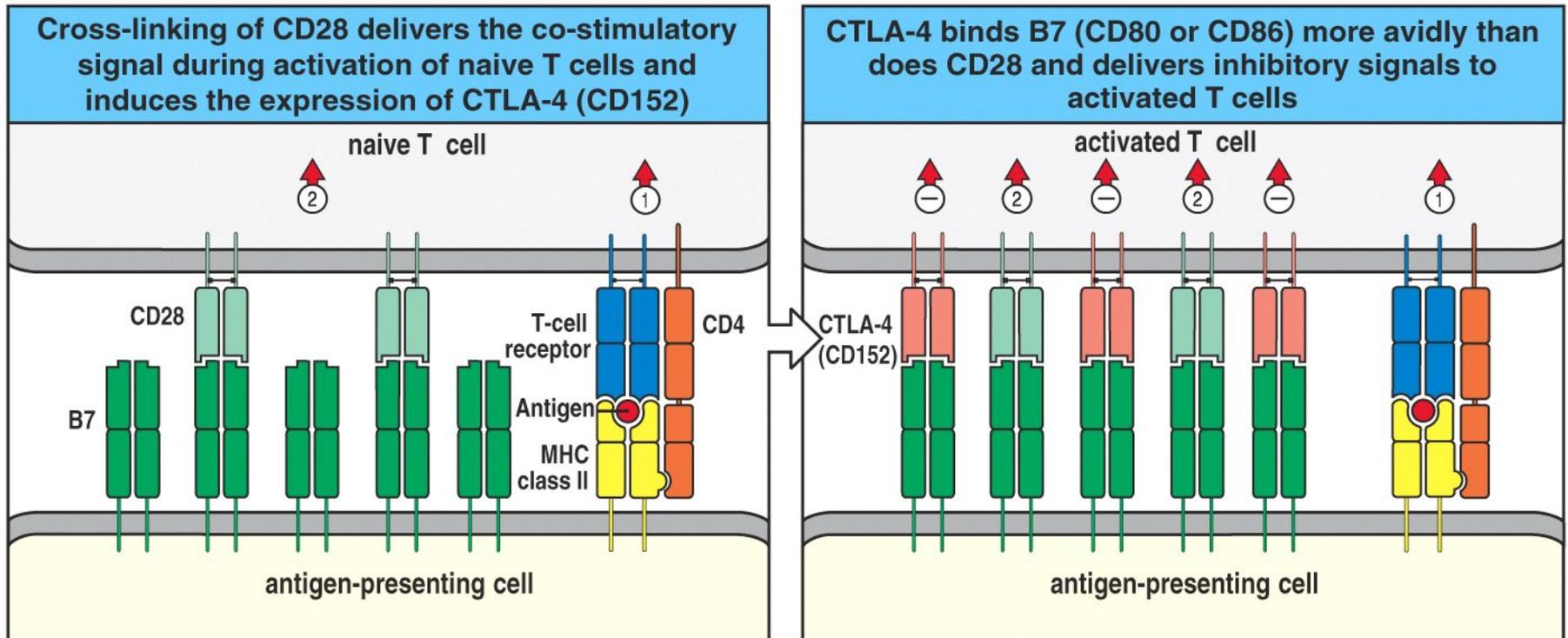


Figure 8-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Mechanismen der Peripheren Toleranz

- 1) Autoreaktive T-Zellen “ignorieren” das Antigen (Ignorance).
- 2) Autoreaktive T-Zellen werden anergisch nach Kontakt mit ihrem Antigen.
- 3) Autoreaktive T-Zellen werden in der Peripherie deletiert.
- 4) Die Immunantwort der autoreaktive T-Zellen wird durch regulatorische T-Zellen supprimiert

Autoreaktive T-Zellen werden in der Peripherie deletiert.

**Activation-induced cell death.**

**Fas – FasL- induzierter Zelltod.**

Two distinct mechanisms of lymphocyte apoptosis

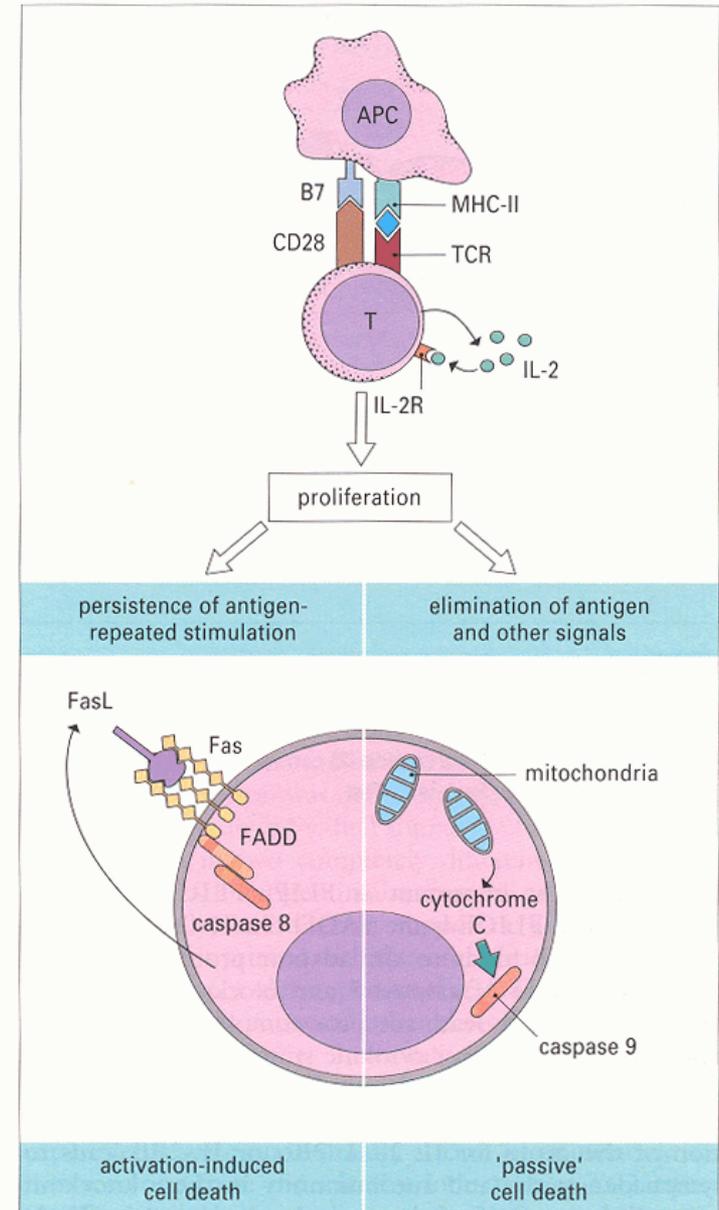


Fig. 12.13

J Clin Invest. 1996 Sep 1; 98(5): 1107–1113.

PMCID: PMC507531

doi: [10.1172/JCI118892](https://doi.org/10.1172/JCI118892)

## **Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease.**

[J Wu](#), [J Wilson](#), [J He](#), [L Xiang](#), [P H Schur](#), and [J D Mountz](#)

Department of Medicine, The University of Alabama at Birmingham 35294, USA.

## Mechanismen der Peripheren Toleranz

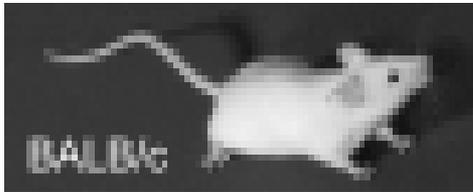
- 1) Autoreaktive T-Zellen “ignorieren” das Antigen (Ignorance).
- 2) Autoreaktive T-Zellen werden anergisch nach Kontakt mit ihrem Antigen.
- 3) Autoreaktive T-Zellen werden in der Peripherie deletiert.
- 4) Die Immunantwort der autoreaktive T-Zellen wird durch regulatorische T-Zellen supprimiert

# Regulatorische T-Zellen

	CD8 cytotoxic T cells	CD4 T <sub>H</sub> 1 cells	CD4 T <sub>H</sub> 2 cells	CD4 regulatory T cells (various types)
Types of effector T cell				
Main functions in adaptive immune response	Kill virus-infected cells	Activate infected macrophages Provide help to B cells for antibody production	Provide help to B cells for antibody production, especially switching to IgE	Suppress T-cell responses
Pathogens targeted	Viruses (e.g. influenza, rabies, vaccinia) Some intracellular bacteria	Microbes that persist in macrophage vesicles (e.g. mycobacteria, <i>Listeria</i> , <i>Leishmania donovani</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> ) Extracellular bacteria	Helminth parasites	

Figure 8-1 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Wildtype

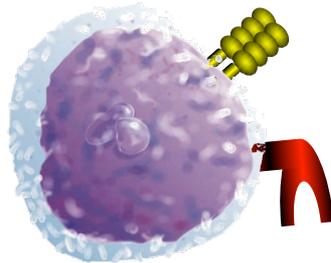


Transfer of CD4<sup>+</sup> T cells  
upon depletion of CD25<sup>+</sup> T cells

T-Cell-deficient  
"healthy"



Co-transfer of CD25<sup>pos</sup>CD4<sup>+</sup> T cells  
prevents the development of  
autoimmune diseases



Development of  
autoimmune diseases  
Thyroiditis  
Gastritis  
Splenitis

CD25<sup>pos</sup>CD4<sup>+</sup> T cells



peripheral regulatory T cells (Tregs)

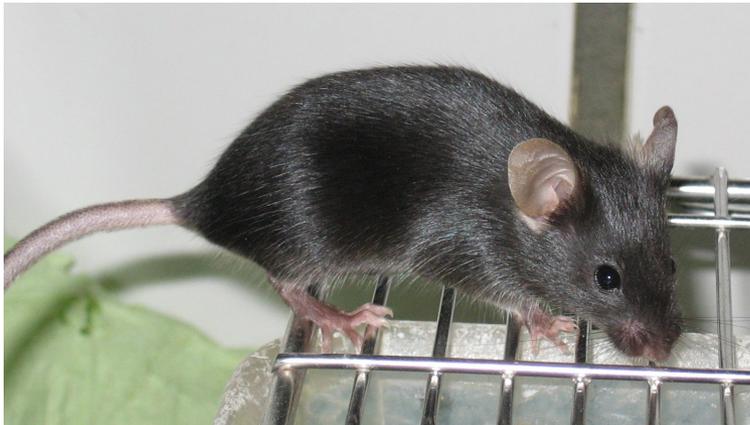
# Origin of Tregs

## Function of the Thymus ?

- Mice thymectomized on day 3 of life suffer from an array of different autoimmune diseases (Science 1969)
- Transfer of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells in thymectomized mice inhibits the development of autoimmune diseases
- Transfer of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-depleted thymocytes (adult) in T cell-deficient mice results in the development of an array of different autoimmune diseases
- MHC II-positive thymic epithelial cells mediate the selection of CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> nTregs

## FoxP3 (“scurfin”): exclusively expressed by Tregs

- Transcription factor (repressor) of the forkhead family
- Loss of function mutation gives rise to the scurfy phenotype:
  - X-linked recessive lymphoproliferative disease
  - Hyperresponsive CD4<sup>+</sup> T cells
  - over-expression of various cytokines (IL-2, IL-4, etc.)
  - Autoimmune pathologies (diabetes, thyroiditis etc.)
  - Severe infections



- Human equivalent: IPEX  
(Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked)
  - Diabetes, Dermatitis, hemolytic Anemia
  - (usually lethal within the first year of life in affected males)