

sanofi



# Adaptive Immunität



# Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems

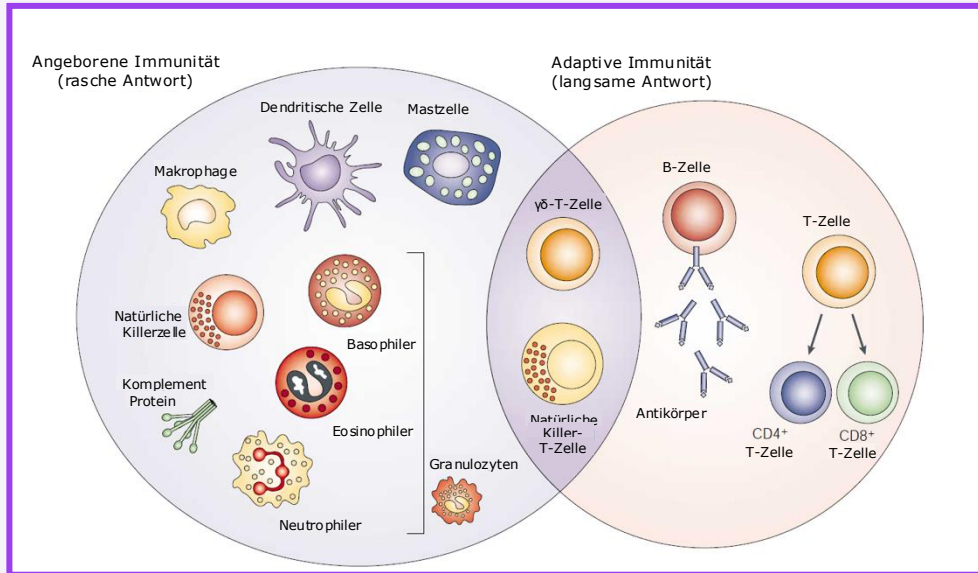


Abbildung modifiziert nach Dranoff G 2004<sup>1</sup>

Unspezifische Immunität	Spezifische Immunität
Antwort ist Antigen-unabhängig	Antwort ist Antigen-abhängig
Führt zu unmittelbarer maximaler Antwort	Führt zu Verzögerung zwischen Exposition und maximaler Antwort
Nicht Antigen-spezifisch	Antigen-spezifisch
Exposition führt nicht zu immunologischem Gedächtnis	Exposition führt zu immunologischem Gedächtnis

Abbildung modifiziert nach Mayer G 2017<sup>2</sup>

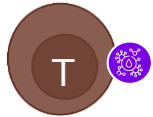
1. Dranoff G. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 11–22. 2. Mayer G. Immunology, Innate (non-specific) immunity. In *Microbiology and Immunology On-line*, Hunt, R.C. editor (2017). Erhältlich unter: <https://www.microbiologybook.org/ghaffar/innate.htm>. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

# Zellen des adaptiven Immunsystems: Zellulär und humoral

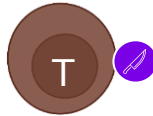


## Zellvermittelte Immunität<sup>1</sup> (Zelluläre Immunität)

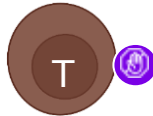
- Erkennen Antigene, die von APZ präsentiert werden
- Vermehren sich und differenzieren in verschiedene Varianten, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen



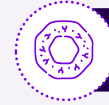
*T-Helfer-Zellen (CD4)<sup>1,2</sup>*  
Aktivieren andere Immunzellen



*Zytotoxische T-Zellen (CD8)<sup>3</sup>*  
Töten (infizierte) Zielzellen ab

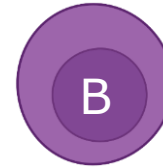


*Regulatorische T-Zellen (FoxP3)<sup>4,2</sup>*  
Kontrollieren und inhibieren  
Immunantworten

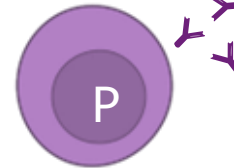


## Antikörper-vermittelte Immunität (Humorale Immunität)

- Erkennen spezifische Antigene
- Vermehren sich und differenzieren zu Plasmazellen, die Antikörper gegen diese Antigene produzieren



*B-Zellen (CD20)<sup>4</sup>*  
Antigen-Erkennung<sup>4</sup> und  
Gedächtnisfunktion<sup>5</sup>



*Plasma-Zellen (CD138)<sup>6</sup>*  
Produzieren Antikörper

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: cluster of differentiation, Differenzierungscluster; FoxP3: forkhead box protein P3, Forkhead-Box-Protein P3 = Transkriptionsfaktor.

1. Dong C. *Ann Rev Immunol* 2021; 39: 51–76. 2. Wik JA & Skålhegg S. *Front Immunol* 2022; 13: 840610. 3. Kumar V. *Int J Mol Sci* 2025; 26: 8788. 4. Wang Y et al. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1254: 1–22. 5. Seifert M & Küppers R. *Leukemia* 2016; 30: 2283–92. 6. Neri P. *Blood* 2024; 144: 466–7.

# Orte der T- und B-Zell-Aktivierung<sup>1</sup>

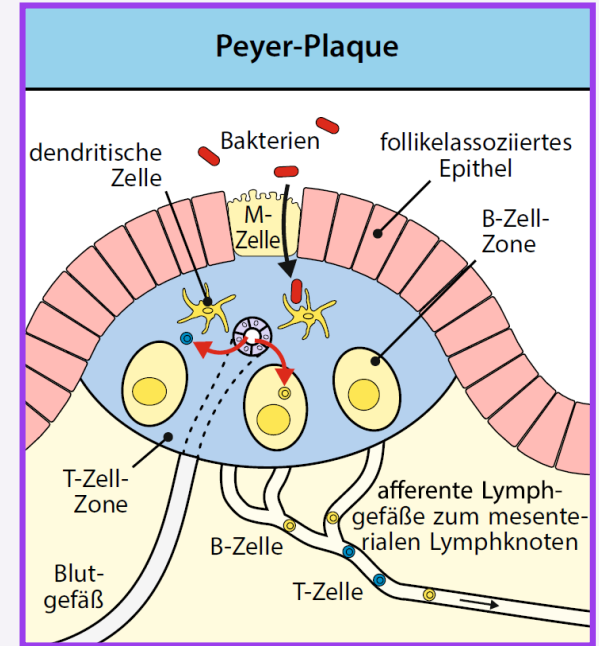
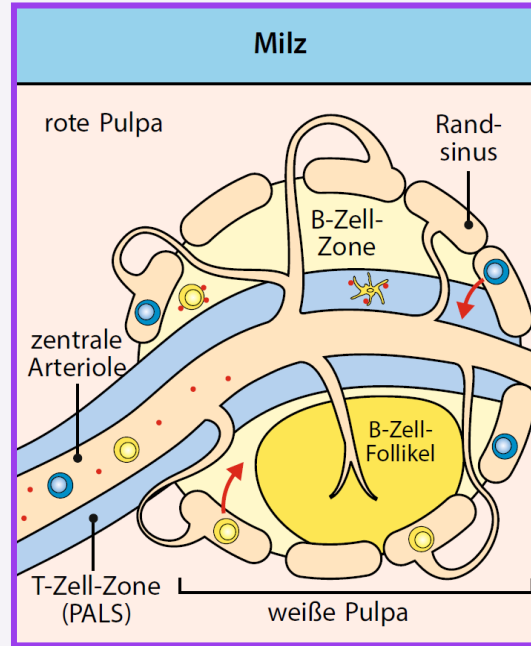
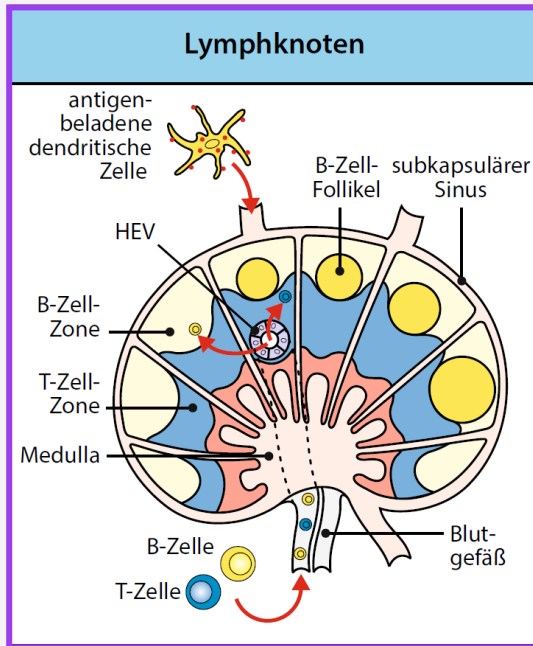


Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018<sup>1</sup>

Beim Autoimmunangriff auf die Betazellen spielen die den Pankreas drainierenden Lymphknoten eine zentrale Rolle bei der Aktivierung der T- und B-Zellen<sup>2</sup>

HEV: Hochendothelvenole; PALS: Periarteriolare lymphatische Secheiden = Ansammlungen von T- und dendritischen Zellen, gruppiert um die zentrale Arteriole in der weißen Pulpa der Milz;

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. 2. Ilonen J et al. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 635–50.

# T-Zell-Aktivierung und Differenzierung<sup>1</sup>

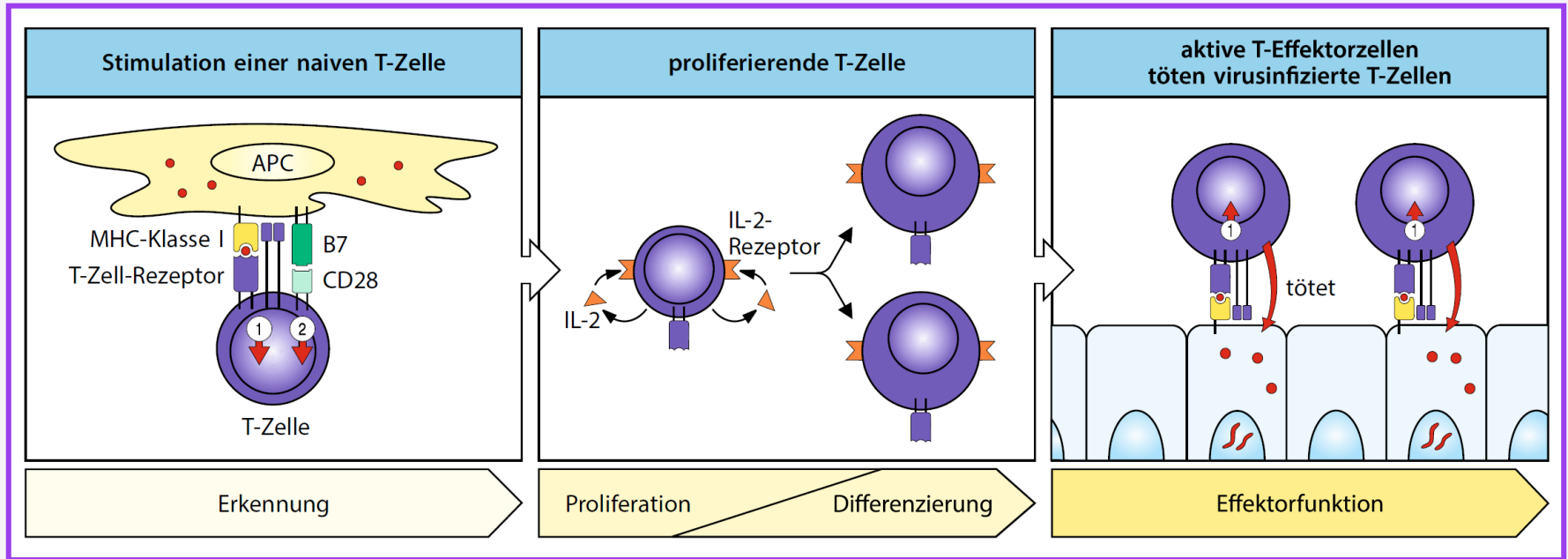


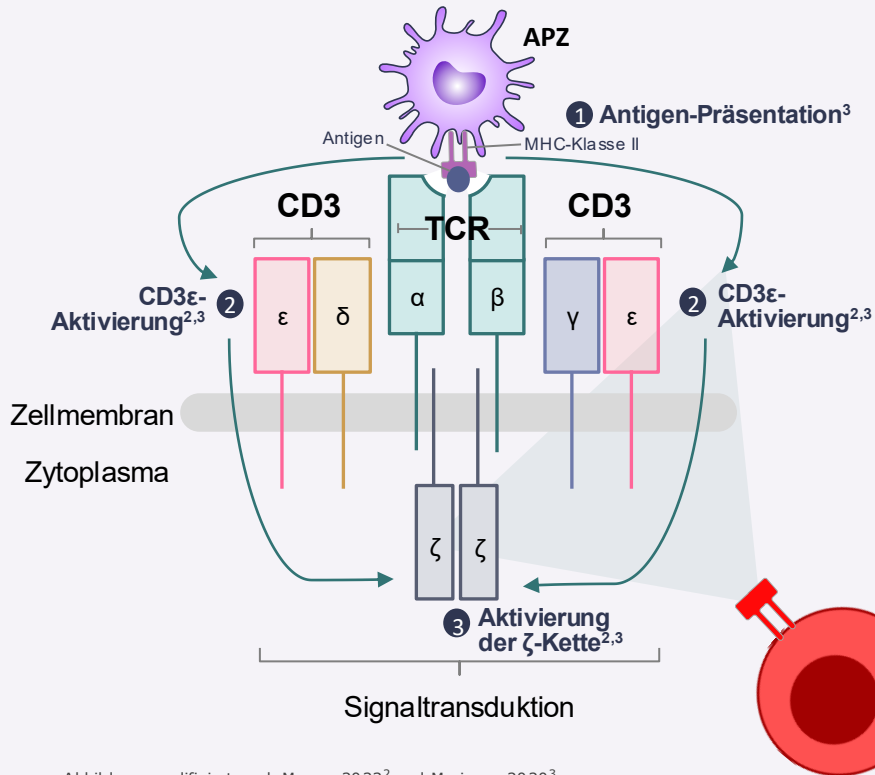
Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018<sup>1</sup>

T-Zell-Aktivierung erfolgt, wenn Signal 1 und 2 parallel ausgelöst wurden. IL-2-Ausschüttung bewirkt, dass aktivierte T-Zellen sich vermehren und differenzieren. Zytotoxische Effektor-T-Zellen sind in der Lage, ohne Costimulation bei Erkennen des Antigens Zielzellen abzutöten. Auch aktivierte T-Helfer-Zellen können andere Immunzellen ohne Costimulation aktivieren<sup>1</sup>

APC: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; IL-2: Interleukin 2; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex.

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

# Der CD3-T-Zell-Rezeptor-Komplex spielt eine zentrale Rolle bei der Immunspezifität<sup>1-3</sup>



Der TCR signalisiert nicht selbst, sondern über die assoziierten CD3-Moleküle<sup>1,2</sup>

- 1 Der TCR-Komplex spielt eine zentrale Rolle bei der Erkennung spezifischer Fremdantigene und, bei Autoimmunerkrankungen, von Selbstantigenen<sup>2,3</sup>
- 2 Die Bindung von Fremd- oder Selbstantigenen führt zur Aktivierung von CD3ε<sup>2</sup>
- 3 Die Signaltransduktion von CD3ε- zu den CD3ζ-Ketten innerhalb der T-Zelle aktiviert die T-Zelle und löst, wenn das costimulatorische zweite Signal parallel ausgelöst wurde, die T-Zell-vermittelte adaptive Immunität aus<sup>1,2</sup>

Abbildung modifiziert nach Menon 2023<sup>2</sup> und Mariuzza 2020<sup>3</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor.  
1. Birnbaum ME et al. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: 17576–81. 2. Menon AP et al. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1189. 3. Mariuzza RA et al. *J Biol Chem* 2020; 295: 914–25.

# Aktivierung der Tc-Zellen (CD8) durch Th-Zellen (CD4)<sup>1</sup>

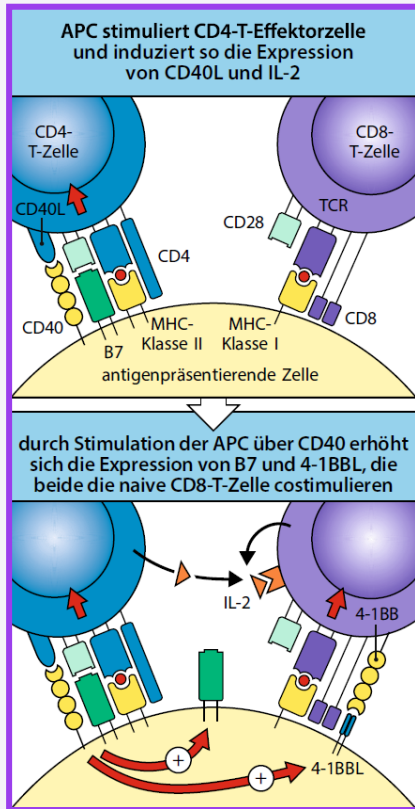


Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018<sup>1</sup>

Die APC stimuliert eine naive Th-Zelle (CD4), die IL-2 produziert und über CD40L das CD40 der APC stimuliert, was diese dazu bringt, mehr B7 und 4-1BBL zu produzieren, mit denen sie auch naive Tc-Zellen (CD8) aktivieren kann<sup>1</sup>

APC: Antigen-präsentierende Zelle; 4-1BB: Co-stimulatorischer Rezeptor auf T-Zellen; 4-1BBL: 4-1BB-Ligand; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; IL-2: Interleukin 2; MHC: Major histocompatibility complex; Haupt histokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor; Tc-Zellen: zytotoxische T-Zellen; Th-Zellen: T-Helfer-Zellen.

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443-515. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

# B-Zell-Aktivierung und Differenzierung<sup>1</sup>

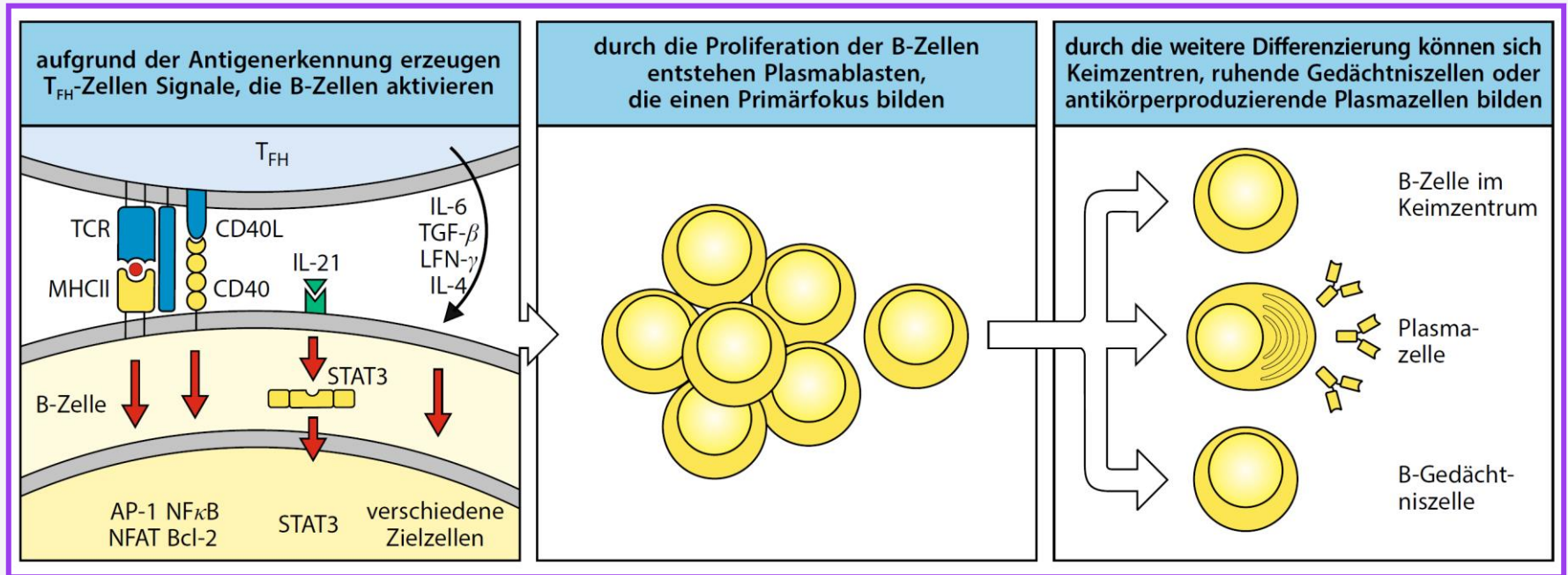


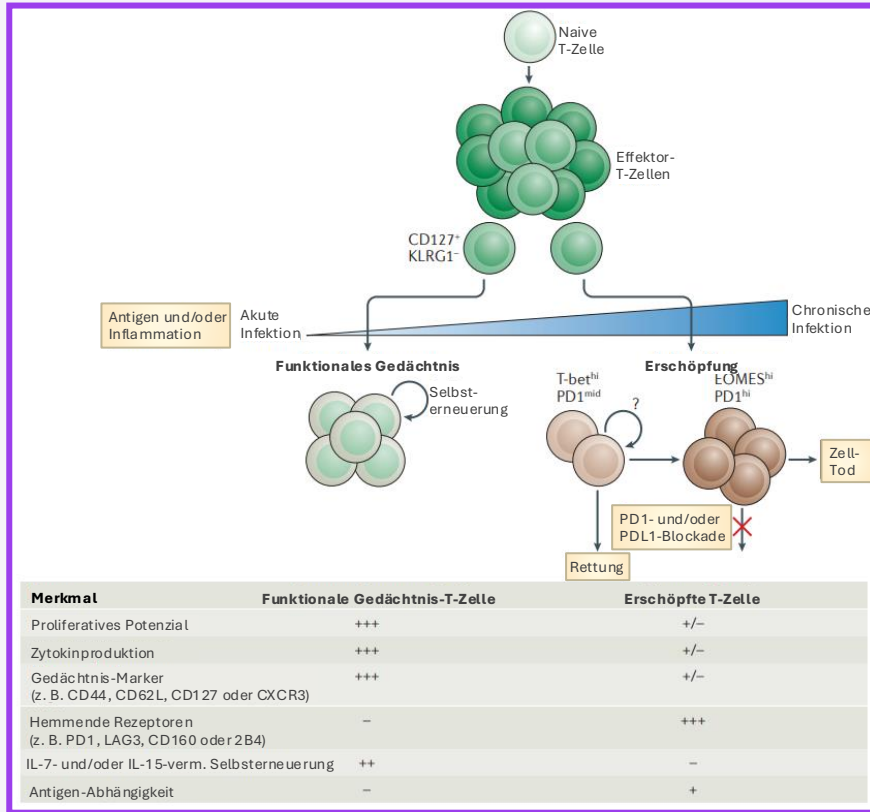
Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018<sup>1</sup>

Aktivierte T<sub>FH</sub>-Zellen aktivieren in Lymphknoten naive B-Zellen, wenn sie das Antigen auf dem MHC-II-Komplex der B-Zelle erkennen, und unterstützen sie, sich in Plasmablasten umzuwandeln und zu differenzieren<sup>1</sup>

AP: Aktivatorprotein; Bcl-2: Protein, das vor Apoptose schützt; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; IFN: Interferon; IL: Interleukin; MHC: Major histocompatibility complex; Haupthistokompatibilitätskomplex; NF $\kappa$ B: Transkriptionsfaktor; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3, Signalüberträger und Transkriptionsaktivator 3; TCR: T-Zell-Rezeptor; T<sub>FH</sub>-Zellen: folliculäre T-Helfer-Zellen = in Lymphknoten lokalisiert und auf B-Zell-Hilfe spezialisiert; TGF: Transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor.

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

# Expansion von Effektor-T-Zellen – wie geht es weiter?<sup>1</sup>



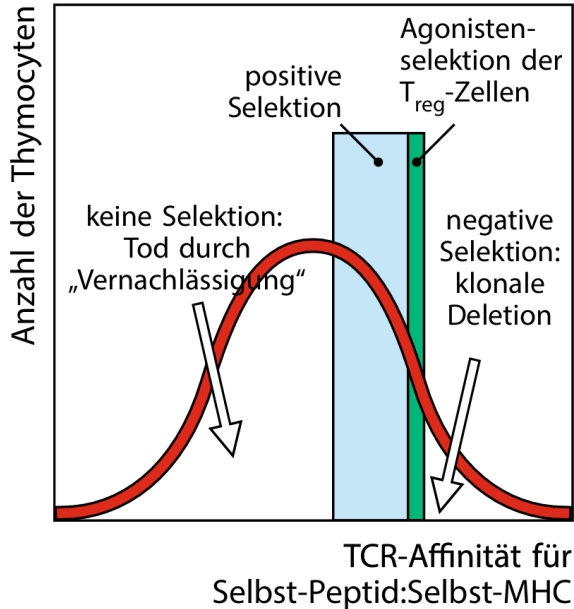
- Das Schicksal der **erschöpften T-Zellen** hängt davon ab, ob sie ...
  - ... T-bet stark und PD1 nicht so stark exprimieren → Rettung
  - ... **EOMES** und **PD1 stark exprimieren** → programmierter Zelltod

CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; EOMES: Eomesodermin = Transkriptionsfaktor; hi: high, hoch; KLRG1: Killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1 = ein co-inhibierender oder Immun-Checkpoint-Rezeptor, Erschöpfungs- bzw. Seneszenz-Marker; LAG3: Lymphozyten-Aktivierungs-Gen 3; mid: middle, mittelstark; PD1: Programmed death receptor 1, programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PDL1: Ligand für PD1; T-bet: T-box-expressed in T-cells, T-Box-Transkriptionsfaktor, auf T-Zellen exprimiert; verm.: vermittelt.

1. Wherry EJ & Kurachi M. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486-99.

# Regulatorische T-Zellen – Entstehung im Thymus<sup>1</sup>

## Affinitätsmodell der T-Zell-Selektion



Selektionsmechanismen im Thymus für Th-Zellen (CD4) abhängig von der TCR-Affinität für Selbst-Peptid:Selbst-MHC-Komplexe:

- Niedrige Affinität: keine Selektion, da die T-Zellen nicht in der Lage sind, Selbst-MHC-Moleküle zu erkennen → Absterben, da Wachstumsfaktoren fehlen<sup>1</sup>
- Positive Selektion: Ausreichend Bindungsaffinität für Selbst-MHC-Erkennung, aber noch nicht zu hohe Affinität an Selbst-Peptid → diese Th-Zellen kommen in die Blutbahn<sup>1</sup>
- Agonistenselektion: Hohe Bindung an Selbst-MHC und Selbst-Peptid, aber noch nicht zu hohe Affinität für negative Selektion → kommen als Treg-Zellen in die Blutbahn<sup>1</sup>
- Negative Selektion: Zu hohe Bindungsaffinität für Selbst-Peptid → klonale Deletion dieser autoreaktiven Zellen im Thymus<sup>1</sup>
- Aktivierung der Treg-Zellen in der Peripherie führt zu TGFβ und IL-10-Ausschüttung, was die Treg-Zellen unterstützt, induzierte Treg-Zellen aus naiven Th-Zellen entstehend lässt und zur Inaktivierung von autoreaktiven Th- und Tc-Zellen führt<sup>2</sup>

Abbildung modifiziert nach Murphy & Weaver 2018<sup>1</sup>

IL: Interleukin; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor; TGF: Transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor; Tc-Zelle: zytotoxische T-Zelle (CD8+); Th-Zelle: T-Helfer-Zelle (CD4+); T<sub>reg</sub>/Treg: regulatorische T-Zelle (CD4+).

1. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 8: Die Entwicklung der B- und T-Lymphocyten; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 377–440.

[https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_8). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. 2. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

# Zusammenfassung adaptive Immunität

- Die wichtigsten Zellen für die **adaptive Immunität** sind **T- und B-Zellen**<sup>1</sup>
- Die **adaptive Immunantwort** dauert bei Erstexposition etwas **länger** als die angeborene Immunantwort, sie ist **antigen-abhängig** und **-spezifisch** und führt zu einem **immunologischen Gedächtnis**<sup>2</sup>
- Das **Aufeinandertreffen antigen-präsentierender Zellen(APZ)** und **T- und B-Zellen** findet in den **lymphatischen Organen** des Körpers statt<sup>3</sup>
- Der **T-Zell-Rezeptor-Komplex** besteht aus dem **T-Zell-Rezeptor**, der Antigen erkennt, sowie **6 CD3-Ketten**, die für die **intrazelluläre Signalübertragung** verantwortlich sind<sup>4-6</sup>
- **T-Helfer-Zellen** sorgen für ihre **eigene Expansion** und **unterstützen zytotoxische T-Zellen, B-Zellen** und **APZ** bei ihren Effektorfunktionen<sup>3</sup>
- **Zytotoxische T-Zellen** töten Zellen ab, die von **Viren** oder **intrazellulären Bakterien** befallen sind<sup>3</sup>
- **B-Zellen produzieren Antikörper**, die Fremdorganismen, Fremdpartikel und befallene Zellen markieren<sup>3,7</sup>

1. Dranoff G. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 11–22. 2. Mayer G. Immunology, Innate (non-specific) immunity. In Microbiology and Immunology On-line, Hunt, R.C. editor (2017). Erhältlich unter: <https://www.microbiologybook.org/ghaffar/innate.htm>. Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. 3. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 9: Die T-Zell-vermittelte Immunität; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 443–515. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_9). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. 4. Bimbaum ME et al. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: 17576–81. 5. Menon AP et al. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 1189. 6. Mariuzza RA et al. *J Biol Chem* 2020; 295: 914–25. 7. Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 10: Die humorale Immunantwort; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 517–80. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_10). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026.

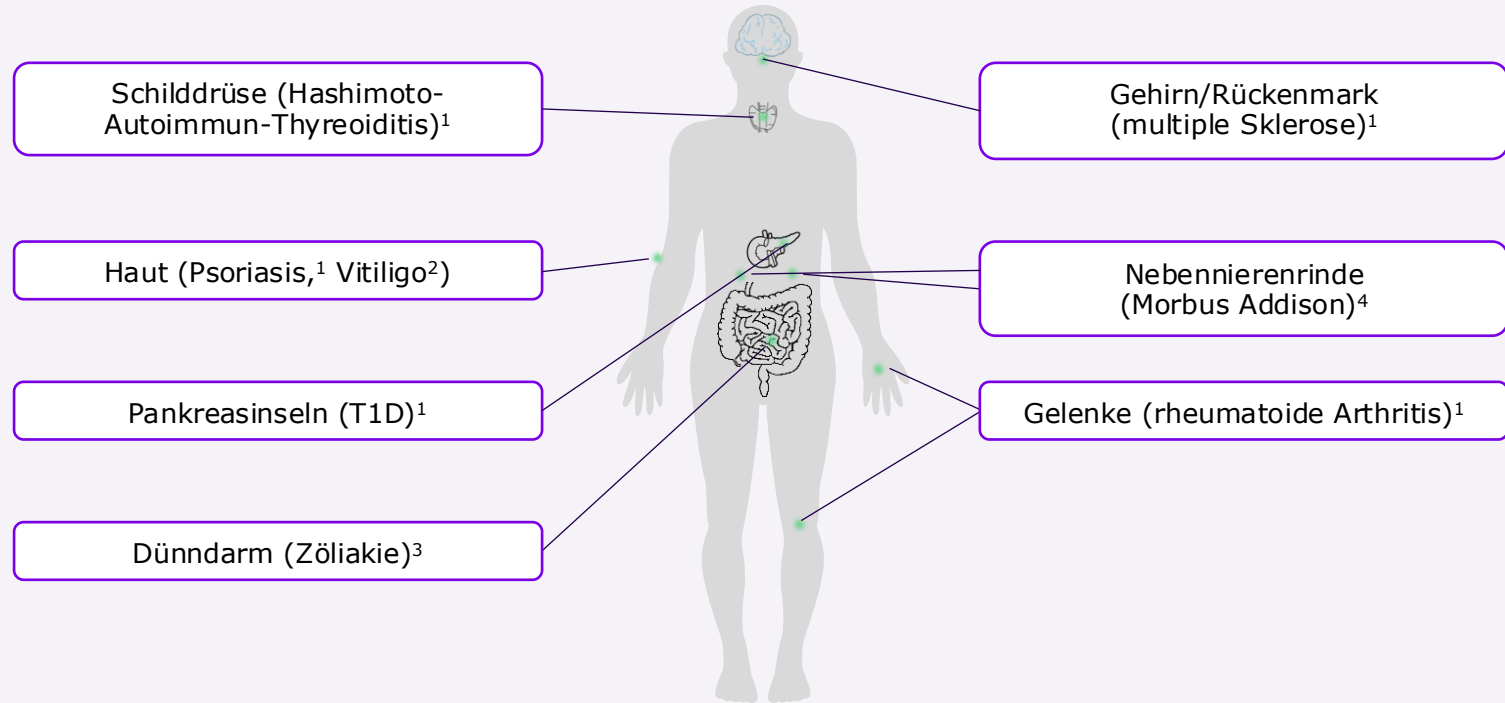
sanofi



# Autoimmunität des Typ-1-Diabetes



# Bei Autoimmunerkrankungen attackiert das Immunsystem den eigenen Körper



T1D: Typ-1-Diabetes.

**1.** Murphy K & Weaver C. *Janeway Immunologie*, Kapitel 15: Autoimmunität und Transplantation; © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018: 835–911. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-662-56004-4_15). Zuletzt abgerufen am 12.01.2026. **2.** Rashighi M & Harris JE. *Dermatol Clin* 2017; 35: 257–65. **3.** Caio G *et al. BMC Med* 2019; 17:142. **4.** Hellesen A & Bratland E. *Clin Exp Immunol* 2019; 195: 52–63.

# Wie entsteht Autoimmunität?<sup>1,\*</sup>

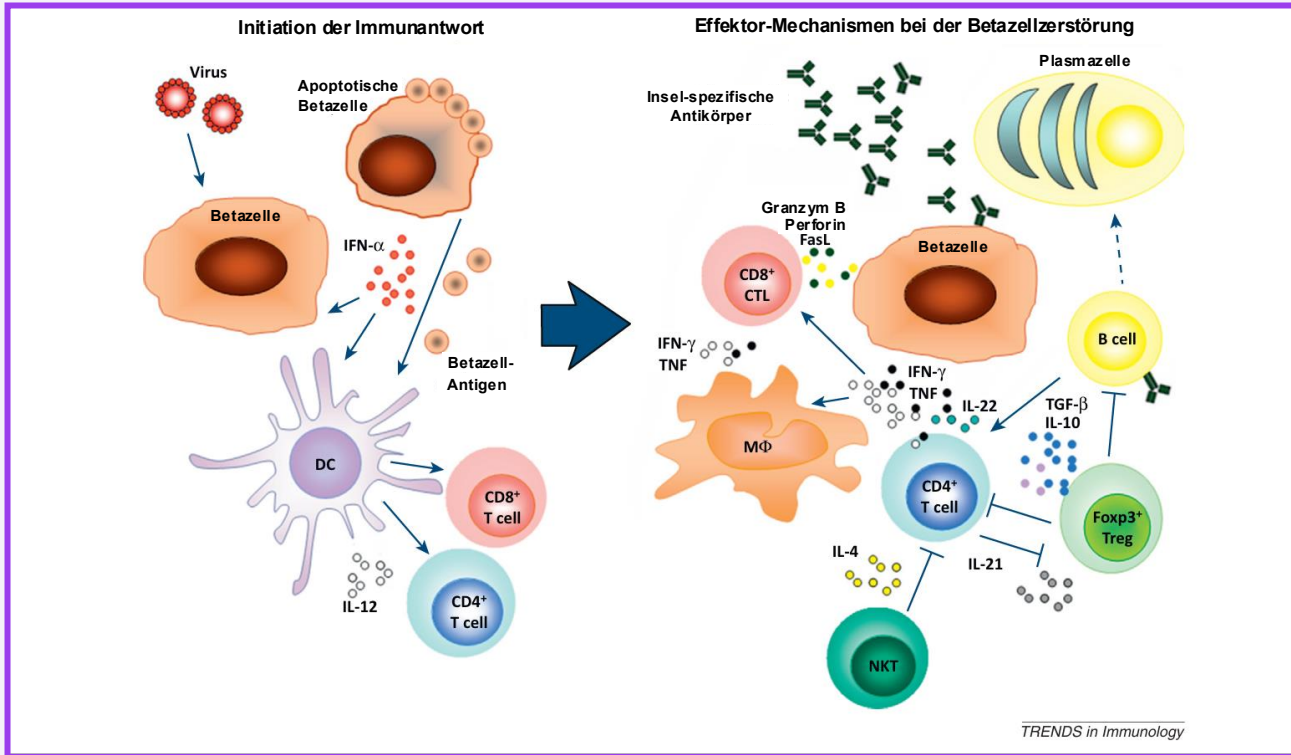
„Autoimmunerkrankungen resultieren aus einem **Ungleichgewicht** zwischen **autoregulatorischen Immunwegen** und **pathogener Autoimmunreaktivität**, was zu aggressiven Antikörper- und T-Zell-vermittelten Reaktionen gegen Antigene führt, die vom körpereigenen Gewebe exprimiert werden.“

„Autoimmune diseases arise following a breakdown in the balance between autoregulatory immune pathways and pathogenic autoreactivity, which leads to aggressive antibody and T-cell-mediated reactions directed against antigens expressed by the host's own tissues.“

\* Freie Übersetzung des abgebildeten Originalzitates ins Deutsche. Hervorhebungen durch den Verfasser der Folie. Es gilt der Inhalt des englischen Originaltextes.

1. Chatenoud L & Bluestone JA. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 622–632.

# Das komplexe Zusammenspiel von Auslösern, Immunzellen und freigesetzten Botenstoffen bei der Zerstörung der Betazellen<sup>1</sup>



- Zerstörung der Betazellen kann physiologisch (z. B. durch Stress) oder durch Infektionen (z. B. Viren) ausgelöst werden
- Es hängt vom Gleichgewicht der pro- und anti-inflammatorischen Faktoren in der Umgebung der Betazellen ab, ob sie verschont bleiben oder zerstört werden
- Eine zentrale Rolle spielt die Funktionsfähigkeit der Treg-Zellen, die durch TGFβ und IL-10 gefördert und durch IL-21 behindert werden

Abbildung modifiziert nach Wållberg & Cooke 2013<sup>1</sup>

CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CTL: zytotoxischer Lymphozyt; DC: Dendritische Zelle; Fopx3: Forkhead d-Box-Protein 3 = Transkriptionsfaktor; IFN: Interferon; IL: Interleukin; MΦ: Makrophage; NKT: Natürliche Killer-T-Zelle; TGF: Transforming growth factor, transformierender Wachstumsfaktor; TNF: Tumornekrosefaktor.

1. Wållberg M & Cooke A. *Trends Immunol* 2013; 34: 583-91.

# Erst, wenn weitere Faktoren zur genetischen Prädisposition hinzukommen, wird das T1D-Autoimmungeschehen ausgelöst<sup>1</sup>

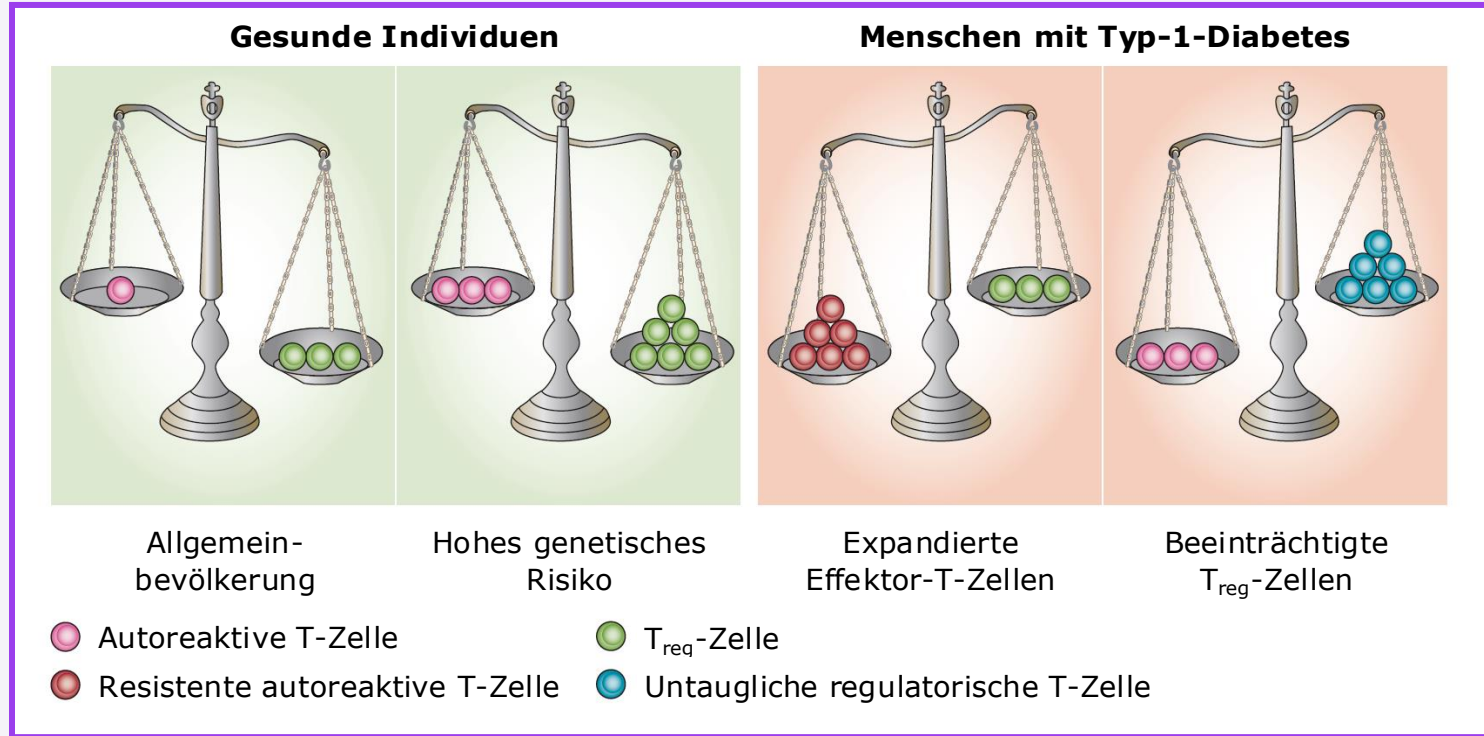


Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014<sup>1</sup>

T<sub>reg</sub>-Zelle: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42.

# Ablauf der Immunopathogenese von Typ-1-Diabetes<sup>1</sup>

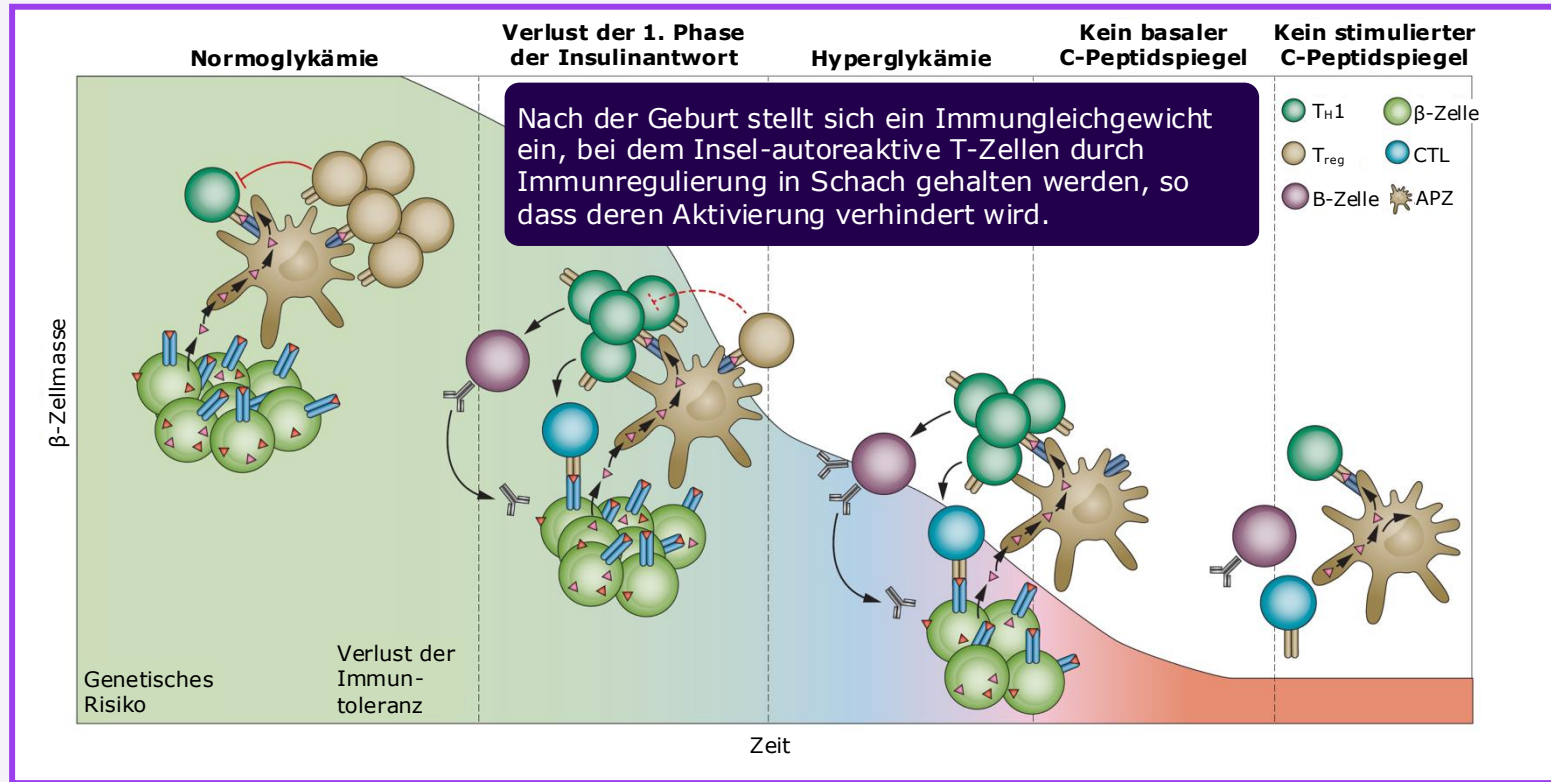


Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014<sup>1</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CTL: zytotoxischer T-Lymphozyt (CD8+ T-Zelle); T<sub>H</sub>1: T-Helfer-1-Zelle; T<sub>reg</sub>: regulatorische T-Zelle.  
 1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229-42.

# Ablauf der Immunopathogenese von Typ-1-Diabetes<sup>1</sup>

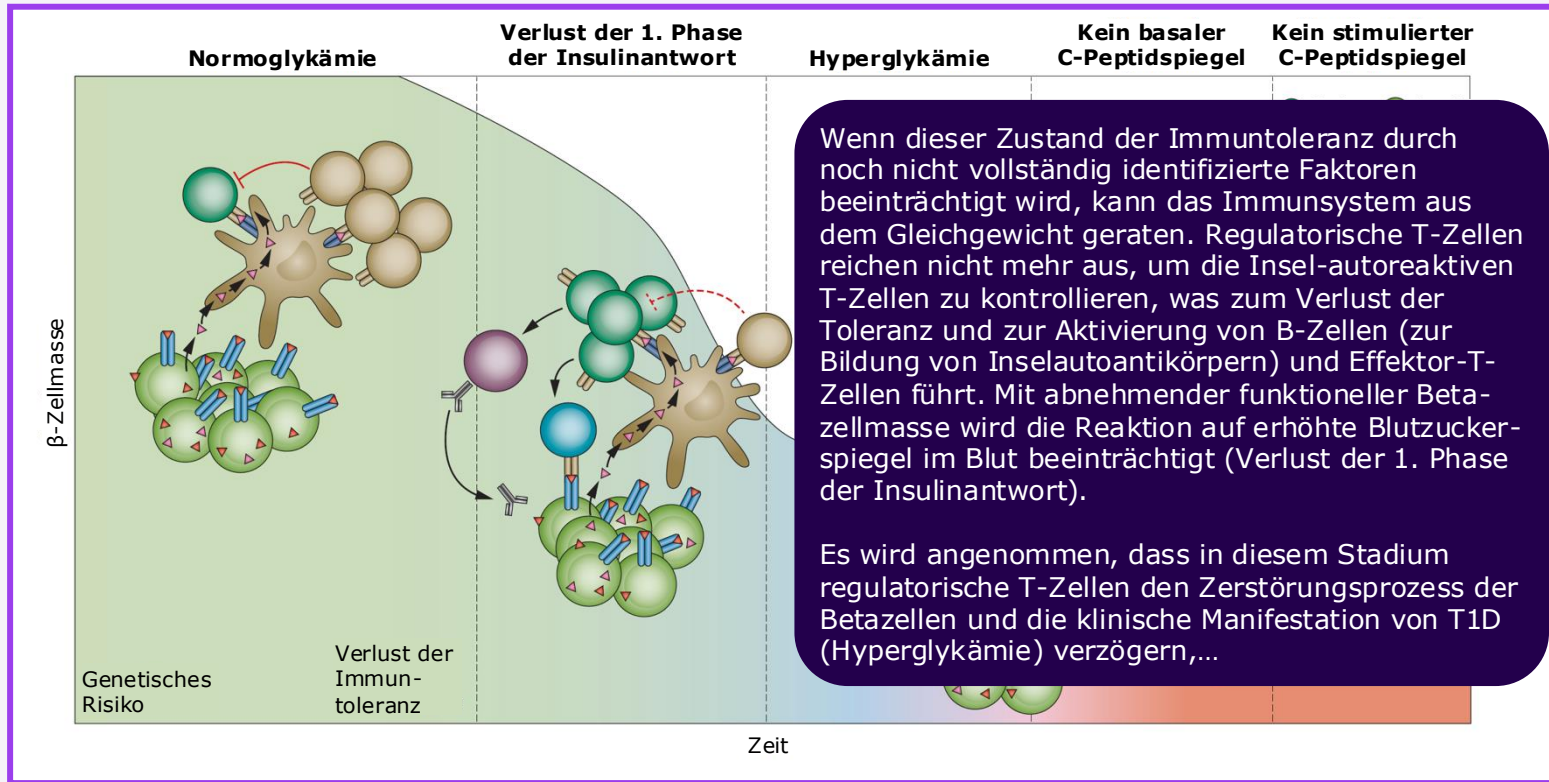


Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014<sup>1</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CTL: zytotoxischer T-Lymphozyt (CD8+ T-Zelle); T<sub>H1</sub>: T-Helfer-1-Zelle; T<sub>reg</sub>: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.  
 1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229-42.

# Ablauf der Immunopathogenese von Typ-1-Diabetes<sup>1</sup>

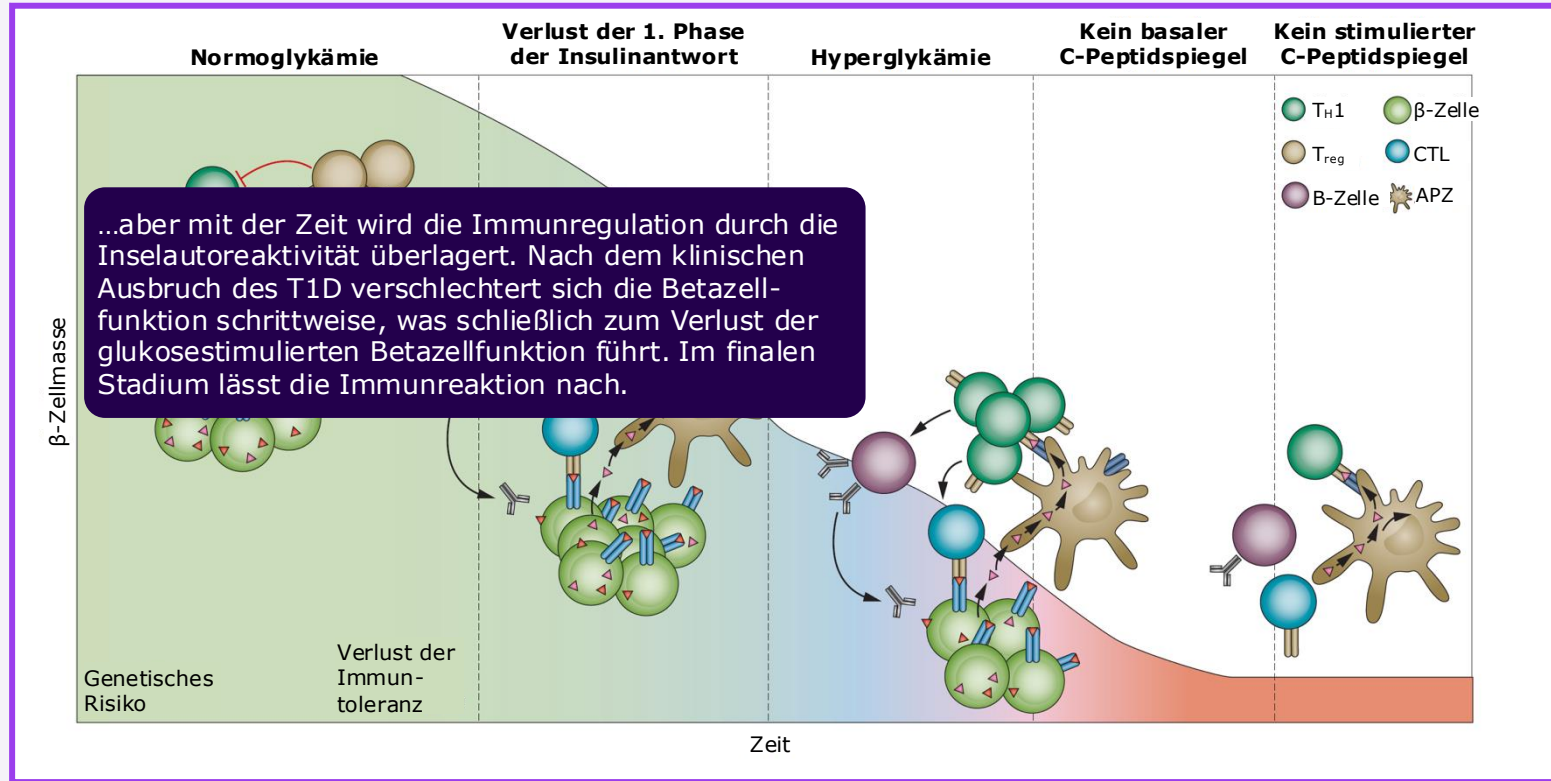


Abbildung modifiziert nach Roep & Tree 2014<sup>1</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CTL: zytotoxischer T-Lymphozyt (CD8+ T-Zelle); T<sub>H</sub>1: T-Helfer-1-Zelle; T<sub>reg</sub>: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.  
 1. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42.

# Mechanismus des T-Zell-vermittelten Angriffs auf Betazellen bei autoimmunem T1D<sup>1,2</sup>

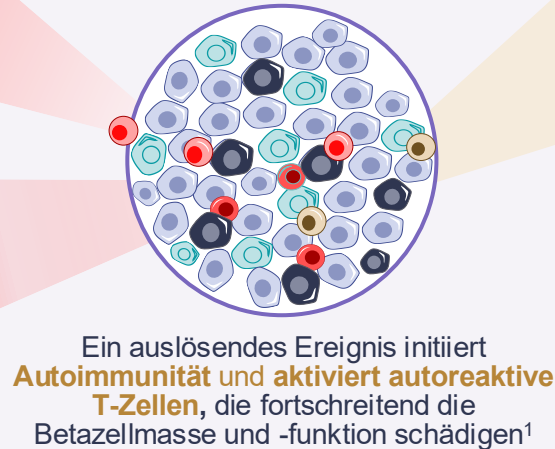
## CD4+ T-Zellen

- **Übliche Funktion:** Förderung der B-Zell-Produktion von Antikörpern sowie Aktivierung und Wachstum von CD8+ T-Zellen<sup>3,4</sup>
- **Bei autoimmunem T1D:** Förderung der B-Zell-Produktion von Autoantikörpern und des Angriffs von CD8+ T-Zellen auf Betazellen<sup>2,5</sup>

## CD8+ T-Zellen

- **Übliche Funktion:** Erkennen und zerstören von körpereigenen Zellen, die schädlichen Bakterien und Viren enthalten<sup>3</sup>
- **Bei autoimmunem T1D:** Angreifen und schädigen von Betazellen<sup>2</sup>

Langerhans-Insel in der Bauchspeicheldrüse bei T1D



## Regulatorische T-Zellen (Treg)

- **Übliche Funktion:** Regulieren Immunreaktionen und verhindern Autoimmunität<sup>3</sup>
- **Bei autoimmunem T1D:** Treg sind nicht in der Lage, die aktivierten CD8+ T-Zellen zu unterdrücken<sup>6</sup>



Insulin-produzierende Betazelle



Beschädigte Betazelle



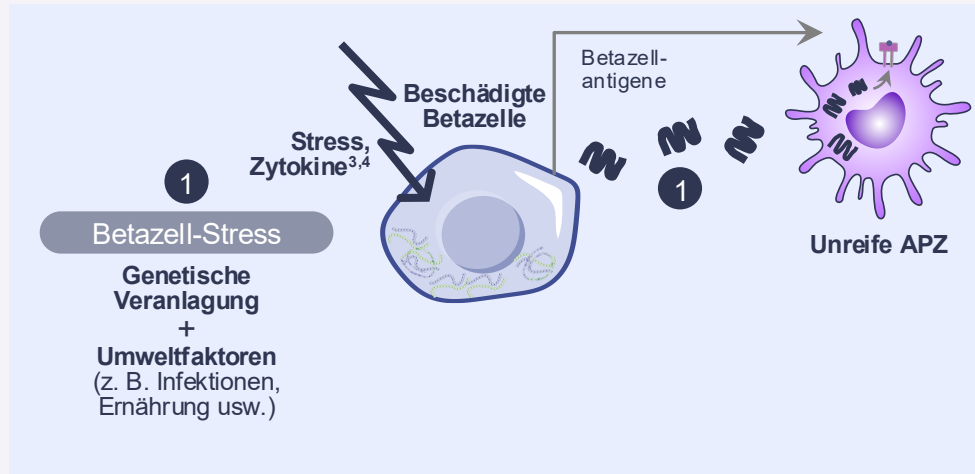
Glukagon-produzierende Alphazelle

CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; T1D: Typ-1-Diabetes; Treg: regulatorische T-Zelle.

1. Powers AC. *J Clin Invest* 2021; 131: 1422-42. 2. Houssein P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. 3. Sauls RS et al. *StatPearls [Internet]* 2023; © StatPearls Publishing LLC 2025, Treasure Island (FL); PMID: 30571054. 4. Swain SL et al. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 136-48. 5. Burrack AL et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343. 6. Quattrin T et al. *Lancet* 2023; 401: 2149-62.

# Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D<sup>1,2</sup>

## Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse



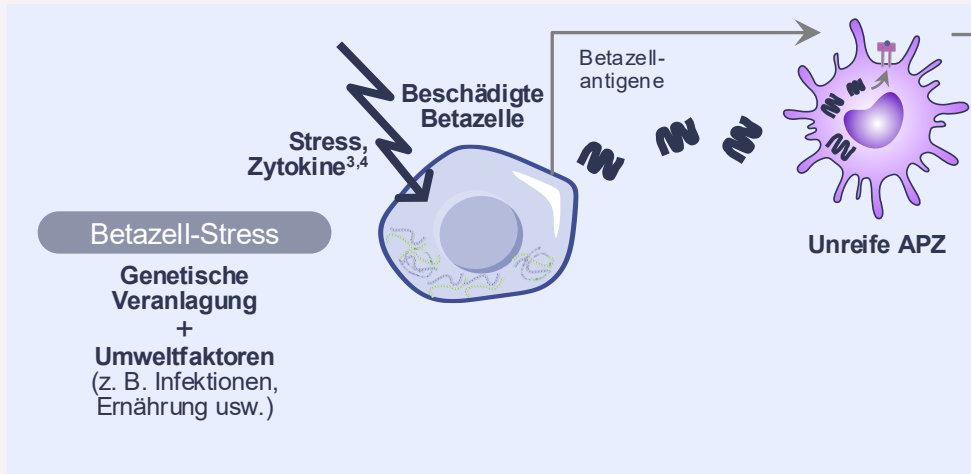
**1** Bei genetisch anfälligen Menschen werden Betazellen durch Umweltfaktoren gestresst, wodurch sie Betazellantigene freisetzen<sup>1</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; HLA: Humanes Leukozytenantigen; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes.

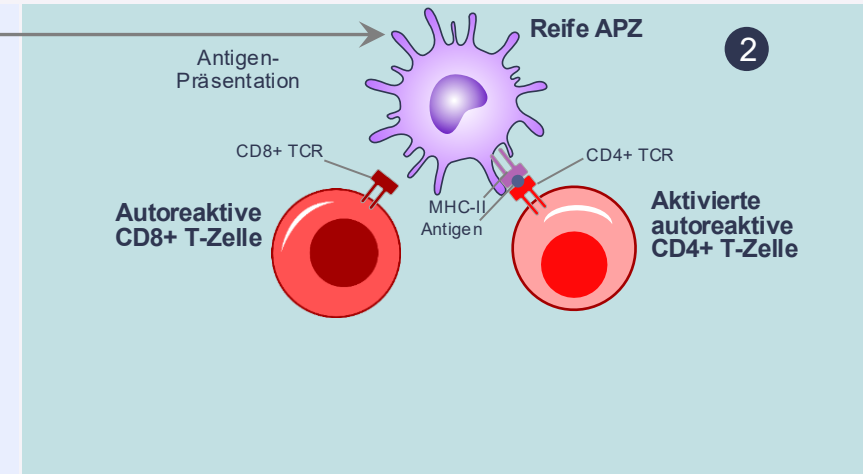
**1.** Houeiss P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Clark M et al. *Front Immunol* 2021; 11: 615371. **3.** Lu J et al. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **4.** Bender C et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434.

# Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D<sup>1,2</sup>

## Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse



## Pankreatische Lymphknoten



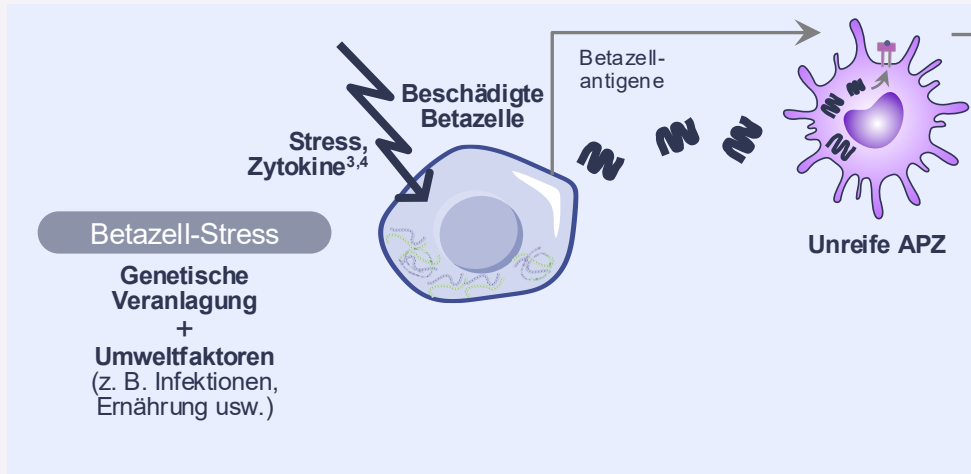
2 Betazellantigene werden von APZ prozessiert und in den drainierenden Lymphknoten den naiven CD4+- und CD8+-T-Zellen auf HLA-Klasse-II-MHC-Molekülen präsentiert, wodurch diese aktiviert werden<sup>1,5,6</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

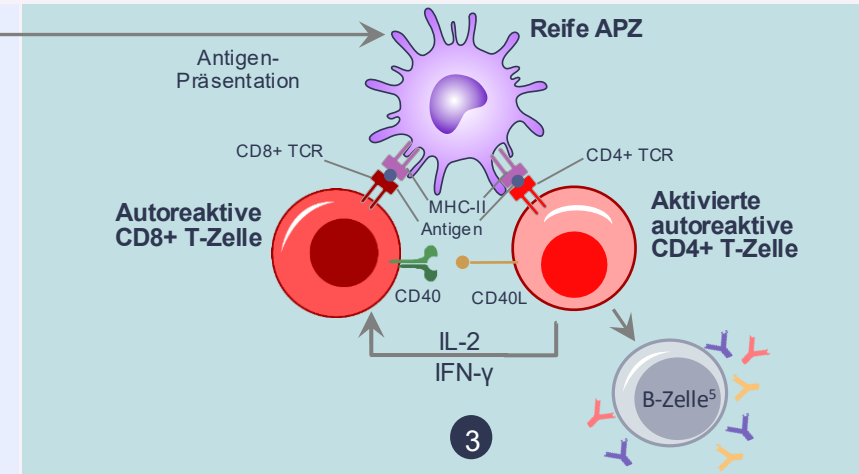
1. Houssein P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. 2. Clark M et al. *Front Immunol* 2021; 11: 615371. 3. Lu J et al. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. 4. Bender C et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. 5. Li Y et al. *Front Immunol* 2021; 12: 690783. 6. Burrack AL et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

# Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D<sup>1,2</sup>

## Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse



## Pankreatische Lymphknoten



**3** CD4+ T-Zellen können die Antikörperproduktion bei B-Zellen fördern und die Immunreaktionen von CD8+ T-Zellen unterstützen<sup>5-7</sup>

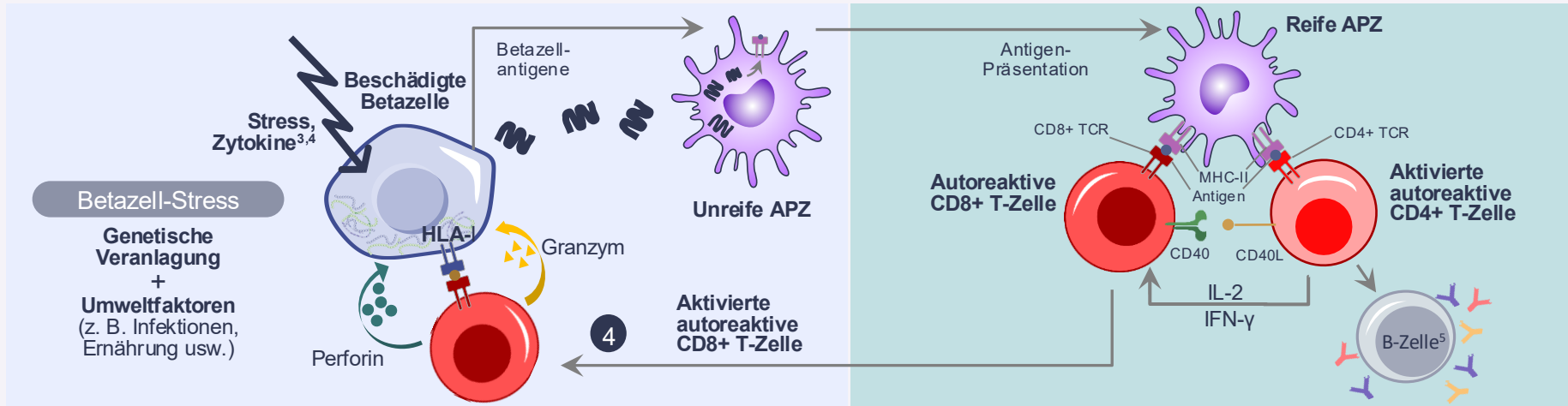
APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

**1.** Houeiss P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. **2.** Clark M et al. *Front Immunol* 2021; 11: 615371. **3.** Lu J et al. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. **4.** Bender C et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. **5.** Burrack AL et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343. **6.** Addissouky TA et al. *Bull Natl Res Cent* 2024; 48: 42. **7.** Choi H et al. *BMC Immunol* 2023; 24: 15.

# Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D<sup>1,2</sup>

## Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse

## Pankreatische Lymphknoten



4

Aktivierte Insel-spezifische CD8+ T-Zellen wandern zu den Langerhans-Inseln und sezernieren zytotoxisches Granzym und Perforin, um Betazellen zu zerstören<sup>1,5</sup>

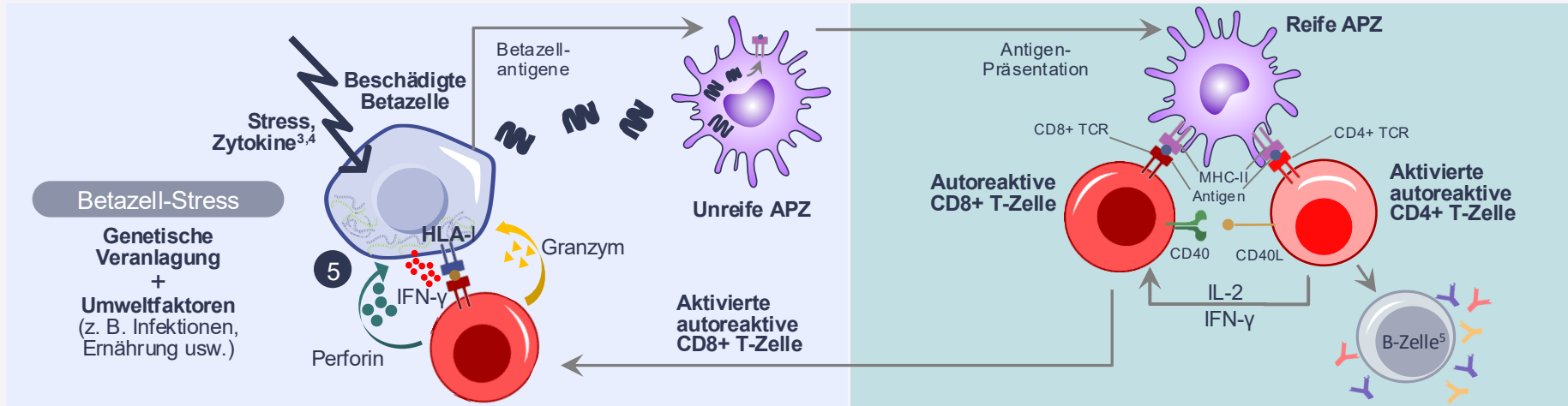
APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

1. Houeiss P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. 2. Clark M et al. *Front Immunol* 2021; 11: 615371. 3. Lu J et al. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. 4. Bender C et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. 5. Burrack AL et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

# Autoreaktive T-Zellen sind primäre Verursacher der Betazellzerstörung bei autoimmunem T1D<sup>1,2</sup>

## Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse

## Pankreatische Lymphknoten



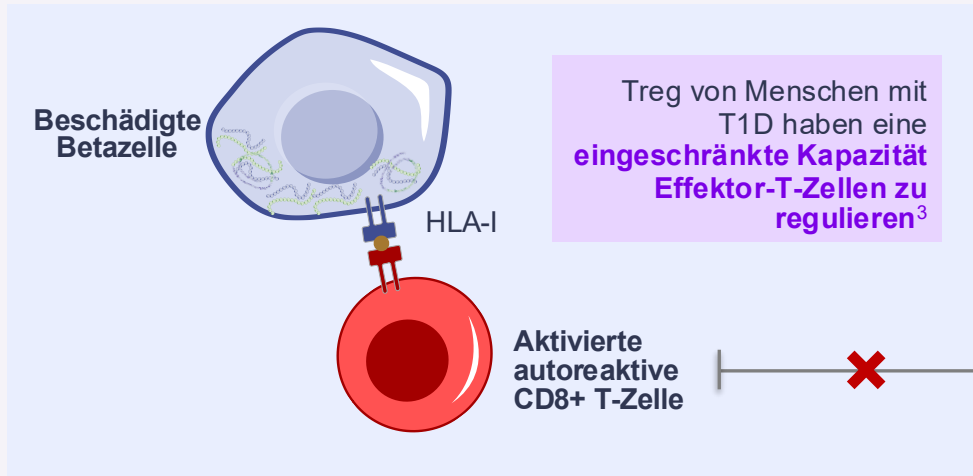
**5** Die Betazellen überexprimieren HLA-Klasse-I-Moleküle und sezernieren Zytokine, die zytotoxische CD8+ T-Zellen anziehen<sup>6,7</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

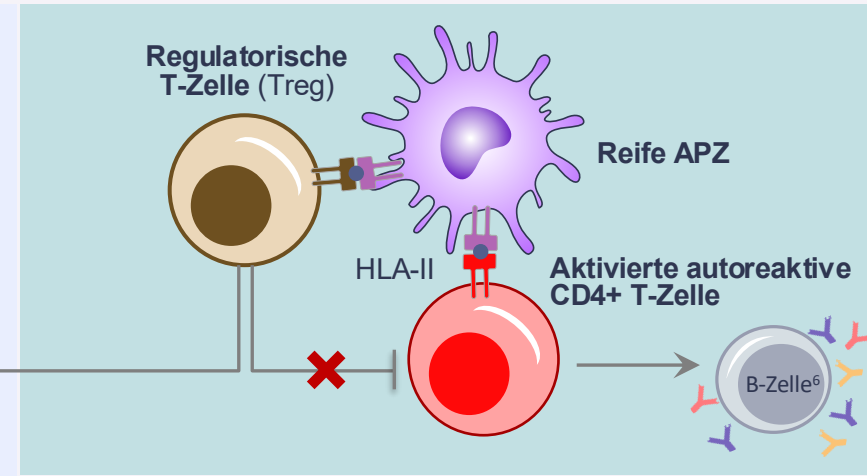
1. Houeiss P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. 2. Clark M et al. *Front Immunol* 2021; 11: 615371. 3. Lu J et al. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. 4. Bender C et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. 5. Burrack AL et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343. 6. Richardson SJ et al. *Diabetologia* 2016; 59: 2448-58. 7. den Hollander NHM & Roep BO. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 932086.

# Bei autoimmunem T1D sind die Leistungsfähigkeit und die Suppressorfunktion von Treg-Zellen beeinträchtigt<sup>1-4</sup>

## Langerhans-Inseln in der T1D-Bauchspeicheldrüse



## Pankreatische Lymphknoten



T1D kann aufgrund des **Versagens von intrinsischen Immuntoleranzmechanismen** ausgelöst werden<sup>5</sup>

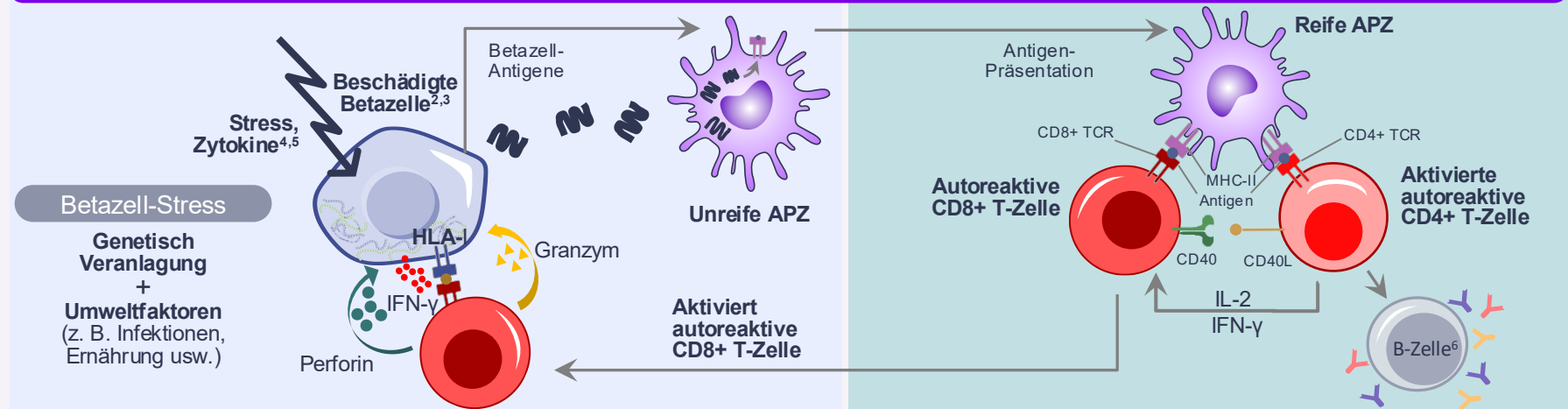
CD4+ T-Zellen bei Personen mit T1D sind gegenüber Treg **relativ resistent**<sup>4</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; HLA: Humanes Leukozytenantigen; T1D: Typ-1-Diabetes; Treg: regulatorische T-Zelle.

1. Garg G et al. *J Immunol* 2012; 188: 4644–53. 2. Quattrin T et al. *Lancet* 2023; 401: 2149–62. 3. Lindley S et al. *Diabetes* 2005; 54: 92–9. 4. Schneider A et al. *J Immunol* 2008; 181: 7350–5. 5. Houeiss P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. 6. Burrack AL et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

# Bei autoimmunem T1D ist CD8+ T-Zell-Erschöpfung ein wichtiger Modulator der Immunaktivität<sup>1</sup>

T-Zell-Erschöpfung ist ein **veränderter Differenzierungszustand von T-Zellen**, der normalerweise mit **chronischer Antigenpräsentation** und/oder Inflammation assoziiert ist<sup>1</sup>



Erschöpfte CD8+ T-Zellen verlieren nach und nach die Fähigkeit, Interleukin IL-2 und proinflammatorische Zytokine wie IFN-γ und TNF-α zu produzieren<sup>1</sup>

Anhaltende Antigenexposition führt zu T-Zell-Erschöpfung, wodurch ihre Fähigkeit zur Beseitigung von Antigenen beeinträchtigt wird und Antigene länger präsent bleiben<sup>1</sup>

APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; CD40L: CD40-Ligand; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; MHC: Major histocompatibility complex, Haupthistokompatibilitätskomplex; T1D: Typ-1-Diabetes; TCR: T-Zell-Rezeptor.

1. Kwong CT et al. *Immun Cell Biol* 2021; 99: 486–95. 2. Houeiss P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 933965. 3. Clark M et al. *Front Immunol* 2021; 11: 615371. 4. Lu J et al. *Clin Transl Immunology* 2020; 9: e1122. 5. Bender C et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 11: 606434. 6. Burrack AL et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 343.

# T-Zell-Erschöpfung spielt gegensätzliche Rollen: schädlich bei der Bekämpfung von Tumoren und chronischen Infektionen, kann jedoch vorteilhaft zur Verlangsamung von Autoimmunität sein<sup>1</sup>



Erschöpfte T-Zellen sind charakterisiert durch:<sup>2,3</sup>

- Verlust ihrer Effektorfunktionen (Zytokinproduktion und Proliferation)
- Expression mehrerer inhibitorischer Rezeptoren und geringe Stoffwechselaktivität
- Abhängigkeit von der kontinuierlichen Anwesenheit von Antigenen



T-Zellerschöpfung ist ein günstiger Prognoseindikator bei Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und T1D, wobei die Erschöpfung der CD8+ T-Zellen die Zerstörung der Betazellen in der Bauchspeicheldrüse bei autoimmunem T1D verlangsamt<sup>1,2,4</sup>

CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Wiedeman AE et al. *J Clin Invest* 2020; 130: 480–90. 2. Lang SA et al. *Sci Immunol* 2016; 1: eaai7793. 3. Wherry EJ & Kurachi M. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 486–99. 4. McKinney EF et al. *Nature* 2015; 523: 612–6.

# Was läuft bei T1D anders als bei normaler Immunfunktion? <sup>1</sup>



## T-Zellen

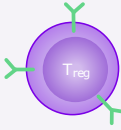
- **Zytotoxische T-Zellen („T-Killerzellen“, CD8<sup>+</sup>)**

- Übliche Funktion: Erkennen und zerstören Zellen, die schädliche Bakterien und Viren enthalten
- **Bei T1D: greifen Betazellen fälschlicherweise an**



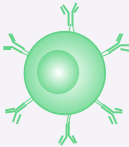
- **T-Helferzellen (CD4<sup>+</sup>)**

- Übliche Funktion: Erleichtern die Aktivierung und das Wachstum von zytotoxischen T-Zellen
- **Bei T1D: Erleichtern zytotoxischen T-Zellen den Angriff auf Betazellen**



- **Regulatorische T-Zellen (T<sub>reg</sub>)**

- Übliche Funktion: Unterdrücken Immunreaktionen, um überbordende Immunreaktionen oder Autoimmunität zu verhindern
- **Bei T1D: T<sub>reg</sub> sind in der Unterzahl bzw. funktionieren nicht ordnungsgemäß und können die zytotoxischen T-Zellen nicht ausschalten**



## B-Zellen

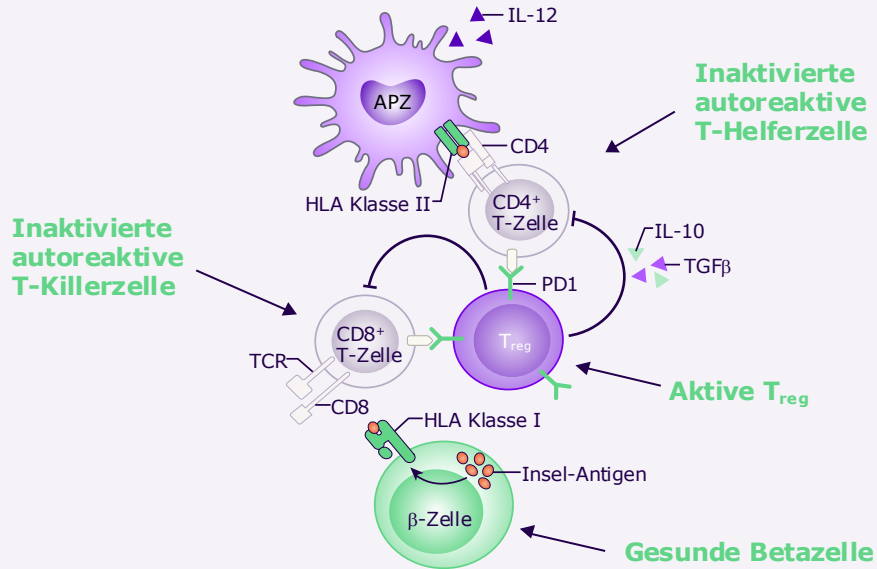
- Übliche Funktion: Produktion von Antikörpern, die zytotoxische T-Zellen auf das Vorhandensein von Pathogenen aufmerksam machen
- **Bei T1D: Produktion von Antikörpern, die Bestandteile unseres eigenen Körpers anstelle von Keimen erkennen, sogenannte Autoantikörper**

Zusammenfassung: Bei Menschen mit T1D produzieren B-Zellen **Autoantikörper**, die Betazellen fälschlicherweise als unerwünscht erkennen und die zytotoxischen T-Zellen anweisen, sie zu zerstören

# Was läuft bei T1D anders als bei normaler Immunfunktion? <sup>1</sup>

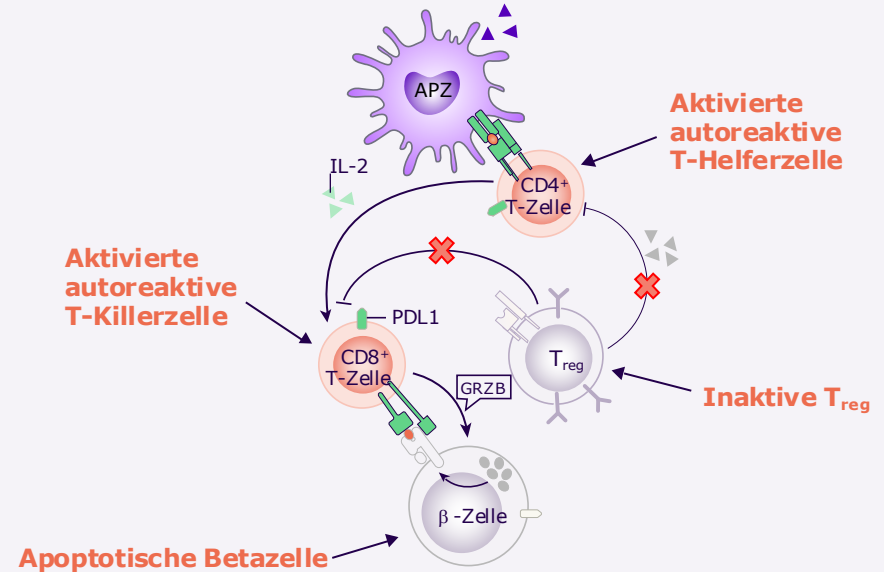
## Menschen ohne T1D

Betazellen werden durch Immunregulation vor der Zerstörung durch autoreaktive Immunzellen geschützt



## Menschen mit T1D

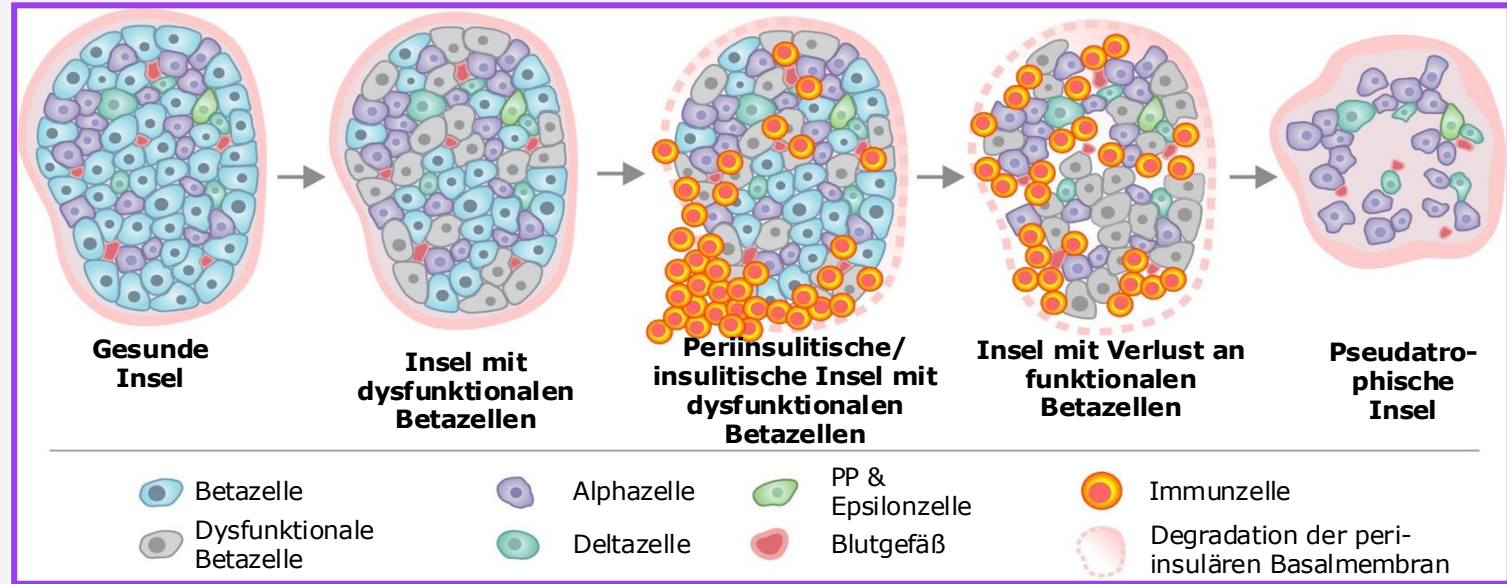
Unzureichende Immunregulation kann zu einer Autoimmunreaktion gegen Betazellen durch autoreaktive T-Zellen führen



APZ: Antigen-präsentierende Zelle; CD: Cluster of differentiation, Differenzierungscluster; GRZB: Granzym B; HLA: Humanes Leukozytenantigen; IL: Interleukin; PD1: Programmierter Zelltod-Rezeptor 1; PDL1, Programmierter Zelltod-Rezeptor-1-Ligand; TCR: T-Zell-Rezeptor; T<sub>reg</sub>: regulatorische T-Zelle; T1D: Typ-1-Diabetes.

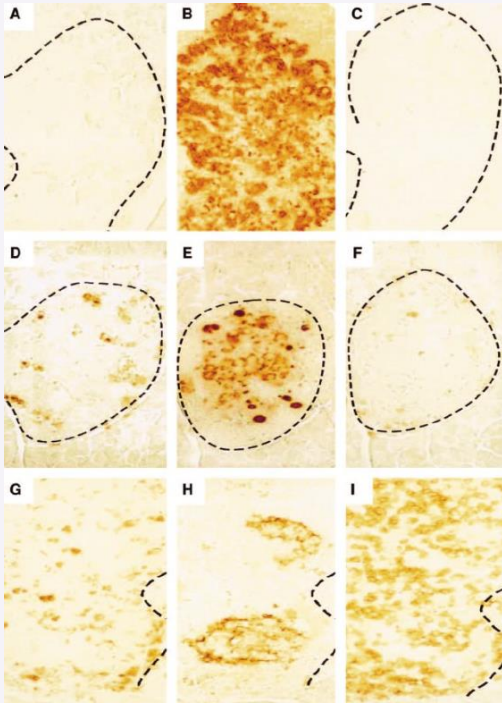
1. Roep BO et al. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 150–61.

# Histopathologische Progression von T1D in den menschlichen Pankreasinseln<sup>1</sup>



Innerhalb einer ursprünglich gesunden Insel entwickelt ein Teil der Betazellen phänotypische und funktionelle Beeinträchtigungen. Dies führt zu einer Infiltration von Immunzellen um die (periinsulitisch) und innerhalb (insulitisch) der Insel, verbunden mit einem Abbau der periinsulitischen Basalmembran. Nach der immunvermittelten Zerstörung funktionaler Betazellen verlassen die Immunzellen die Insel und hinterlassen eine unregelmäßig geformte, insulinnegative, pseudoatrophische Insel, die durch das Vorhandensein der verbleibenden endokrinen Zelltypen (alpha, delta, PP, epsilon), einen verringerten Gefäßdurchmesser, eine erhöhte mikrovaskuläre Dichte und eine wiederhergestellte Integrität der periinsulären Basalmembran gekennzeichnet ist.

# Insulitis: Infiltration von Immunzellen in die Langerhans-Inseln führt zu Betazell-Verlust<sup>1</sup>



- Vergleich von gesunden, nicht infiltrierten Kontroll-Pankreasinseln\* (A – C) mit leicht infiltrierten Pankreasinseln\* (Stadium 1; D – F) und stark infiltrierten Pankreasinseln\* (Stadium 3; G – I)
- A, D und G zeigt infiltrierende ED1<sup>+</sup> Makrophagen
- B, E und H zeigt das Vorhandensein von Insulin-produzierenden Betazellen
- C, F und I zeigt infiltrierende zytotoxische CD8<sup>+</sup> T-Zellen
- Die gestrichelten Linien stellen die Grenzen der Insel dar

- Die Kontroll-Inseln zeigen keine Anzeichen von Immunzell-Infiltration und die Betazellen zeigen die typische zytoplasmatische Insulinfärbung (B)
- Bei den leicht infiltrierten Inseln ist die geringe Menge an infiltrierenden Immunzellen (vorwiegend Makrophagen) auf die Peripherie beschränkt (D). Die meisten Betazellen im Inselzentrum zeigen eine moderate Insulinfärbung, während die in der Peripherie eine Zellrundung und eine intensive Insulinfärbung als Zeichen des programmierten Zelltods (Apoptose) zeigen (E)
- Bei den stark infiltrierten Inseln sind große Mengen an ED1<sup>+</sup> Makrophagen und CD8<sup>+</sup> T-Zellen in die gesamte Insel eingewandert und haben die Mikroarchitektur der Insel zerstört (G, I). Einige pankreatische Betazellen haben in kleinen Clustern innerhalb des massiven Immunzellinfiltrats überlebt (H)

\* Pankreasinseln von IDDM-Ratten, einem Tiermodell für spontane Entwicklung eines Typ-1-Diabetes

# Zusammenfassung Autoimmunerkrankung T1D

- Schlüsselstellen sind **fehlgesteuerte Entwicklung der T-Zellen** im Thymus, **vermehrte Inselautoantigen-reaktive T- und B-Zellen in den Pankreas-Lymphknoten** und **inflammatorischer Stress der Betazellen** mit vermehrter Autoantigen-Freisetzung<sup>1</sup>
- Das **Darmmikrobiom** und „Leaky gut“-Syndrom können zur Entwicklung der Autoimmunität bei T1D beitragen<sup>1</sup>
- In den **Frühstadien des T1D** sind die **Autoimmun-Vorgänge besonders ausgeprägt** und lassen bei beginnender Hyperglykämie nach<sup>2</sup>
- **Wichtigster Spieler** bei der **Zerstörung der Betazellen** sind **zytotoxische (CD8+) T-Zellen**<sup>3</sup>
- Die **Immunzellen infiltrieren vom Rand her** die Insel und zerstören vom Rand aus die Betazellen<sup>4</sup>
- **Insulitis** ist **charakteristisch für junge Patienten zu Beginn ihrer klinischen T1D-Erkrankung**, sie ist selten bei längerer Erkrankungsdauer und auch selten bei Jugendlichen und Erwachsenen zu Beginn der klinischen T1D-Erkrankung.<sup>5</sup> **Nur die Betazellen** werden geschädigt<sup>5,6</sup>

CD: Cluster of differentaion, Differenzierungscluster; T1D: Typ-1-Diabetes.

1. Ilonen J *et al. Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 635–50. 2. Roep BO & Tree TIM. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 229–42. 3. Roep BO *et al. Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 150–61. 4. Atkinson MA & Mirmira RG. *Cell Metab* 2023; 35: 1500–18. 5. In't Veld P. *Islets* 2011; 3: 131–8. 6. Hommel A & Reschke F. *Diabetologe* 2021; 17: 657–66.

.sanofi

