

AI
Angewandte
Immunologie

 **MEDIZIN30**
AKADEMIE DR. MARCO SCHMIDT

HECK 
Bio-Pharma®

Neue Aspekte im kausalen Verständnis von Autoimmunkrankheiten

Dr. rer. nat. Marco Schmidt,
Sportbiologe und HP, Potsdam

Die Aufgaben des Immunsystems

bestehen in der **Unterscheidung**

von



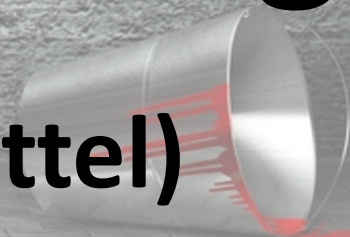
„Fremd und Selbst“,

sowie der **Aufrechterhaltung** einer

TOLERANZ

gegen **harmlose Antigene**

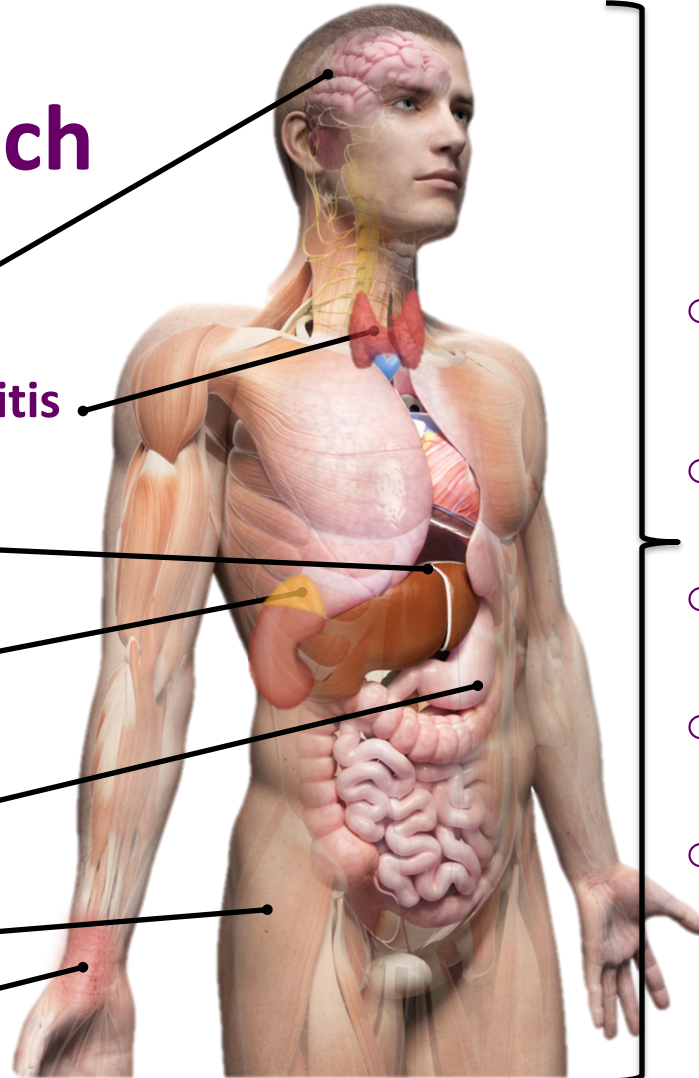
(z. B. **Nahrungsmittel**)



Autoimmunerkrankungen

Organspezifisch

- Multiple Sklerose
- Hashimoto-Thyreoiditis
- Diabetes Typ I
- Morb. Addison
- Perniziöse Anämie
- Myasthenia gravis
- Psoriasis

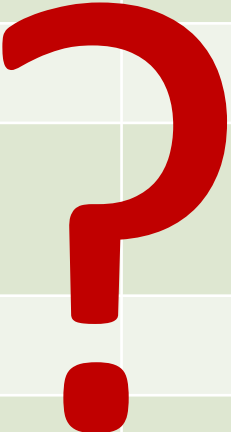


Systemisch

- Systemischer Lupus erythematoses
- Rheumatoide Arthritis
- Colitis ulcerosa
- Sklerodermie
- Sjögren-Syndrom

Typisierung der Autoimmunerkrankungen nach dem TH1/TH2/TH17 Modell

TH1/Th17 AIE	TH2 AIE
Hashimoto-Thyreoiditis	Colitis ulcerosa
Multiple Sklerose	Sklerodermie
Diabetes Typ I	systemischer Lupus erythematodes
Psoriasis	Morb. Basedow
Morb. Bechterew	
Uveitis	
Myasthenia gravis	



Autoimmunerkrankungen
entstehen, wenn die
„Selbst-Toleranz“
versagt.

Triggerfaktoren

westlicher
Lebensstil



Ernährung,
Darmstörungen



Umweltgifte,
resp. Metalle,
Rauchen



Medikamente



AIE

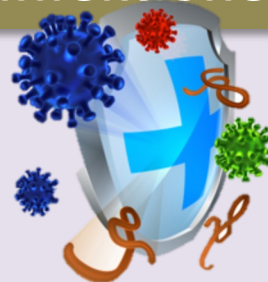
Vitamin D - Mangel



UV-Strahlung



Infektionen



Stress



65 – 80%

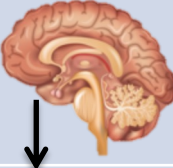
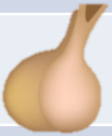
**der Betroffenen
sind Frauen!**

1

**...das macht endokrine
Faktoren
wahrscheinlich!**

**Immunzellen
haben Rezeptoren
für
Geschlechtshormone!**

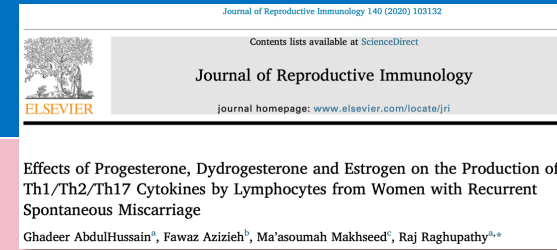
Hormonrezeptoren auf Immunzellen

Immunzelle \ Botenstoff	Monozyten	T-Zellen	B-Zellen	NK-Zellen	Granulozyten
Hypothalamus					
 GHRH	?	●	●	●	?
CRH	●	●	●	?	?
Hypophyse					
 GH	●	●	●●	?	?
ACTH	●	●	●	?	?
Somatostatin	?	?	●	?	?
TSH	●	?	●	?	?
TRH	?	●	●	?	?
Prolaktin	●	●	●	● ?	?
Kortikosteroide	●●	●●	●●	●	●
Östrogene	●	●	● !	●	?
Testosteron	●	●	●	●	?

Geschlechtsunterschiede in der hormonellen Immunregulation

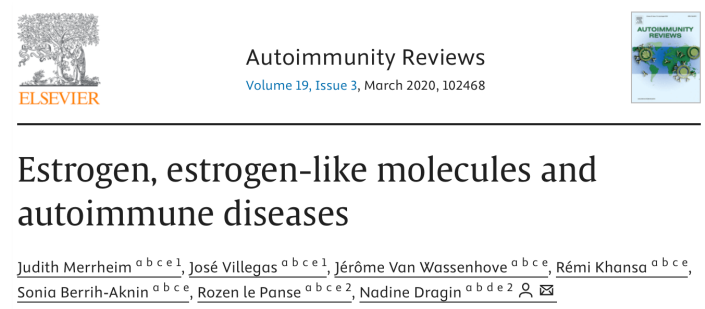
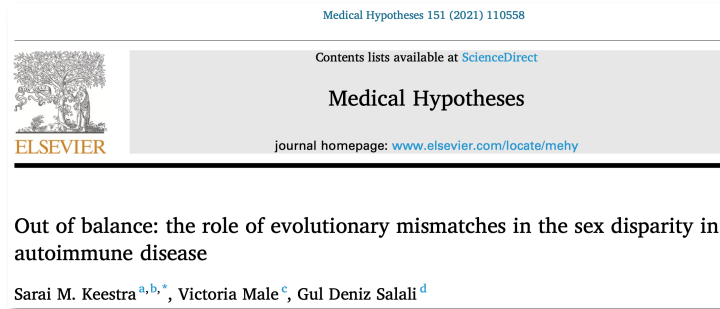


- Östrogene regeln IFN- α , TNF- α und TH17 herunter und fördern die humorale Immunabwehr (TH2 \rightarrow AK-Bildung)
- Progesteron fördert die TH2 Antwort und regelt IFN- γ und TNF- α herunter

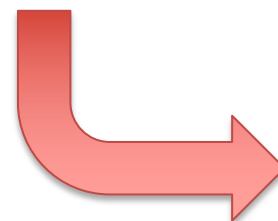


- Androgene regulieren die TH1/TH2 Balance!
- DHEA fördert TH1 Reaktion und hemmt TH2,
- Testosteron hemmt TH1, erhöht IL-10 (Autoimmun-Bremse!) und verringert IFN- γ und IL-12!
- Testosteron unterdrückt die B-Zell Proliferation und damit die Antikörper-Antwort.
- Beide Androgene stimulieren Tregs und hemmen TH17

Hormoneller Faktor Östrogen



- normale Östrogenwerte fördern sowohl TH1 als auch TH2
- erhöhte Östrogenwerte befördern den TH2 Shift durch Verstärkung der IL4 und IL10 Induktion und reduzieren die NK-Zell-Toxizität
- damit führt ein Östrogenüberschuss zur Vermehrung der B-Zellen und damit der produzierten Antikörper – eben auch der autoreaktiven B-Zellen und der AAK



80%





Immunreaktion auf Zellschäden

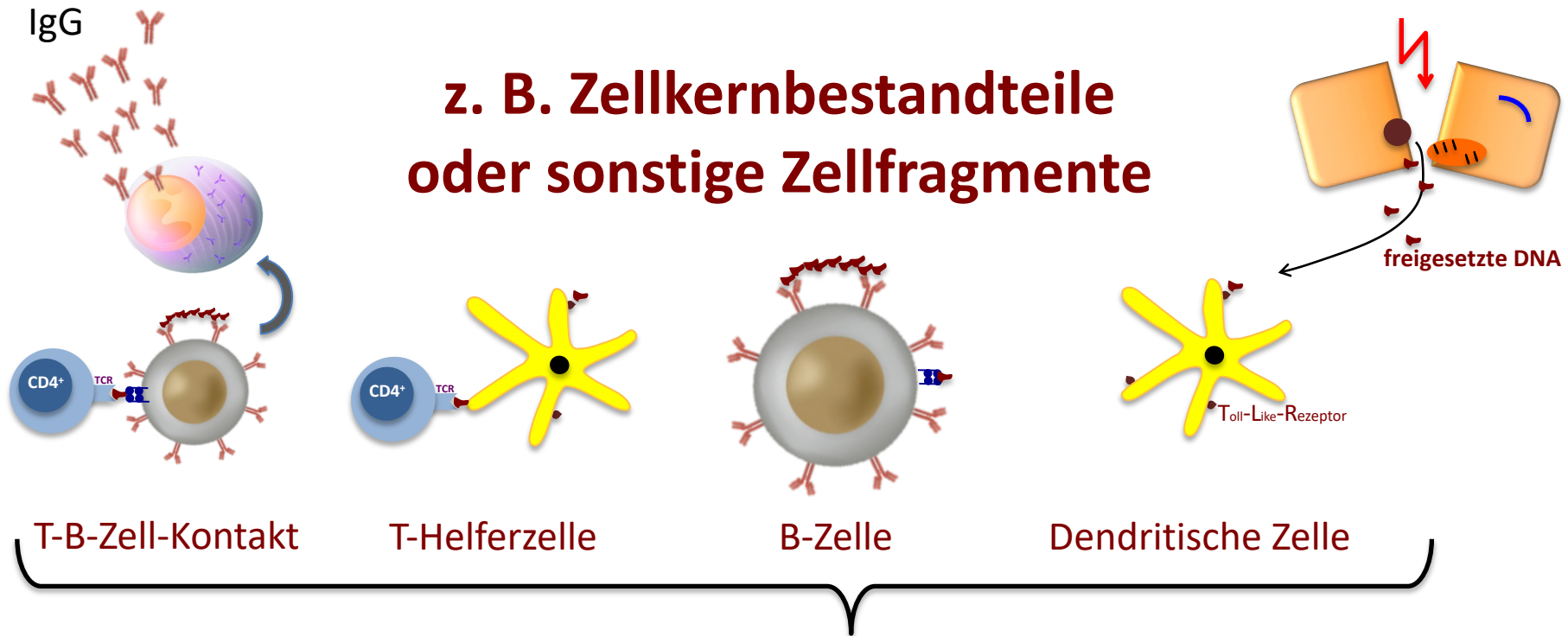
2

Infektionen als Auslöser der AIE

Infektionen und Entzündungen schädigen Körperzellen

Sonst unsichtbare Proteine aus dem Zellinneren werden für das Immunsystem, respektive autoreaktive T- und B-Zellen, sichtbar

z. B. Zellkernbestandteile oder sonstige Zellfragmente



können Proteine aus dem Zellinneren prozessieren und den potenziell autoreaktiven T- und B-Zellen präsentieren

Die klinische Bedeutung von AAK

JCI The Journal of Clinical Investigation

Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity

Jolien Suurmond, Betty Diamond

J Clin Invest. 2015;125(6):2194-2202. <https://doi.org/10.1172/JCI78084>.

Review Series

Kernbotschaft

AAK sind meist IgG und gegen intrazelluläre Autoantigene gerichtet!

Je nach Typ der AIE
dominieren entweder
autoreaktive B-Zellen
oder
autoreaktive T-Zellen das Geschehen!

Es sind aber **immer beide,**
autoreaktive B-Zellen
und
autoreaktive T-Zellen
beteiligt!

3

Molecular Mimicry

JCI The Journal of Clinical Investigation

Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity

Jolien Suurmond, Betty Diamond

J Clin Invest. 2015;125(6):2194-2202. <https://doi.org/10.1172/JCI78084>.

Review Series

Die Kreuzreaktivität zwischen Fremd- und Eigenantigenen kann die Expansion autoreaktiver B-Zellen fördern.

- dsDNA-Autoantikörper (Lupus) reagieren mit Pneumokokken-Bakterien und dem Epstein-Barr-Virus
- anti-neutrophile Zytoplasma-Antikörper (ANCA-Vaskulitis) erkennen das bakterielle Adhäsion FimH.

4 Schwermetalle

als Auslöser von

Autoimmunerkrankungen

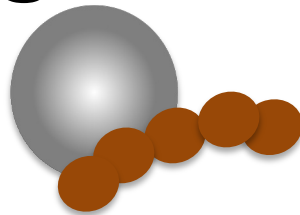


Grundlage ist die Veränderung körpereigener Eiweiße

=

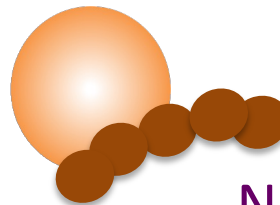
Haptenbildung

Hg



Quecksilber kann auch atomar an „Selbst-Proteine“ binden und wird Intrazellulär aufgenommen.

Ni²⁺



Nickelionen binden an „Selbst-Membran-Proteine“

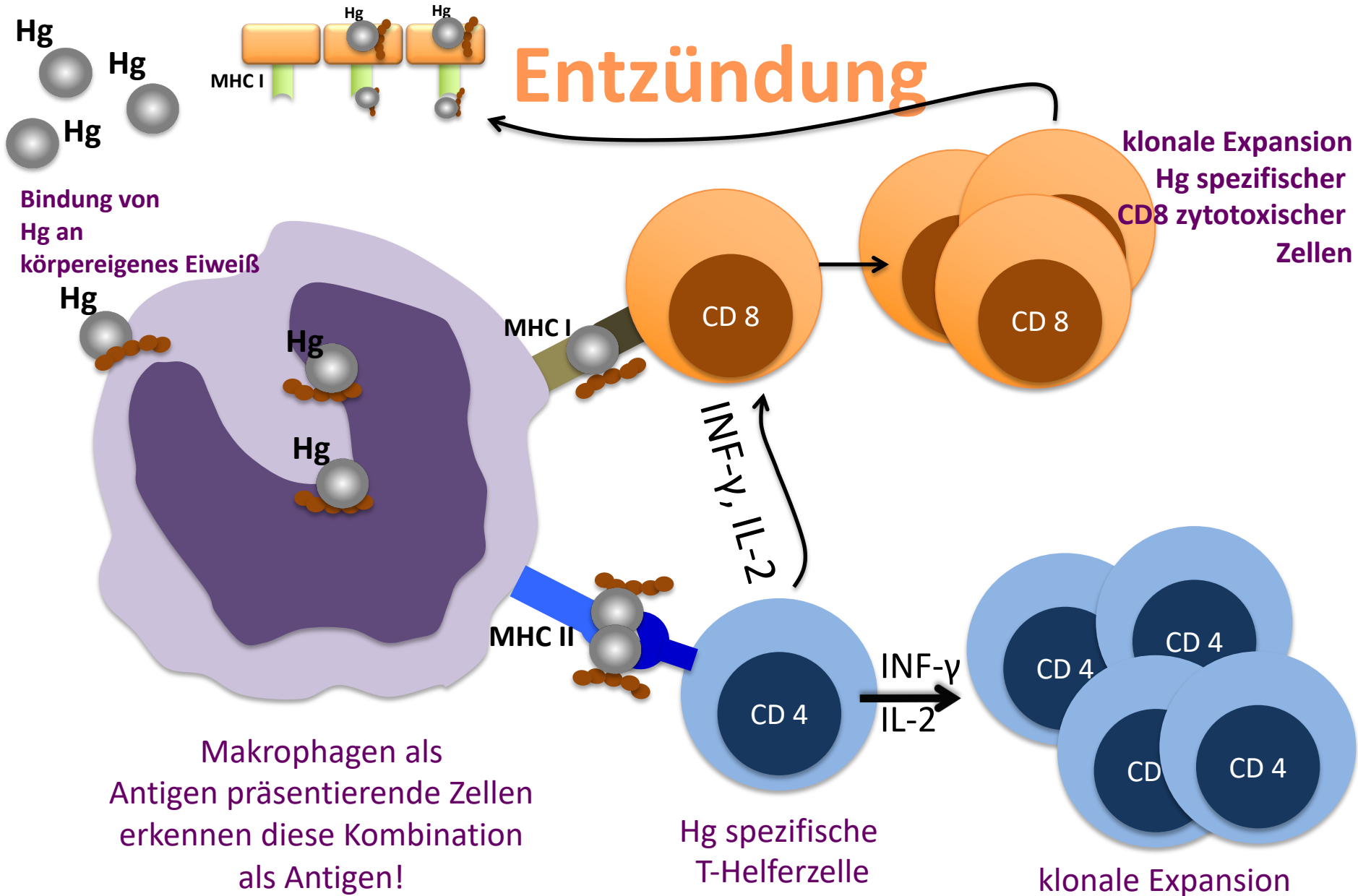


25%



5-8%

T-zelluläre Sensibilisierung (Allergie Typ-IV)



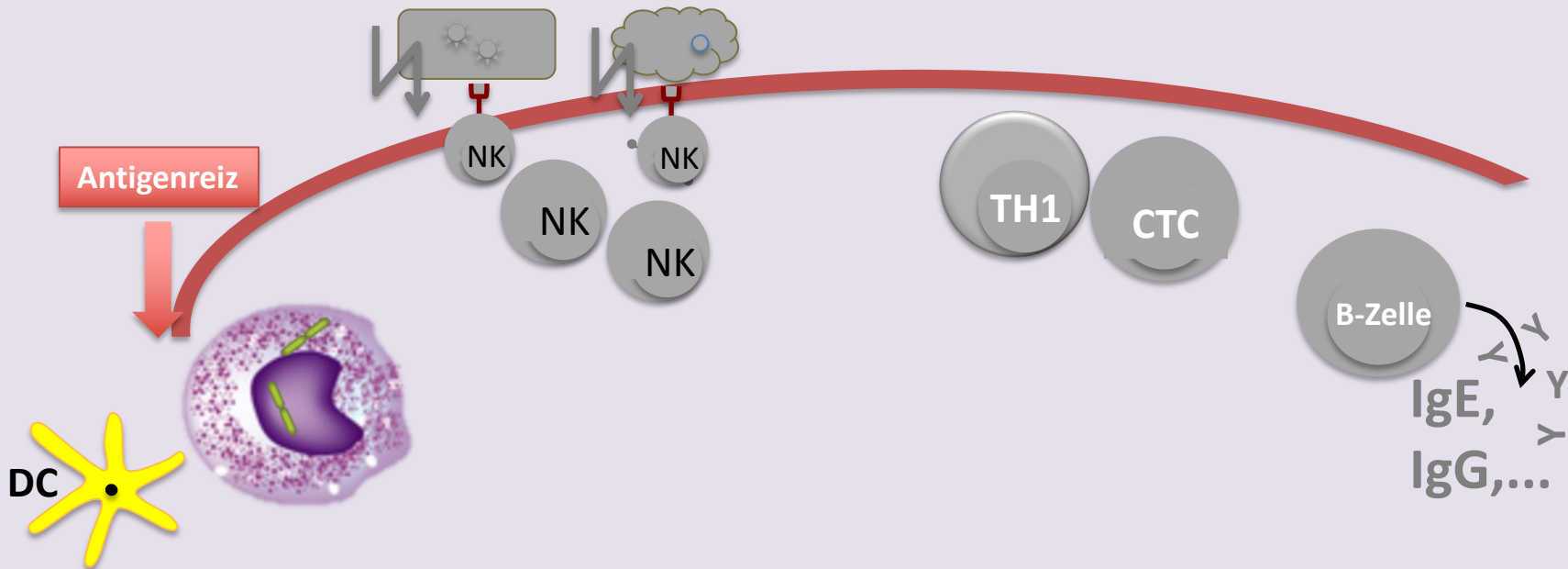
Zusammenfassung

Mögliche initiale Mechanismen:

- **bakterielle und/oder virale Infektionen (Mimikry)**
- **mentaler Dauerstress**
- **starke Hormon-Imbalancen**
- **Schwermetallbelastungen**
- **chronische Entzündungen**
- **nicht kompensierter oxidativer/nitrosativer Stress**
- **Genpolymorphismus der MHC II Rezeptoren (D-Zelle)**
HLA DR3 und 5

immunologische Diagnostik

Immunologische Diagnostik der AIE



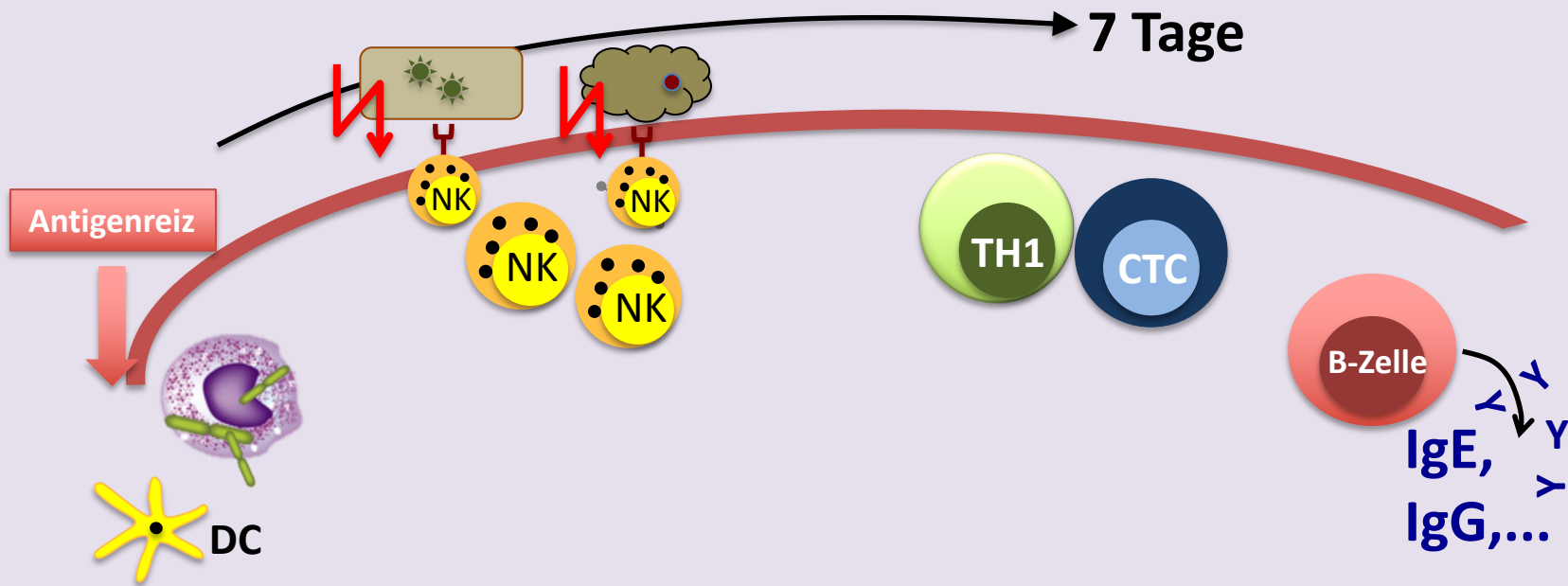
Makrozytäre Entzündung

CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	0,6 mg/l			< 3.0
TNF-alpha i.S. (CLIA)	12,3 pg/ml ↑	++		< 8.1
Interleukin 6 i.S. (CLIA)	4,3 pg/ml ↑	++		< 3.8
IP-10 i.S. (ELISA)	57,3 pg/ml			< 300

IP-10

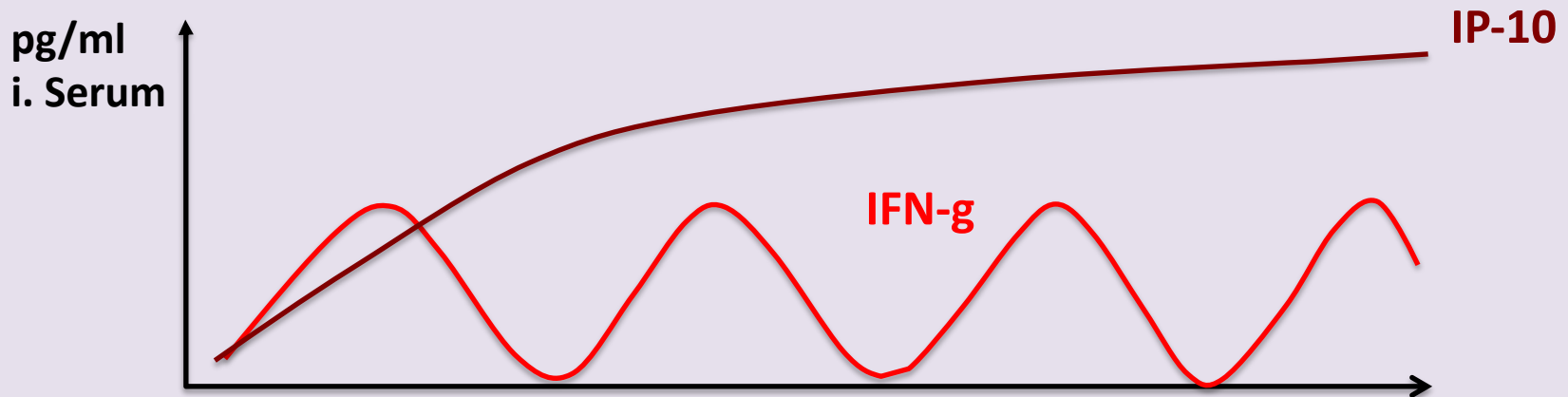
ist ein valider
Beobachtungsparameter
für TH1 AIE

Immunologische Diagnostik der AIE



IP-10 als Marker für die aktuelle TH-1 dominante T-zelluläre Immunaktivierung

IP-10 i.Serum (PIA)	6361 pg/ml	++	< 900
---------------------	----------------------	----	-------



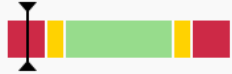
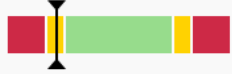
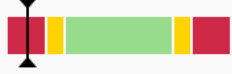
IP-10 als Marker für die aktuelle TH-1 dominante T-zelluläre Immunaktivierung

TNF-alpha i.S. (CLIA)	12.0 pg/ml	++	< 8.1
IP-10 i.Serum (PIA)	6361 pg/ml	++	< 900
Interleukin 6 i.S. (CLIA)	125 pg/ml	++	< 3.8
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	4.13 mg/l	++	< 3.0

**T-Zell-Entzündung, makrozytäre Entzündung und CRP
stehen hier in keinem Verhältnis!**

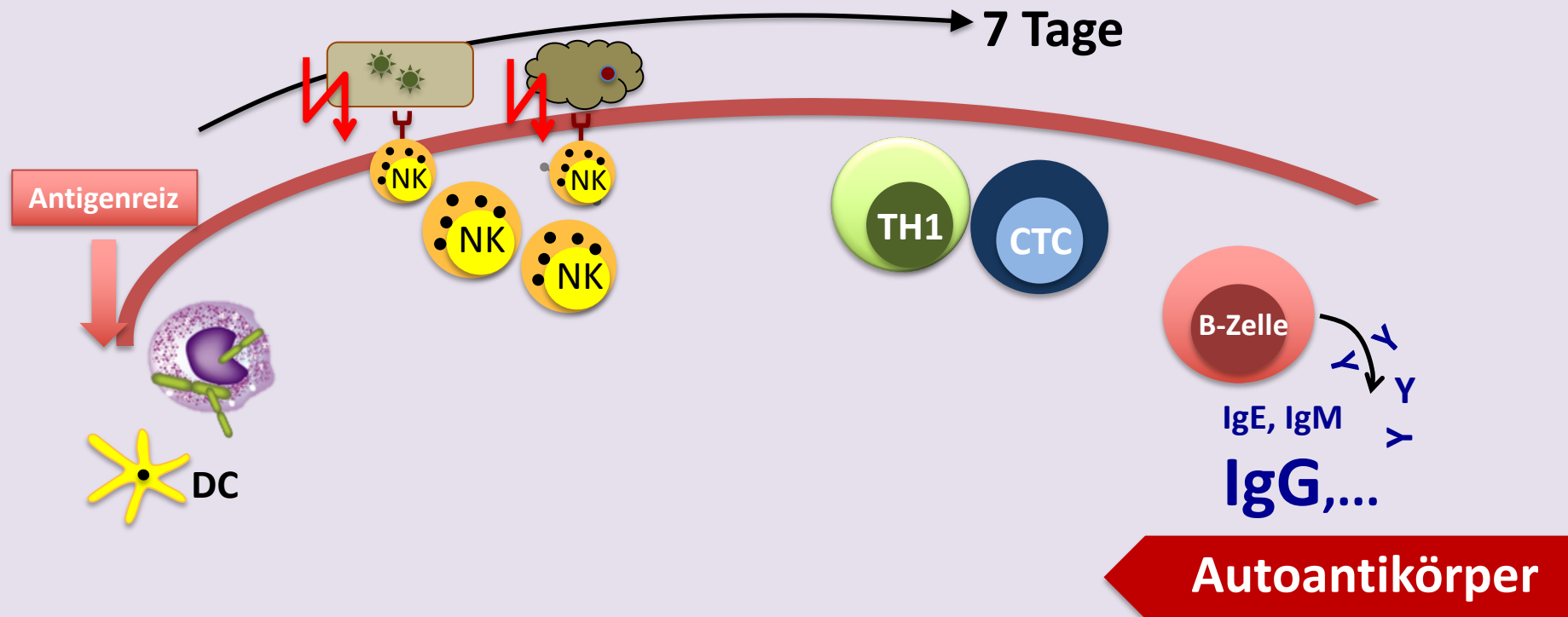
Und dem hingegen...

...zeigt Invitro Stimulation mit Superantigen ConA/SEB (Zytokinbalance) einen völlig erschöpften TH1 Schenkel.

IFN-g (TH1)	94,7 pg/ml ↓	--		374 - 1660
IL-4 (TH2)	26,7 pg/ml ↓	-		28 - 141
TH1/TH2 Ratio	3,6 ↓	--		6.1 - 21

**Spezifische Autoimmunität bei allgemeiner
Abwehrschwäche!**

Diagnostik der Auto-Antikörper



- Sicherung der Diagnose (Spezifik, z. B. Anti-CCP bei RA)
- Prognostisch wichtig
- Quantität korreliert z.T. mit Schwere der AIE
- unterhalten Gewebszerstörung

AI

Angewandte
Immunologie



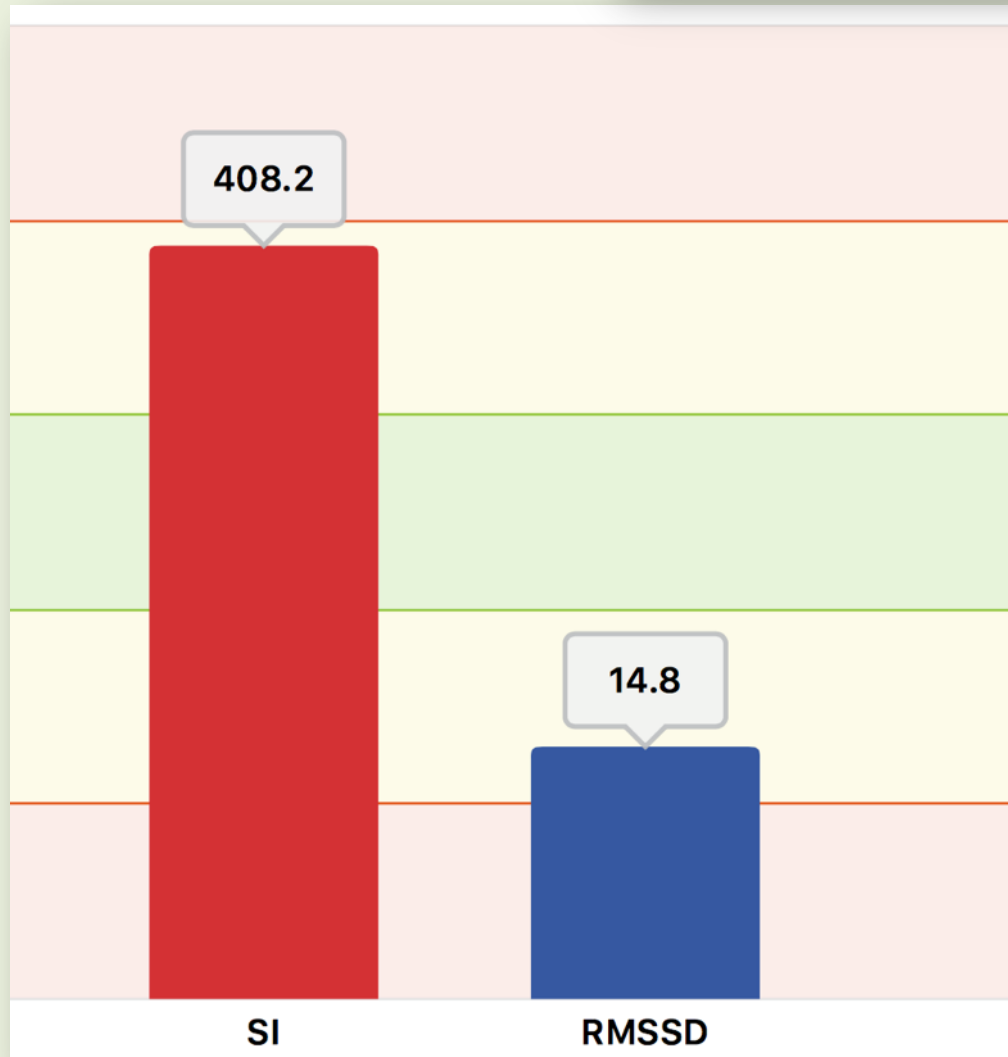
MEDIZIN30
AKADEMIE DR. MARCO SCHMIDT PUNKT

Strategien zur biologischen Behandlung von AIE

1

Persönlichkeitsentwicklung/ Stressmanagement zur Entwicklung der Vagus Funktion und Regeneration der Nebennieren Funktion

Siehe Präsentation „Psycho-Immunologie“



Sympathikus

Parasympathikus



Die gemeinsame Endstrecke von:

- Autoimmunerkrankungen
- Atopien
- manifesten Tumorerkrankungen

**ist die Entzündung und die erschöpfte
HHN-Achse!**

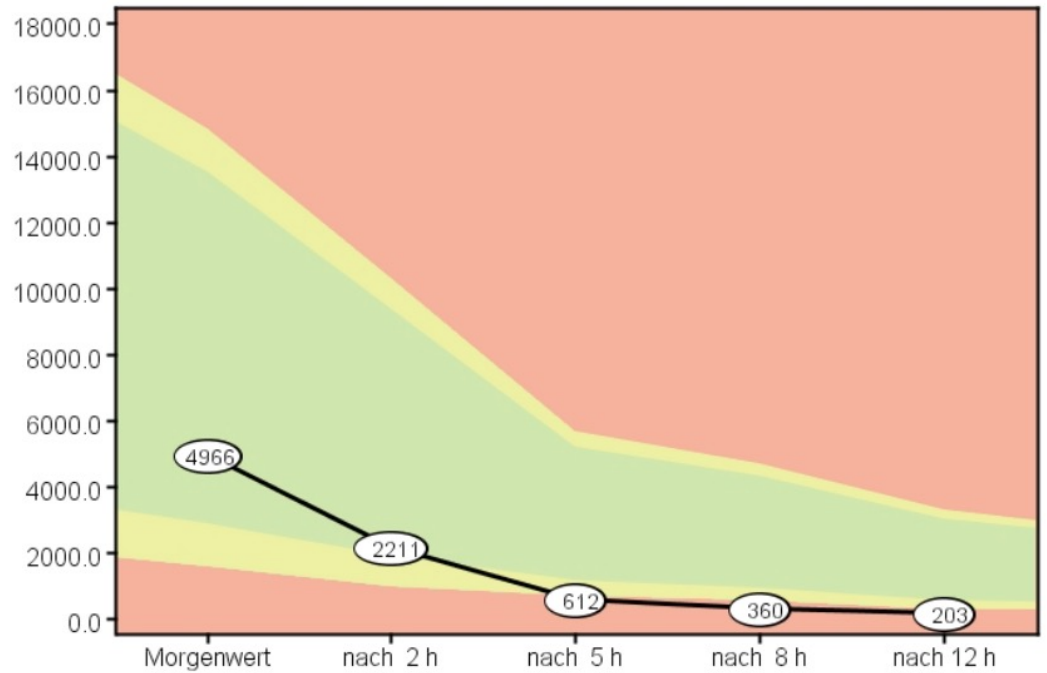
(Heim et al. 2000, Miller et al. 2008a, Buske-Kirschbaum 2009)

Mikronährstoffe zum Aufbau der Nebenniere



ergänzendes Labor „Adrenaler Stressindex“ (Quelle: Ganzimmun)

Cortisol im Tagesverlauf:



Verhältnis Cortisol/DHEA





DHEA (Saliva) Morgenwert	240 pg/ml		327	90 - 460
DHEA (Saliva) nach 12 h	30 pg/ml		683	90 - 460
Cortisol (Saliva) Morgenwert	4966 pg/ml		16221	1800 - 14500
Cortisol (Saliva) nach 2 h	2211 pg/ml		10820	1300 - 10300
Cortisol (Saliva) nach 5 h	612 pg/ml		5012	700 - 5700
Cortisol (Saliva) nach 8 h	360 pg/ml		3287	600 - 4700
Cortisol (Saliva) nach 12 h	203 pg/ml		1436	300 - 3300
Cortisol/DHEA-Ratio (Morgenwert)	20,7 Ratio		43,1	4 - 160
Cortisol/DHEA-Ratio (nach 12 h)	6,8 Ratio		3,8	1 - 52

2 Senkung TNF-a, ROS, RNS

Ein Diamant



der TNF-a Hemmtest

TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)		597 pg/ml
TNF-a Präparat 1		281 pg/ml
Präparat 1 Hemmung		52.9 %
L-Curcumin (Trendbalance)		
TNF-a Präparat 2		22.0 pg/ml
Präparat 2 Hemmung		96.3 %
roter koreanischer Ginseng		
TNF-a Präparat 3		46.5 pg/ml
Präparat 3 Hemmung		92.2 %
Weihrauch serrata		
TNF-a Präparat 4		>3000 pg/ml
Präparat 4 Hemmung		0.0 %
Boscari Olibanum		

Polyphenole – neue Teamplayer beim TNF-a Hemmtest

TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1066 pg/ml
TNF-a Präparat 1	399 pg/ml
Präparat 1 Hemmung roter koreanischer Ginseng	62,6 %
TNF-a Präparat 2	>3000
Präparat 2 Hemmung Boscari Olibanum	0 %
TNF-a Präparat 3	<4.0
Präparat 3 Hemmung Quercetin	99,9 %
TNF-a Präparat 4	51,3 pg/ml
Präparat 4 Hemmung Weihrauch serrata	95,2 %

TNF-a-Basiswert (LPS stimuliert)	1504 pg/ml
TNF-a Präparat 1	5,3 pg/ml
Präparat 1 Hemmung Quercetin	99,7 %
TNF-a Präparat 2	375 pg/ml
Präparat 2 Hemmung Resveratrol aktiv	75,1 %
TNF-a Präparat 3	68,7 pg/ml
Präparat 3 Hemmung OPC Resveratrol Formula (Biogena)	95,4 %

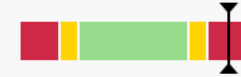


Senkung von ROS und NOS

MDA-LDL i.S. (ELISA)

124 U/l ↑

++



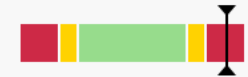
< 80

Glutathion, ALA, Cystein, Polyphenole, Omega 3 FS etc.

Nitrotyrosin i.S. (ELISA)

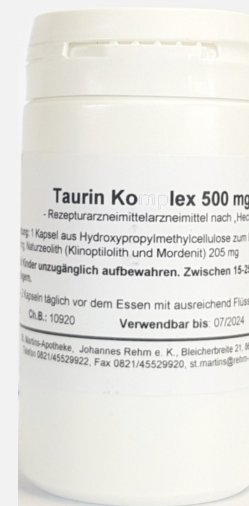
1048 nmol/l ↑

++



< 630

Vitamin B12, Taurin, Ubiquinol





**Individuelle
Immun- und
Entzündungsgenetik
(genetischer Polymorphismen)**

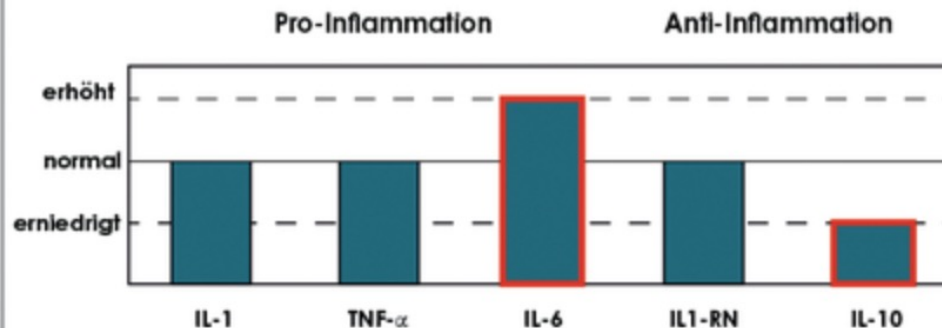
Ärztlicher Befundbericht

Patient		Tagbuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel.: 030 770 01-220 Fax: 030 770 01-236
		0326257586	05.06.1966	
Eingang	03.07.2014	Ausgang	08.07.2014	

Untersuchung Entzündungsgenetik
 Profil Entzündungsgrad: IL-1A, IL-1B, IL-1RN und TNF-A
 Profil Entzündungsmodulation: IL-6 und IL-10

Ergebnis Die nachgewiesenen genetischen Konstellationen ergeben zusammenfassend:

Genotyp-assoziierte Zytokinsekretion



Interpretation:

Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht einher mit einer normalen Produktion der entzündungsfördernden Zytokins IL-1 und TNF- α sowie des entzündungshemmenden IL-1-Rezeptorantagonisten. Dieses prädisponiert bei vorhandenem Entzündungsreiz für eine normale Entzündungsaktivität (Grad 0).

Bei den immunregulierenden Zytokinen IL-6 und IL-10 liegen jedoch Polymorphismen vor, die eine proentzündliche Konstellation bedingen. Die nachgewiesene Genotypkonstellation geht mit einer erhöhten Produktion des proentzündlichen Zytokins IL-6 und einer verminderten Ausschüttung des antientzündlichen Zytokins IL-10 einher.

Anhand der untersuchten Polymorphismen besteht daher insgesamt für chronische bzw. aggressive Verlaufsformen der Parodontitis eine

deutlich erhöhte genetische Prädisposition.

Unter Berücksichtigung dieses Befundes wären bei der vorliegenden Prädisposition für eine überschießende Entzündungspathogenese ggf. auch antientzündliche Maßnahmen zu erwägen.

Die zusätzliche Betrachtung von IL-6 und IL-10 wenn der Entzündungsgrad trotz Symptomen nur bei 0 oder 1 liegt!

Zytokin-Milieu für TH17 Priming!

S.U

3

Balancierung der Sexualhormone

**Die therapeutische Korrektur des
Östriol-Spiegels bei Frauen oder des
Testosteron-Spiegels bei Männern
führt bei Multipler Sklerose zu
Antiinflammation + Neuroprotektion**

CAVE: Vorsicht mit proinflammatorischem DHEA!

Prog Brain Res. 2009;175:239-51. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17516-7.

Estrogen and testosterone therapies in multiple sclerosis.

Gold SM¹, Voskuhl RR.

Front Neuroendocrinol. 2012 Jan;33(1):105-15. doi: 10.1016/j.yfrne.2011.12.001. Epub 2011 Dec 24.

Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration.

Spence RD¹, Voskuhl RR.

4 Regeneration des Darm-Mikrobioms

T_{reg}-Zellen sind die Vermittler der Immuntoleranz

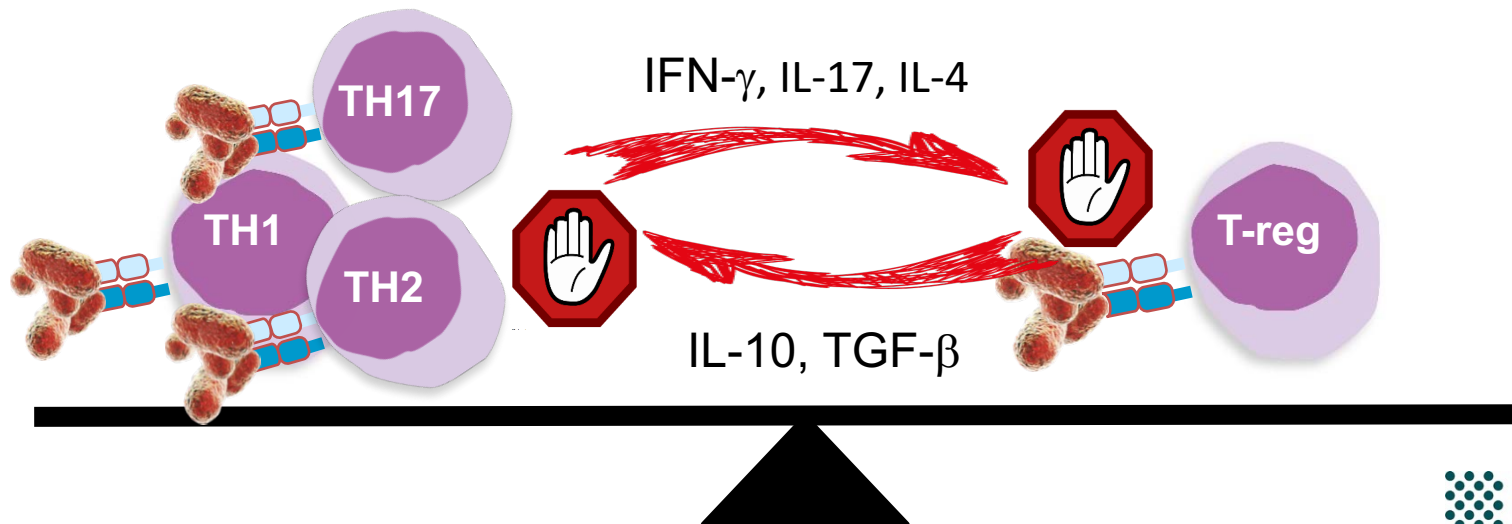
Für jedes einzelne Antigen hat unser spezifisches Immunsystem „Angriffs“ und „Toleranz“-Potential.

Effektorzellantwort

- Immunantwort gegen Pathogene
- Entzündung

Immuntoleranz

- Unterdrückung überschießender Immunreaktionen
- Verhinderung von Autoimmunität
- Erhaltung des Gleichgewichts gegenüber Kommensalen und Nahrungsallergenen



Foxp3+ regulatorische T-Zellen T_{reg}

scientific reports

OPEN **Gut microbiota-derived lipid metabolites facilitate regulatory T cell differentiation**

Hiroaki Shiratori^{1,7}, Hiroyuki Oguchi^{1,2,7}, Yosuke Isobe^{2,3,7}, Kyu-Ho Han⁴, Akira Sen^{1,2}, Kyosuke Yakebe⁵, Daisuke Takahashi¹, Michihiro Fukushima⁶, Makoto Arita^{2,3,7} & Koji Hase^{1,3,6,7}

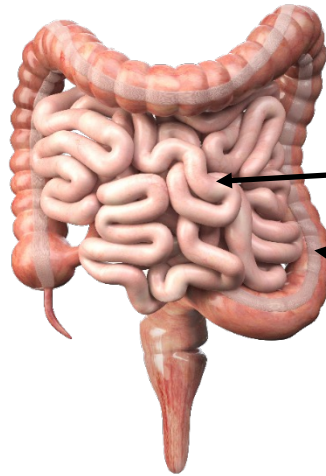
Check for updates

RESEARCH | REPORTS

MUCOSAL IMMUNOLOGY 19 FEBRUARY 2016 • VOL 351 ISSUE 6275

Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine

Kwang Soon Kim,^{1,2} Sung-Wook Hong,^{1,2} Daehee Han,^{1,2} Jaew Yi,^{1,2} Jisun Jung,^{1,2} Bo-Gie Yang,^{1,2} Jun Young Lee,^{1,2} Minji Lee,^{1,2} Charles D. Surh^{1,2,3*}



Dünndarm 10-15%

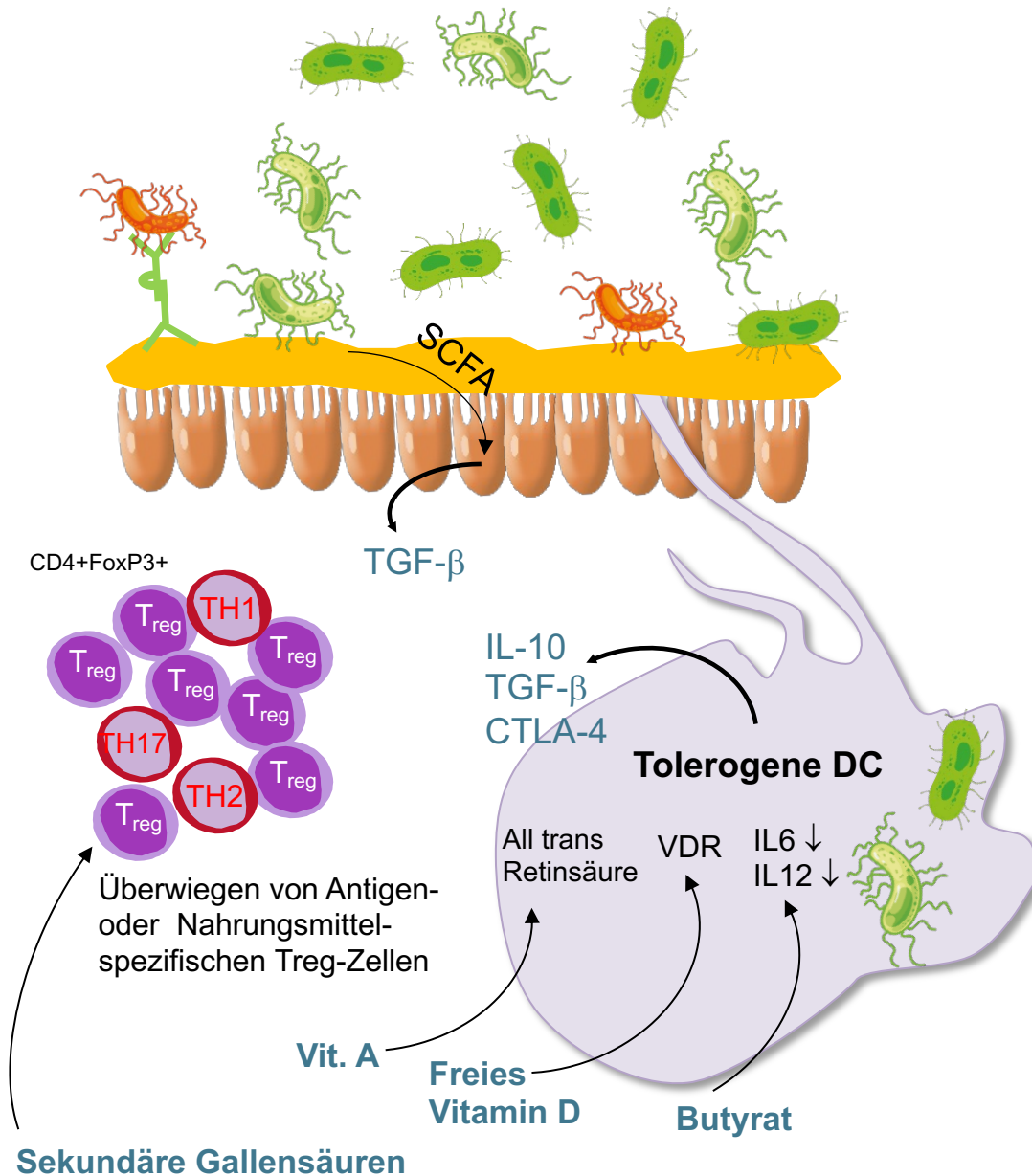
Dickdarm 25-35%

Anteil an Gesamt-CD4-T_{regs} des Organismus

Die Mikrobiota prägen die T-zelluläre Immuntoleranz

- Keimfreie-Mäuse (ohne jegliche Mikrobiota) haben eine um ein Vielfaches geringere Anzahl von T_{regs} im Dickdarm (Geuking MB Immunity 2011)
- Antibiotische Eradikation reduziert T_{reg}-Zellen in der Lamina propria im Dick- und im Dünndarm (Atarashi K Science 2011)

Voraussetzung für eine intakte Immuntoleranz



- wenig proinflammatorische Bakterien
- ausreichend Butyrat Bildner
- suffiziente Muzin Barriere
- intakte Epithelbarriere
- antientzündliches Milieu in der Lamina propria
- Vitamin A
- Vitamin D
- Butyrat
- Sekundäre Gallensäuren

Welches Milieu macht intolerant?

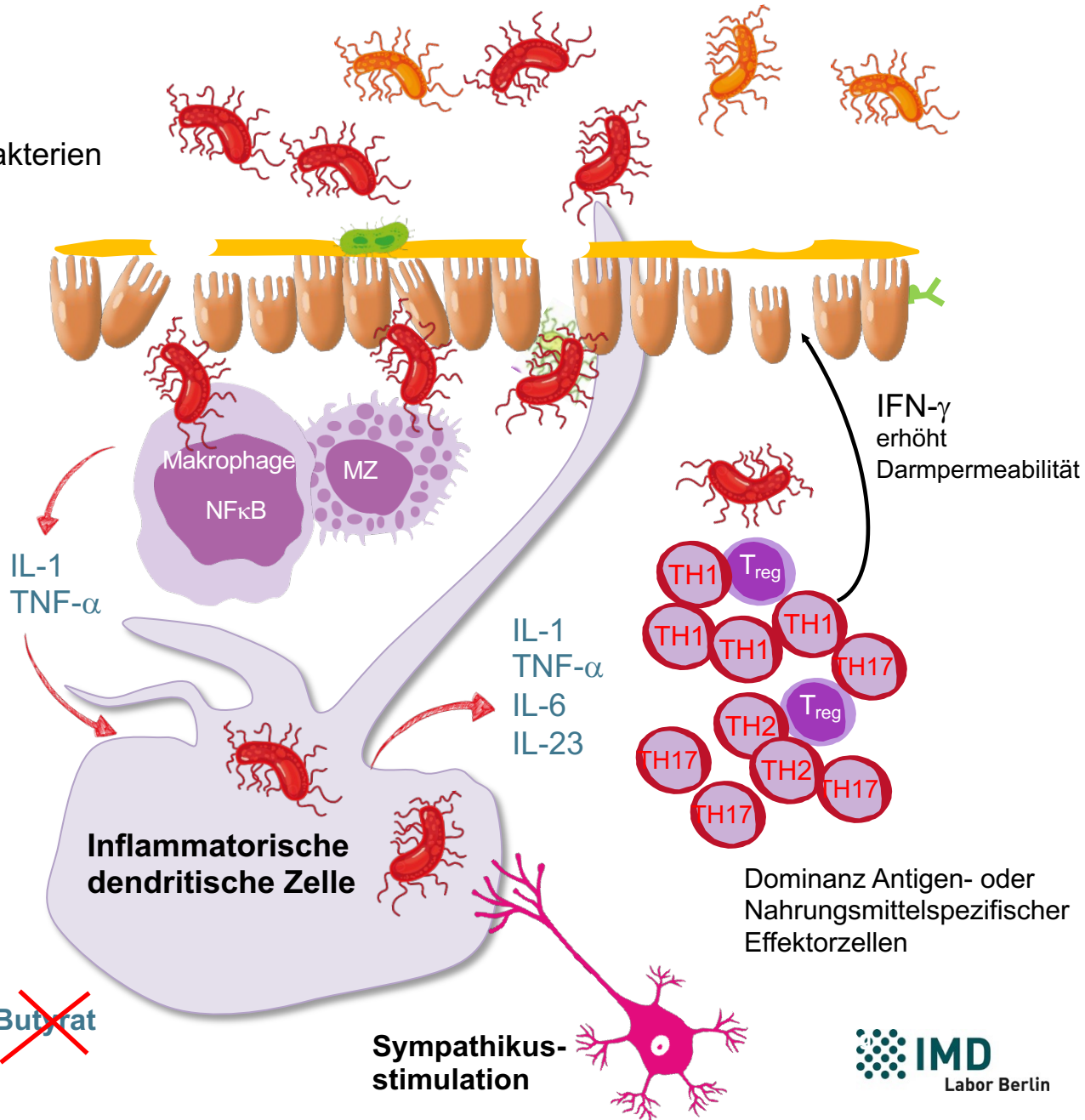
- viele proinflammatorische Bakterien
- wenig Butyrat Bildner
- schwache Muzin Barriere
- gestörte Epithelbarriere

• **proentzündliches** Milieu in der Lamina propria

im Stuhl:

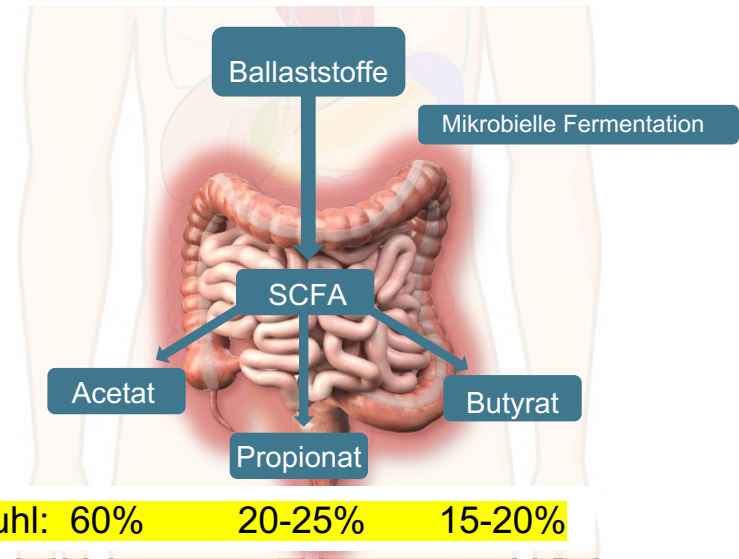
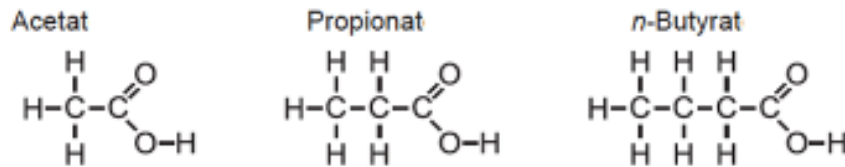
- sIgA ↑
- Histamin ↑
- β-Defensin ↑

~~Vit. A~~
~~Freies Vitamin D~~
~~Butyrat~~



Kurzkettige Fettsäuren (SCFA's, short chain fatty acids)

Von Darmbakterien aus unverdaulichen Kohlenhydraten (Ballaststoffen) gebildet



Bakteriengattung	Acetat	Butyrat	Propionat
<i>Akkermanisa</i>	■		■
<i>Bacteroides</i>	■	■	■
<i>Bifidobacterium</i>	■	■	■
<i>Eubacterium</i>	■	■	■
<i>Faecalibacterium</i>		■	
<i>Lactobacillus</i>	■		
<i>Prevotella</i>	■	■	■
<i>Ruminococcus</i>	■		

Verändert und ergänzt nach: Baldewijns, Silke, et al. "The role of fatty acid metabolites in vaginal health and disease: application to candidiasis." *Frontiers in microbiology* (2021)

SCFA's im Stuhl zeigen die zu geringe Bildung im Darm an!

Kurzkettige Fettsäuren im Stuhl (GC-MS/MS)

Acetat	39,3	µmol/g	> 95,0	vermindert
Propionat	10,9	µmol/g	> 22,0	vermindert
Butyrat	0,71	µmol/g	> 20,0	vermindert

Material: 1 Stuhlröhrchen

Das Material muss nach 48 h im Labor sein (kein Frost!)

Molekulargenetisches Mikrobiotaprofil (PCR + Hybridisierung)

Dysbiose-Index	3	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	1,9	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	normal	normal	
Kolonisationsresistenz	normal	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	

Butyratbildung

Anaerobutyricum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	

Mukosaprotektion

Akkermansia muciniphila	erhöht	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Kolonisationsresistenz

Bacteroides spp.	normal	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	normal	normal	
Lactobacillus spp.	normal	normal	

Proinflammatorische Bakterien

Proteobacteria gesamt	erhöht	normal	
Enterobacteriaceae	normal	normal	
E. coli & Shigella spp.	erhöht	normal	

weitere Darmpathologie-assoziierte Bakterien

Actinobacteria

Actinobacteria gesamt	normal	normal	
Actinomycetales	vermindert	normal	

Bacteroidetes

Alistipes spp.	normal	normal	
Bacteroides fragilis	leicht erhöht	normal	
Parabacteroides spp.	vermindert	normal	

pH-Messung

	7,5	5,5 - 6,5	erhöht
--	-----	-----------	--------

Kurzkettige Fettsäuren (GC-MS)

Acetat	39,3	µmol/g	> 95,0	vermindert
Butyrat	0,71	µmol/g	> 20,0	vermindert
Propionat	10,9	µmol/g	> 22,0	vermindert

β-Defensin (ELISA)

	89	ng/g	8 - 60	erhöht
--	----	------	--------	--------

Calprotectin im Stuhl (ELISA)

	41	µg/g	< 50	normal
--	----	------	------	--------

Histamin (ELISA)

	1025	ng/g	< 600	erhöht
--	------	------	-------	--------

sekretorisches IgA (ELISA)

	4030	µg/g	510 - 2040	erhöht
--	------	------	------------	--------

Alpha-1-Antitrypsin (ELISA)

	199	µg/g	< 268	normal
--	-----	------	-------	--------

Zonulin im Stuhl (ELISA)

	334	ng/g	< 101	erhöht
--	-----	------	-------	--------

Leaky gut (engl. durchlässiger Darm)

bedeutet, dass die **Barrierefunktion der Schleimhaut des Dünndarms gestört** ist.

In Folge dessen können **Bakterien und Toxine aus dem Darm in den Blutkreislauf gelangen** und systemische Entzündung fördern.

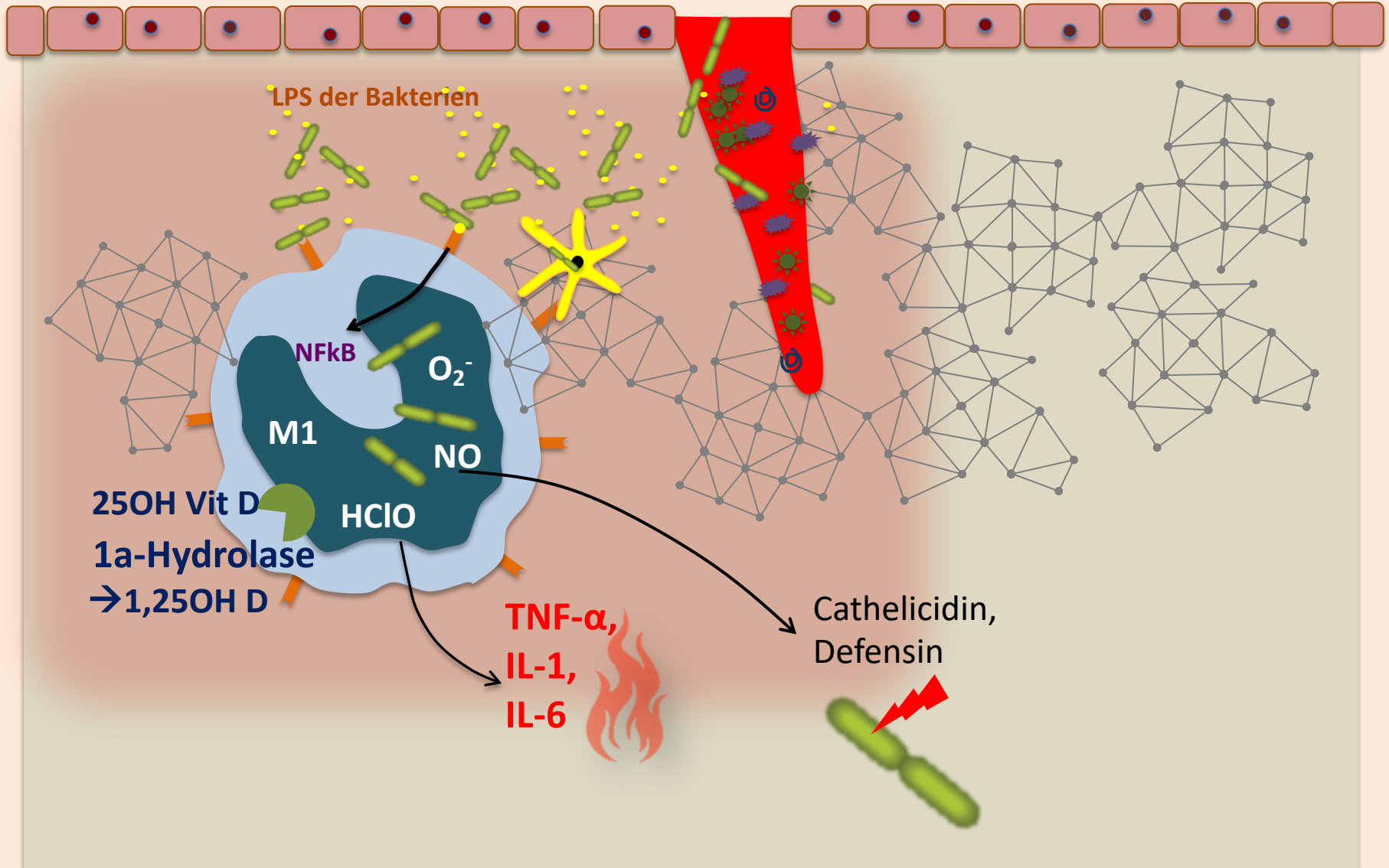


5 Aufbau des Vit D Spiegels

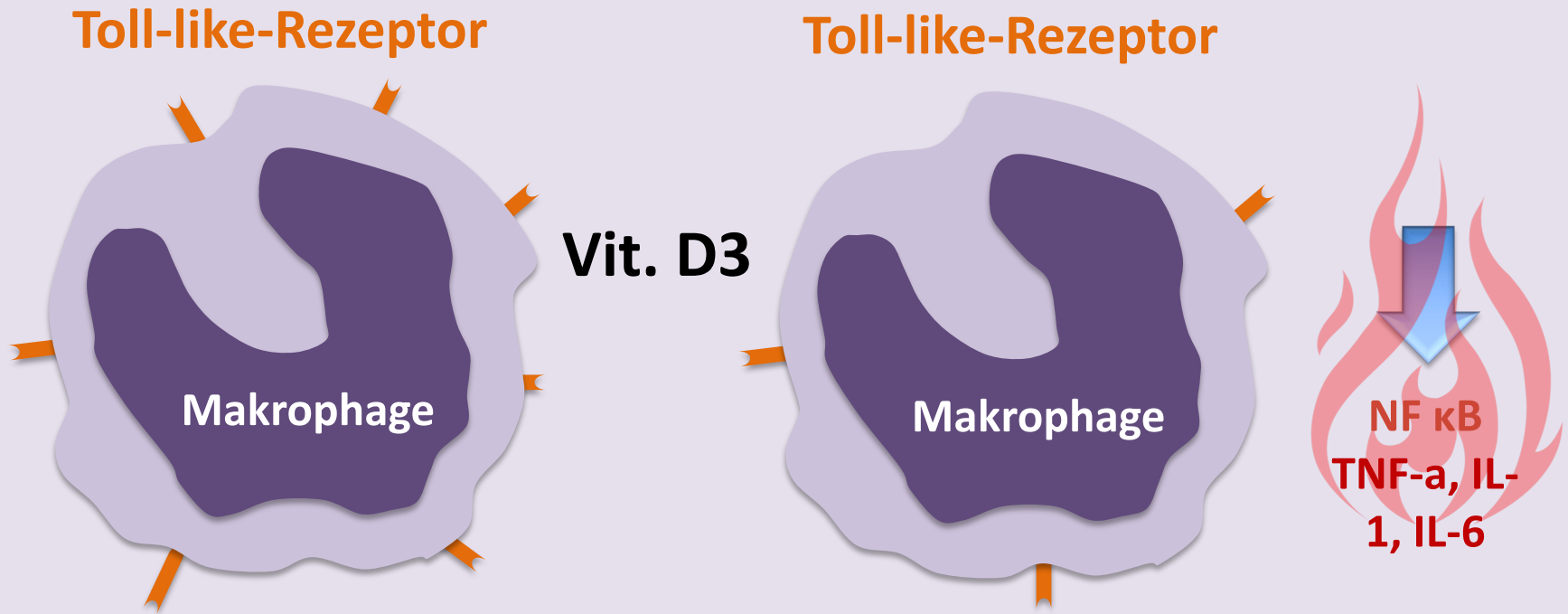


Vitamin D verbessert Phagozytose und Burst und reduziert die NFkB Aktivierung

● **LPS** = Lipopolysaccharide auf der Bakterienmembran gramnegativer Bakterien

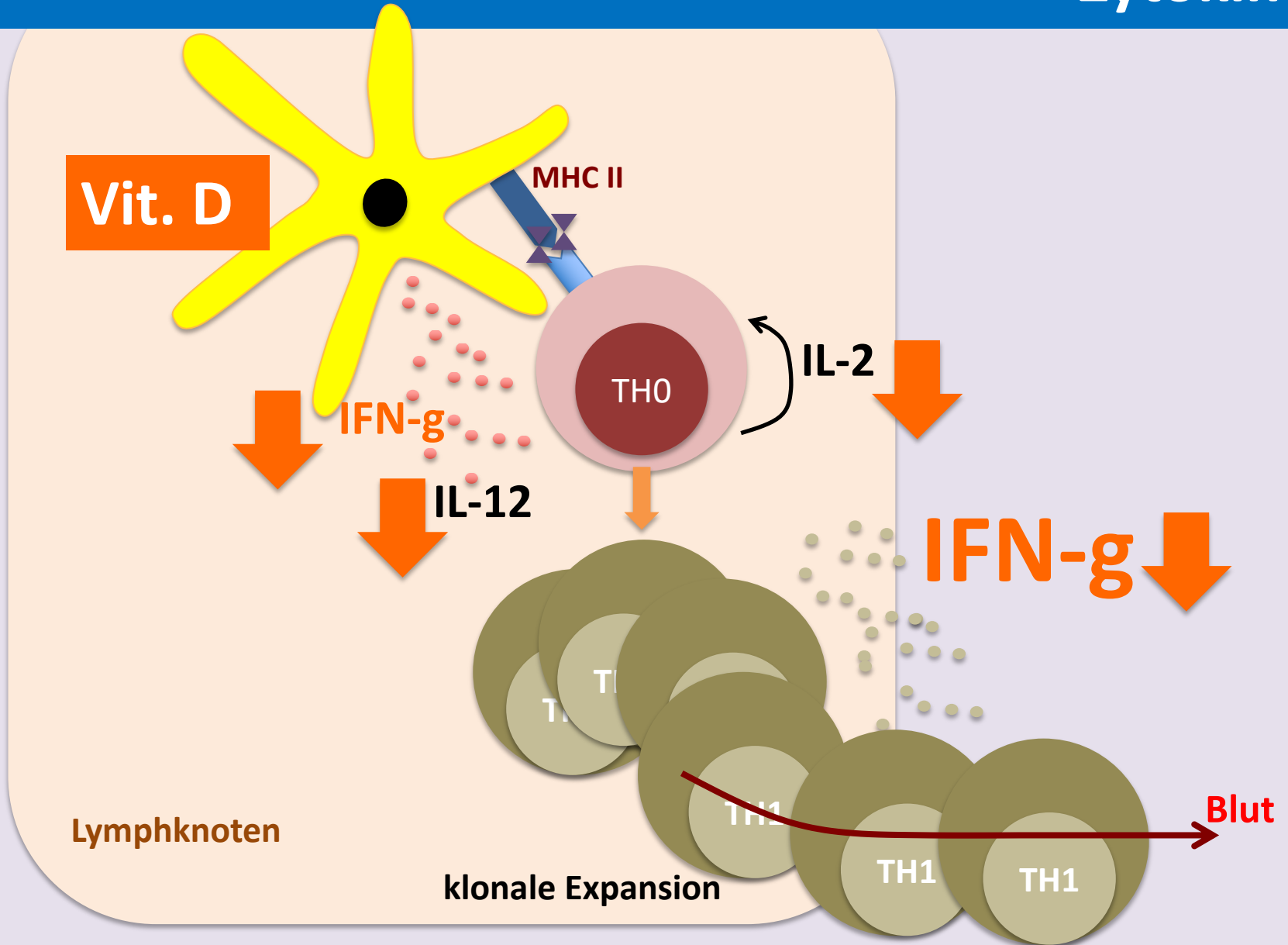


Vitamin D vermindert die Expression der Toll-like-Rezeptoren auf Makrophagen

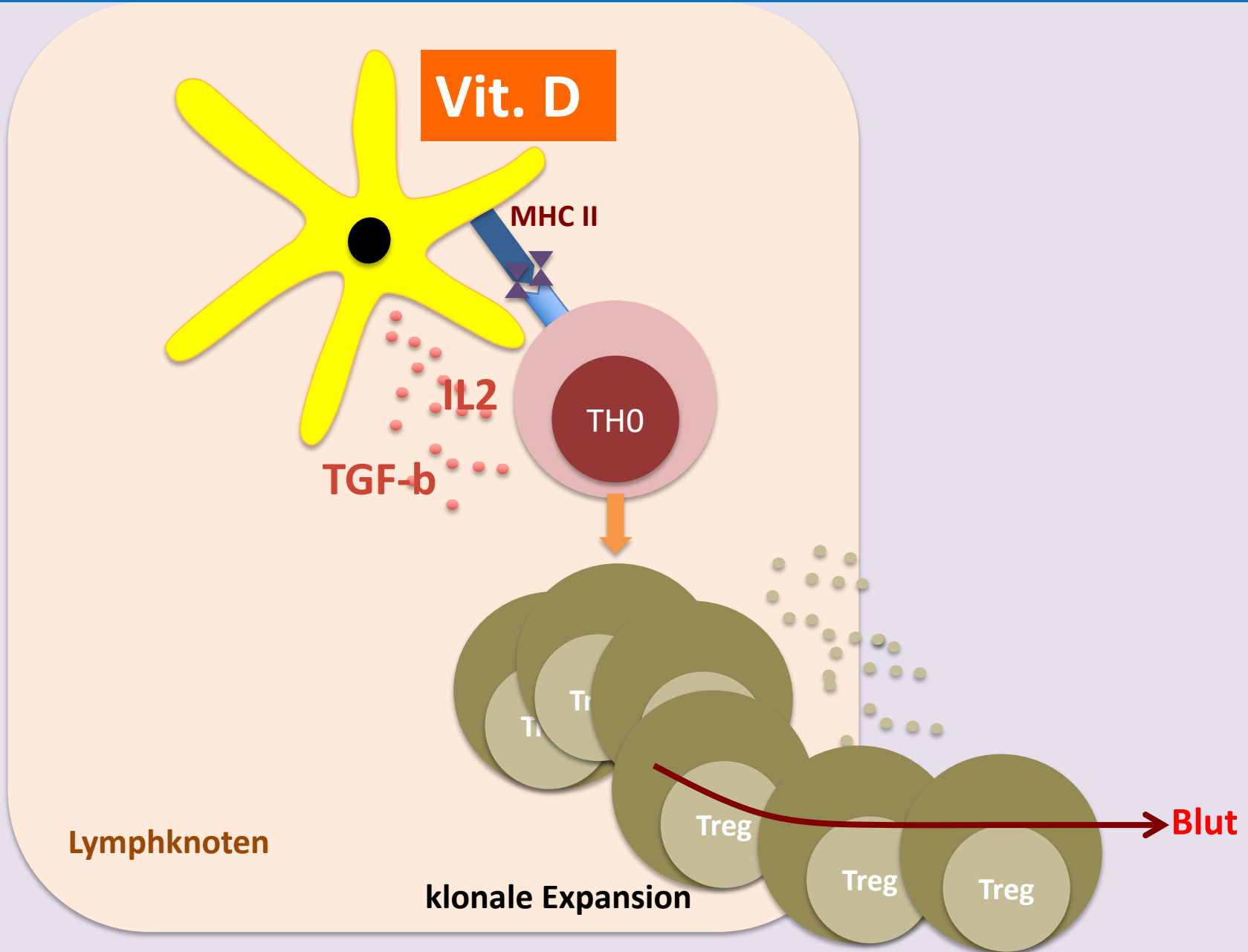


Reduktion der Reaktivität gegenüber Antigenen und Hemmung der Freisetzung von proentzündlichen Zytokinen IL1, IL6, TNF-α

Vitamin D hemmt die Sekretion von TH1 und TH17 Zytokinen



Vitamin D verstärkt das Priming von T_{reg}'s





Vitamin D

– ein Diamant in der Immunmodulation

- Induktion einer effizienten Erregerelimination in Makrophagen bei gleichzeitig antientzündlicher (NFkB-hemmender) Wirkung führt zur Reduktion von TNF-a, IL-1, IL-6
- Hemmung der TH1 Immunantwort (IFN-g) und Förderung von TH2
- unterdrückt die Differenzierung und Migration von TH17 Zellen
- immunsuppressive Effekte auf B-Lymphozyten (reduzierte AK-Bildung)
- Förderung der Immuntoleranz durch Einfluss auf die Reifung dendritischer Zellen und **Induktion von T_{reg}-Zellen**

Beispiel für den Einfluss des Vit. D-Serumspiegels auf die Aktivität einer Rheumatoiden Arthritis

27.07.2020

TNF-alpha i.S. (CLIA)	11.5 pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S. (PIA)	1270 pg/ml	< 900
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (ECLIA)	31 ng/ml	30 - 100

Aktivität der zytotoxischen T-Zellen

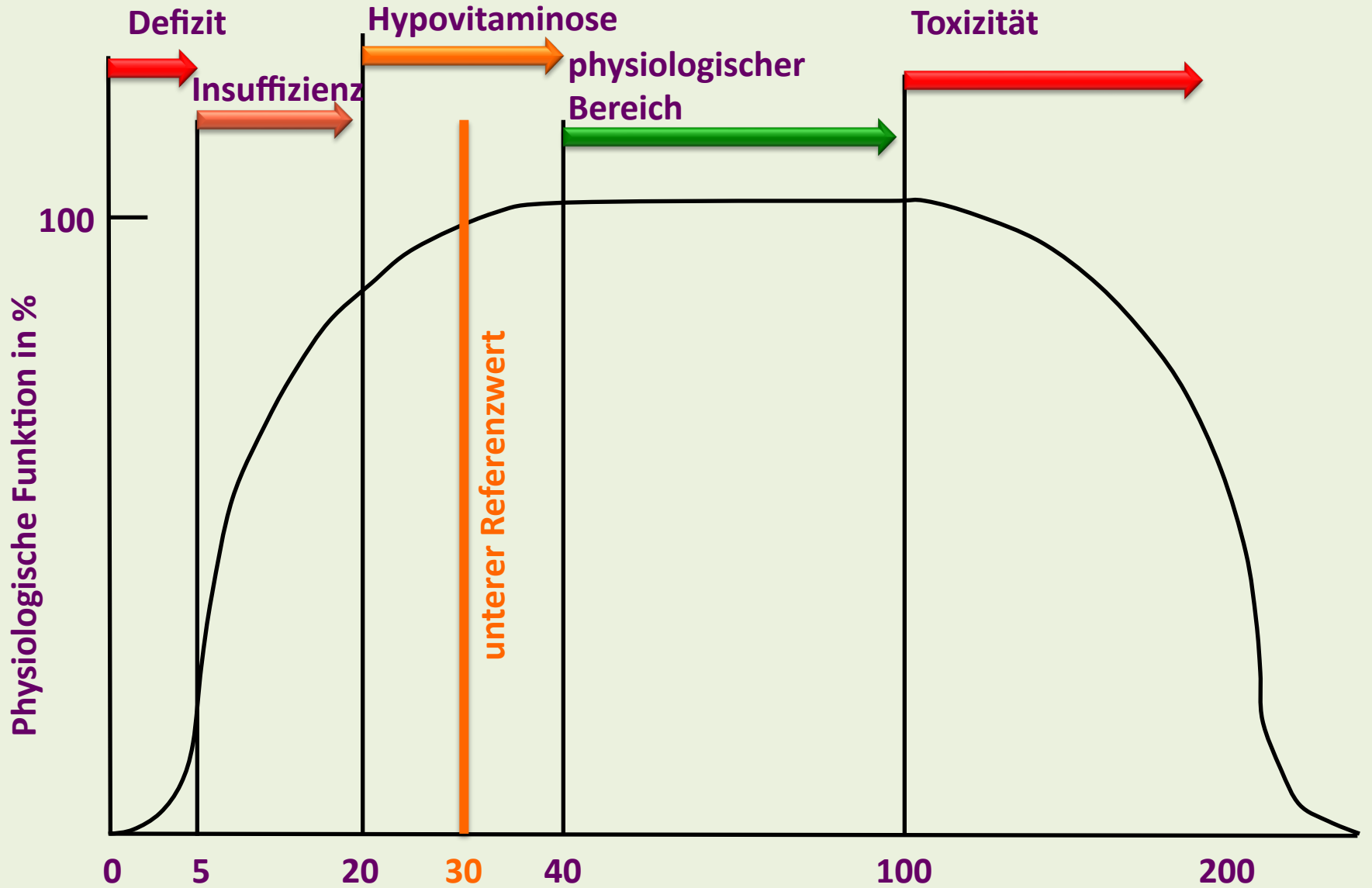
15.09.2020

TNF-alpha i.S. (CLIA)	12.5 pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S. (PIA)	713 pg/ml	< 900
25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (ECLIA)	56 ng/ml	30 - 100

Aktivität der zytotoxischen T-Zellen

Gelenke „kalt“, besser beweglich, mit MT behandelbar!

25-Hydroxy-Vitamin D3, Calcidiol



Der Vitamin D Status

25-Hydroxy-Vitamin-D i.S. (ECLIA)	34 ng/ml	30 - 100
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 i.S.° CLIA	51.7 pg/ml	19.9 - 79.3
Vitamin D Quotient	1.5 kA	< 1.0
freies 25-OH-Vitamin-D i.S. (ELISA)	7.79 pg/ml	8.63 - 28.8

Zielbereich: 50 – 70ng/ml

50 IE/kg Körpergewicht Vit. D

dazu 800mg Ca + 600mg Mg

dazu 2-3µg/kg Körpergewicht Vit. K2



...aber

JOURNAL OF
Periodontology



Translational Periodontology

Elevated Plasma Calcifediol Is Associated With Aggressive Periodontitis

Kaining Liu, Huanxin Meng ✉, Xiaolin Tang, Li Xu, Li Zhang, Zhibin Chen, Dong Shi, Xianghui Feng, Ruifang Lu

First published: 01 July 2009 | <https://doi.org/10.1902/jop.2009.080675> | Citations: 45

CAVE!

Insbesondere bei der **chronisch-aggressiven Parodontitis** muss im das ***freie* 25-OH-Vit. D** gemessen werden, da das z. T. hohe 25-OH-D3 nahezu komplett an das VDBP gebunden ist und nicht für regulative Prozesse zur Verfügung steht!

6

Schwermetallausleitung



IMD

Labor Berlin

IMD Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam GbR
IMD Berlin MVZ

Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz)
Tel +49 30 77001-220, Fax -236



akkreditiert durch DAkKS nach DIN EN ISO 15189

Autoimmunerkrankungen

- Rheumafaktor IgM/IgA
- CCP-AAk
- ANA
 - Differenzierung bei positivem ANA
- ANCA
- Antistreptolysin-O-Titer
- HLA-B27
 - Subtypisierung bei positivem B27
- Schwermetalle – Autoimmunität
Ag, Cd, Hg, Pb, Pt, U

Testung toxischer Metalle, die vorzugweise AIE auslösen.

**Das immunologische
Kernproblem
bei
Autoimmunerkrankungen**

Das immunologische Kernproblem

reduzierte
NK-Zell Zytotoxizität

IL6/TH17 Milieu
bei TH1- und
Treg-Defizit

Pro-inflammatorisches
Darm-Mikrobiom

**Die Bedeutung
Zytotoxischer Zellen
bei
Autoimmunerkrankungen**

Zytotoxische Zellen und Autoimmunerkrankungen

Trends in Immunology



Volume 34, Issue 7, July 2013, Pages 342-349

Review

Natural killer cells regulate diverse T cell responses

[Sarah Q. Crome](#)¹, [Philipp A. Lang](#)², [Karl S. Lang](#)³, [Pamela S. Ohashi](#)^{1,4,5} ✉

Angeborene lymphoide Zellen, einschließlich **NK-Zellen**, weisen immunregulierende Funktionen auf und können eine **wichtige Rolle bei der Begrenzung von (autoreaktiven) CD8+ T-Zell-Reaktionen** spielen.

Die Bedeutung von NK-Zellen in der Entstehung von RA

NK Cells Regulate CD8⁺ T Cell Mediated Autoimmunity

Philipp A. Lang^{1,2,3*}, Sarah Q. Crome^{4,5†}, Haifeng C. Xu^{1,3}, Karl S. Lang^{1,6}, Laurence Chapatte¹, Elissa K. Deenick^{7,8}, Melanie Grusdat², Aleksandra A. Pandyra², Vitaly I. Pozdeev², Ruifeng Wang³, Tobias A. W. Holderried^{2,9}, Harvey Cantor¹⁰, Andreas Diefenbach^{11,12,13}, Alisha R. Elford¹, David R. McIlwain², Mike Recher¹⁴, Dieter Häussinger², Tak W. Mak^{1,4} and Pamela S. Ohashi^{1,4*}

NK-Zellen spielen eine regulierende Funktion bei menschlichen Autoimmunkrankheiten.

Insbesondere wurde eine gestörte NK Zellaktivität beim systemischen Auftreten von juveniler rheumatoider Arthritis gezeigt!

Die Bedeutung von NK-Zellen in der Entstehung von AIE



<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.05.006>
Journal of Autoimmunity
Volume 39, Issue 3, September 2012, Pages 206-215



Review

Regulatory NK cells in autoimmune disease

Zhigang Tian^a, M. Eric Gershwin^b, Cai Zhang^c

Die bei einer **Reihe von Autoimmunerkrankungen** beobachtete (verringerte NK-Zell-Häufigkeit) und **beeinträchtigte NK-Zell-Zytotoxizität** deutet auf eine **schützende Rolle der NK-Zellen bei der Kontrolle der Autoimmunität** hin.

Natürliche Killerzellen können Autoimmunreaktionen begrenzen, indem sie die Vermehrung und Aktivierung autoreaktiver T-Lymphozyten hemmen, die Aktivierung von Makrophagen behindern oder unreife DCs abtöten.

Die Bedeutung von NK-Zellen in der Entstehung von AIE



NK cell autoreactivity and autoimmune diseases

Alessandro Poggi^{1*} and Maria Raffaella Zocchi²

¹ Molecular Oncology and Angiogenesis Unit, IRCCS AOU San Martino-IST, Genoa, Italy

² Division of Immunology, Transplants and Infectious Diseases, Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy

Man könnte die **Hypothese** aufstellen, dass eine **starke angeborene Immunität die Intensität der adaptiven Immunität moderieren** kann, da Infektionserreger beseitigt werden, bevor spezifische T- und B-Lymphozyten reagieren können.

Andererseits befördert eine schwache angeborene Reaktion chronische spezifische T- und B-Zell-Reaktionen, was die Entstehung einer Autoimmunerkrankung aufgrund der **Persistenz des Antigens** begünstigt.

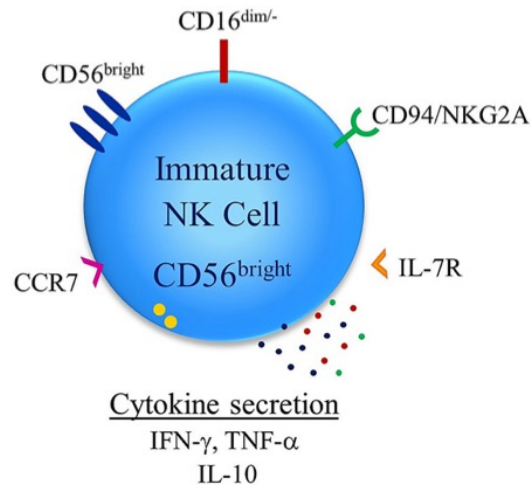
Schließlich kann eine **adäquate angeborene Reaktion** zu einer optimalen B- und T-Zell-Antwort führen, die das Antigen definitiv beseitigt, **ohne dass es zu einer Selbstaggression kommt!**

Die Bedeutung von NK-Zellen in der Entstehung von AIE

The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases

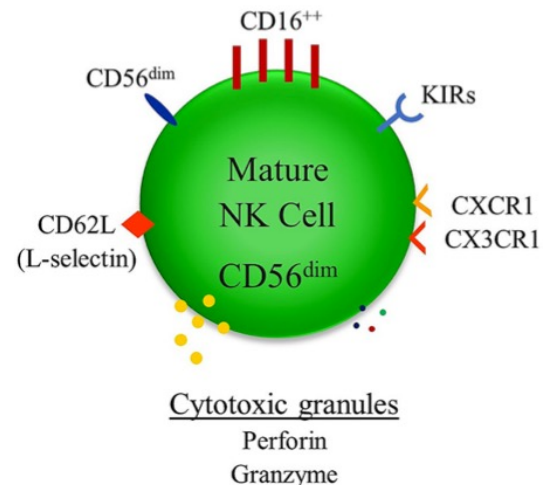
Umut Can Kucuksezer¹, Esin Aktas Cetin¹, Fehim Esen^{1,2}, Ilhan Tahrali¹, Nilgun Akdeniz¹,
Metin Yusuf Gelmez¹ and Gunnur Deniz^{1*}

CD56^{bright}



EFFECTOR FUNCTIONS

Abundant cytokine production
Immune-regulatory or inflammatory responses via various cytokines
Low cytotoxic activity



CD56^{dim}

CD57⁺
(ausgereift)

High cytotoxic activity
Clearance of tumor cells, transfected or virus-infected cells
Low cytokine production

NK-Zell Funktion (Zytotoxizität) und Diabetes mellitus I



Cellular Immunology
Volume 379, September 2022, 104578



Type 1 and 2 diabetes are associated with reduced natural killer cell cytotoxicity

Dae Yoon Kim^a, Jae Kwon Lee^b  

NK-Zellen, die aus **Mäusen mit Typ-1- oder Typ-2-Diabetes** isoliert wurden, zeigten eine **geringere zytotoxische Aktivität gegen Krebszellen** als NK-Zellen, die aus gesunden Kontrollmäusen isoliert wurden, und **je länger die Dauer seit der Induktion des Diabetes, desto geringer war die zytotoxische Aktivität.**

Die Bedeutung von NK-Zellen in der Entstehung von AIE



NK cell autoreactivity and autoimmune diseases

Alessandro Poggi^{1*} and Maria Raffaella Zocchi²

¹ Molecular Oncology and Angiogenesis Unit, IRCCS AOU San Martino-IST, Genoa, Italy

² Division of Immunology, Transplants and Infectious Diseases, Scientific Institute San Raffaele, Milan, Italy

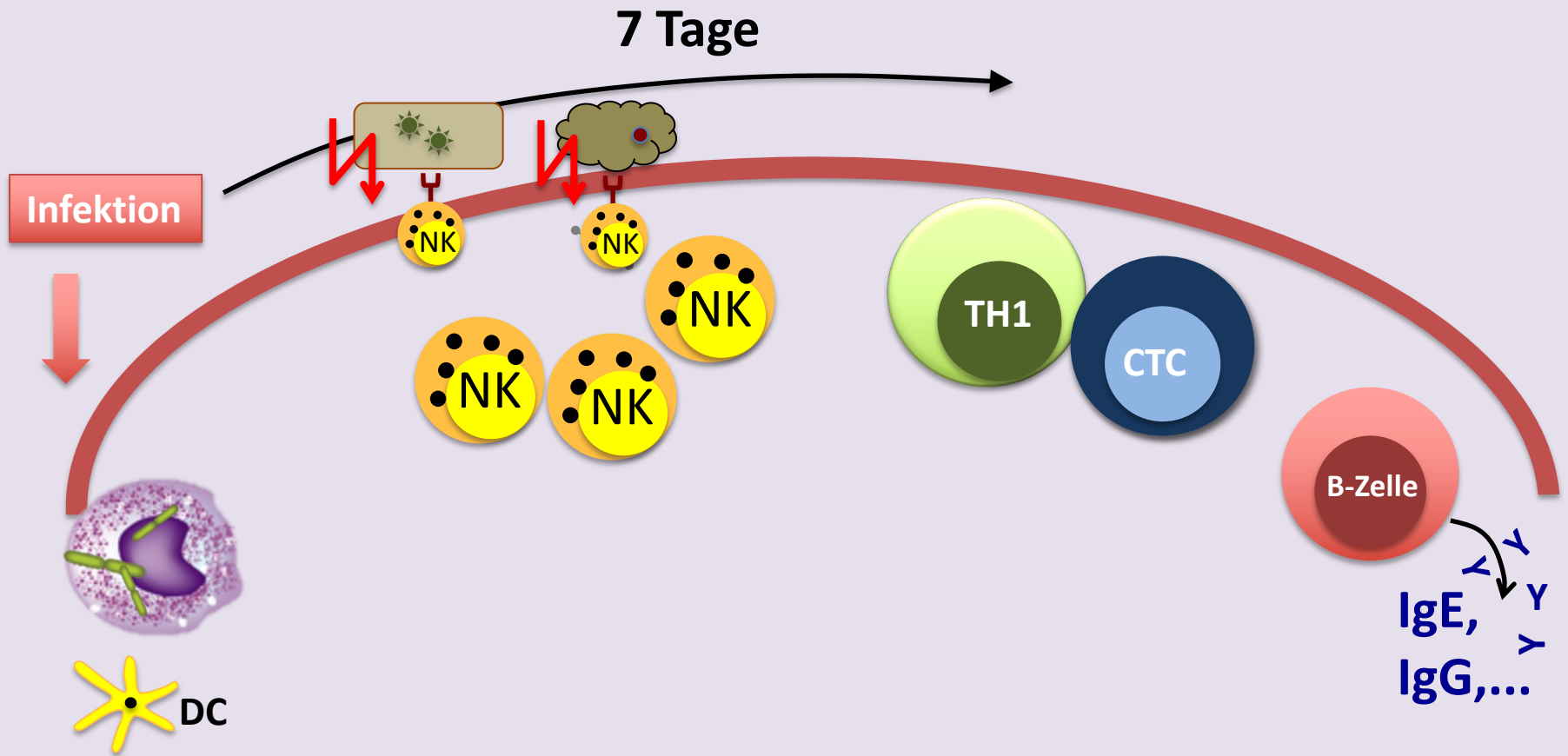
Zusammenfassung

Wenn diese Idee wahr ist, sollte man **zur Heilung**
einer Autoimmunerkrankung die angeborene
Immunität anregen, anstatt die adaptive Immunität
herunter zu regulieren.

Der Autor

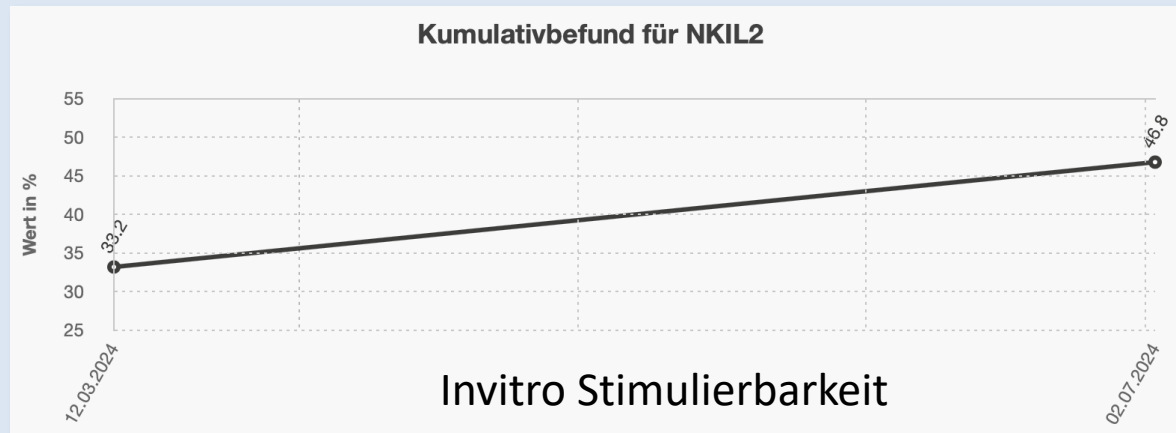
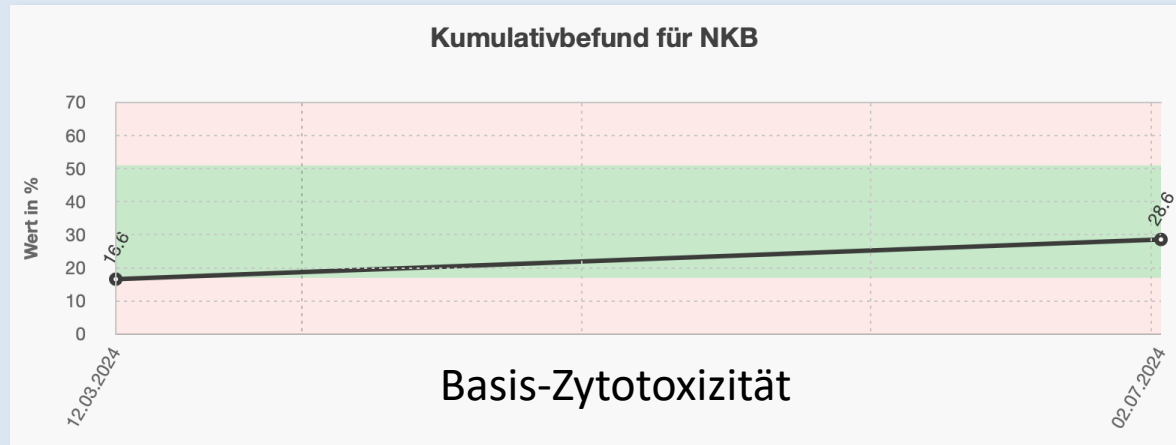
7 Regeneration der NK- Zytotoxizität

elementare Stellschrauben



Beispiel für eine Stimulation der Natürlichen Killerzellen

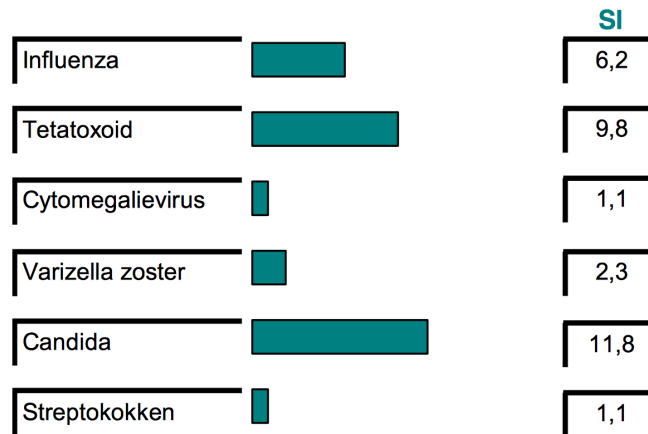
Basalwert	0,9 %
Mitogen-Aktivierung	59,3 %
Modulator 1 Colostrum - Best Vital	2,9 %
Modulator 2 Bronchovaxom	2,3 %
Modulator 3 roter koreanischer Ginseng	13 %
Modulator 4 Shiitake	19,2 %



Colitis ulcerosa TH2 AIE

30.01.20

Zelluläre Immunfunktion



Mittlerer Funktionsindex: 5,4

TH1/TH2 - Balance

IFN-g (TH1) 634 pg/ml 374 - 1660

IL-4 (TH2) 40.4 pg/ml 28 - 141

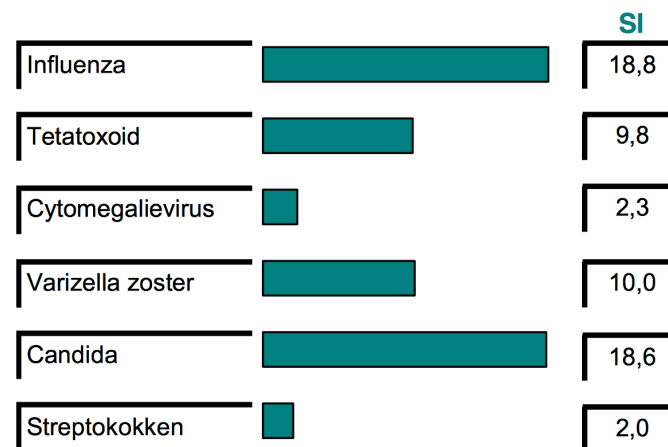
TH1/TH2 Ratio 15.7 kA 6.1 - 21

TNF-alpha i.S. (CLIA) **46.7 pg/ml** < 8.1

IP-10 i.S. (PIA) 85.8 pg/ml < 900

06.07.20

Zelluläre Immunfunktion



Mittlerer Funktionsindex: 10,3

Roter koreanischer Ginseng[©]

TNF-alpha i.S. (CLIA) 6.4 pg/ml < 8.1

beschwerdefrei!

Nach Stimulation mit BronchoVaxom[©]

**TH17
und
Autoimmun-
erkrankungen**

TH1

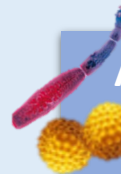
IFN-g



Abwehr von
intrazell. Erregern
und Krebszellen,
Autoimmunität



TH2



Abwehr von
Parasiten
und Allergenen



IL-4

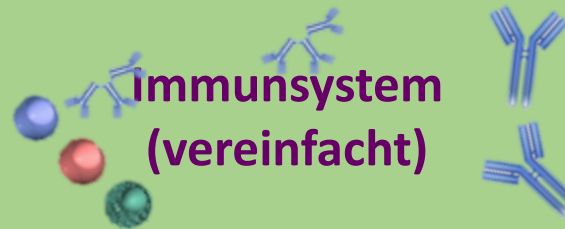
TH17

Abwehr von
extrazell.
Bakterien, Pilzen

IL-17

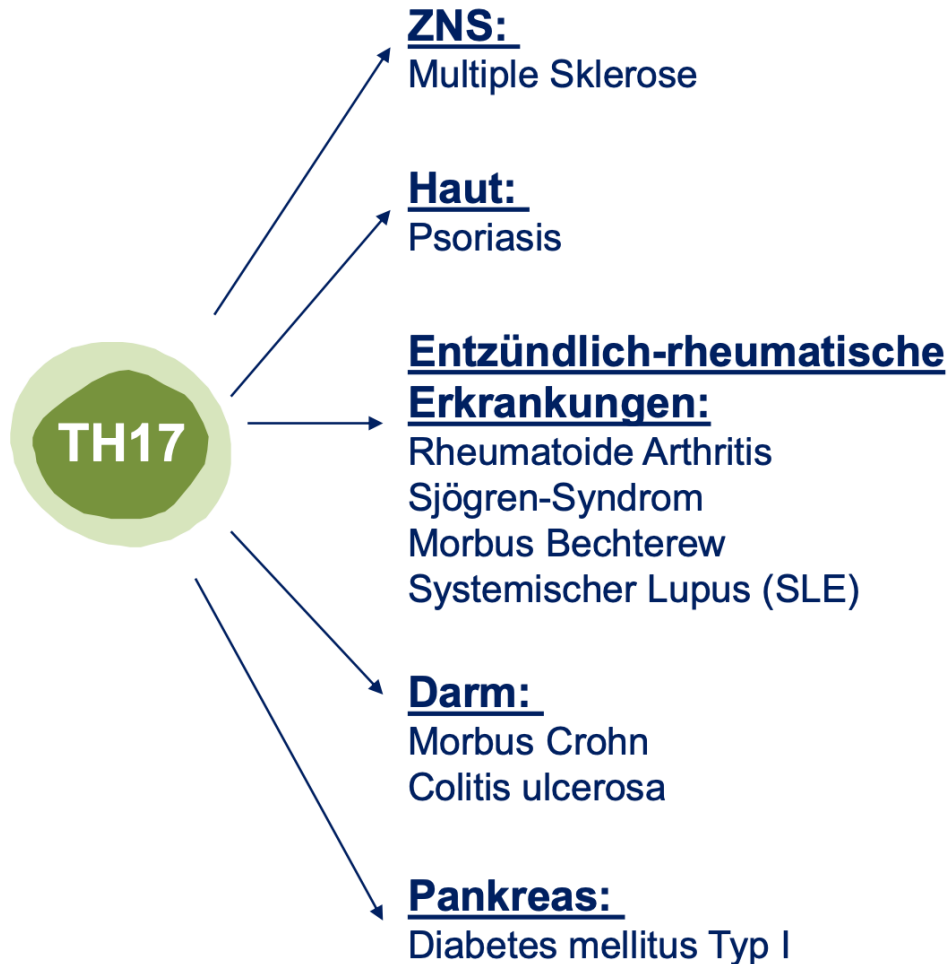


Immunsystem
(vereinfacht)



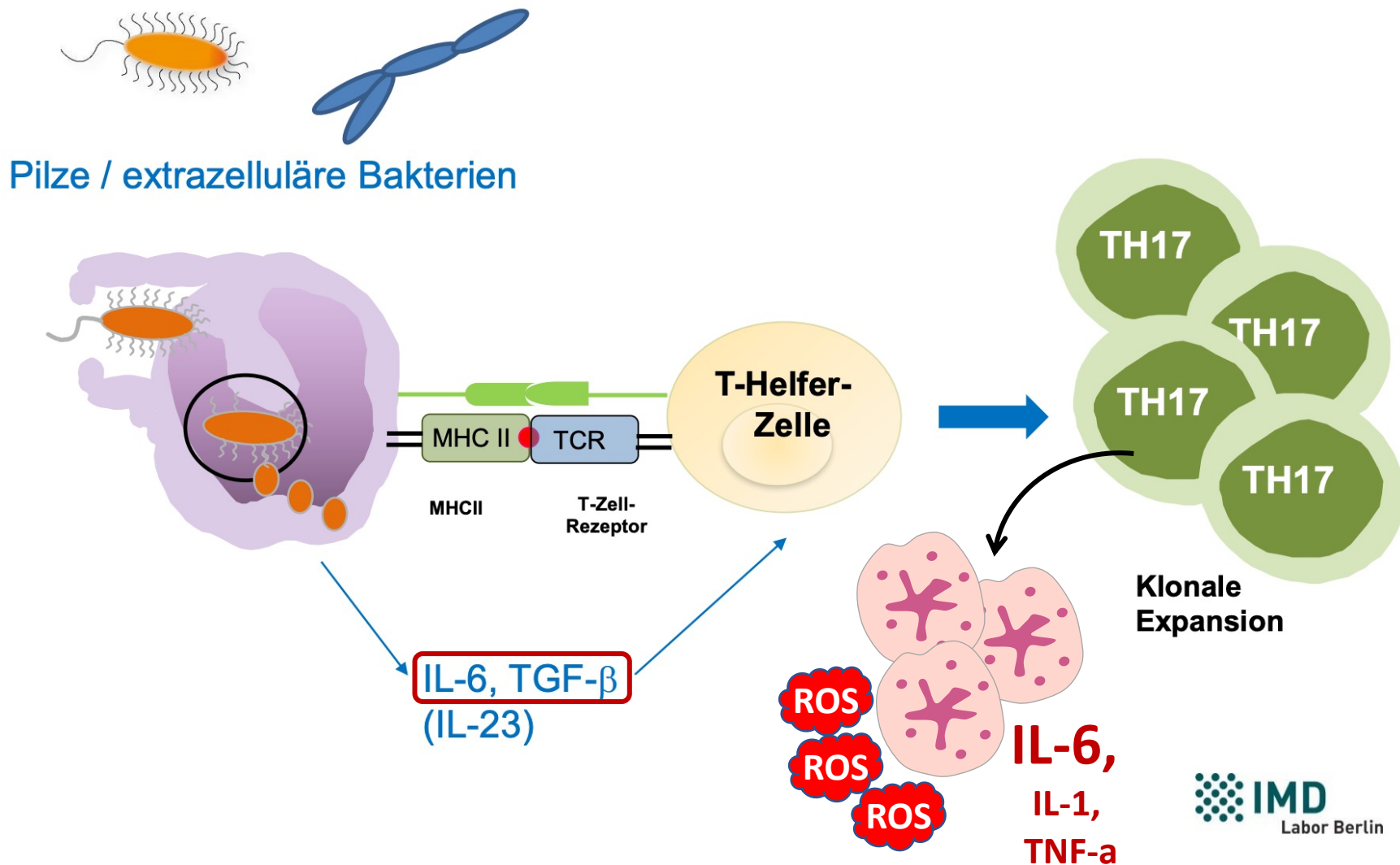
Die Grundstruktur des Immunsystems

TH17 und Autoimmunerkrankungen



- TH17 ↑
- IL-17 ↑
- IL-21, IL-22, IL-23
- TH17 / Treg Imbalance

Induktion von TH17



TH17 in der Zytokinbalance

Zytokinbalance

Ärztlicher Befundbericht

T-Helferzellstatus - Zytokinprofil

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden

Stimulation mit ConA/SEB.

IFN-g (TH1)	952	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	69.5	pg/ml	28 - 141
TH1/TH2 Ratio	13.7		6.1 - 21
IL-2 (TH)	414	pg/ml	384 - 960
IL-17 (TH17)	522	pg/ml	49 - 446
IL-10 (T-reg)	2987	pg/ml	760 - 1900

TH17 und Rheumatoide Arthritis

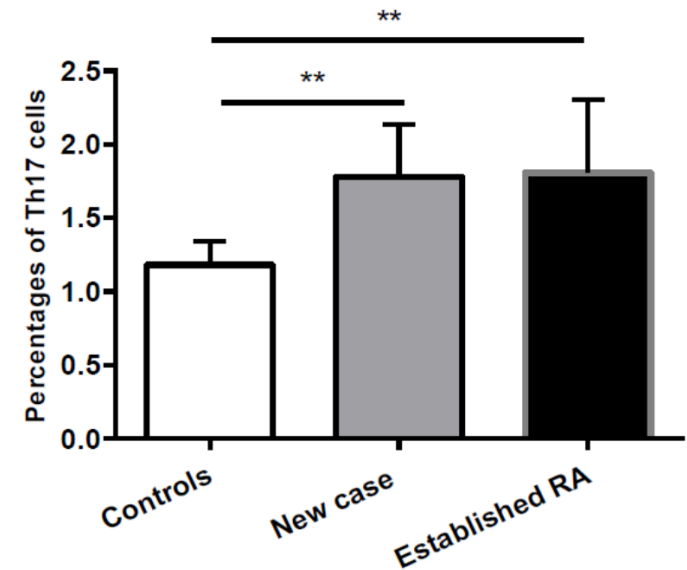
ORIGINAL ARTICLE

Iran J Allergy Asthma Immunol
February 2018; 17(1):68-77.

Th1-Th17 Ratio as a New Insight in Rheumatoid Arthritis Disease

Hadi Bazzazi¹, Mehrdad Aghaei², Ali Memarian³, Hossein Asgarian-Omran⁴,
Nasser Behnampour⁵, and Yaghoub Yazdani⁶

TH17 > TH1



Der Prozentsatz der Th17-Zellen bei RA-Patienten war im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht ($p < 0,01$).

Die Th1-Zellen in RA-Patienten waren weniger als in der gesunden Gruppe ($p < 0,05$) und zeigten eine negative Korrelation mit der Krankheitsaktivität ($r = -0,328$, $p < 0,01$).

Autoimmunen Schilddrüsenentzündungen

sciendo

PROCEEDINGS OF THE LATVIAN ACADEMY OF SCIENCES, Section B,
Vol. 73 (2019), No. 2 (719), pp. 67–77.
DOI: 10.2478/prolas-2019-0012

Review

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF AUTOIMMUNE THYROID
DISEASES: A SHIFT IN THE TRADITIONAL TH1/TH2
PARADIGM

Tatjana Zake^{1,2,#}, Sandra Skuja², Aivars Lejnīeks^{1,3}, Valērija Groma²,
and Ilze Konrāde^{1,3}

TH17 und AITD

Es wurde festgestellt, dass **Th17-Zellen und ihr charakteristisches Zytokin IL-17** eine wichtige Rolle in der Pathogenese verschiedener Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen spielen, **die zuvor als Th1-abhängige Pathologien eingestuft wurden.**

Autoimmunen Schilddrüsenentzündungen

sciendo

PROCEEDINGS OF THE LATVIAN ACADEMY OF SCIENCES. Section B.
Vol. 73 (2019), No. 2 (719), pp. 67–77.

DOI: 10.2478/prolas-2019-0012

Review

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES: A SHIFT IN THE TRADITIONAL TH1/TH2 PARADIGM

Tatjana Zaķe^{1,2,#}, Sandra Skuja², Aivars Lejnīeks^{1,3}, Valērija Groma², and Ilze Konrāde^{1,3}

TH17 und AITD

Eine Verringerung der peripheren Selbsttoleranz ist auf eine **verstärkte Reaktion der Th17-Zellen** im Vergleich zur induzierten (iTreg) regulatorischen Th10-Zellreaktion zurückzuführen!

TH17 und Tregs sind antagonistisch!

Unterdrückung von TH17



Journal of Neuroimmunology
Volume 267, Issues 1–2, 15 February 2014, Pages 20–27



IFN γ inhibits Th17 differentiation and function via Tbet-dependent and Tbet-independent mechanisms

Wen-I Yeh, Ian L. McWilliams, Laurie E. Harrington [✉](#)

Die Ergebnisse veranschaulichen mehrere Mechanismen, wo **Th1-Induktion** zur **Unterdrückung des Th17-Primings** genutzt werden kann.

Biologische Blockade des TH17 Priming

sciendo

PROCEEDINGS OF THE LATVIAN ACADEMY OF SCIENCES. Section B.
Vol. 73 (2019), No. 2 (719), pp. 67-77.
DOI: 10.2478/prolas-2019-0012

Review

IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES: A SHIFT IN THE TRADITIONAL TH1/TH2 PARADIGM

Tatjana Zaķe^{1,2,#}, Sandra Skuja², Aivars Lejnīeks^{1,3}, Valērija Groma², and Ilze Konrāde^{1,3}

Home / Current Pharmaceutical Design, Volume 23, Number 6



Curcumin: An Effective Inhibitor of Interleukin-6

Authors: Ghandadi, Morteza; Sahebkar, Amirhossein

Source: Current Pharmaceutical Design, Volume 23, Number 6, 2017, pp. 921-931(11)

Publisher: Bentham Science Publishers



Pharmacological Research

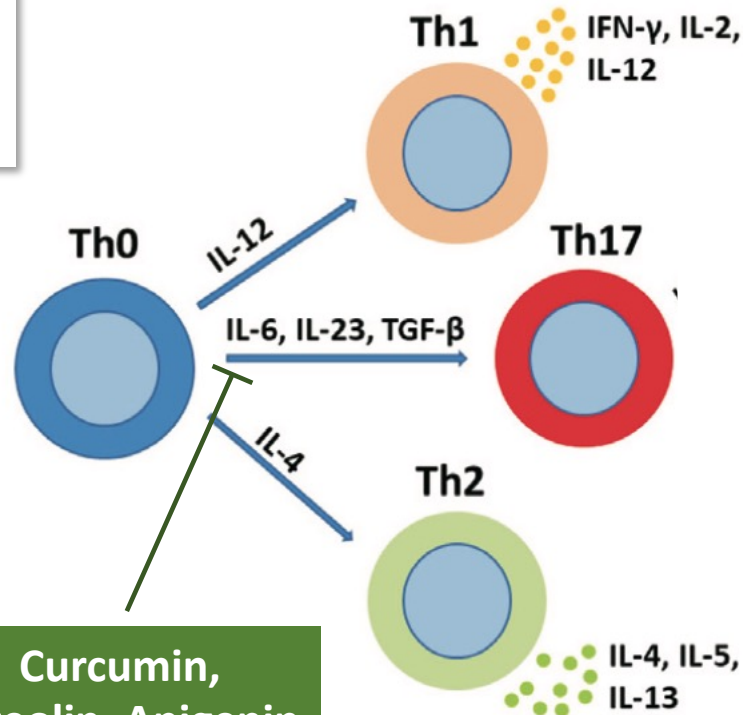
Volume 111, September 2016, Pages 394-404



Review

Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Giuseppe Derosa^{a,b,c,d}, Pamela Maffioli^{a,e}, Luis E. Simental-Mendia^f, Simona Bo^g, Amirhossein Sahebkar^h,  



Curcumin,
Luteolin, Apigenin

Biologische Hemmung von TH17

PHYTOTHERAPY RESEARCH
Phytother. Res. (2017)
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.5837

REVIEW

Inhibition of Th1 and Th17 Cells by Medicinal Plants and Their Derivatives: A Systematic Review

Majid Asadi-Samani,¹ Nader Bagheri,² Mahmoud Rafeiean-Kopaei³
and Hedayatollah Shirzad^{4*}

***Scutellaria baicalensis*-Extrakt (Helmkraut)**

vermindert (auch) Nahrungsmittelallergien!

Th17-Zytokine (IL-17) und Th2-verwandte Zytokine (IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13), die bei einer Nahrungsmittelallergie erhöht waren, wurden durch die Helmkraut-Behandlung signifikant verringert.



25mg/Kg

Biologische Hemmung von TH17

PHYTOTHERAPY RESEARCH
Phytother. Res. (2017)
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.5837

REVIEW

Inhibition of Th1 and Th17 Cells by Medicinal Plants and Their Derivatives: A Systematic Review

Majid Asadi-Samani,¹ Nader Bagheri,² Mahmoud Rafeiean-Kopaei³
and Hedayatollah Shirzad^{4*}



International Journal of
Molecular Sciences



Review

The Therapeutic Potential of Apigenin

Bahare Salehi¹, Alessandro Venditti², Mehdi Sharifi-Rad^{3,*}, Dorota Kęrgiel⁴,
Javad Sharifi-Rad^{5,*}, Alessandra Durazzo^{6,*}, Massimo Lucarini^{6,*}, Antonello Santini^{7,*},
Eliana B. Souto^{8,9}, Ettore Novellino⁷, Hubert Antolak^{4,*}, Elena Azzini^{6,*},
William N. Setzer¹⁰ and Natália Martins^{11,12}

Apigenin (Flavon z. B. aus Kamille, Schafgarbe, Thymian,...) verringerte die Sekretion von IL-17A und erhöht das entzündungshemmende Zytokin IL-10.

frontiers
in Pharmacology

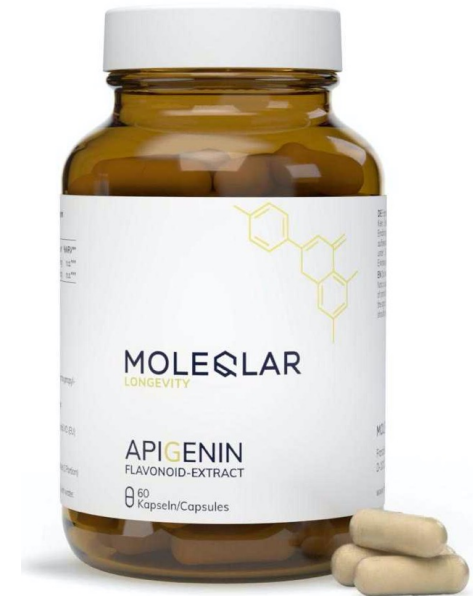
ORIGINAL RESEARCH
published: 11 September 2019
doi: 10.3389/fphar.2019.01002



Apigenin Inhibits IL-6 Transcription and Suppresses Esophageal Carcinogenesis

Jian-Ge Qiu¹, Lin Wang¹, Wen-Jing Liu², Ju-Feng Wang², Er-Jiang Zhao³,
Feng-Mei Zhou¹, Xiang-Bo Ji¹, Li-Hong Wang¹, Zhong-Kun Xia¹, Wei Wang¹,
Marie Chia-mi Lin¹, Ling-Zhi Liu¹, Ying-Xue Huang^{1*} and Bing-Hua Jiang^{1,4*}

Apigenin ist zudem einer der wirksamsten IL6 Hemmer!



Biologische Hemmung von TH17

PHYTOTHERAPY RESEARCH
Phytother. Res. (2017)
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.5837

REVIEW

Inhibition of Th1 and Th17 Cells by Medicinal Plants and Their Derivatives: A Systematic Review

Majid Asadi-Samani,¹ Nader Bagheri,² Mahmoud Rafeaian-Kopaei³
and Hedayatollah Shirzad^{4*}

By the way:
Celastrol ist ein genialer
biologischer Appetitzügler
und Autophagie-Inducer!

Celastrol entstammt Wilfords Dreiflügelfrucht, einem Vertreter der Spindelbaumgewächse aus Südchina.

Der Naturstoff kontrolliert Autoimmumentzündung durch Veränderung des Th17/Treg-Gleichgewichts in den Gelenken (von Ratten mit Arthritis).

Die Behandlung mit Celastrol (1 mg/kg/d) verringert die Zahl der Th17-Zellen, verstärkt jedoch die Zahl der Treg-Zellen in den Gelenken und reduziert die Th17-Differenzierung.

8

Reduktion der Auto-Antikörper

Wie wirken AAK pathologisch?

Funktionell (meist bei organspezifischen AIE):

z. B. Morb. Basedow, Myasthenia gravis, GPCR-AAK (Beta1/2, M1-5)

Immunkomplexbildung (meist bei systemischen AIE):

z. B. SLE, RA

Die klinische Bedeutung von AAK

nature reviews immunology

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature > nature reviews immunology > review articles > article

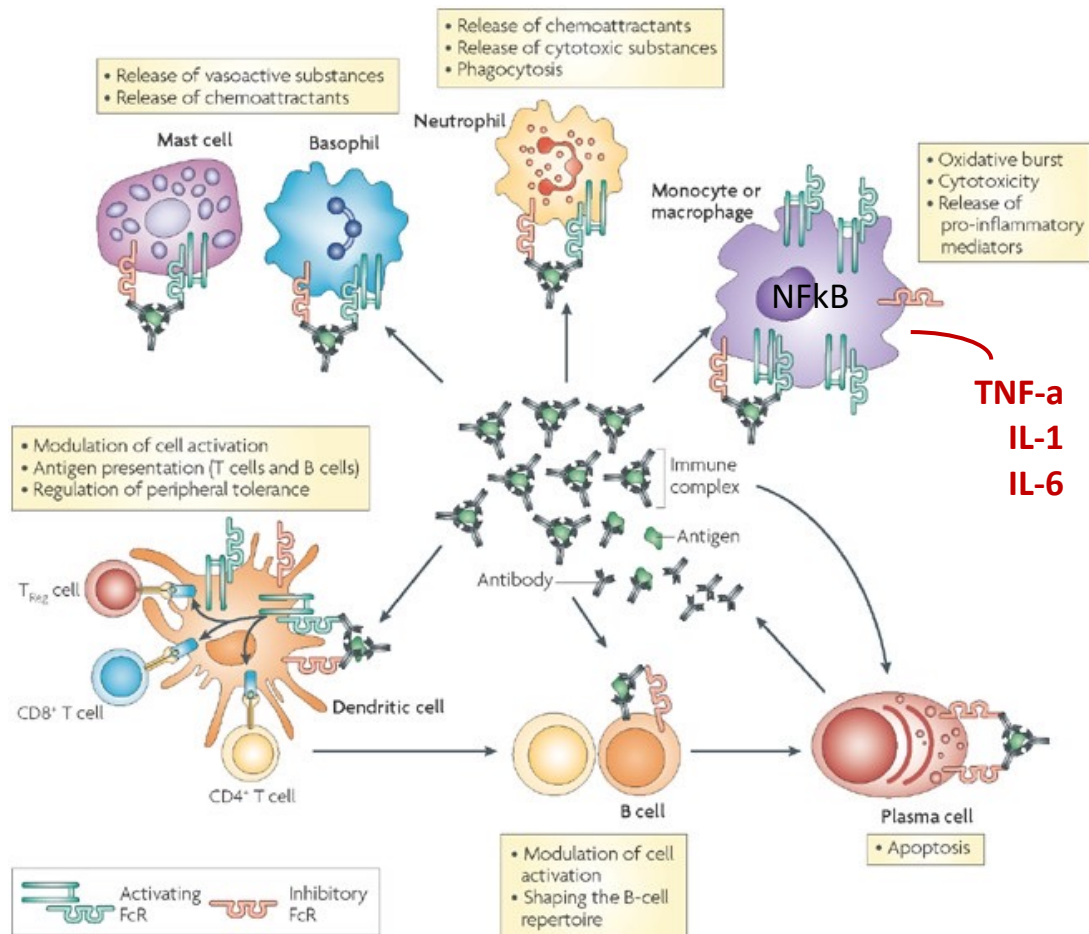
Review Article | Published: January 2008

Fcγ receptors as regulators of immune responses

Falk Nimmerjahn & Jeffrey V. Ravetch

Nature Reviews Immunology 8, 34–47 (2008) | Cite this article

Die Aktivierung myeloider Immunzellen über FcγR-abhängige Signalwege.



ALLERGOSTOP®

(Gegensensibilisierung nach Theurer)

- Biochemische Verfremdung der im Patientenblut vorhandenen krankheitsspezifischen Antikörper, auch Autoantikörper
- nach Reinjektion lösen die verfremdeten AK sie eine Immunantwort aus und es werden Anti-Antikörper gegen die jeweiligen Antikörper gebildet.

Anwendungsgebiete

Allergie	Autoimmunerkrankungen
Pollenallergie	rheumatoide Arthritis
Heuschnupfen	Hashimoto-Thyreoiditis
Nahrungsmittelallergie	Lupus erythematodes
Hausstaubmilbenallergie	Multiple Sklerose
Tierhaarallergie	Morbus Crohn
allergische Rhinitis	Colitis ulcerosa
allergische Sinusitis	Raynaud-Syndrom
allergische Dermatose	Sjögren-Syndrom

Allergostop-Kit zur Selbsterstellung in der Praxis (rezeptfrei)



Prozess der Antikörperregression bei Morb. Basedow

Patient	Geburtsdatum	Geschlecht	Eingang	Ausgang	Proben-ID
[REDACTED]	[REDACTED]	F	29.07.16	02.08.16	9053176106

Probeneingang: 01239 Dresden, Georg-Palitzsch-Str. 12
 Eingegangene Materialien: Blut (Vollblut)
 Materialentnahme am : 29.07.16 um: 07:23 Uhr

TNF-alpha i.S. (CLIA)	10.0 pg/ml
IP-10 i.Serum (PIA)	247 pg/ml

Untersuchung	Ergebnis				Dimension	Vorwert	Referenzbereich
	2016 Feb	Mai	Aug.16	Dez.16			
Klinische Chemie							
Selen i.S.			1.02		µmol/l		0.72 - 1.33
Hormone							
TSH, basal	-0,18	1,57	1.50	1,08	mU/l		0.35 - 4.50
Auto-Antikörper							
TPO AK	+500	397	+ 251	191	IU/ml		< 25.0
TSH-Rezeptor AK (Elisa)	20	9,7	+ 7.63	4,49	IU/l		< 1.80

Graubereich: 1.8 - 2.0 IU/l
 pathologisch: > 2.0 IU/l