

Grundlagen der Immunologie

8. Vorlesung

Zytokine und ihre Rezeptoren

Es gibt 2 typen der Zell-Zell-Interaktion in dem Immunabwehr

- 1. Direkt Zell-Zell Verbindung durch Adhäsionmolekülen
- 2. Wechselwirkung zwischen sezernierte „Zytokine“ und deren Rezeptoren

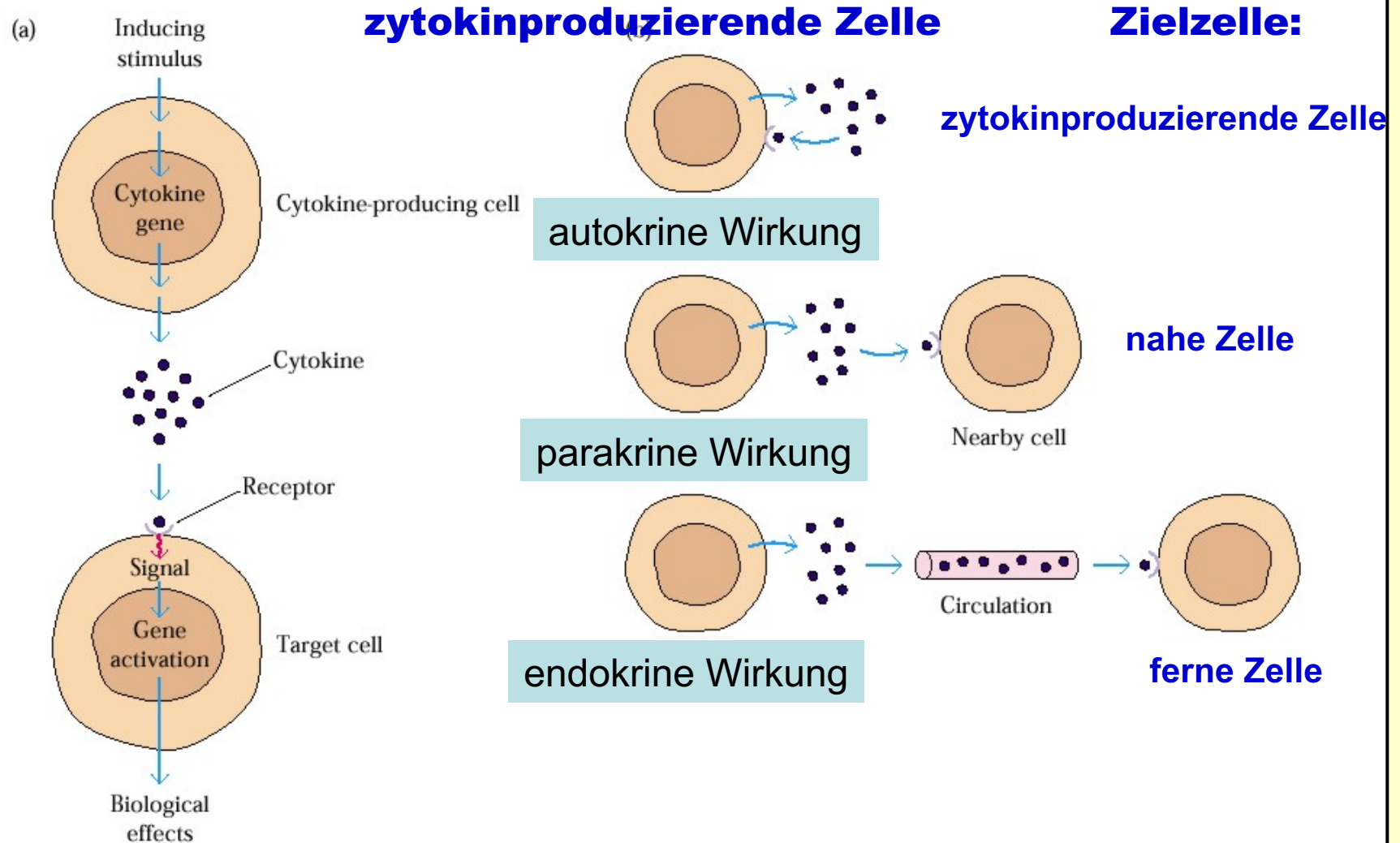
Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- Niedriges Molekulargewicht (10-40 kDa)
- Glykoproteine
- werden von isolierten Zellen nach Aktivierung sezerniert
- Sie vermitteln Zell-Zell-Wechselwirkungen:
 - Informationsübertragung
 - Regulierung der Immunantwort
- Wirkungsmechanismen:
 - werden nach vorübergehender Genaktivierung produziert
 - wirken durch Rezeptoren → Induzieren Signaltransduktion
 - hohe Affinität
 - pikomolare Konzentration

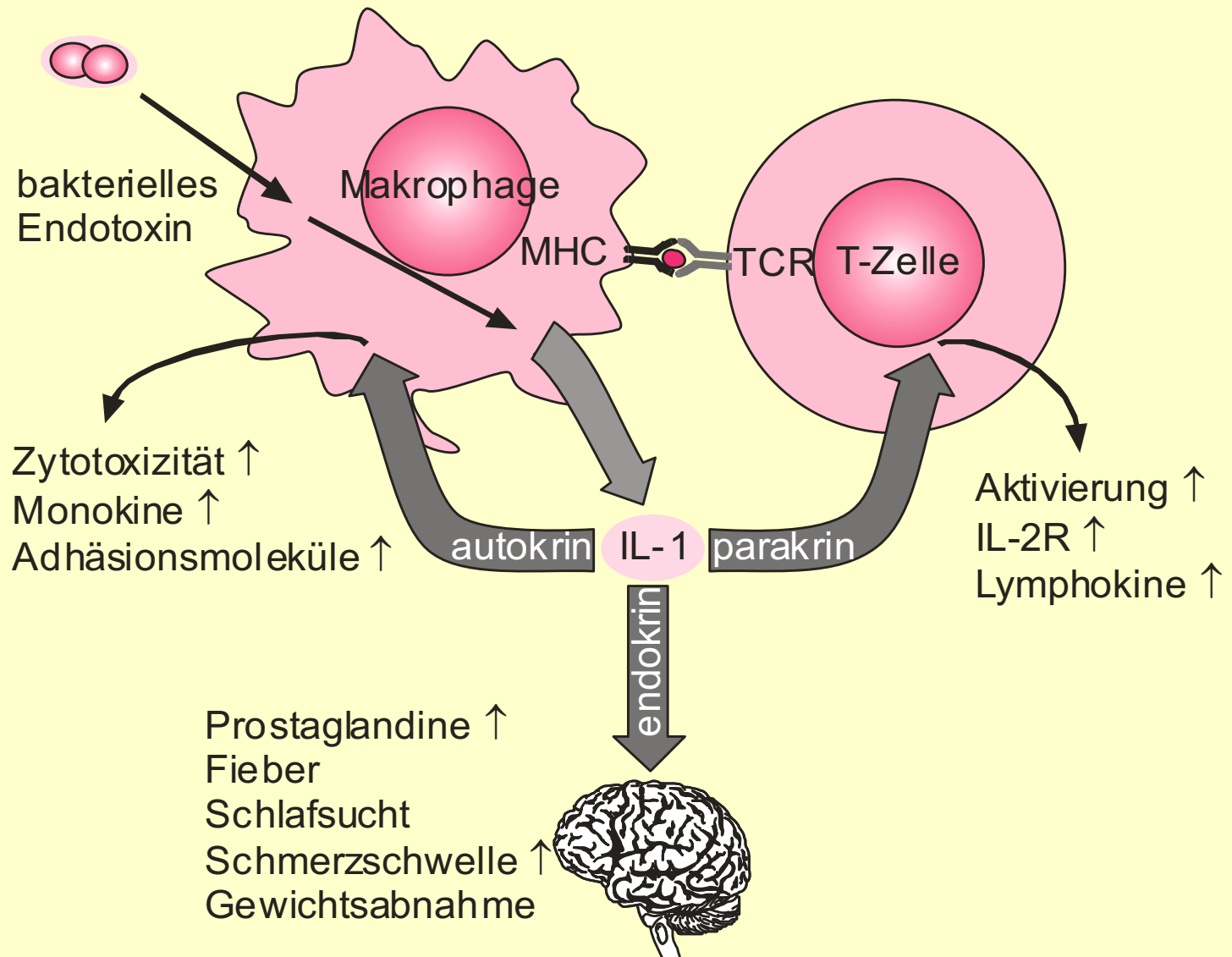
Funktionale Gruppen von Zytokinen

<p>I. Regulierungsmoleküle der Entzündung = Proinflammatorische Zytokine</p> <p>Chemokine</p>	<p>IL-1α, IL-1β, IL-6, TNFα, TNFβ, IL-17</p> <p>IFNα, IFNβ, (anti-virale Zytokine)</p> <p>CXC-Chemokine CXCL8 (IL-8), CC-Chemokine: CCL2 (MCP-1) CCL3/CCL4 (MIP-1α,β)</p>
<p>II. Regulatoren der Lymphozytenaktivierung und – Differenzierung (Th1 – Th2)</p>	<p>Th1: IL-2, IFNγ, IL-12, IL-18, IL-23, IL-27</p> <p>Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-21, IL-25</p> <p>IL-7</p>
<p>III. Regulatoren der Hämatopoiesis</p>	<p>SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7</p>
<p>IV. Immunregulierende Zytokine</p>	<p>IL-10 und TGFβ</p>

Mechanismen der Zytokinwirkung I:



Autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen von IL-1



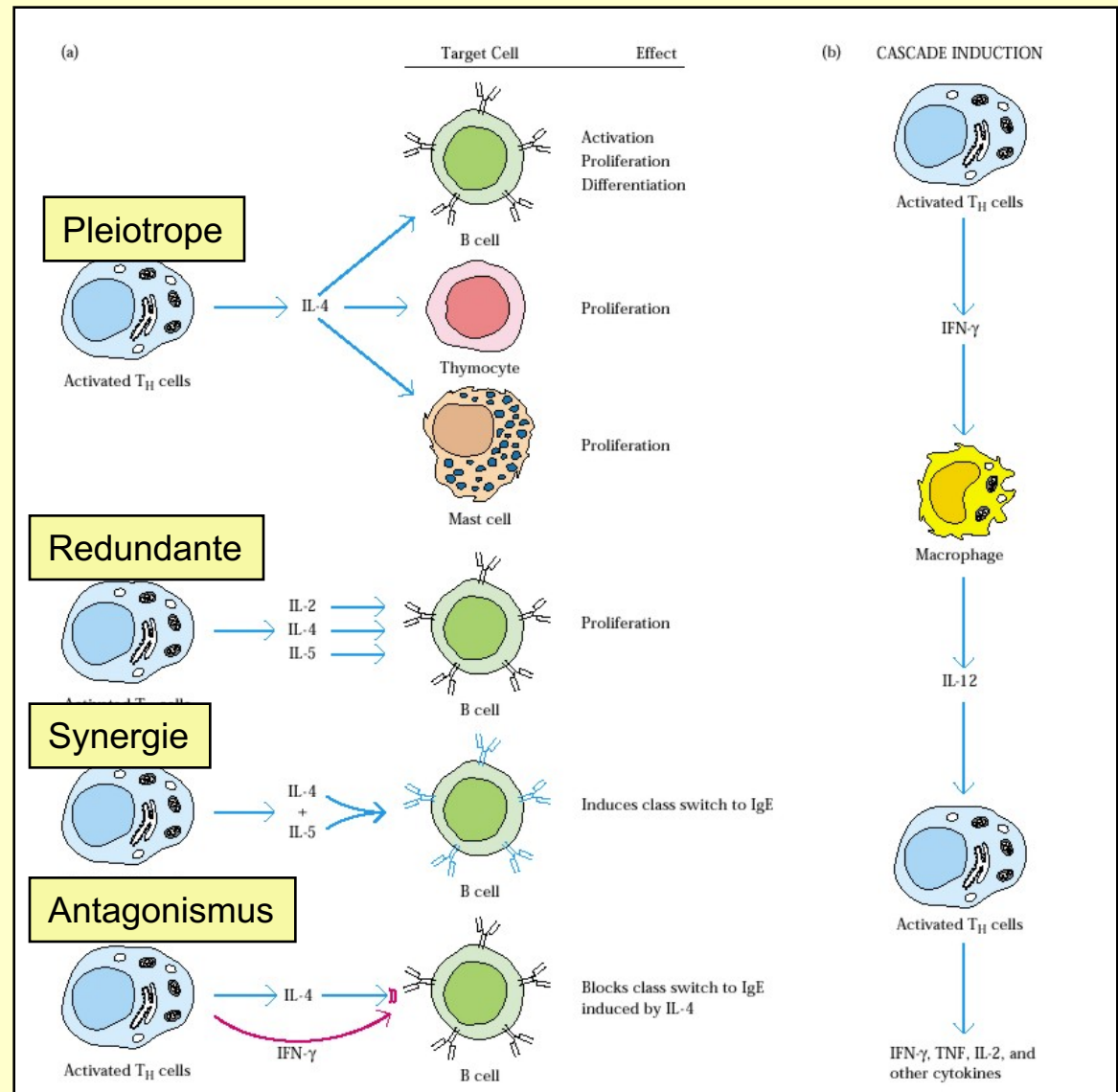
Mechanismen der Zytokinwirkungen II:

Ein Zytokin hat verschiedene Effekte auf verschiedene Zellen.

Verschiedene Zytokine haben die gleiche Wirkung auf die Zielzellen.

Die Wirkung von zwei Zytokinen ist stärker als ihre eigene Wirkung selbst.

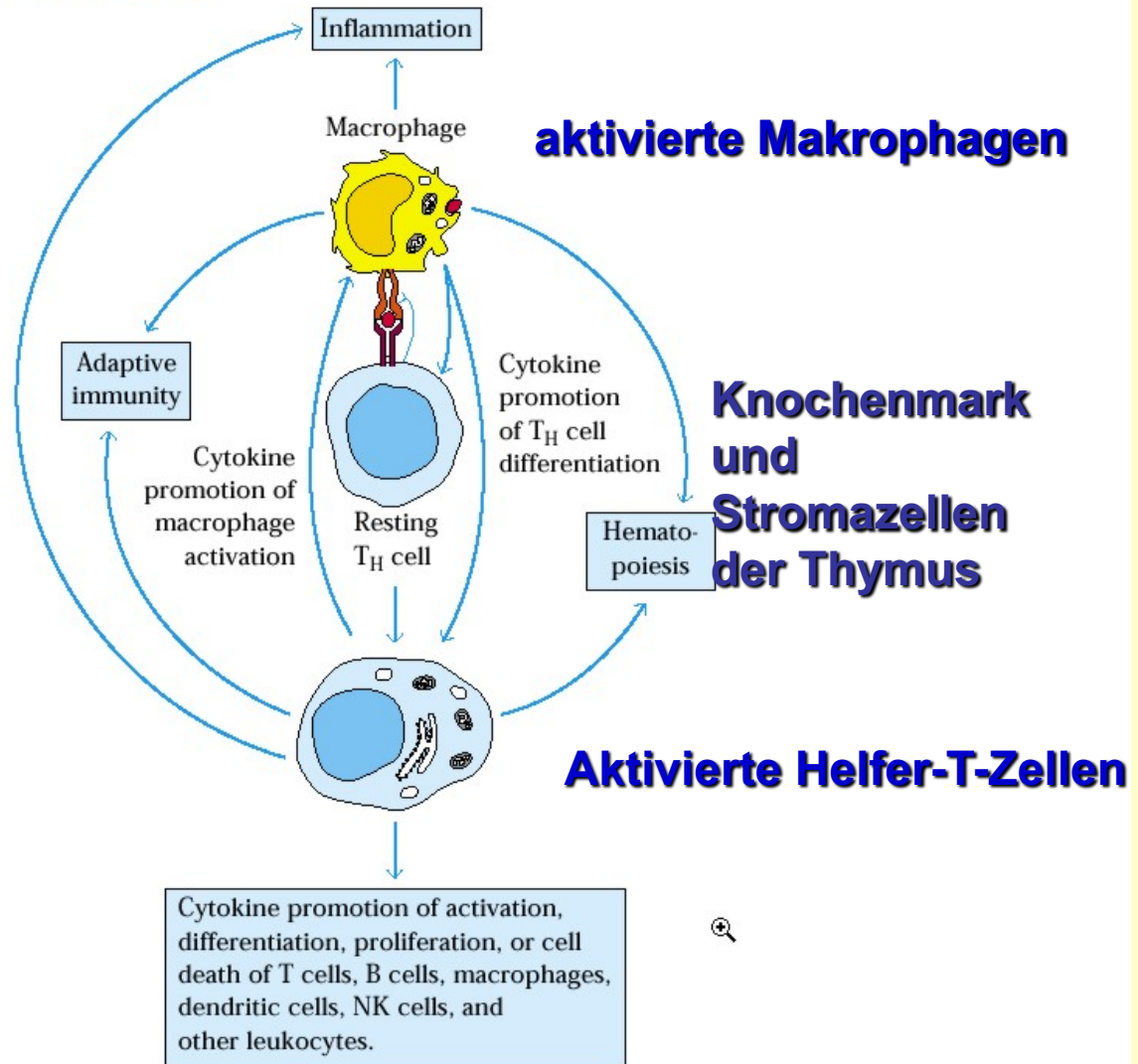
Ein Zytokin hemmt die Wirkung eines anderen Zytokins.



Zytokinproduzierende Zelle



VISUALIZING CONCEPTS



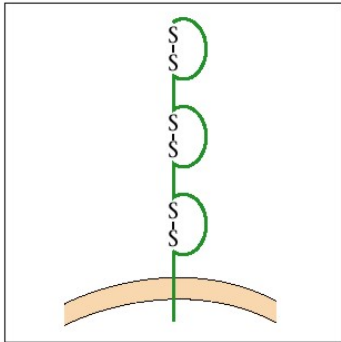
Zytokinrezeptoren

Zytokinrezeptoren

RECEPTOR FAMILY

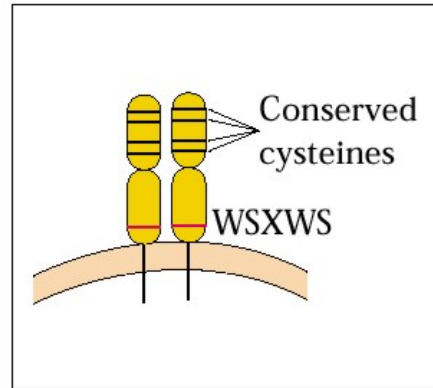
LIGANDS

(a) Immunoglobulin superfamily receptors



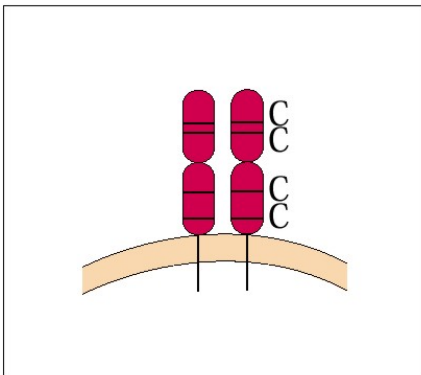
IL-1
M-CSF
C-Kit

(b) Class I cytokine receptors (hematopoietin)



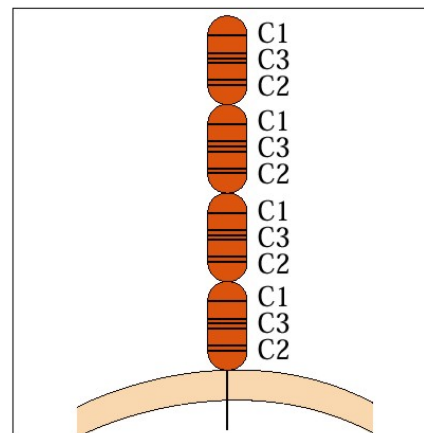
IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

(c) Class II cytokine receptors (interferon)



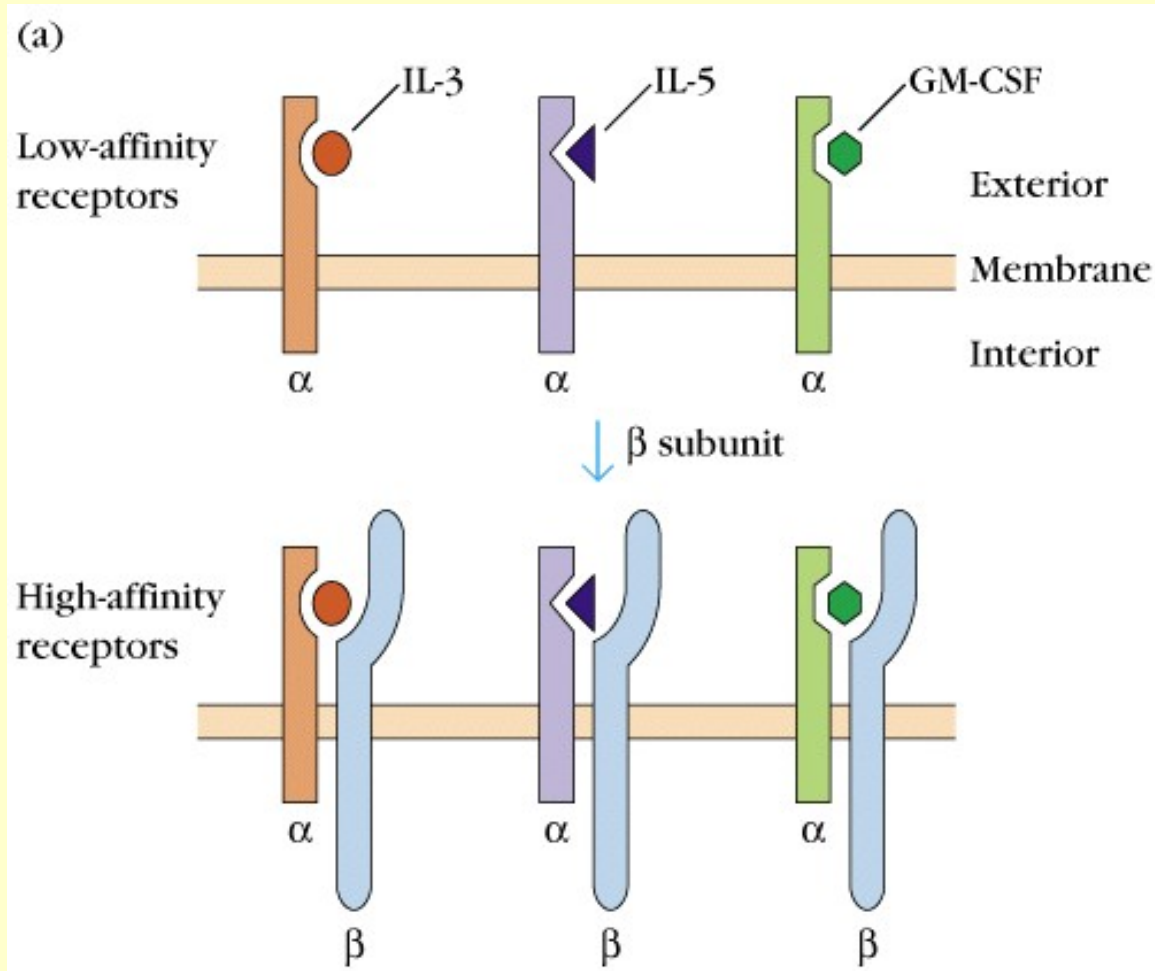
IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

(d) TNF receptors



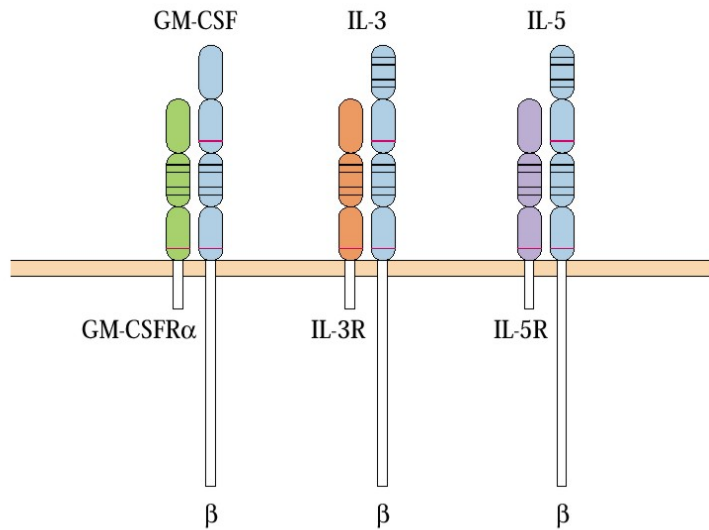
TNF- α
TNF- β
CD40
Nerve growth factor (NGF)
FAS

Eigenschaften der Multiketten-Zytokinrezeptoren

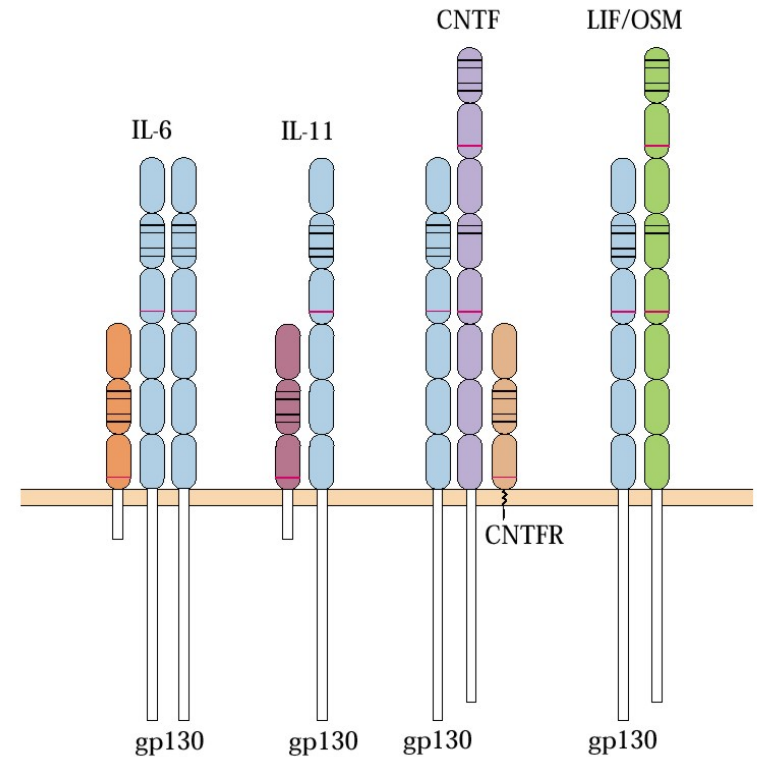


Eigenschaften der Multiketten-Zytokinrezeptoren II.

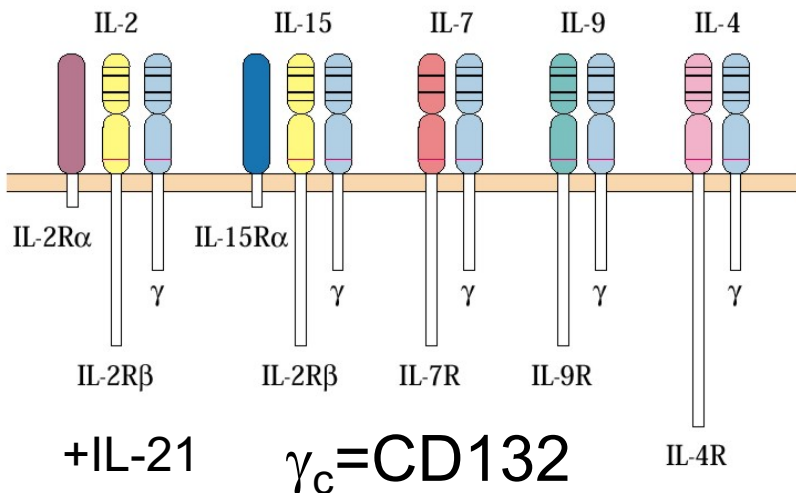
(a) GM-CSF receptor subfamily (common β subunit)



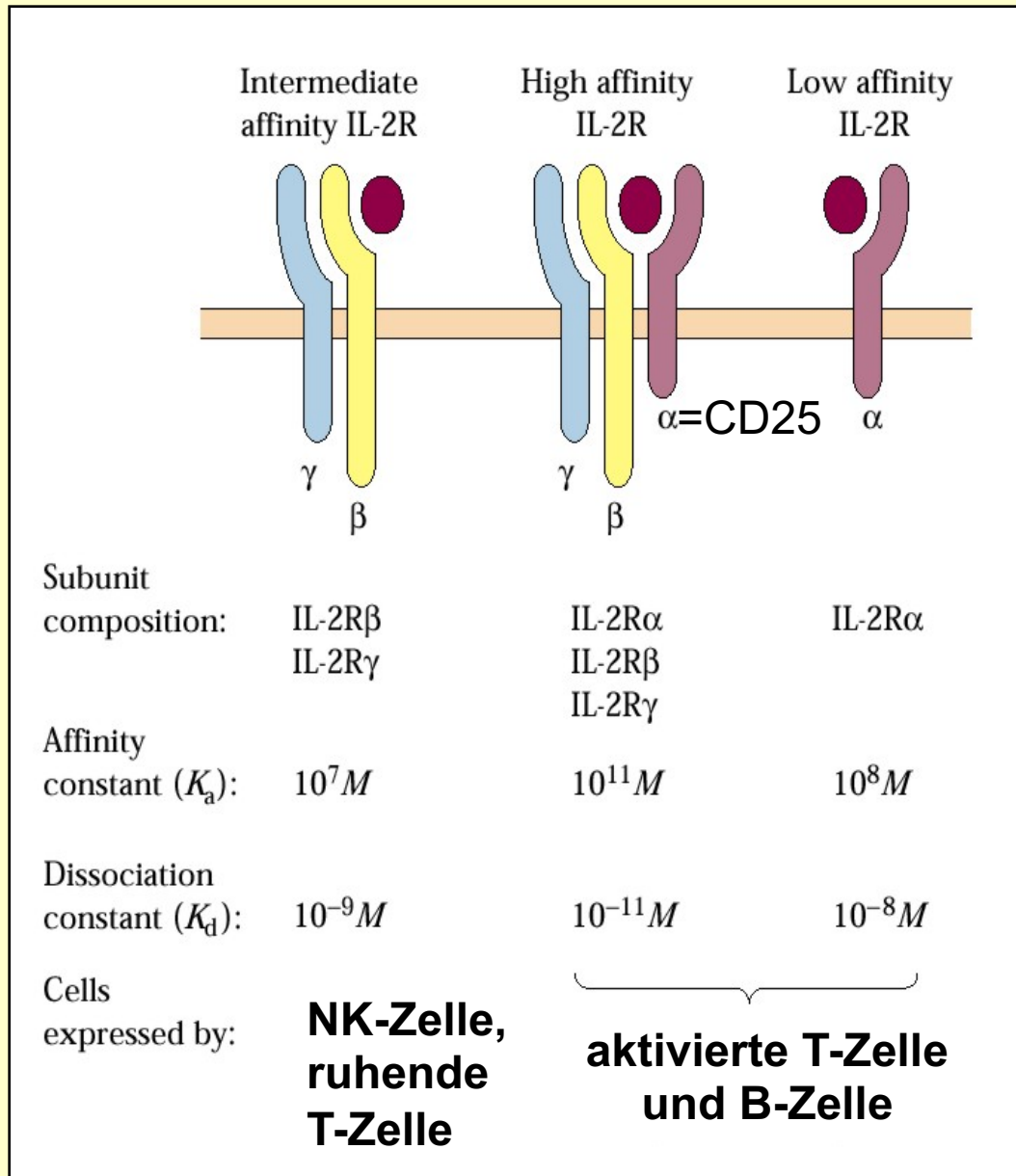
(b) IL-6 Receptor subfamily (common gp130 subunit)



(c) IL-2 receptor subfamily (common γ subunit)

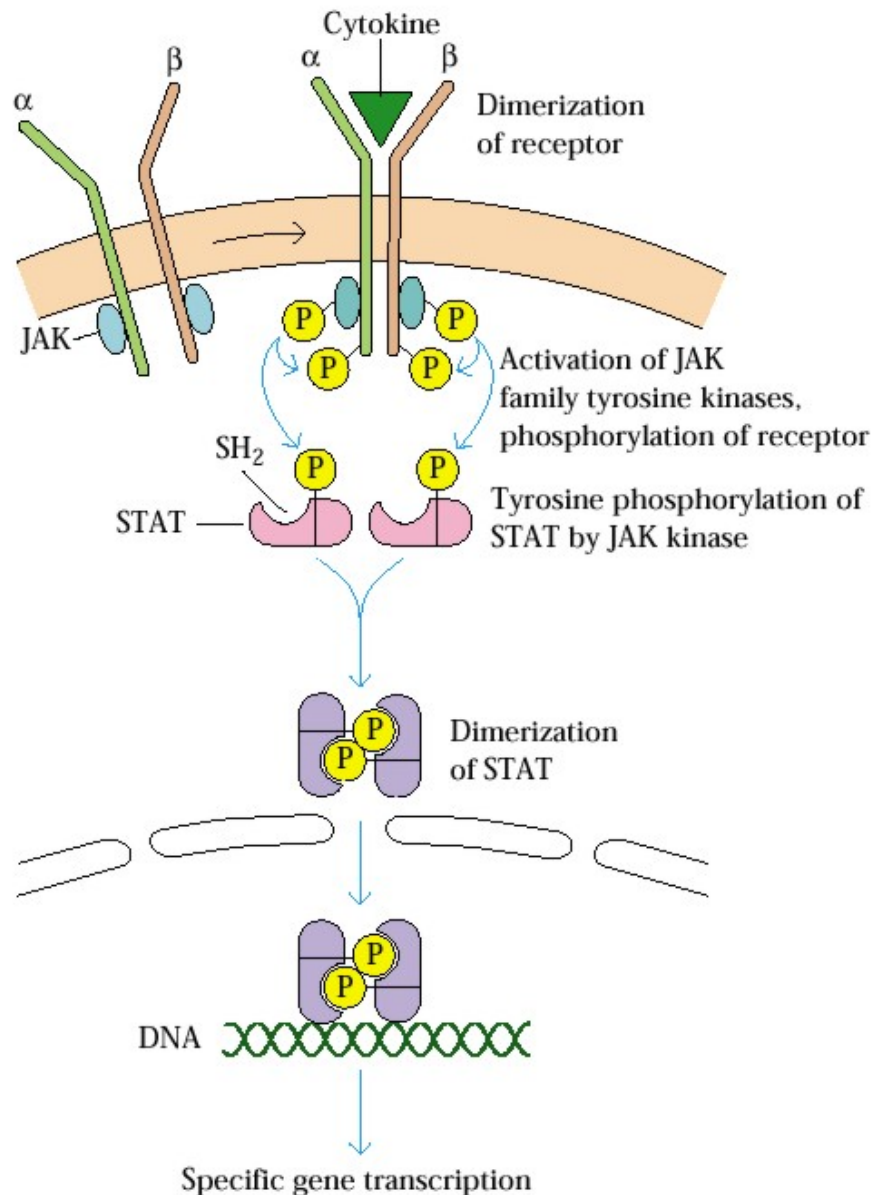


IL-2 Rezeptorketten:

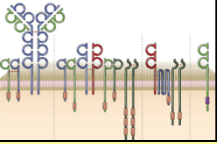


IL-2:
autokriner
Wachstumsfaktor
für aktivierte
Lymphozyten

Die Signaltransduktion über JAK- und STAT-Proteine



1. Zytokin-Ligandenbindung
2. Oligomerisierung der Rezeptorketten
3. Aktivierung der assoziierter Botenmoleküle (Second messenger Kinase – Rezeptor-PTK)
4. JAK – Janus-Kinasen
5. STAT: Signal transducers and activators of transcription)
6. Strukturelle Änderungen im Zytoskelett, Zellproliferation und Aktivierung der Transkription spezifische Gene



TNF Receptor Signaling

Cross-linking of TNF-R1 by TNF

Binding of adaptor protein

Binding of signaling intermediates

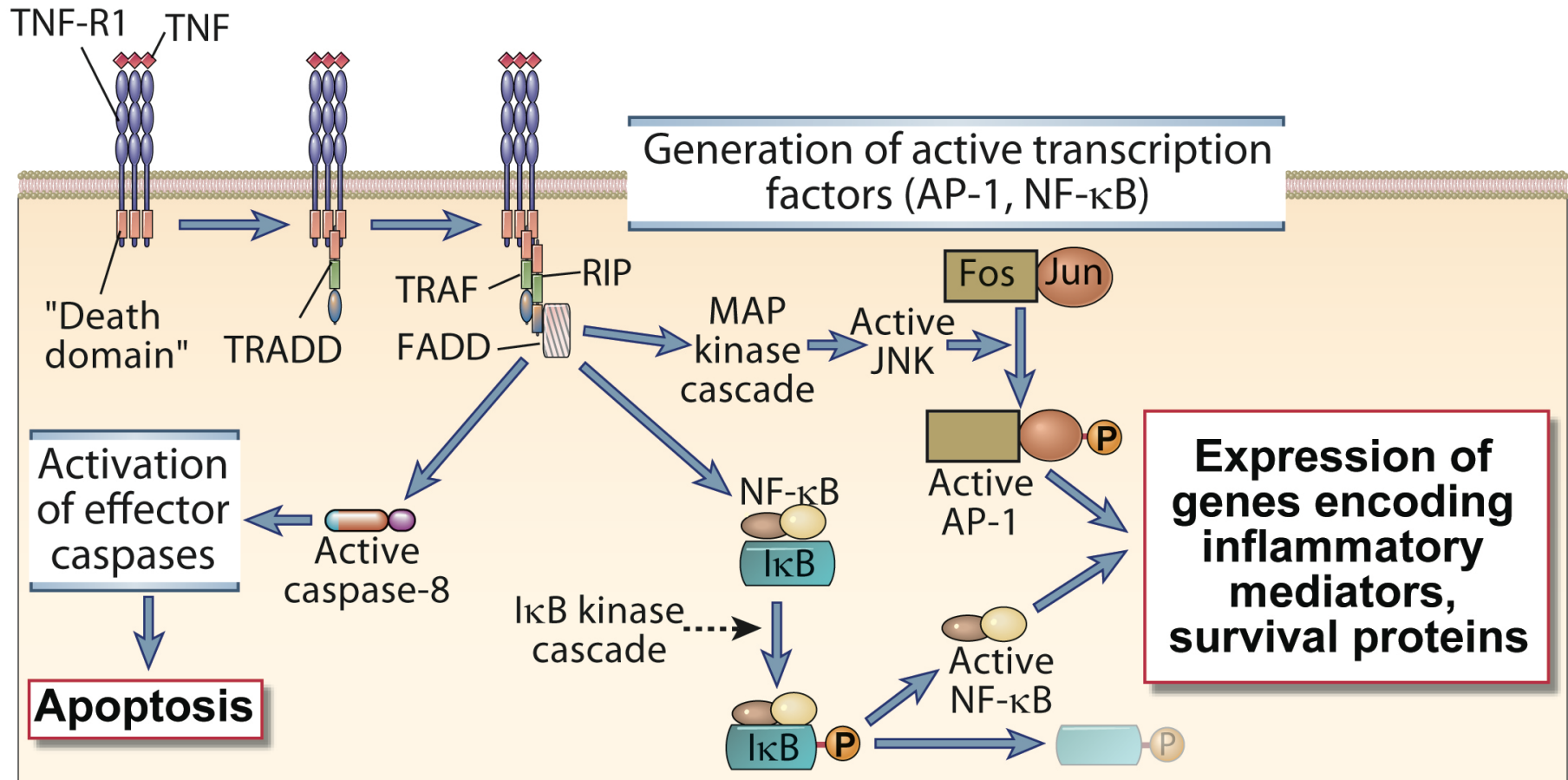


Fig. 7-24

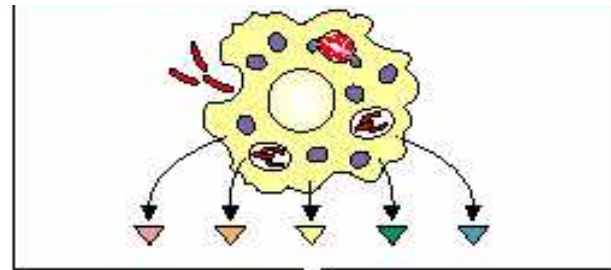
Proinflammatorische Zytokine

IL-1, $\text{TNF}\alpha$ (-Familie), IL-6,
IL-8 und Chemokine

Makrophagen produzieren entzündliche Zytokine

Figure 8.10

Makrophagen werden von Gram- bakteriellem LPS aktiviert und danach produzieren sie Zytokine



IL-1

IL-8

TNF- α

IL-6

IL-12

Lokale Wirkungen

Aktiviert vaskuläre Endothelzellen und Effektor-Lymphozyten

Chemotaktisch für Leukozyten, aktiviert Effektorzellen

Aktiviert vaskuläre Endothelzellen und erhöht vaskuläre Permeabilität

Lymphozyten-Aktivierung, erhöhte Antikörper-Produktion

Aktiviert NK-Zellen, induziert die Differenzierung der T-Helfer-Zellen in Th1-Richtung

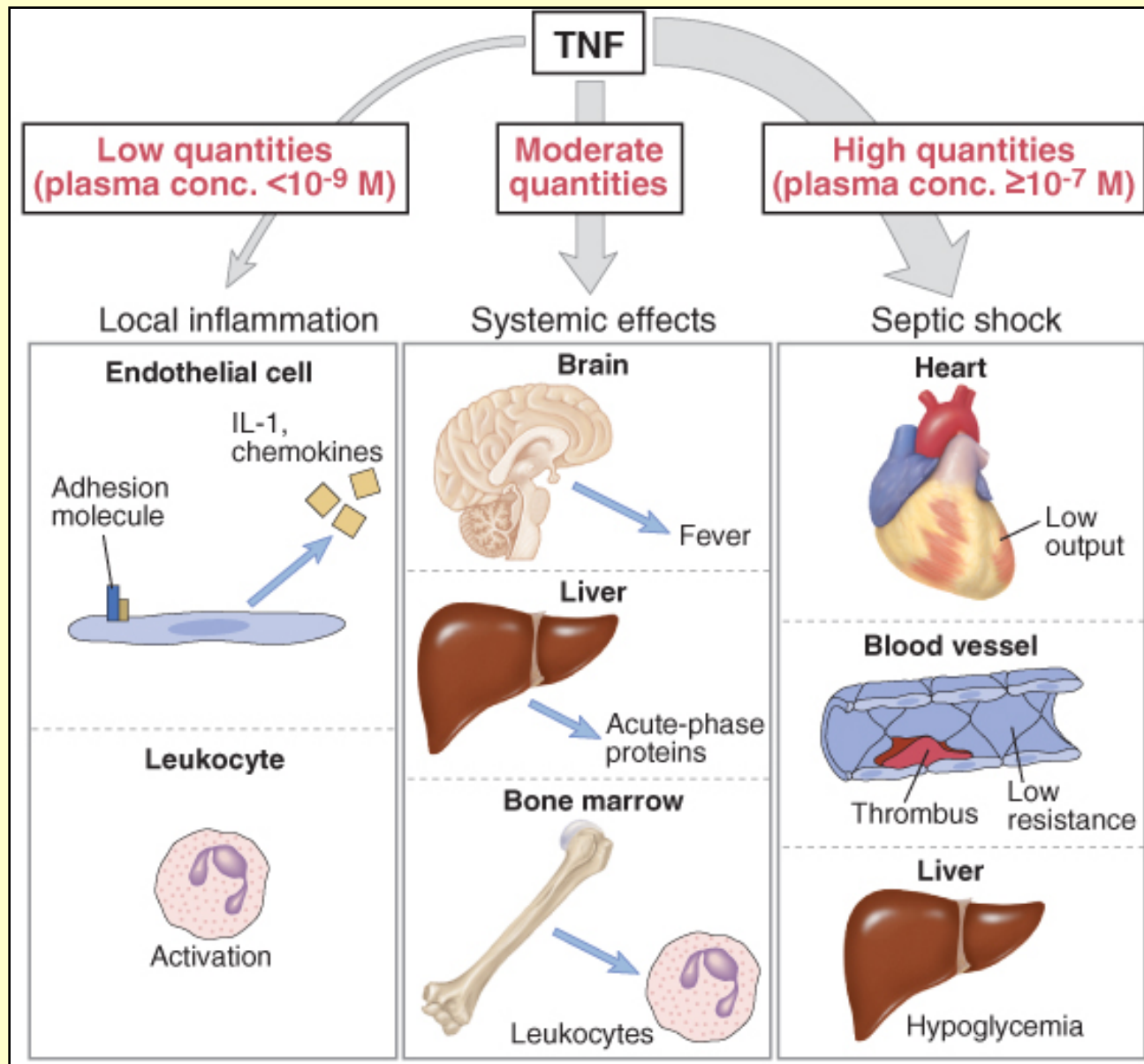
Systemische Wirkungen

Fieber, IL-6- Produktion

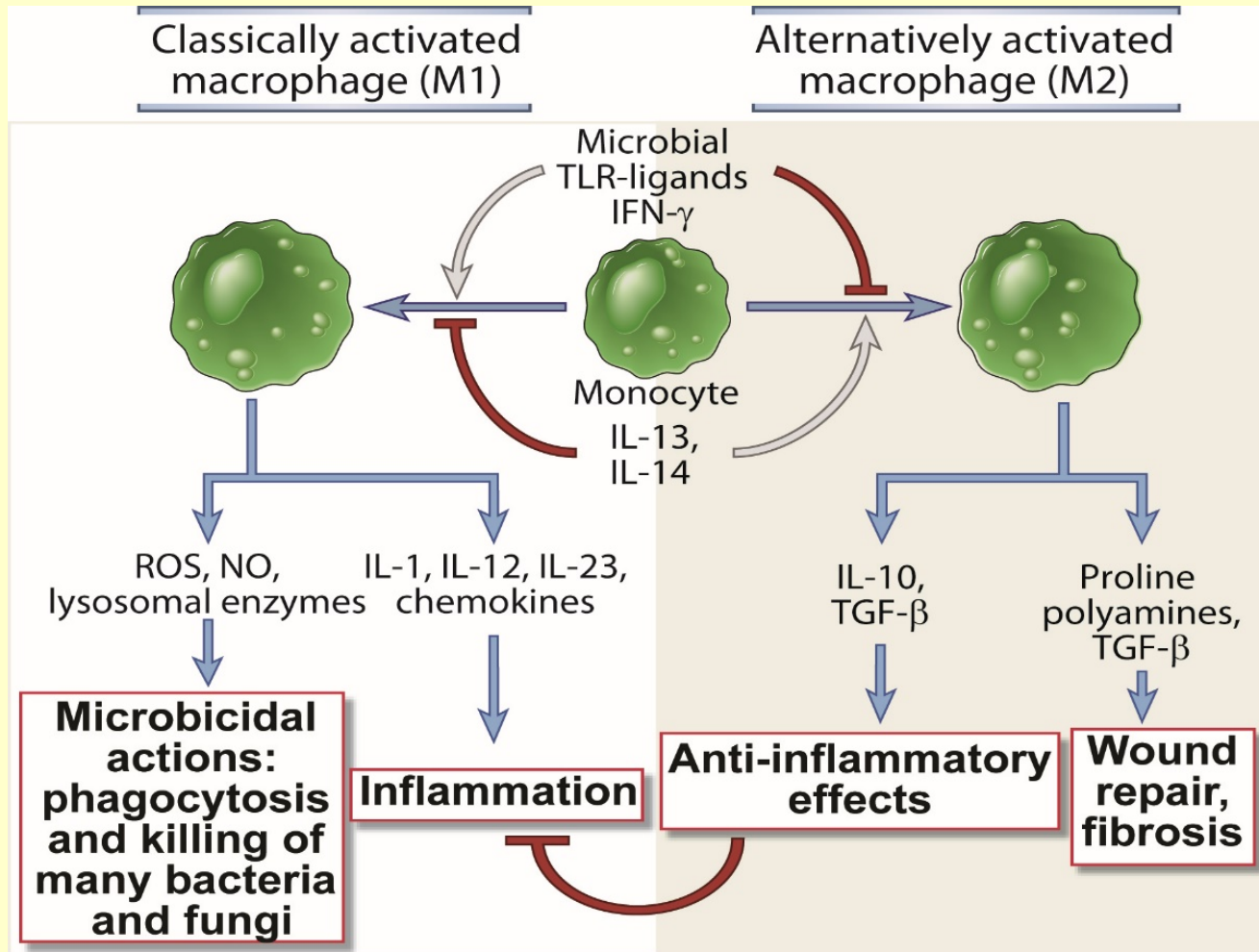
GM-CSF
Komplement-Proteine
INF α

Fieber, septischer Schock

Fieber, induziert Akutphase-Protein-Produktion



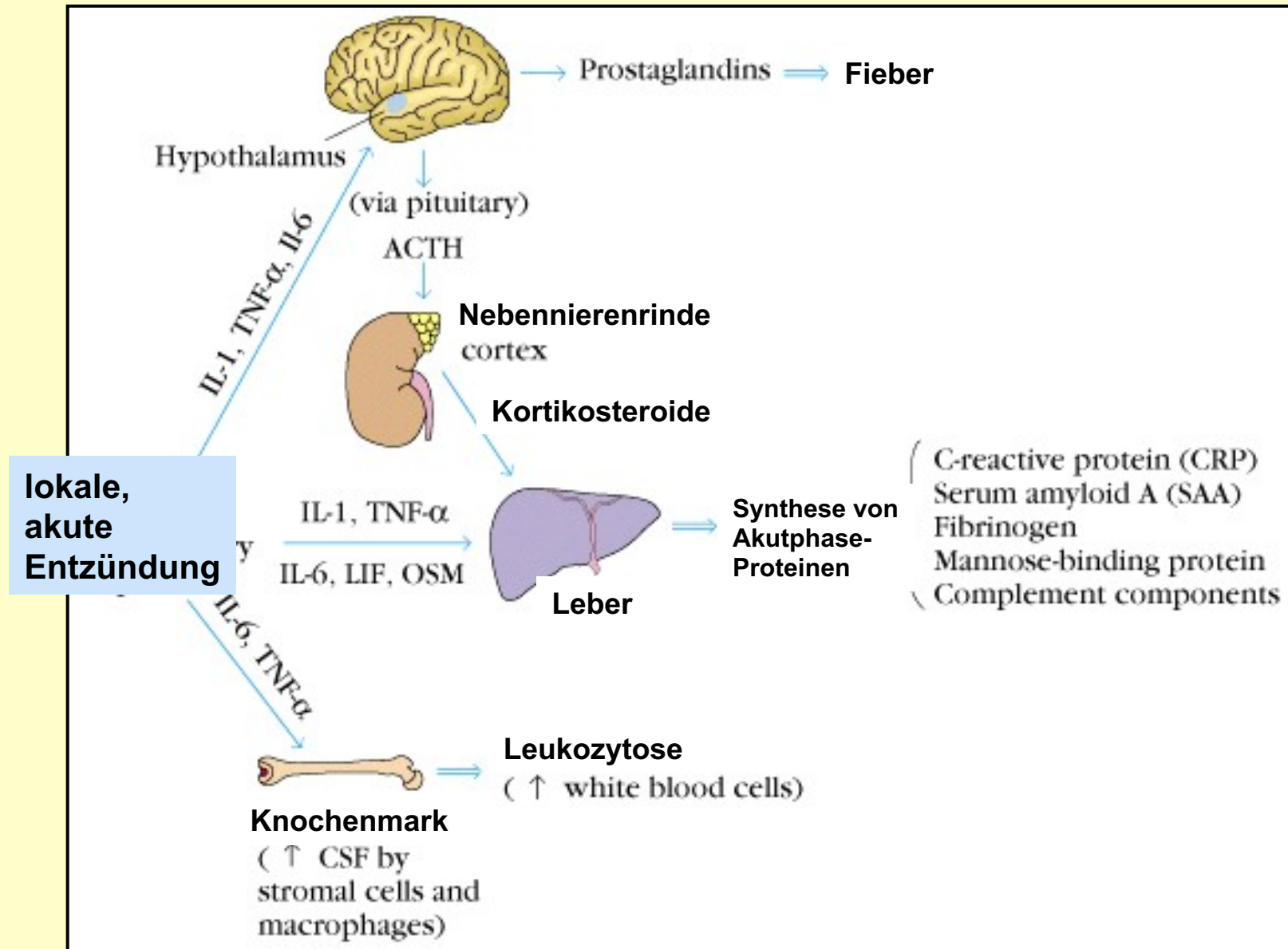
Zytokine der M1 und M2 Makrophagen



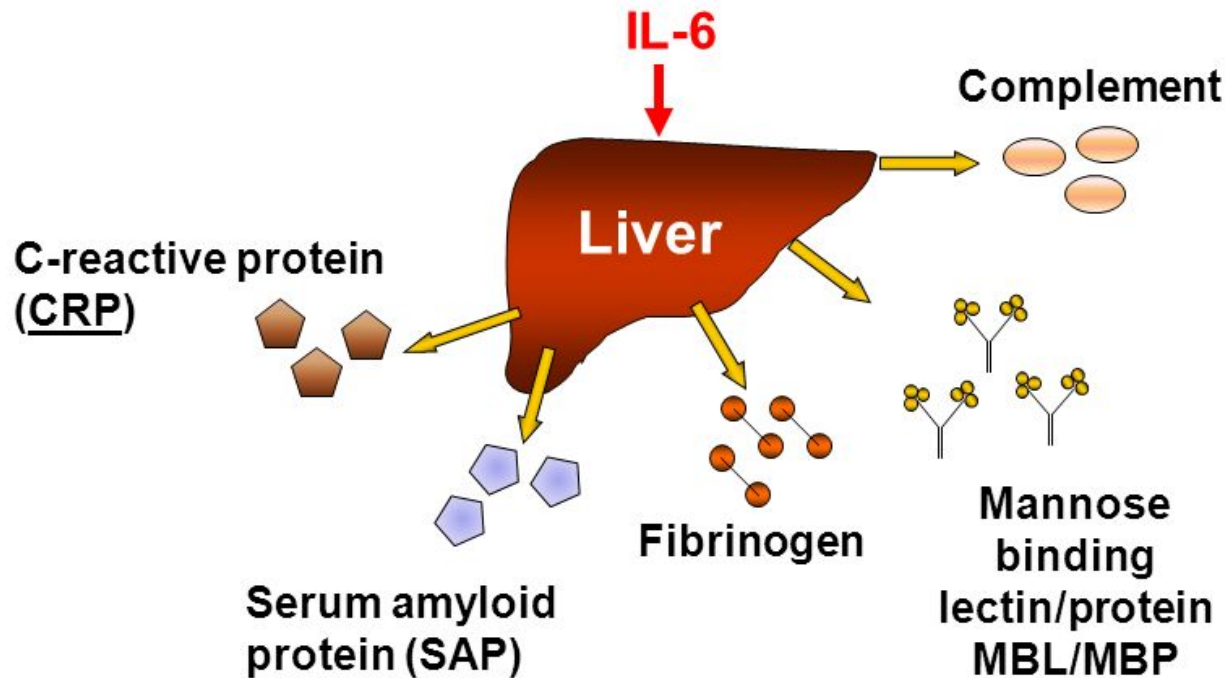
Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

Systemische Entzündung: Akutphase-Antwort

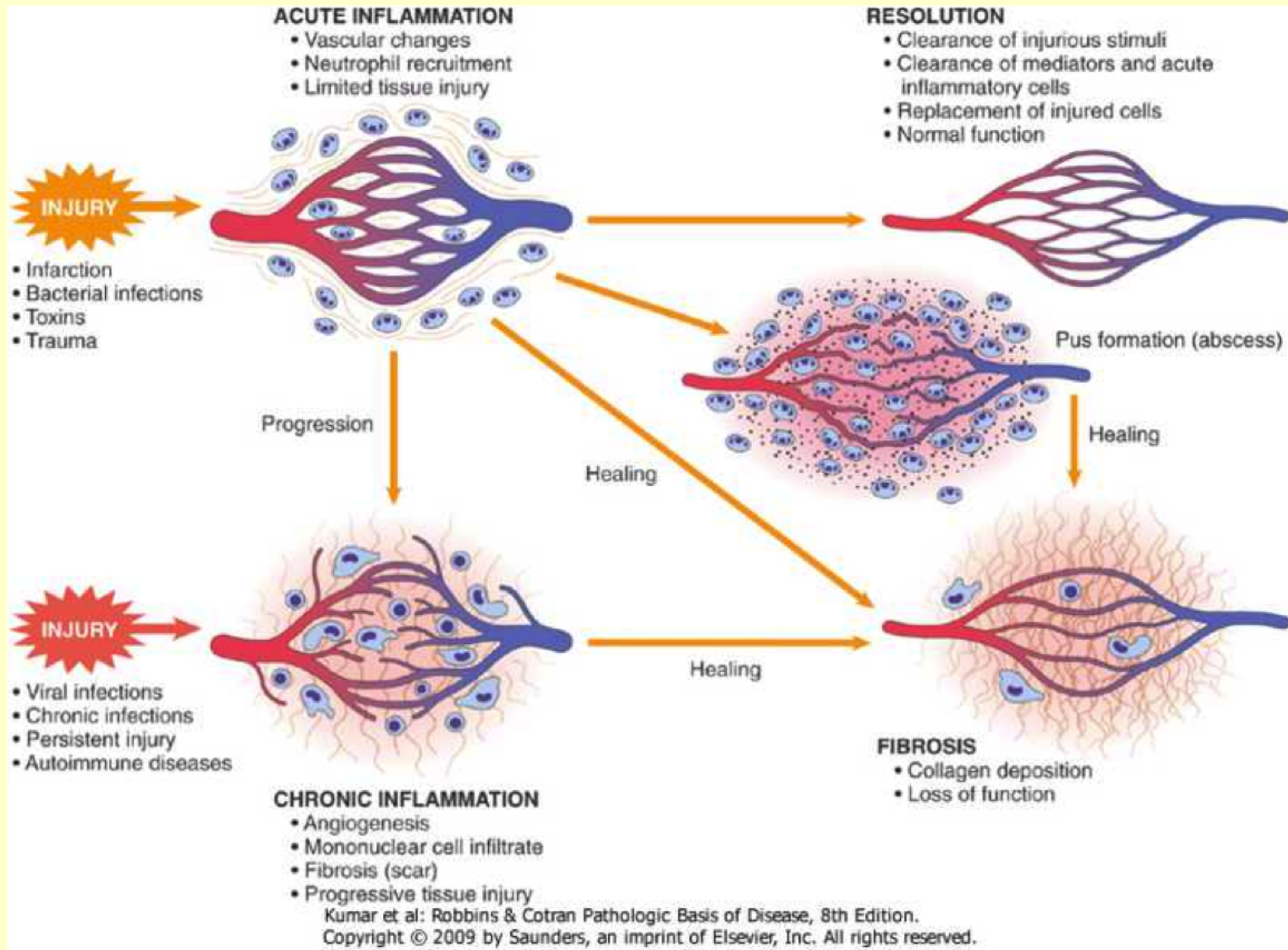


ACUTE PHASE REACTION

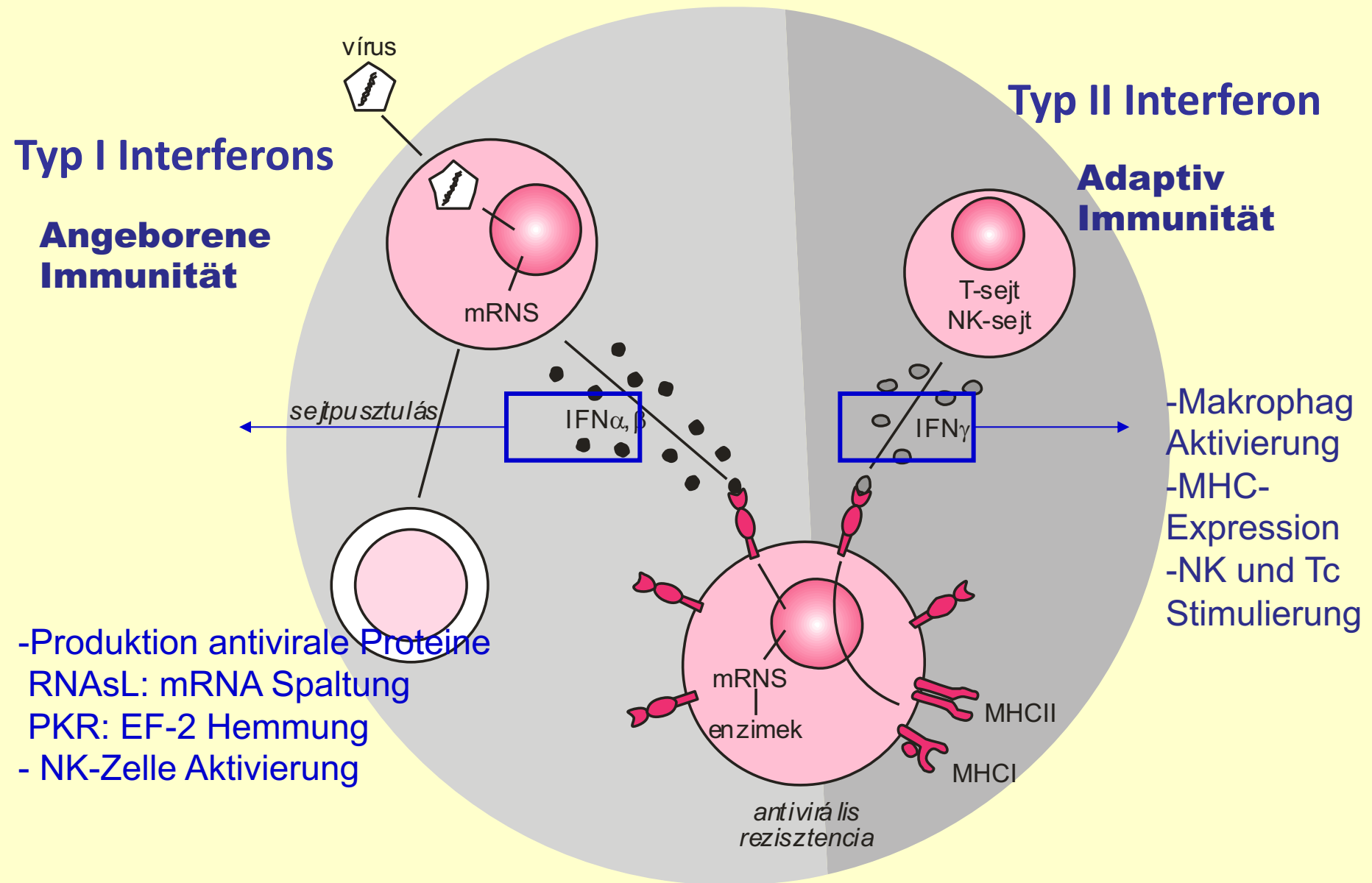


UNDER THE INFLUENCE OF IL-6 THE LIVER PRODUCES A BUNCH OF ACUTE-PHASE PROTEINS

Chronische Entzündung, Fibröses



Antivirale Funktion der Interferone:



Chemokine

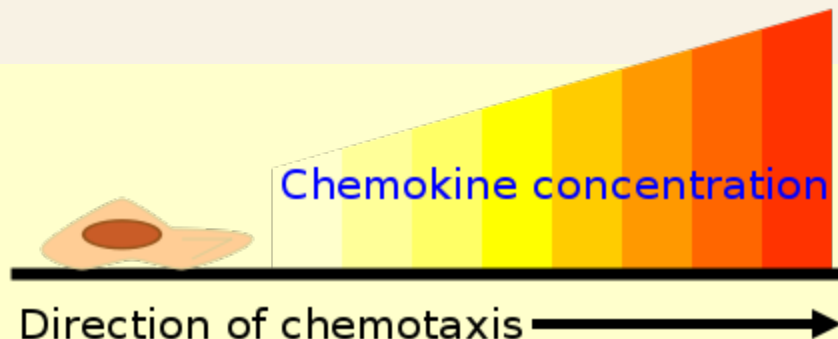
- 90-130 Aminosäuren-lange Peptide, mit chemotaktischer Aktivität
- Wirken durch Rezeptoren (CCR, CXCR)
- Werden von lymphatischen und nicht-lymphatischen Geweben produziert

Funktion:

selektive Steuerung von Adhäsion, Chemotaxis, Migration und Aktivierung der Leukozyten

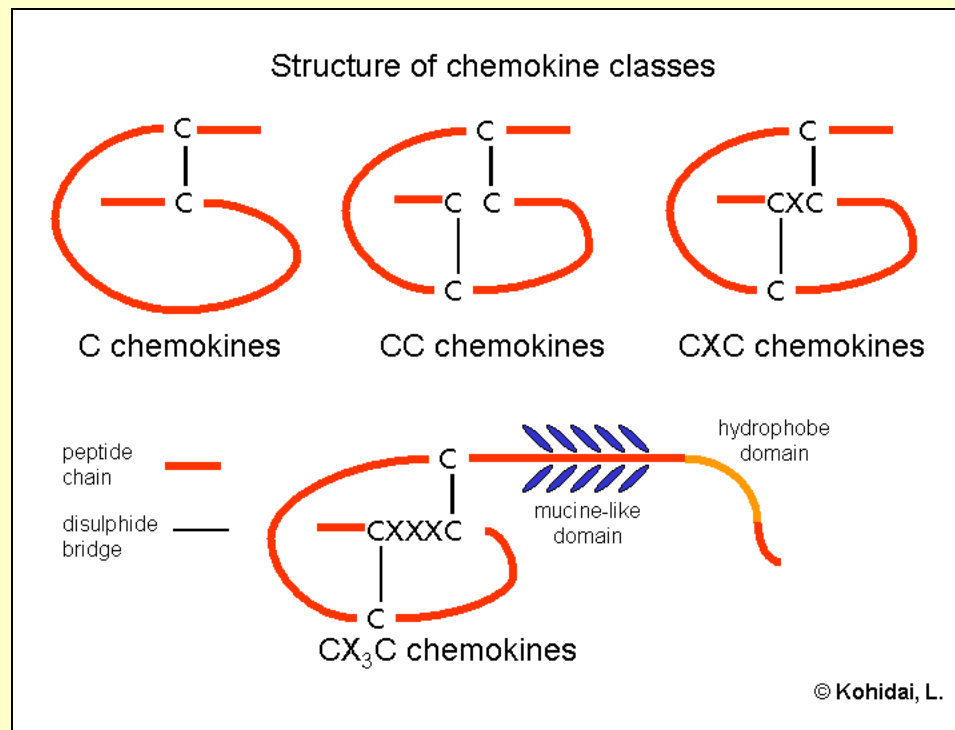
Regulierung des normalen Leukozytenverkehrs

Hilfe bei der Herausbildung der Entzündungsreaktion

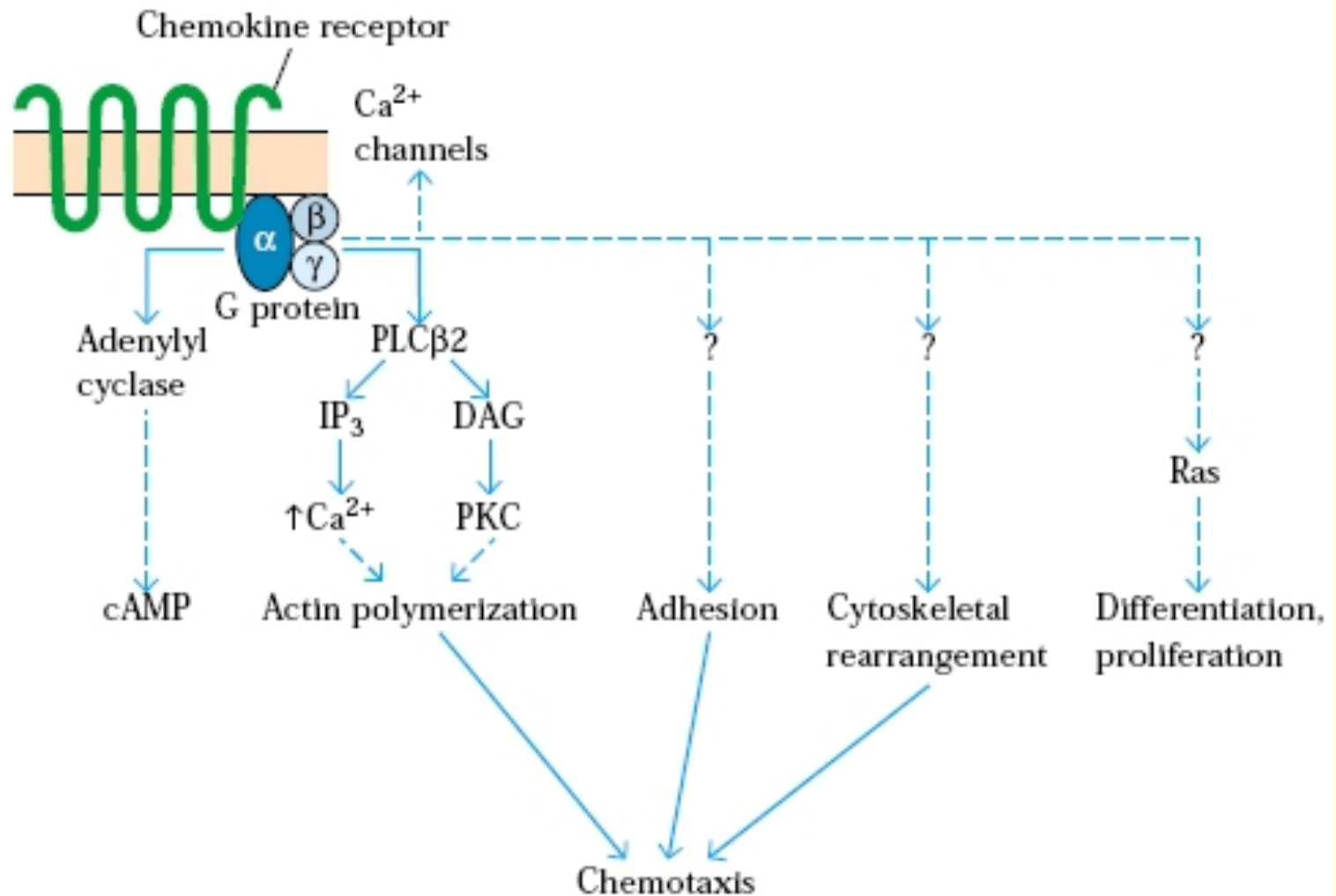


Chemokine Gruppen

- **Gruppen:** basiert auf der Position von zwei unveränderlichen Cysteinüberresten
- α -Chemokine \rightarrow C-X-C-Subklasse Chemokine
- β -Chemokine \rightarrow CC-Chemokine
- γ -Chemokine \rightarrow ein einziges Cystein – C-Chemokine



Chemokine und Chemokinrezeptoren



Cytokine-Based Therapies In Clinical Use

Agent	Nature of agent	Clinical application
Enbrel	Chimeric TNF-receptor/IgG constant region	Rheumatoid arthritis
Remicade	Monoclonal antibody against TNF- α receptor	Rheumatoid arthritis
Interferon α -2a	Antiviral cytokine	Hepatitis B Hairy cell leukemia Kaposi's sarcoma
Interferon α -2b	Antiviral cytokine	Hepatitis C Melanoma
Interferon β	Antiviral cytokine	Multiple sclerosis
Actimmune	Interferon γ	Chronic granulomatous disease (CGD) Osteopetrosis
Neupogen	G-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of neutrophils Reduction of infection in cancer patients treated with chemotherapy
Leukine	GM-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of myeloid cells after bone-marrow transplantation
Neumega	Interleukin 11 (IL-11), a hematopoietic cytokine	Stimulates production of platelets
Epogen	Erythropoietin (hematopoietic cytokine)	Stimulates red-blood-cell production

Aldesleukin

Interleukin 2 (IL-2)

Metastatic renal cell cc., melanoma

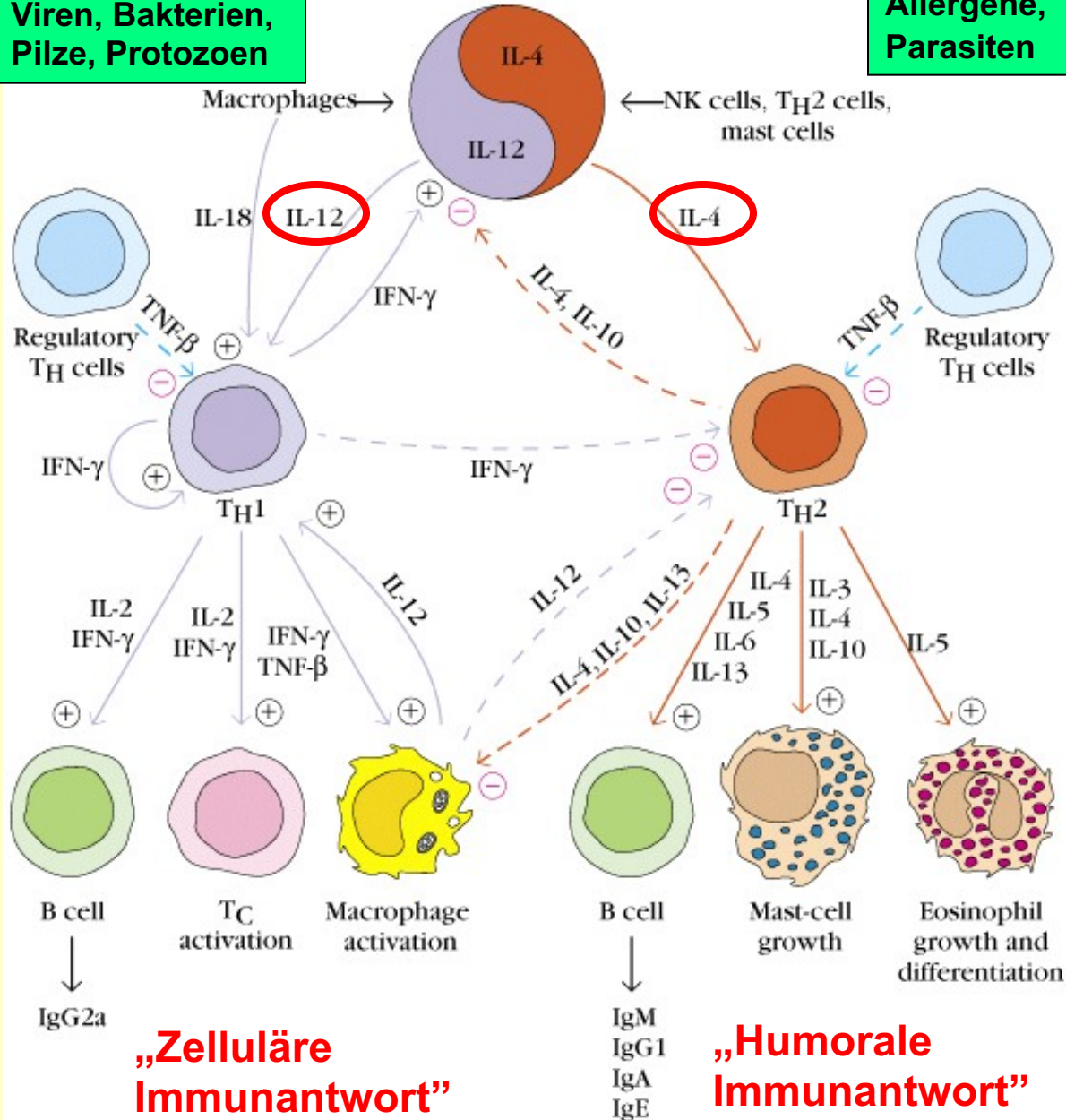
Funktionale Gruppe von Zytokinen

**Zytokine, die Wachstum und
Differenzierung lymphoider Zellen
fördern**

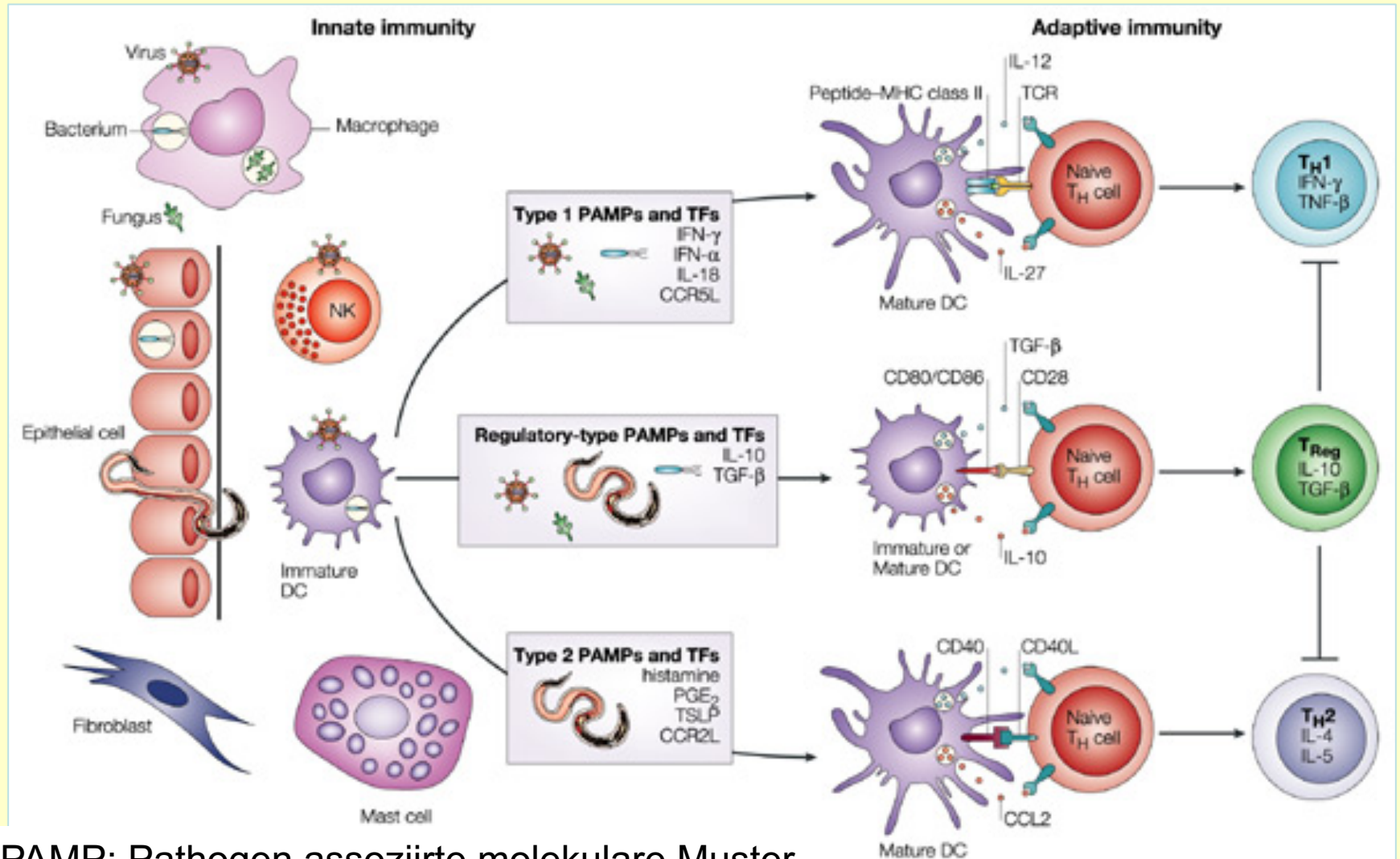
Regulierung der Th1-Th2 Richtungen von Zytokinen

Viren, Bakterien,
Pilze, Protozoen

Allergene,
Parasiten

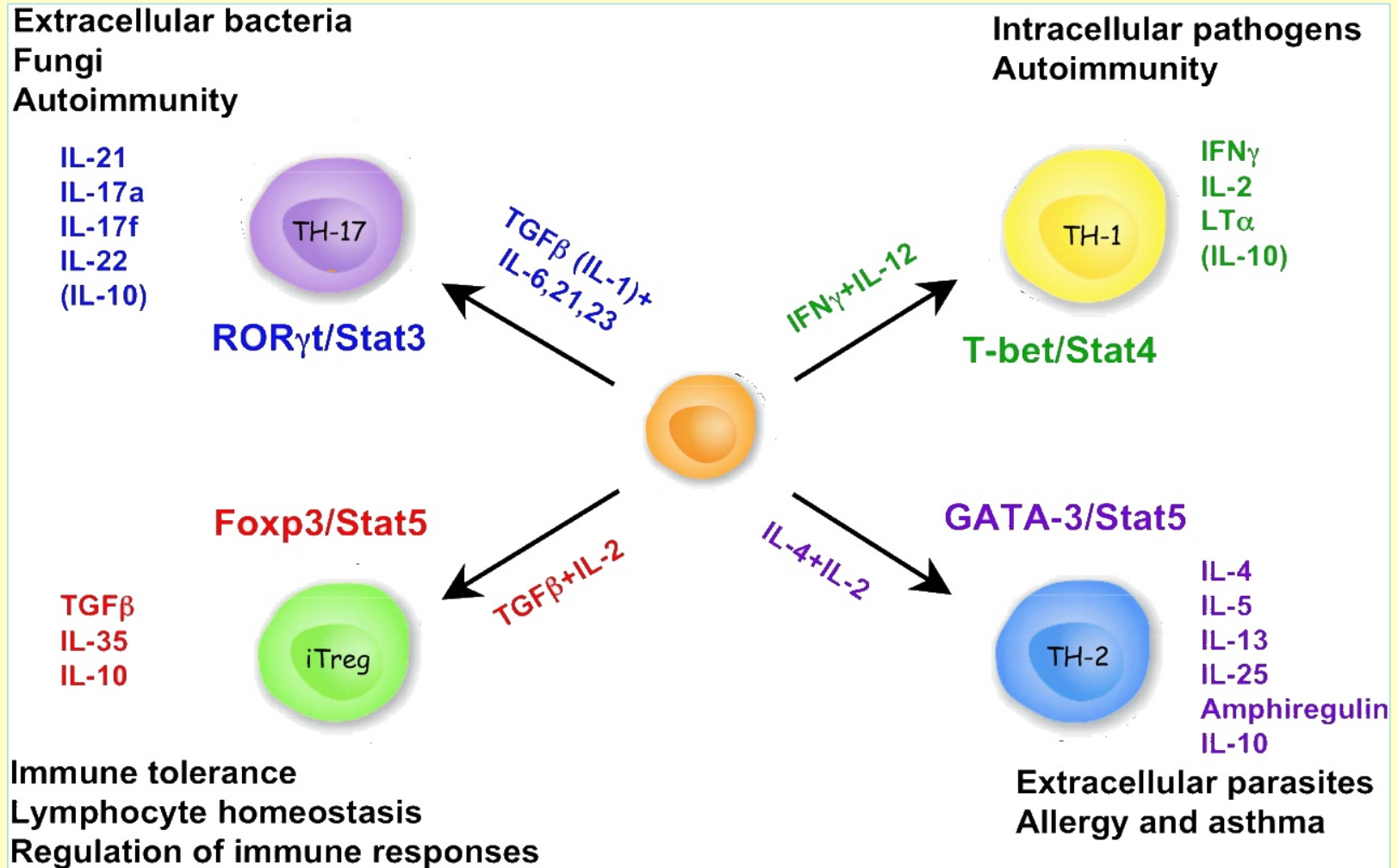


Antigene polarisieren das Immunantwort

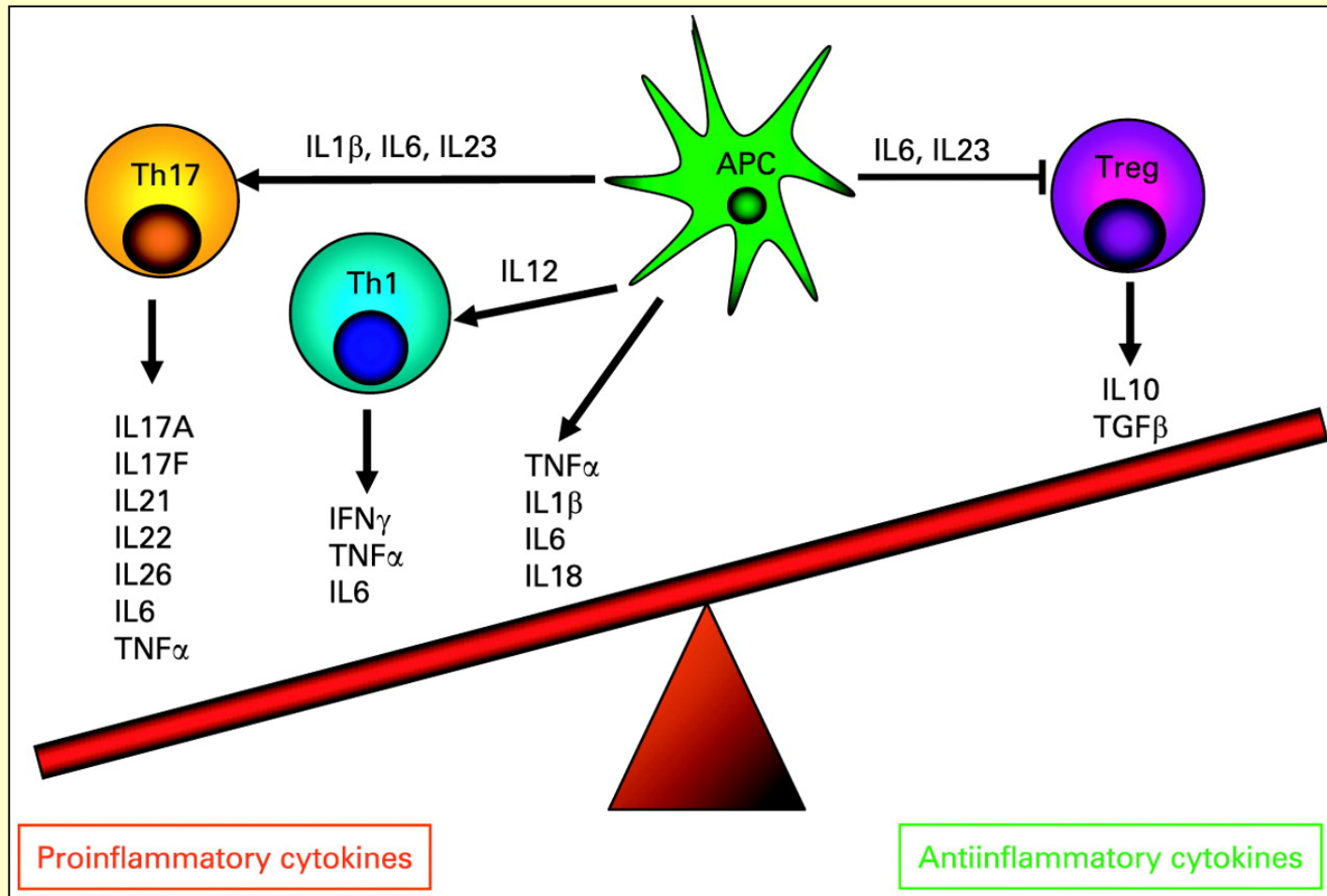


PAMP: Pathogen assoziierte molekulare Muster
TF: tissue factor=

Zytokine, die Wachstum und Differenzierung CD4⁺ Th-Zellen fördern



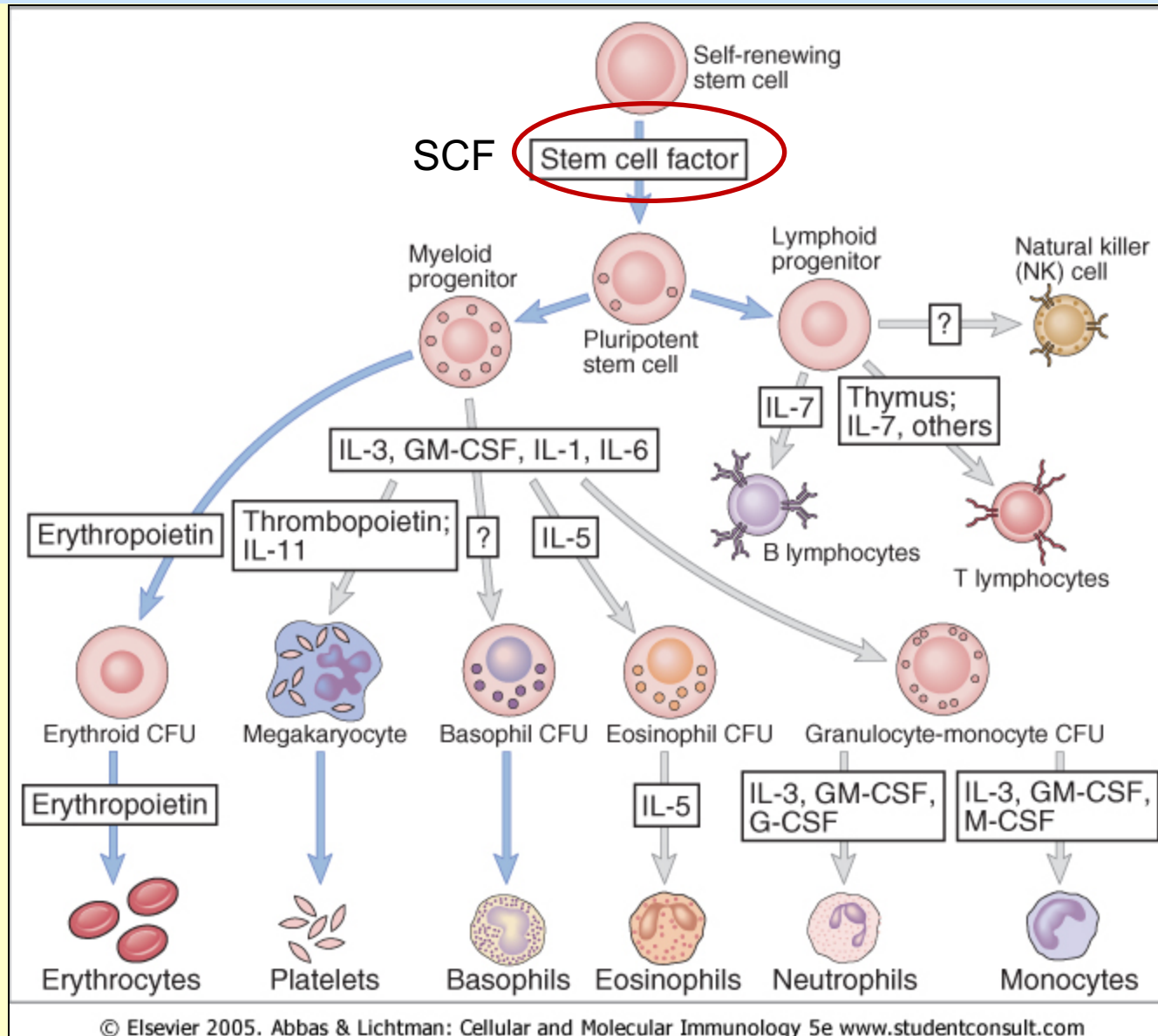
Immunologische Balance



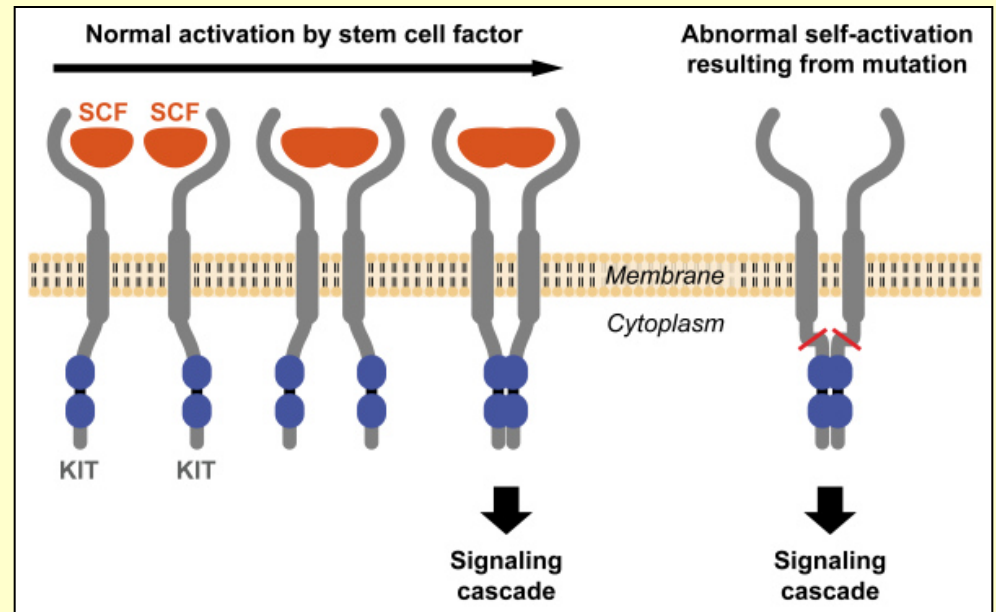
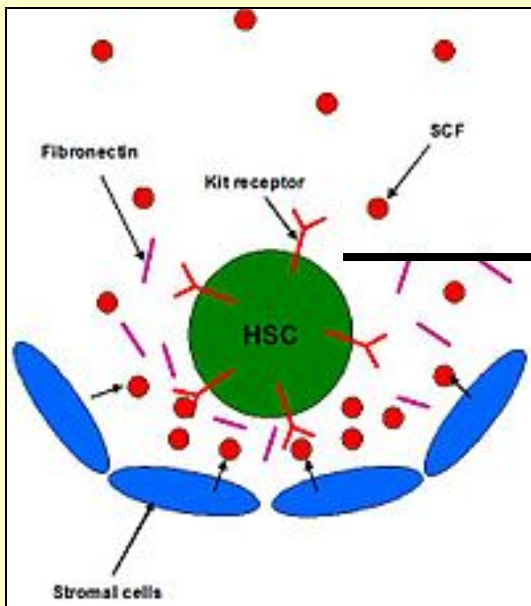
Funktionale Gruppen von Zytokinen

1. Hämatopoetische Zytokine – Wachstumsfaktoren

Hämatopoetische Zytokine – Wachstumsfaktoren



munologie)



Läukemien