

# **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

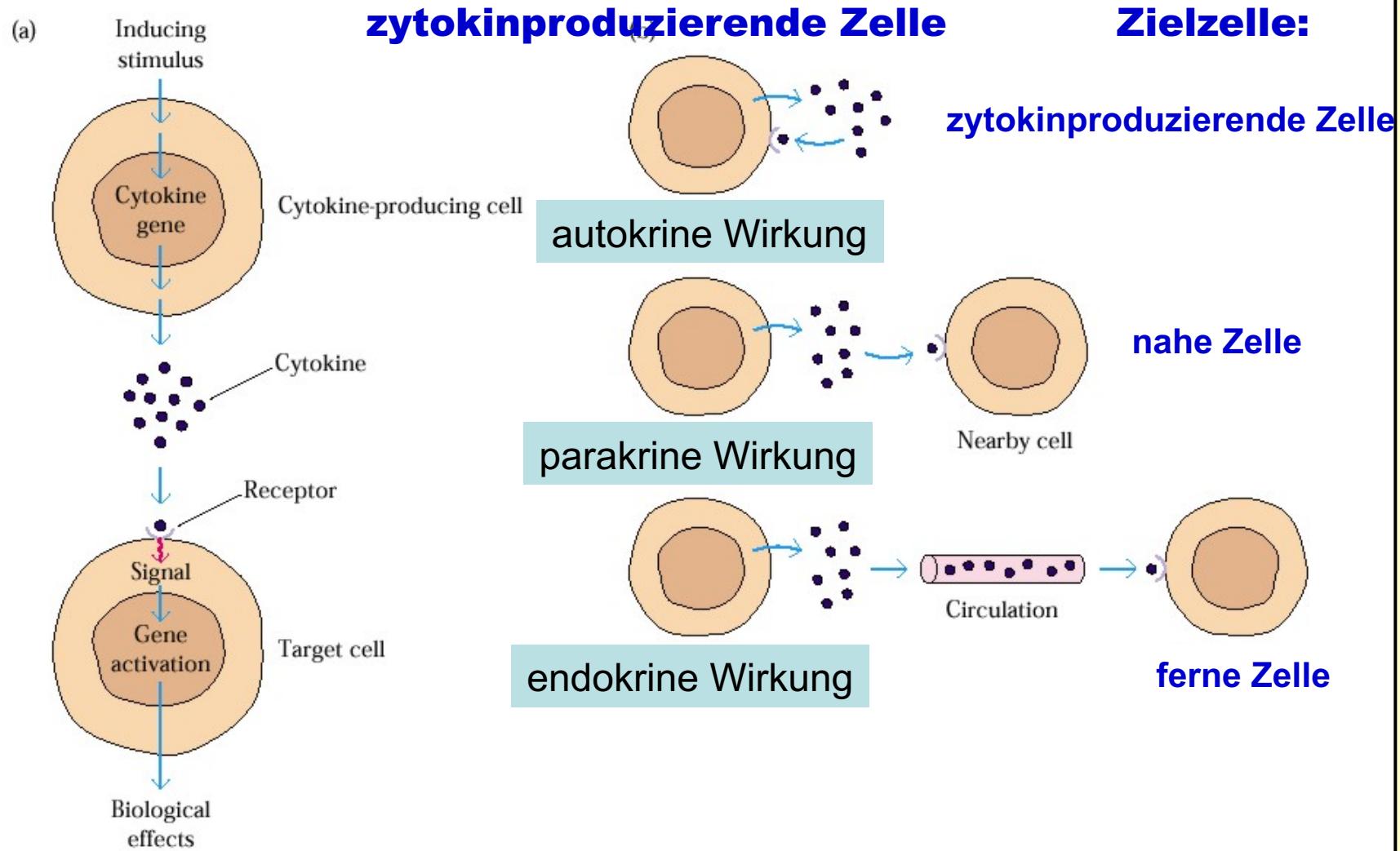
# Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- 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

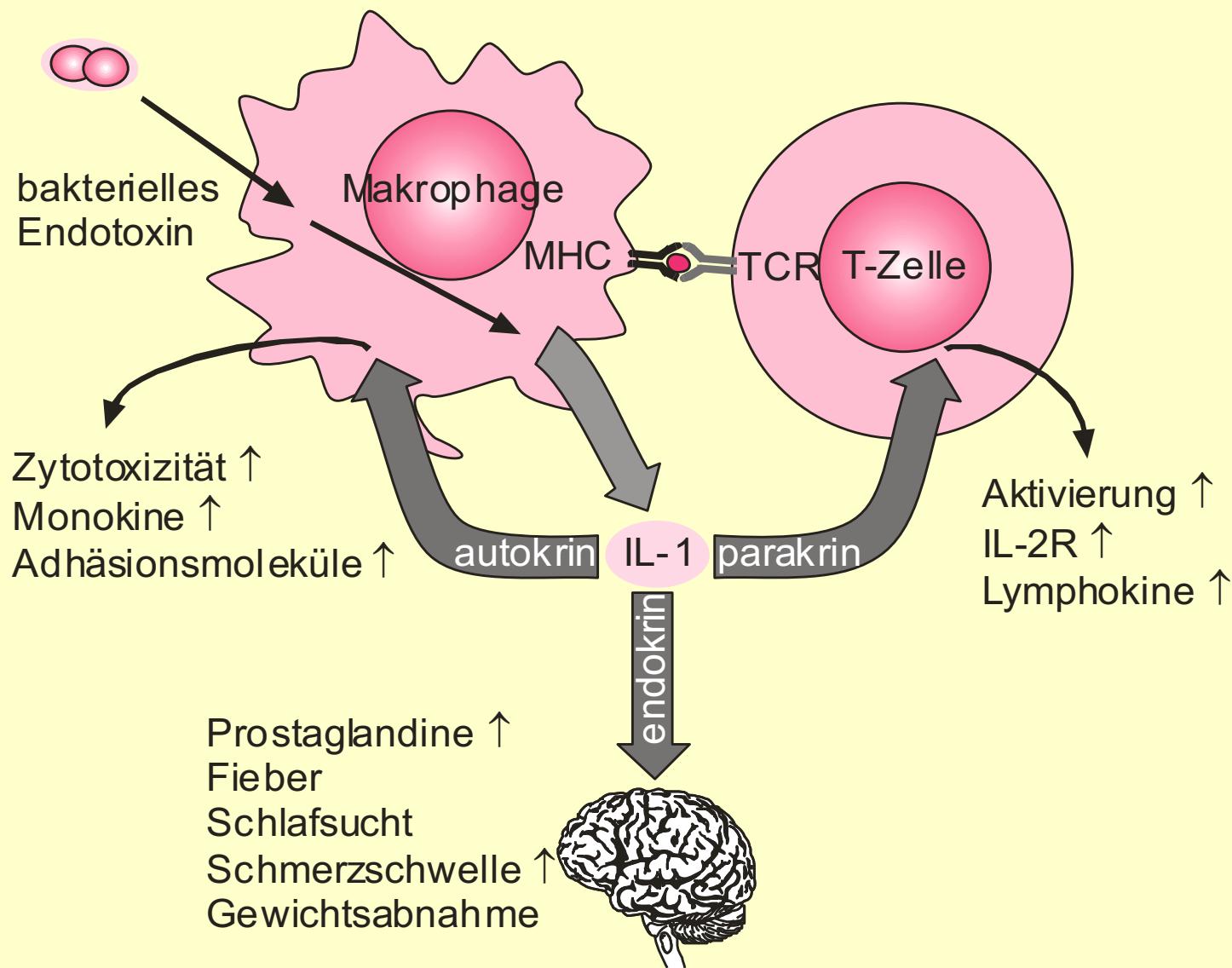
# Funktionale Gruppen von Zytokinen

I. Regulierungsmoleküle der Entzündung = Proinflammatorische Zytokine  Chemokine	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL-17  IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , (anti-virale Zytokine)  CXC-Chemokine CXCL8 (IL-8), CC-Chemokine: CCL2 (MCP-1) CCL3/CCL4 (MIP-1 $\alpha$ , $\beta$ )
II. Regulatoren der Lymphozytenaktivierung und – Differenzierung (Th1 – Th2)	Th1: IL-2, IFN $\gamma$ , IL-12, IL-18, IL-23, IL-27 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, IL-21, IL-25 IL-7
III. Regulatoren der Hämatopoiesis	SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7
IV. Immunregulierende Zytokine	IL-10 und TGF $\beta$

# Mechanismen der Zytokinwirkung I:



# Autokrine, parakrine und endokrine Wirkungen von IL-1



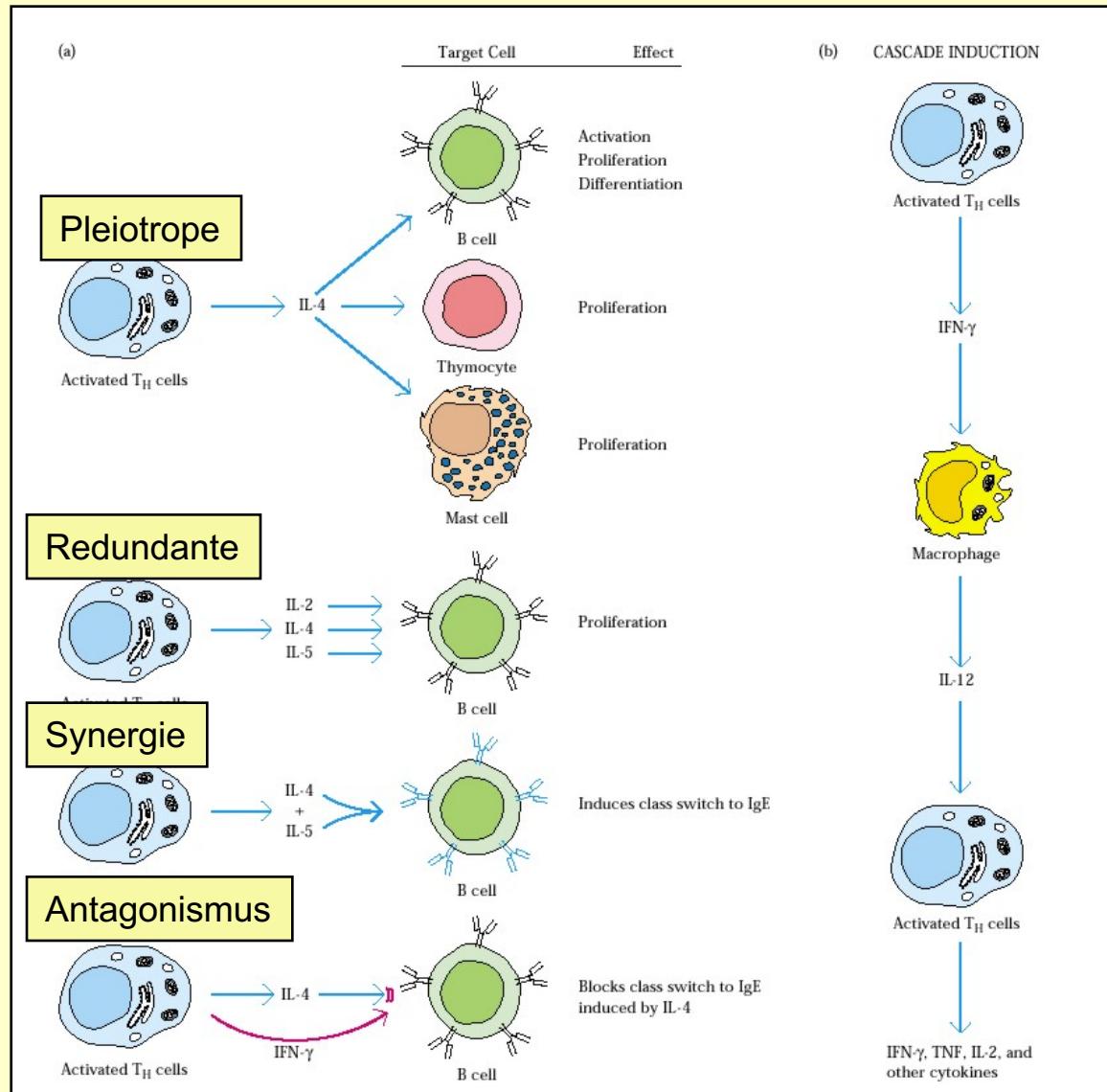
# Mechanismen der Zytokinwirkungen II:

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.

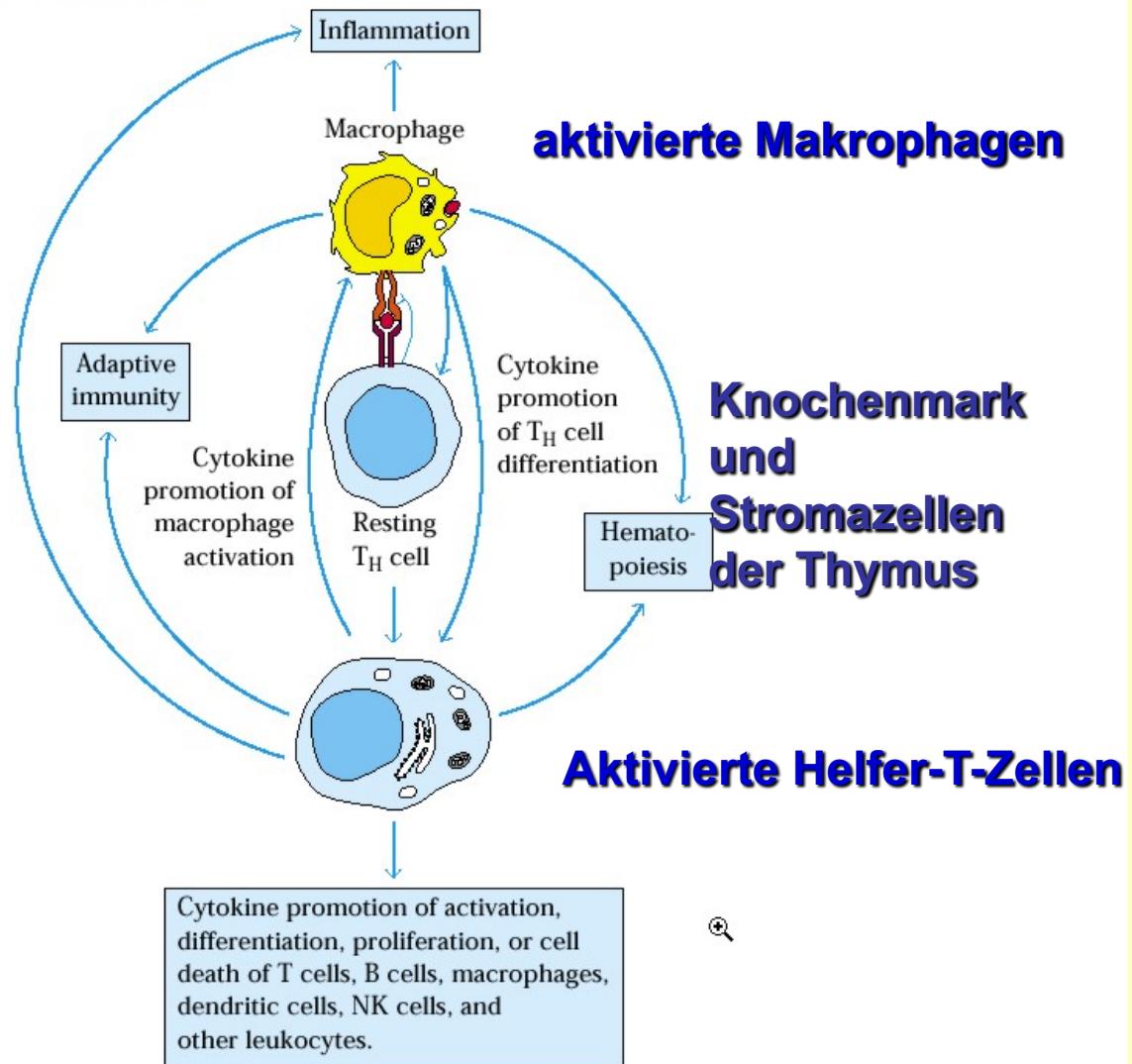
Ein Zytokin hemmt die Wirkung eines anderen Zytokins.



# Zytokinproduzierende Zelle



VISUALIZING CONCEPTS

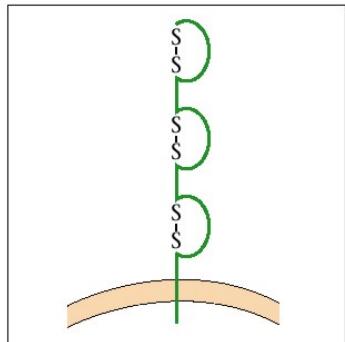


# Zytokinrezeptoren

# Zytokinrezeptoren

## RECEPTOR FAMILY

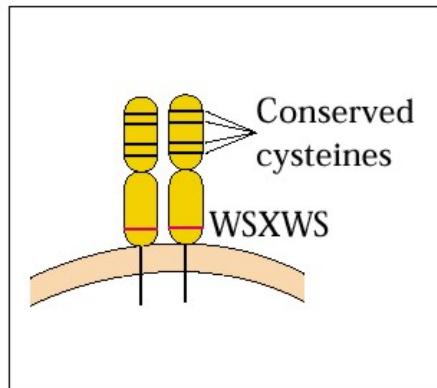
(a) Immunoglobulin superfamily receptors



## LIGANDS

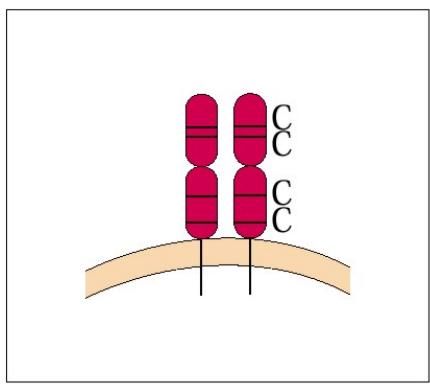
IL-1  
M-CSF  
C-Kit

(b) Class I cytokine receptors  
(hematopoietin)



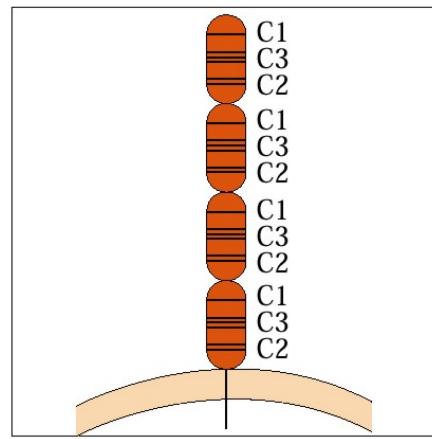
IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

(c) Class II cytokine receptors  
(interferon)



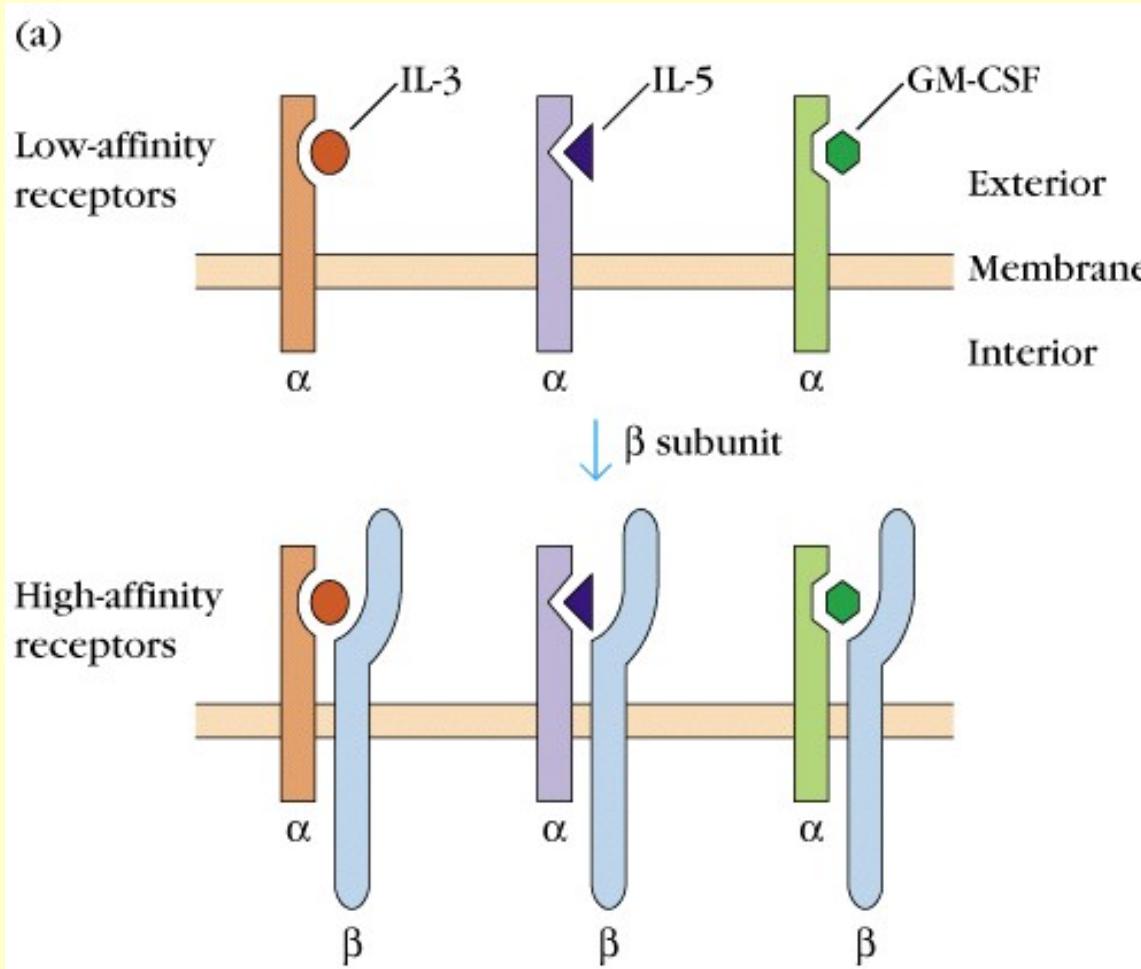
IFN- $\alpha$   
IFN- $\beta$   
IFN- $\gamma$   
IL-10

(d) TNF receptors



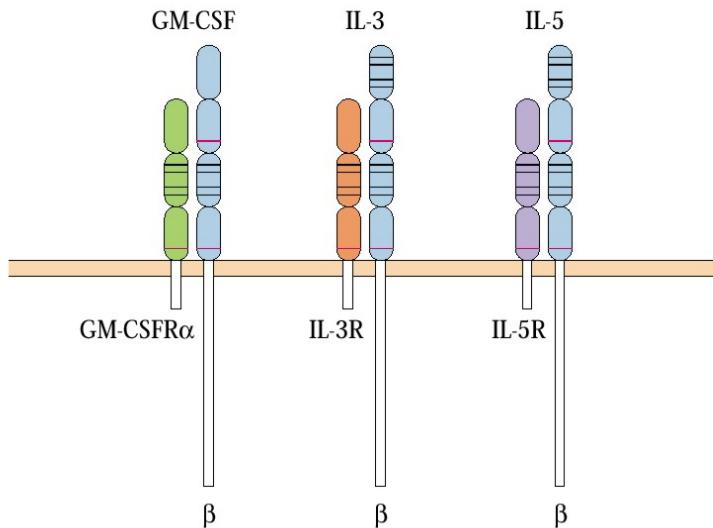
TNF- $\alpha$   
TNF- $\beta$   
CD40  
Nerve growth factor (NGF)  
FAS

# Eigenschaften der Multiketten-Zytokinrezeptoren

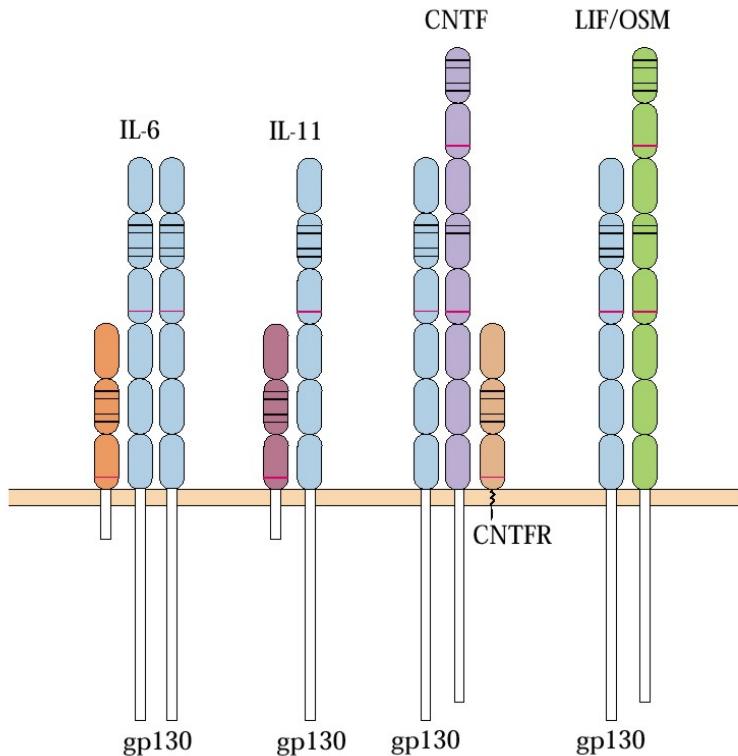


# Eigenschaften der Multiketten-Zytokinrezeptoren II.

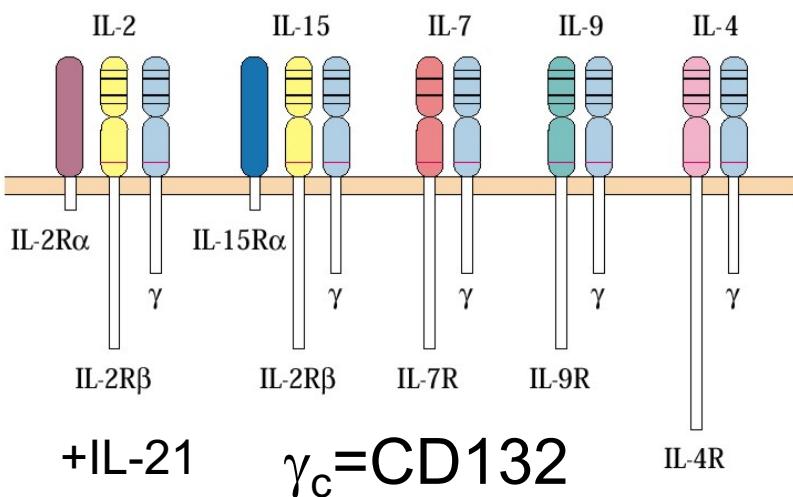
(a) GM-CSF receptor subfamily (common  $\beta$  subunit)



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



(c) IL-2 receptor subfamily (common  $\gamma$  subunit)

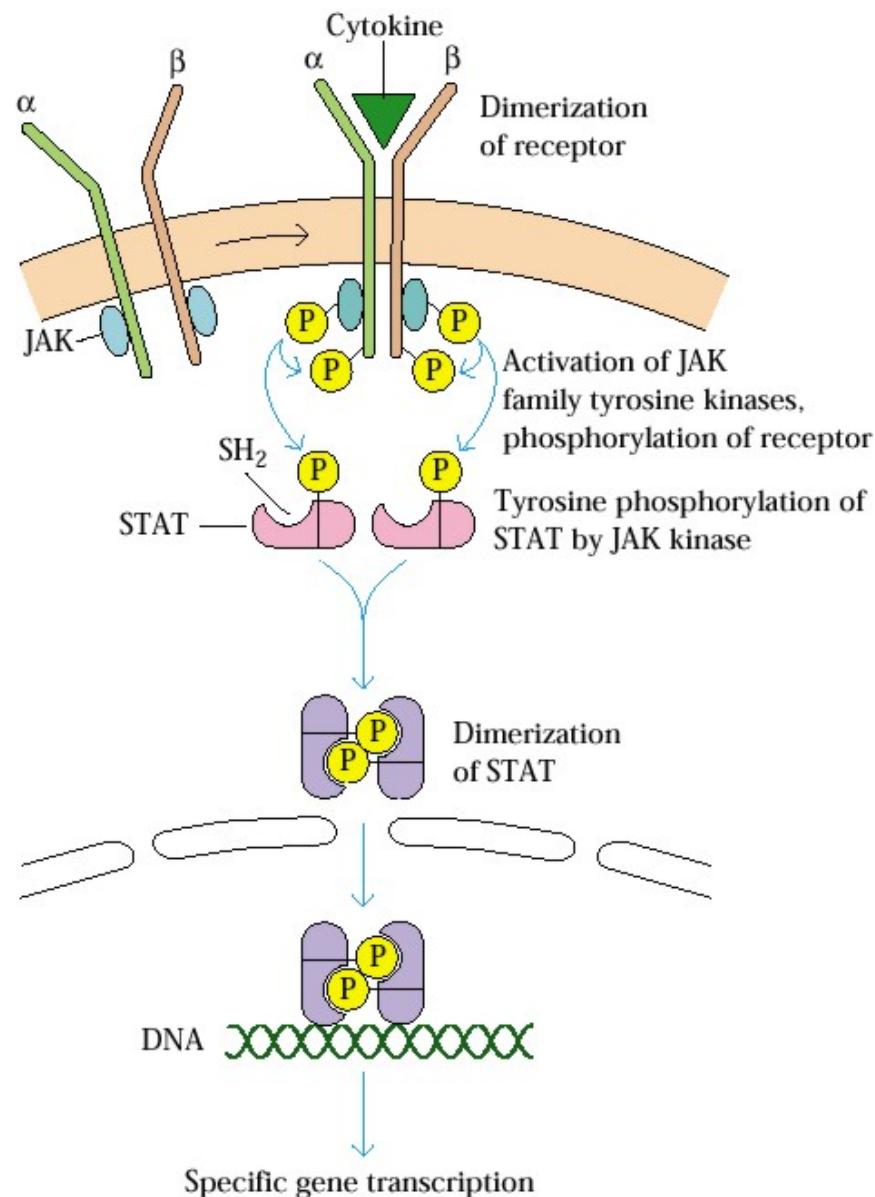


# IL-2 Rezeptorketten:

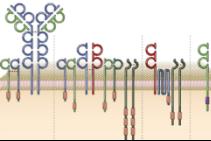
	Intermediate affinity IL-2R	High affinity IL-2R	Low affinity IL-2R
Subunit composition:	IL-2R $\beta$ IL-2R $\gamma$	IL-2R $\alpha$ IL-2R $\beta$ IL-2R $\gamma$	IL-2R $\alpha$
Affinity constant ( $K_a$ ):	$10^7 M$	$10^{11} M$	$10^8 M$
Dissociation constant ( $K_d$ ):	$10^{-9} M$	$10^{-11} M$	$10^{-8} M$
Cells expressed by:	<b>NK-Zelle, ruhende T-Zelle</b>	<b>aktivierte T-Zelle und B-Zelle</b>	

**IL-2:**  
autokriner  
Wachstumfaktor  
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, Zellprolifertion und Aktivierung der Transkription spezifische Gene



# TNF Receptor Signaling

Cross-linking of TNF-R1 by TNF      Binding of adaptor protein      Binding of signaling intermediates

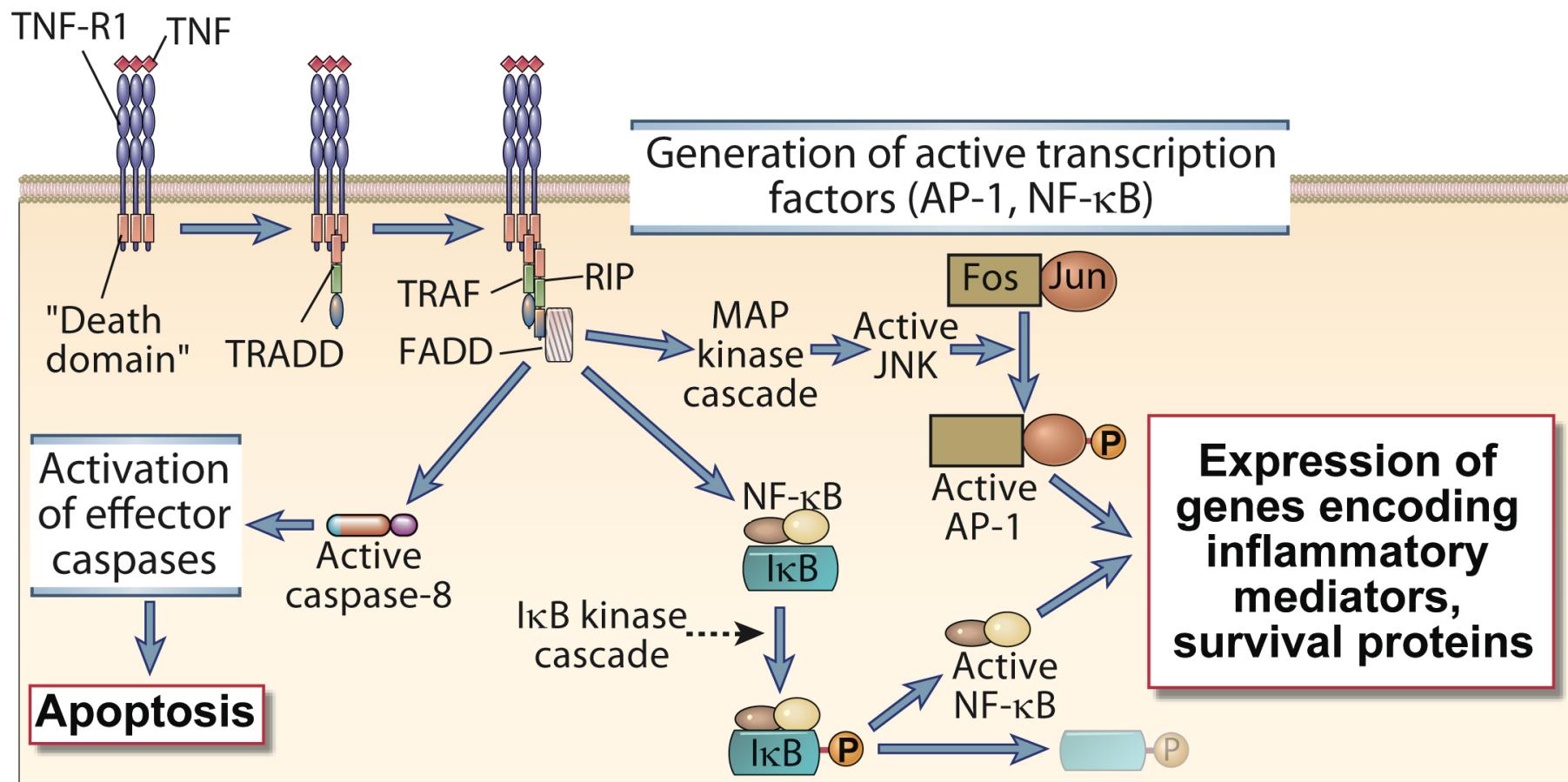


Fig. 7-24

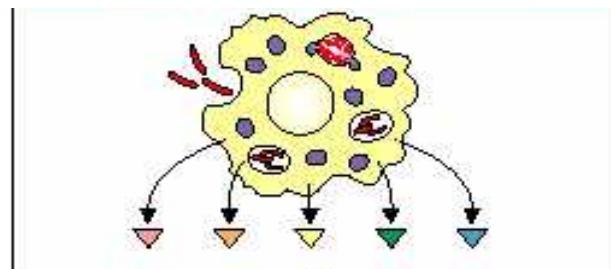
# Proinflammatorische Zytokine

IL-1, 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



## 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

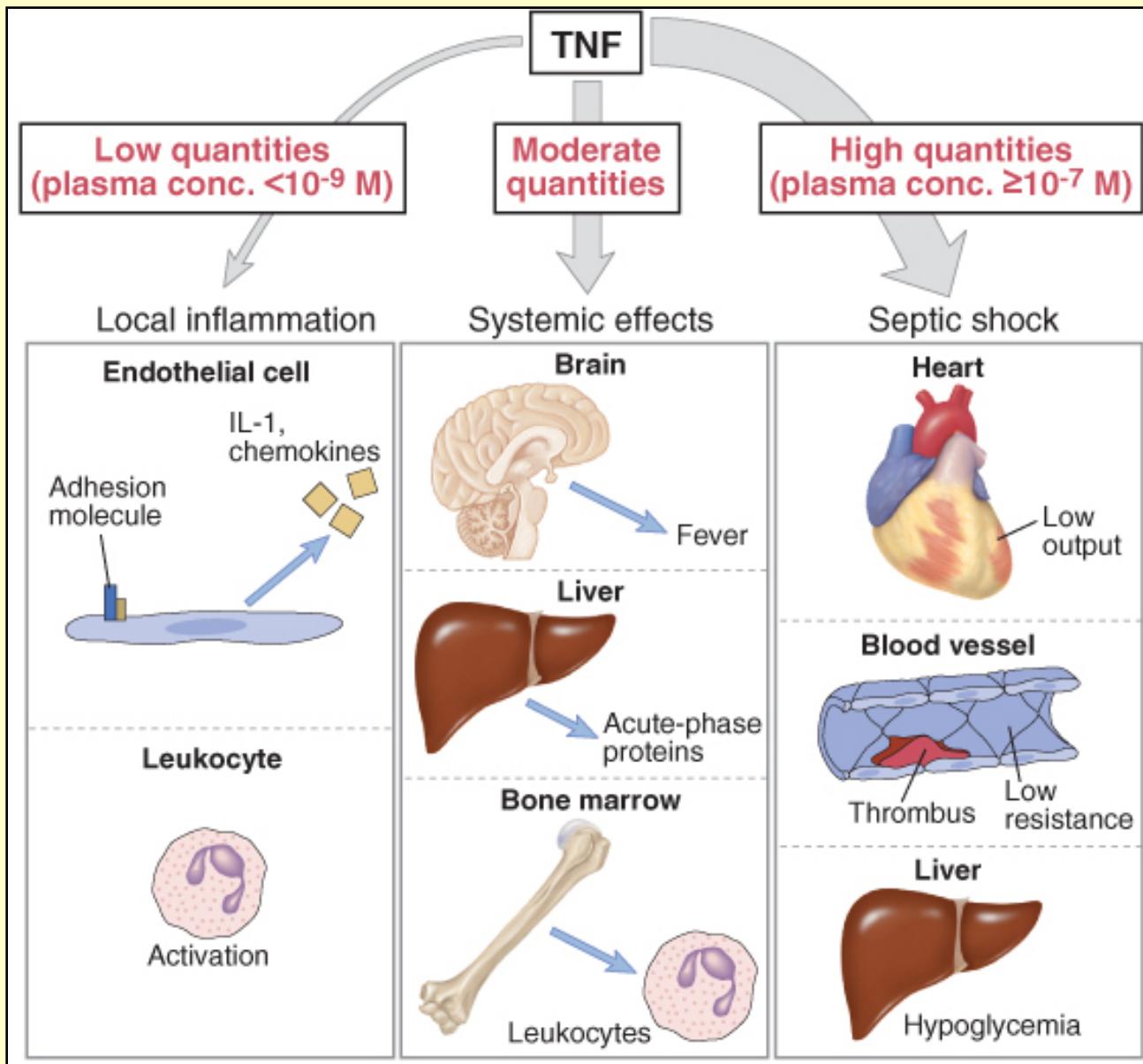
## Systemische Wirkungen

Fieber, IL-6- Produktion

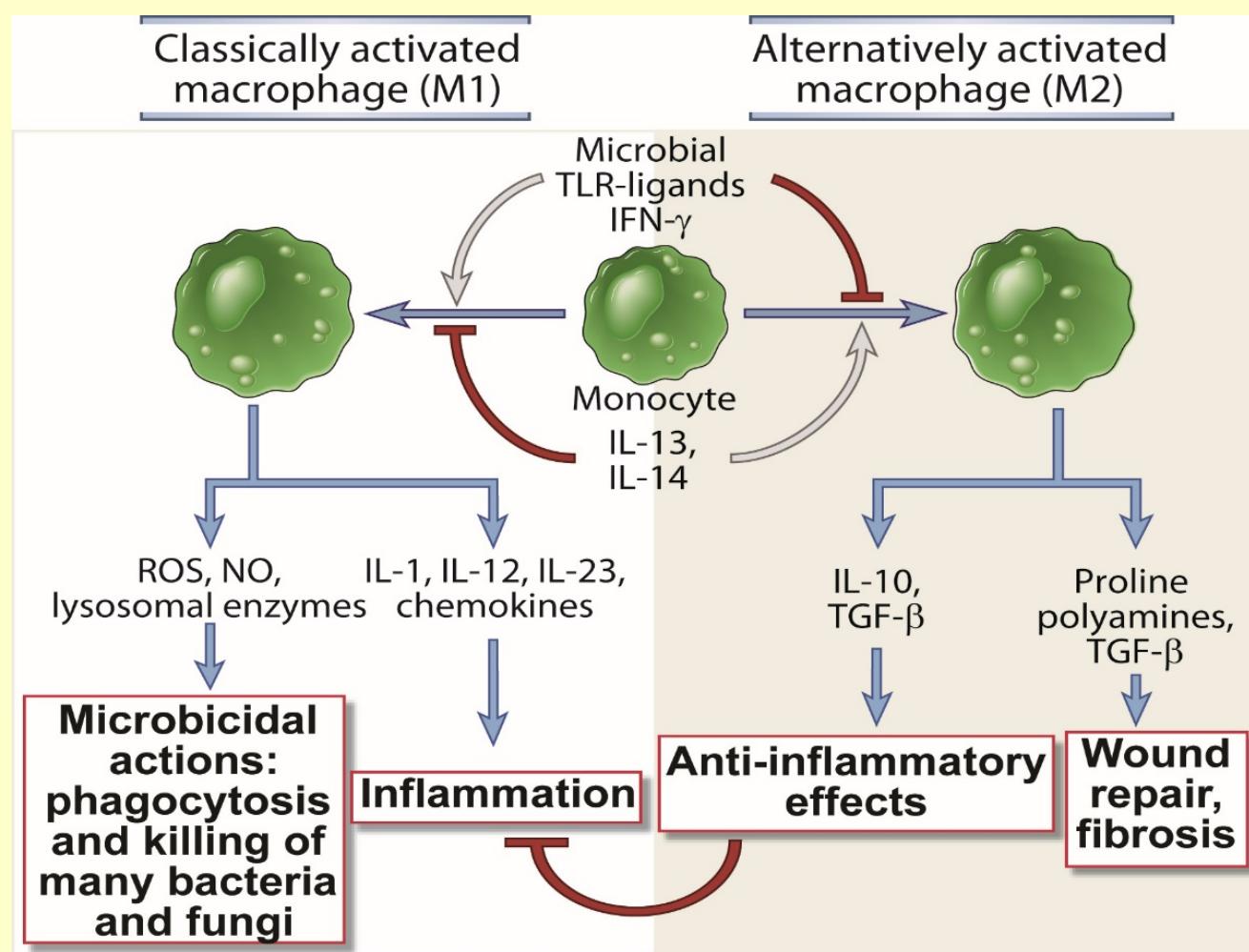
GM-CSF  
Komplement-Proteine  
 $\text{INF}\alpha$

Fieber, septischer Schock

Fieber, induziert Akutphase-Protein-Produktion



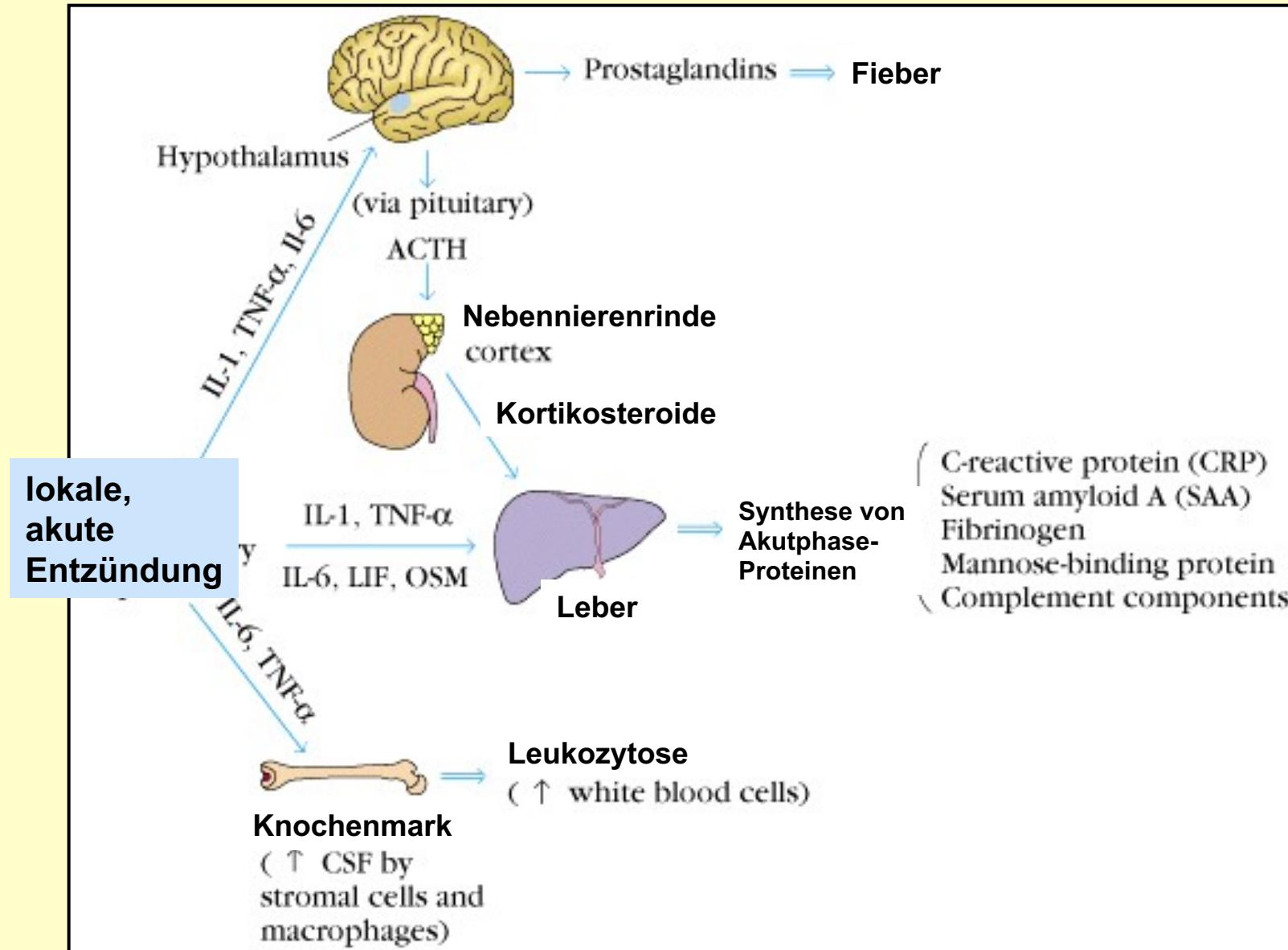
# Zytokine der M1 und M2 Makrophagen



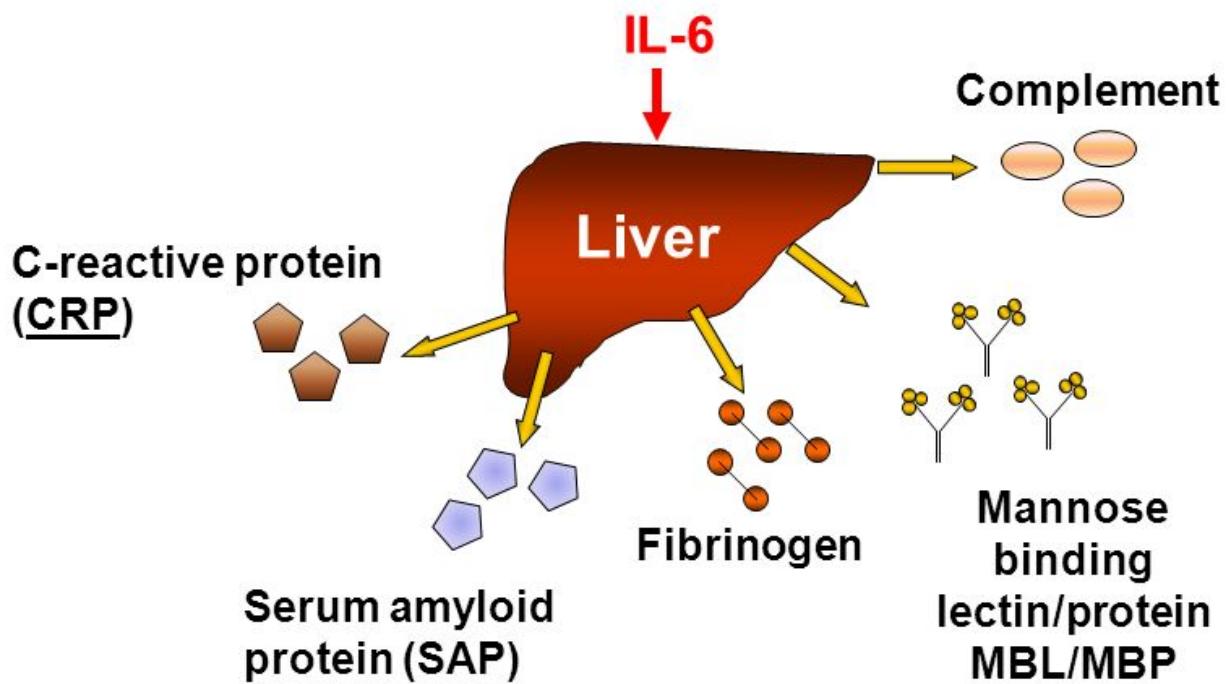
Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

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

# Systemische Entzündung: Akutphase-Antwort

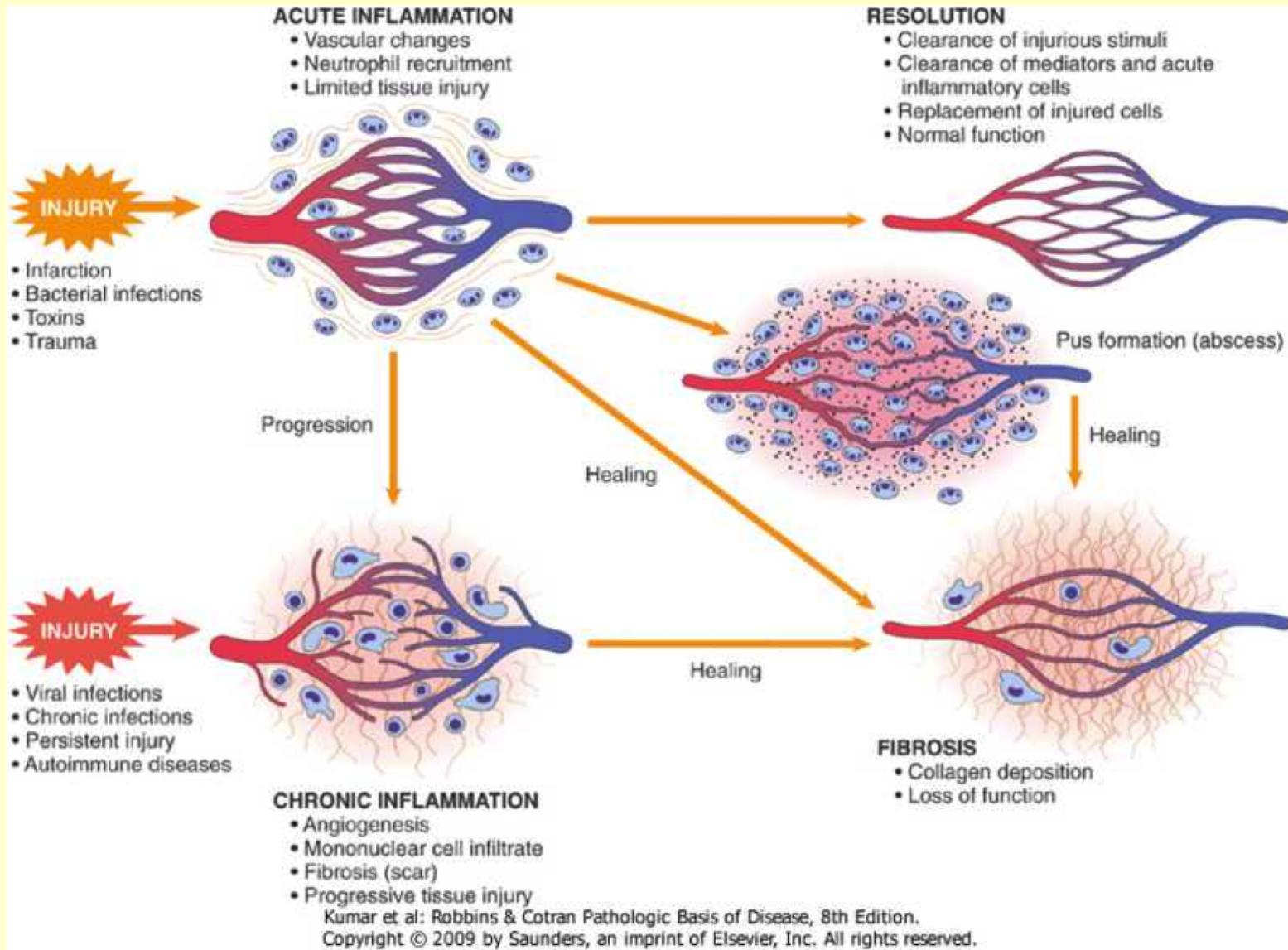


# ACUTE PHASE REACTION



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

# Chronische Entzündung, Fibröses



# Antivirale Funktion der Interferone:

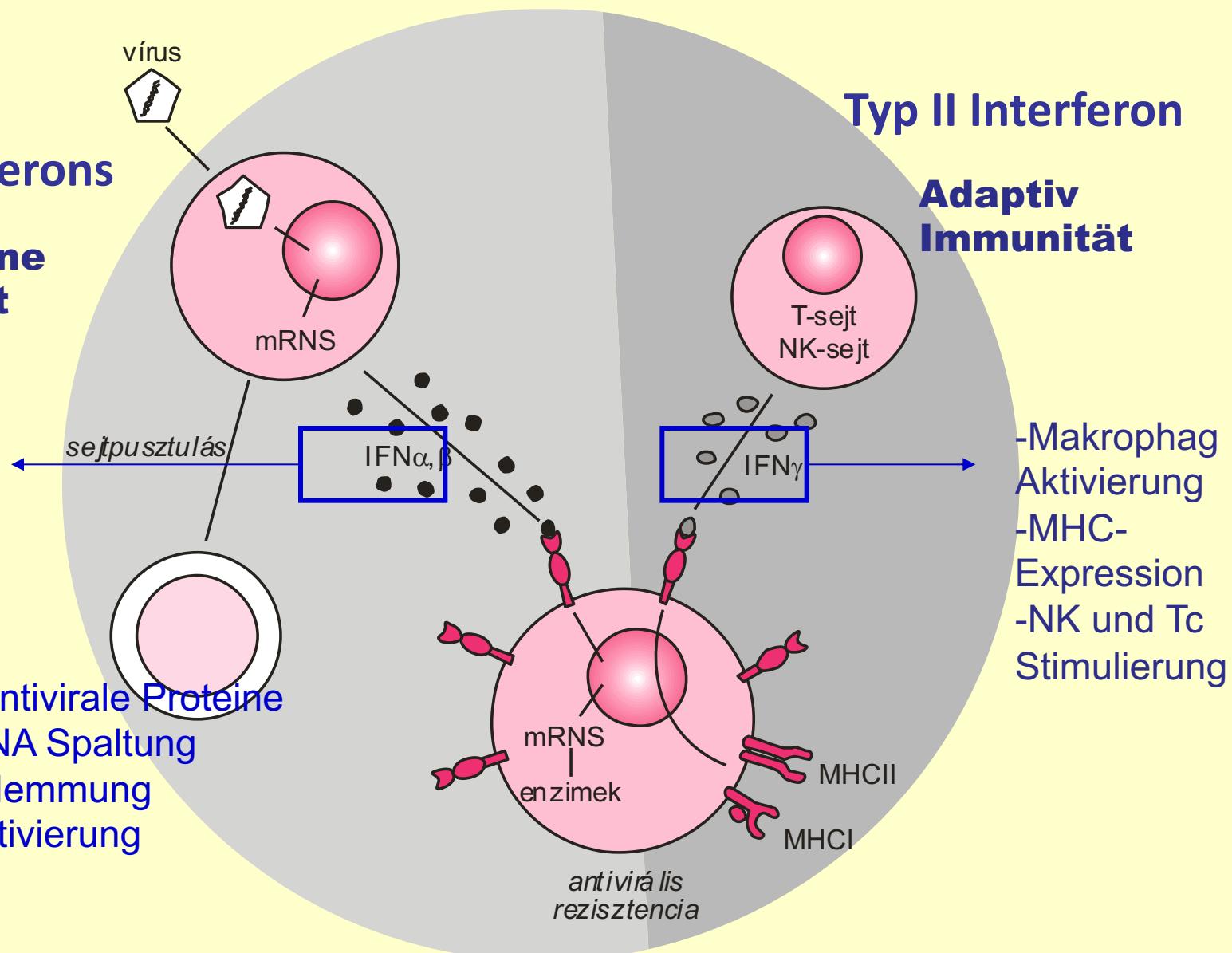
**Typ I Interferons**

**Angeborene  
Immunität**

**Typ II Interferon**

**Adaptiv  
Immunität**

- Produktion antivirale Proteine
- RNAsL: mRNA Spaltung
- PKR: EF-2 Hemmung
- NK-Zelle Aktivierung



- Makrophag Aktivierung
- MHC- Expression
- NK und Tc Stimulierung

# Chemokine

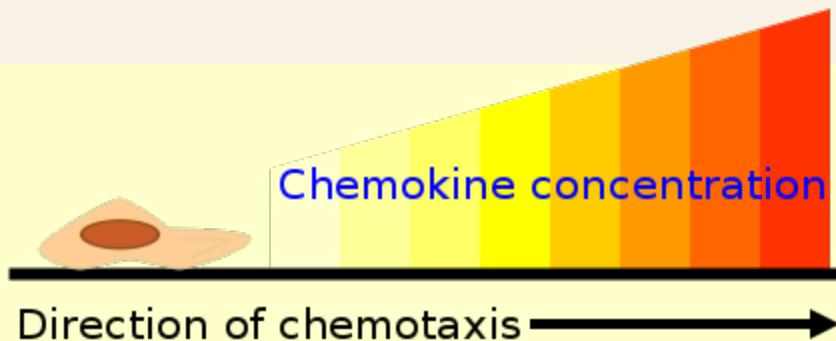
- 90-130 Aminosäuren-lange Peptide, mit chemotaktischer Aktivität
- Wirken durch Rezeptoren (CCR, CXCR)
- Werden von lymphatischen und nicht-lymphatischen Geweben produziert

## Funktion:

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

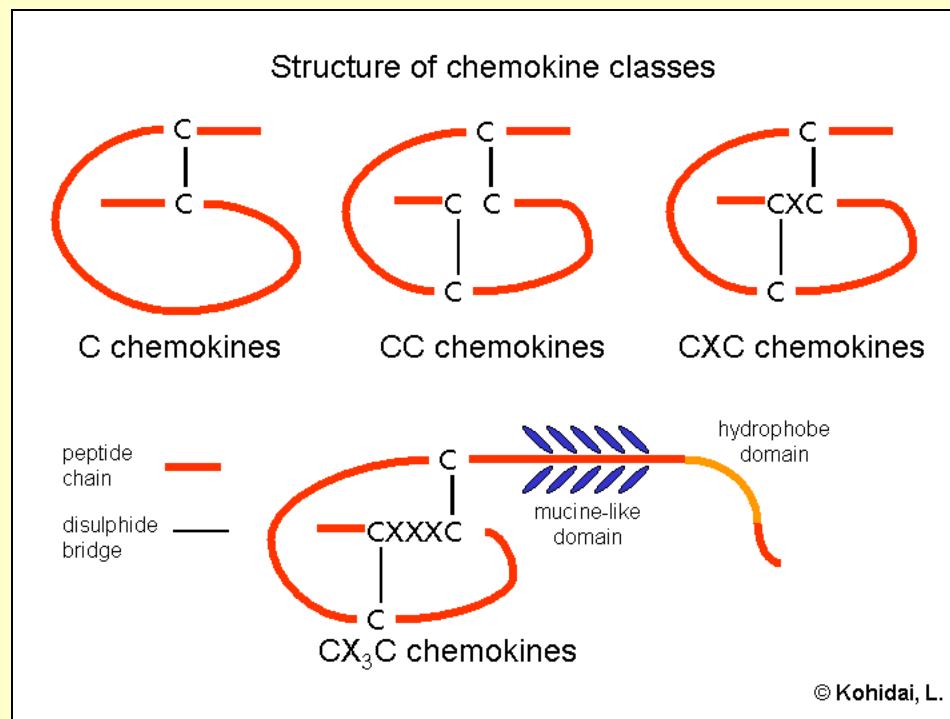
**Regulierung des normalen Leukozytenverkehrs**

**Hilfe bei der Herausbildung der Entzündungsreaktion**

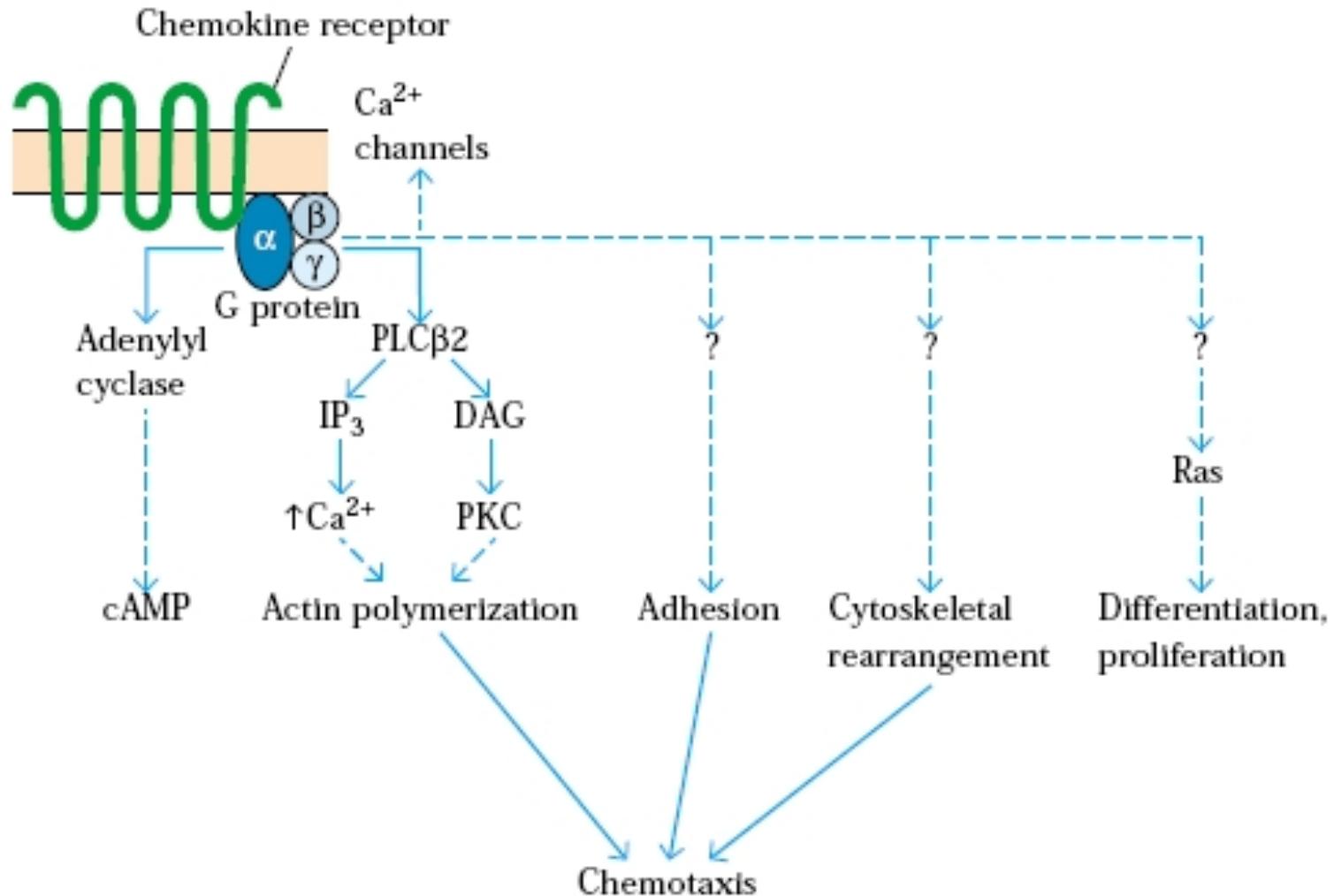


# Chemokine Gruppen

- **Gruppen:** basiert auf der Position von zwei unveränderlichen Cysteinüberresten
- $\alpha$ -Chemokine  $\rightarrow$  C-X-C-Subklasse Chemokine
- $\beta$ -Chemokine  $\rightarrow$  CC-Chemokine
- $\gamma$ -Chemokine  $\rightarrow$  ein einziges Cystein – C-Chemokine



# Chemokine und Chemokinrezeptoren



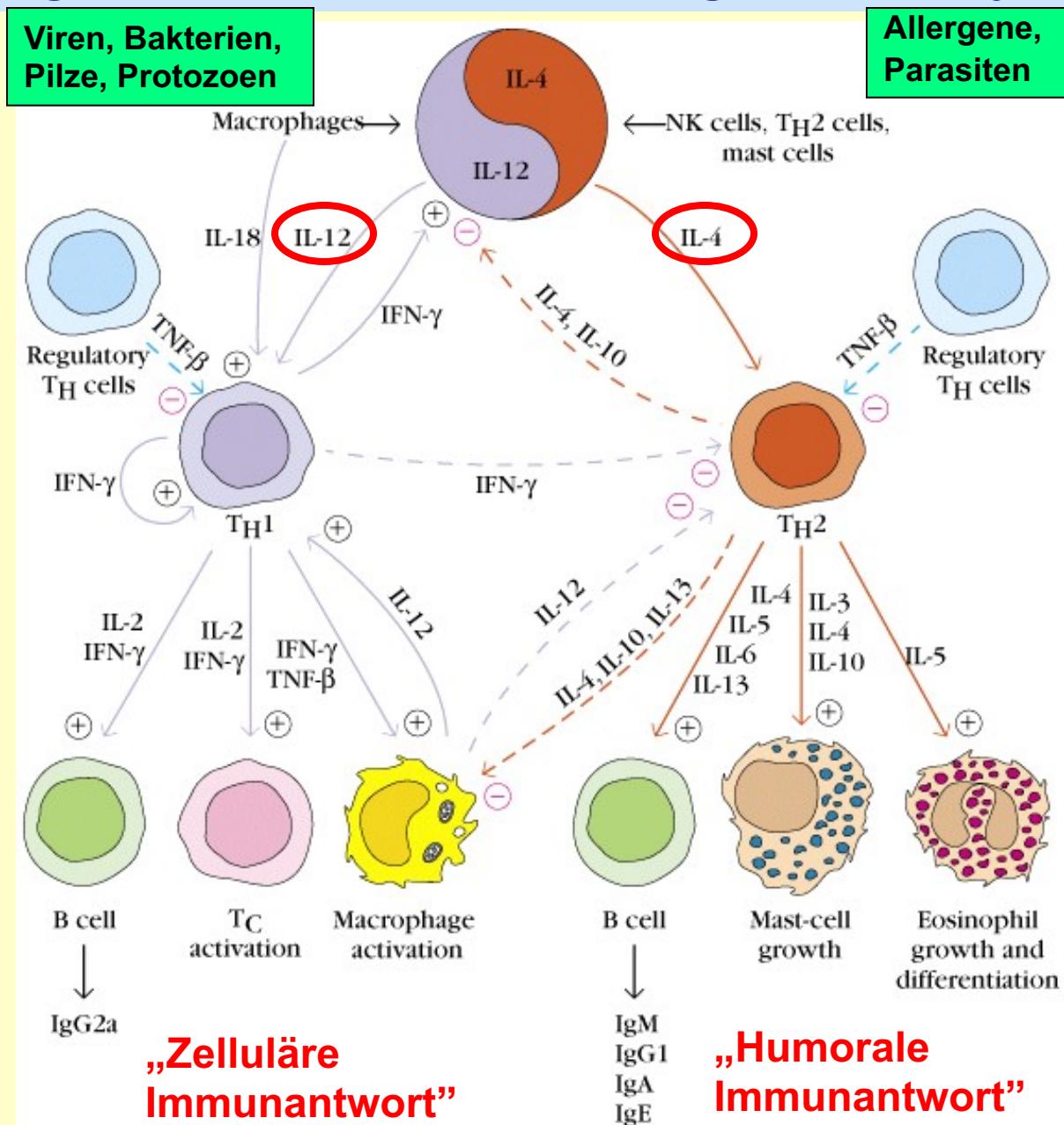
## Cytokine-Based Therapies In Clinical Use

Agent	Nature of agent	Clinical application
Enbrel	Chimeric TNF-receptor/IgG constant region	Rheumatoid arthritis
Remicade	Monoclonal antibody against TNF- $\alpha$ receptor	Rheumatoid arthritis
Interferon $\alpha$ -2a	Antiviral cytokine	Hepatitis B Hairy cell leukemia Kaposi's sarcoma
Interferon $\alpha$ -2b	Antiviral cytokine	Hepatitis C Melanoma
Interferon $\beta$	Antiviral cytokine	Multiple sclerosis
Actimmune	Interferon $\gamma$	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

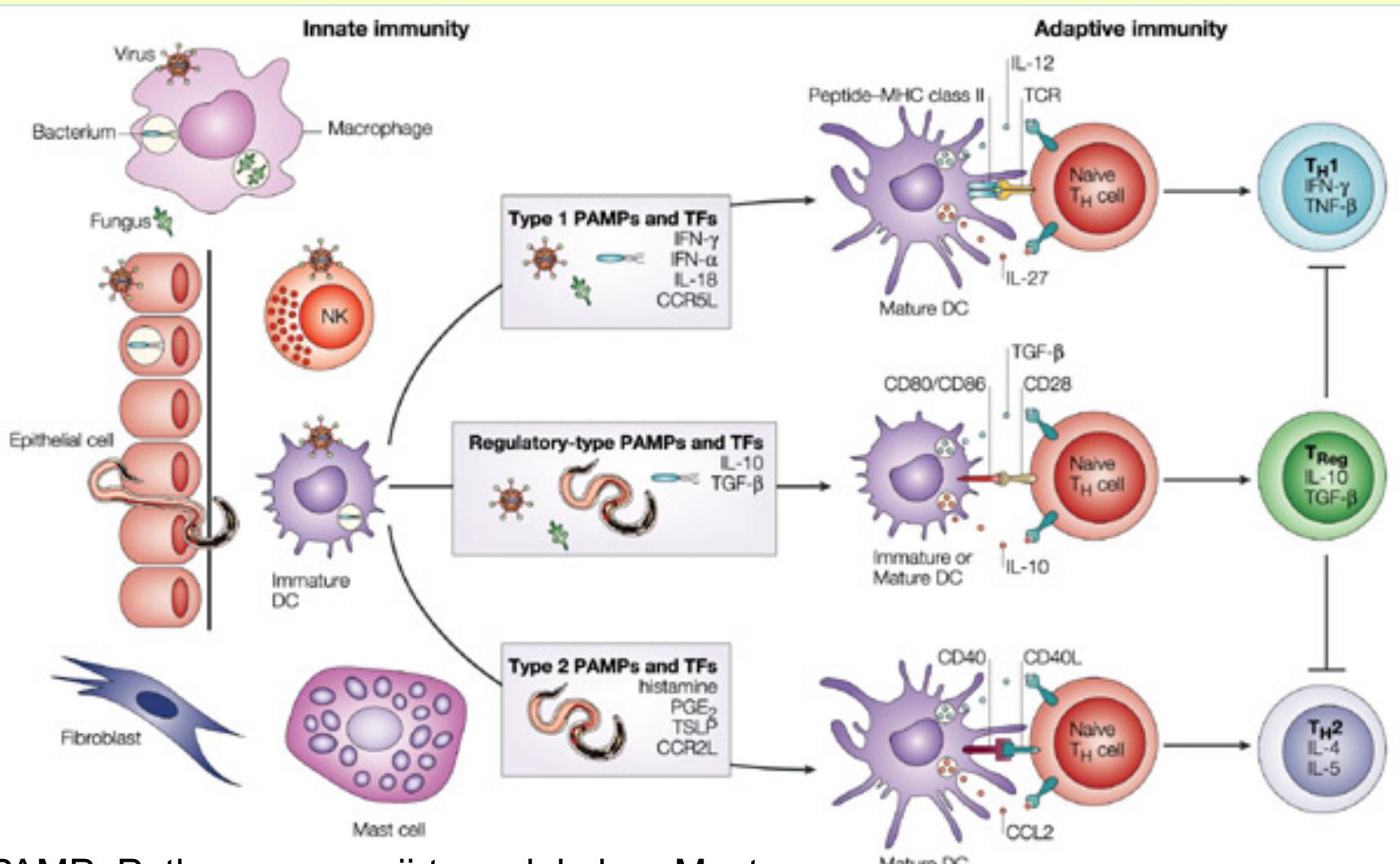
## **Funktionale Gruppe von Zytokinen**

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

# Regulierung der Th1-Th2 Richtungen von Zytokinen



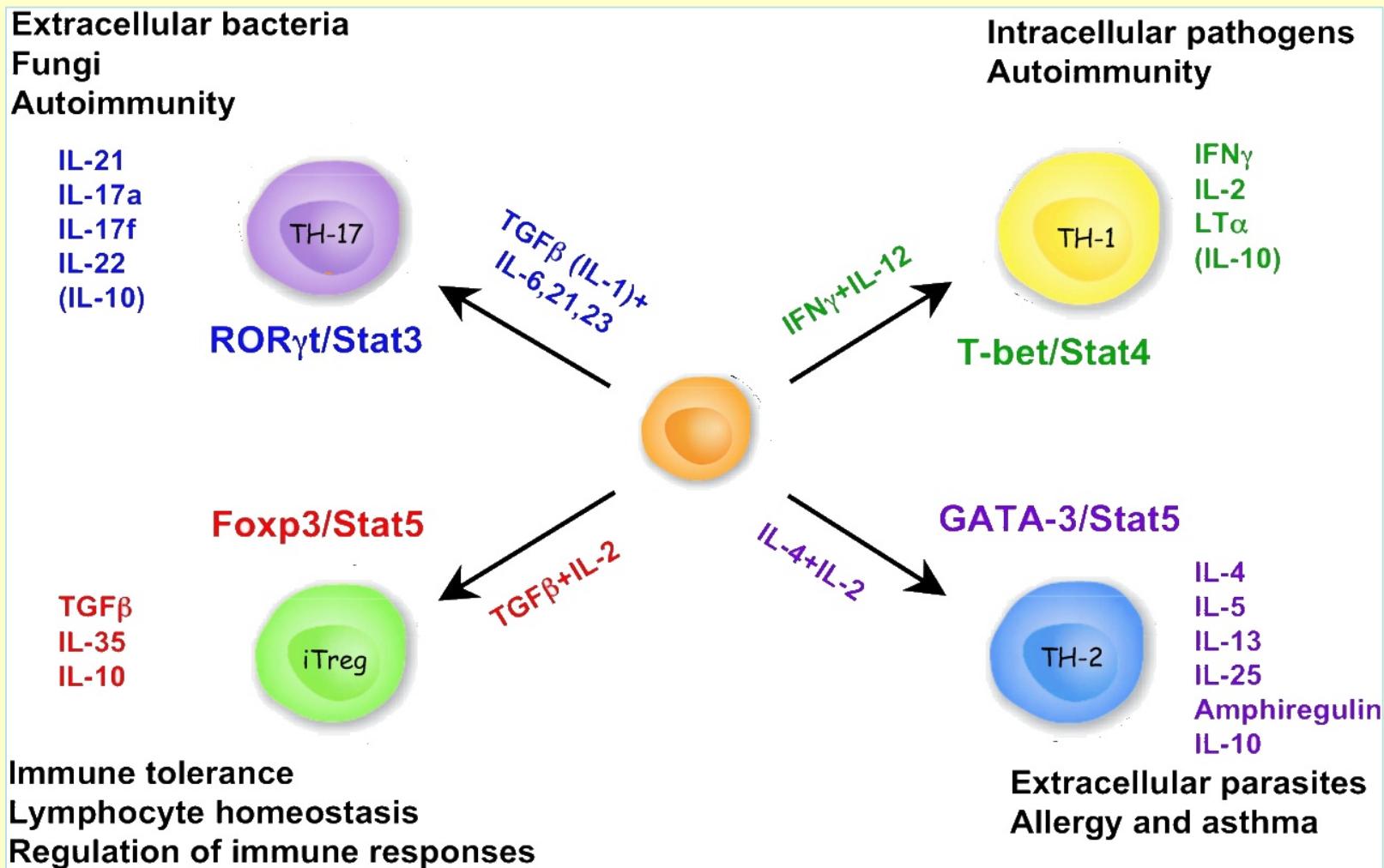
# Antigene polarisieren das Immunantwort



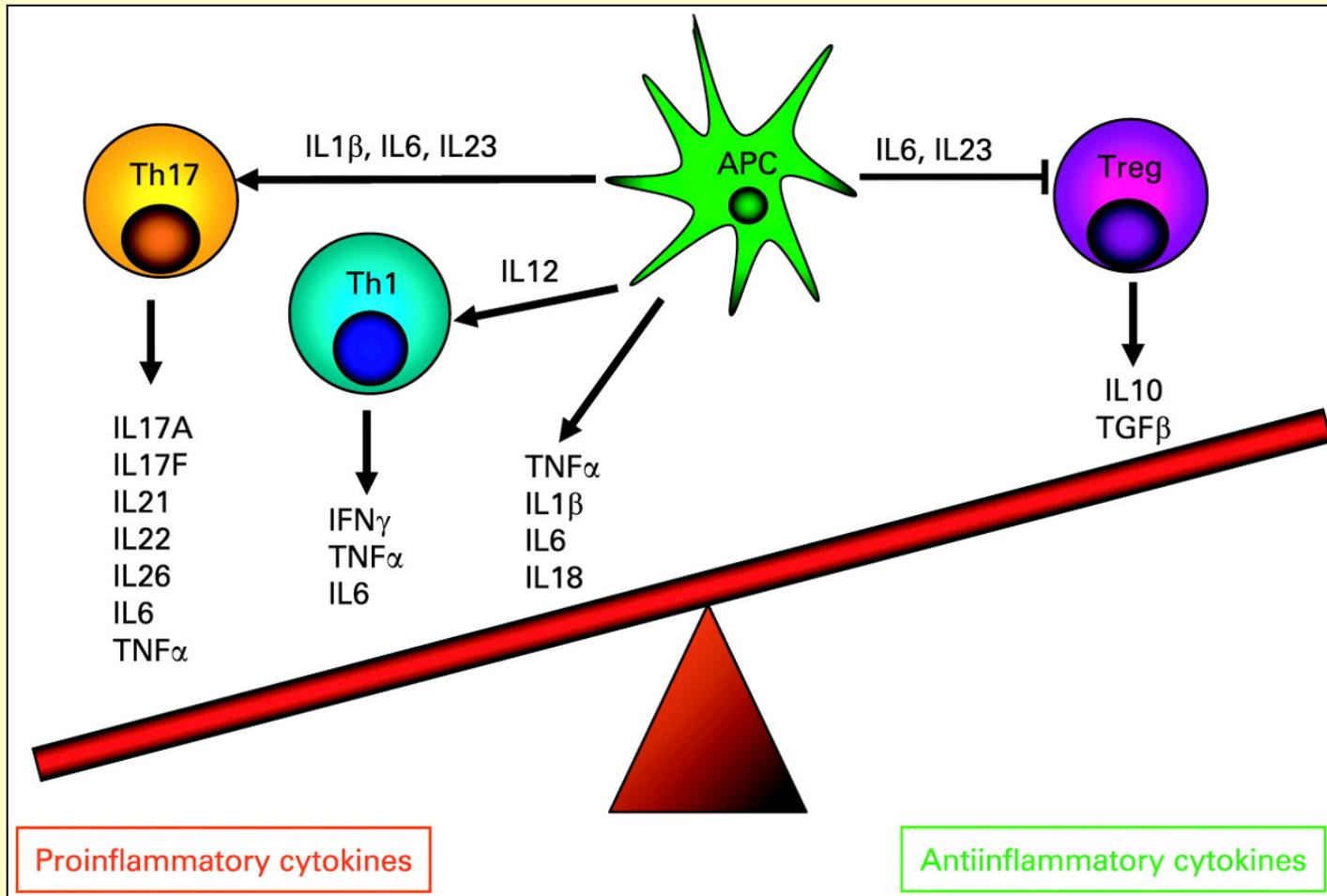
PAMP: Pathogen assozierte molekulare Muster

TF: tissue factor=

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



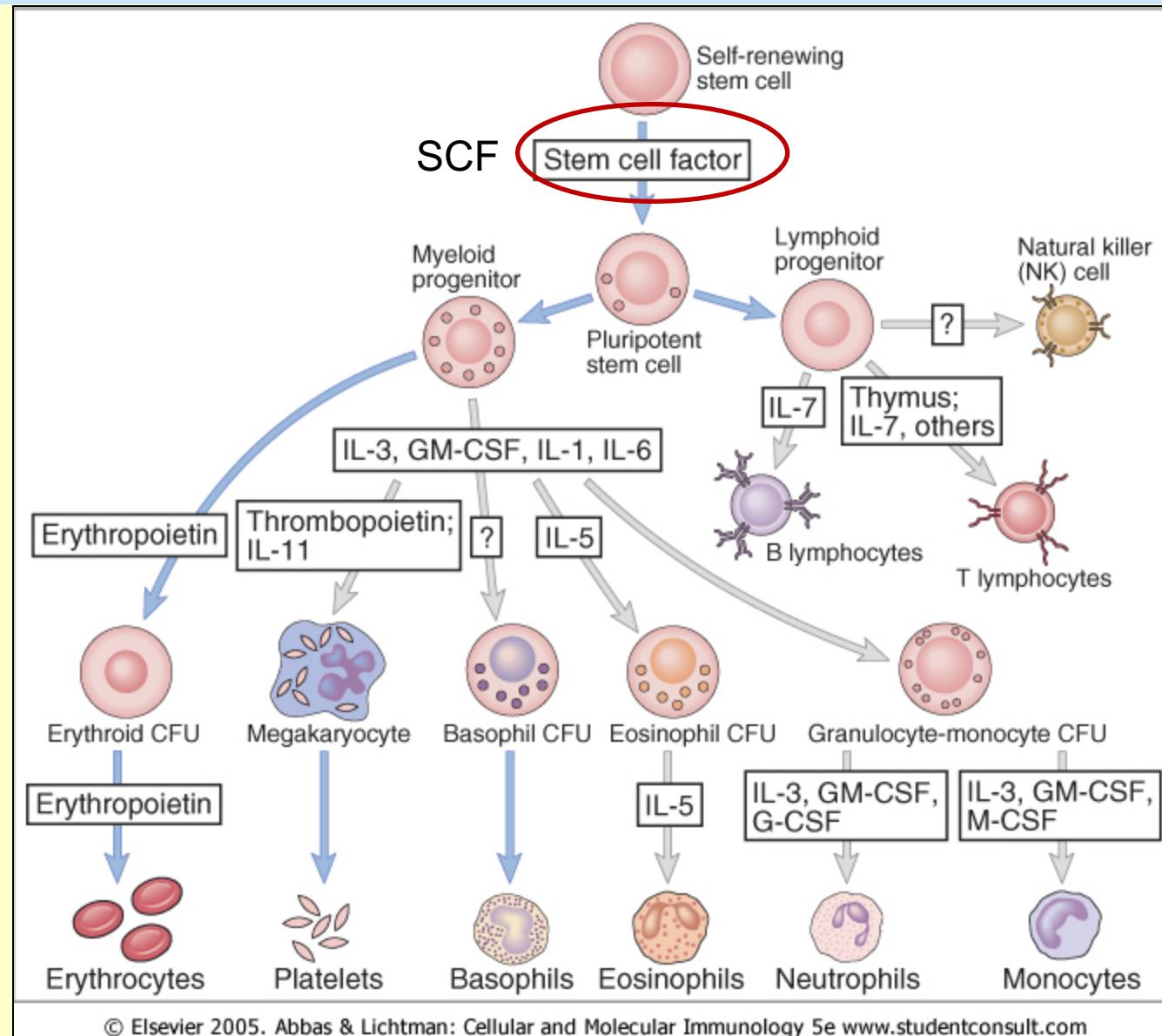
# Immunologische Balance

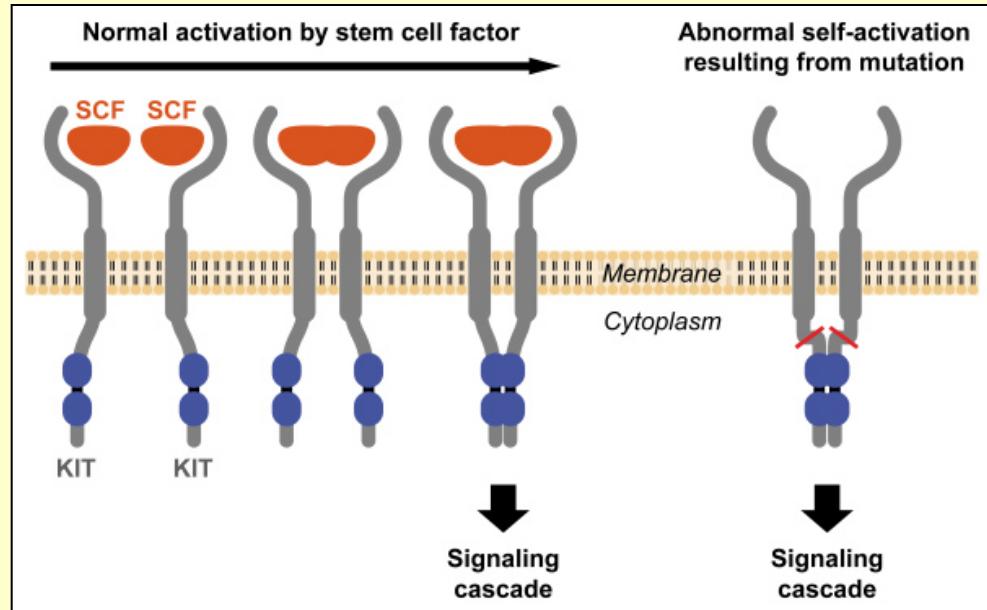
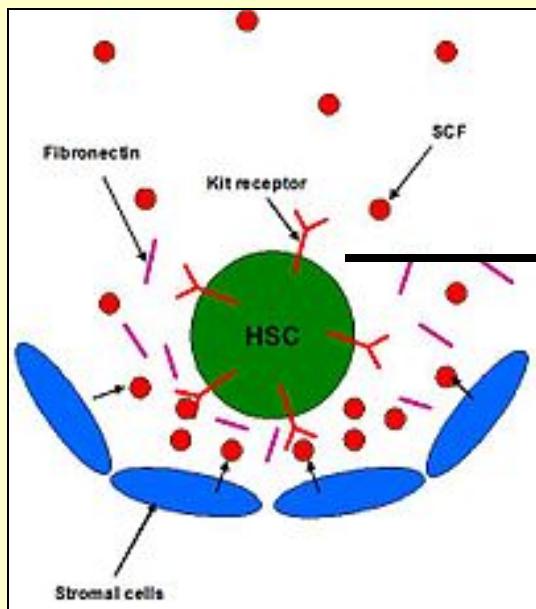


# Funktionale Gruppen von Zytokinen

## **1. Hämatopoetische Zytokine – Wachstumsfaktoren**

# Hämatopoetische Zytokine – Wachstumsfaktoren





Läukemien