

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

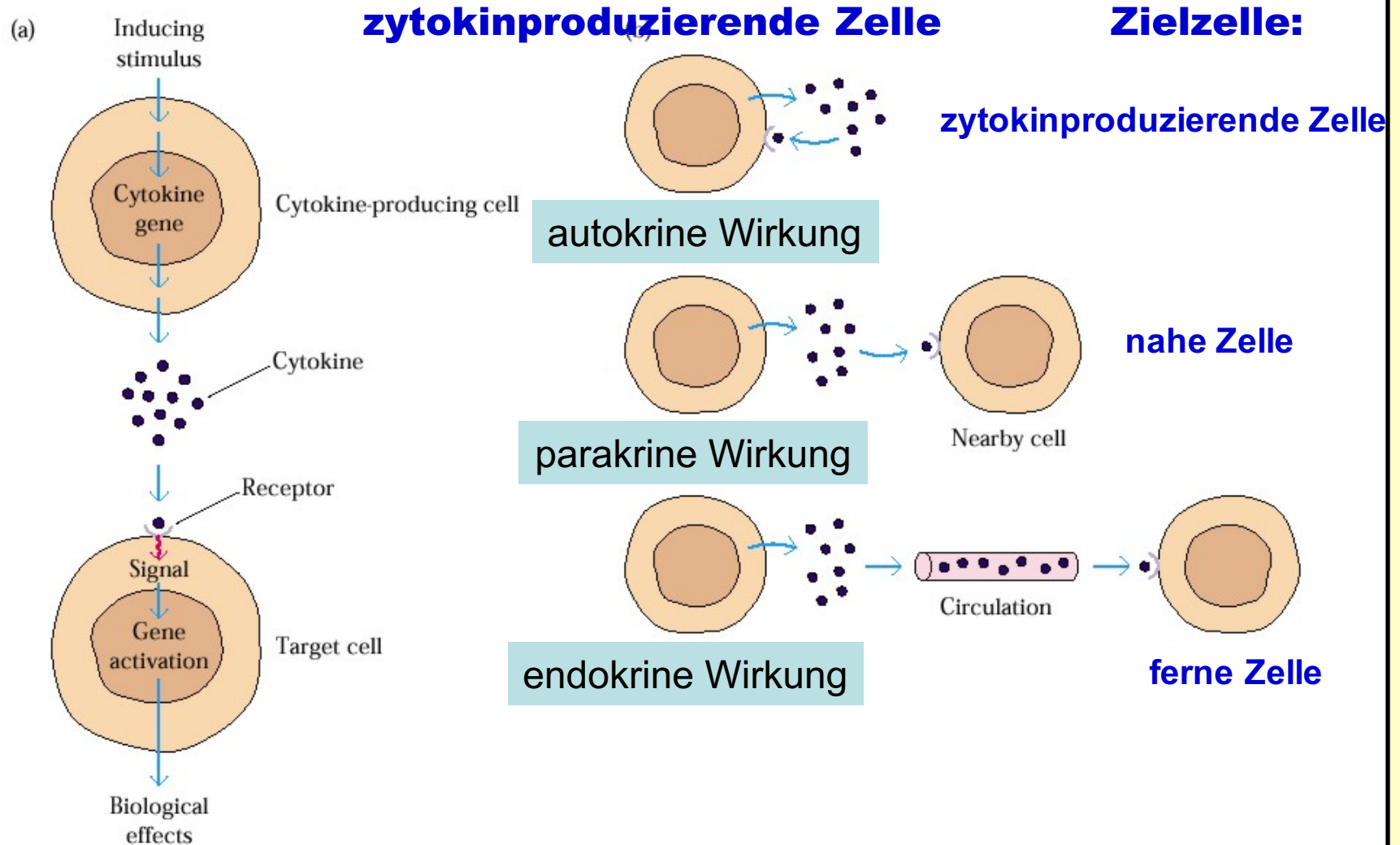
Fundamentale Eigenschaften der Zytokine

- 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

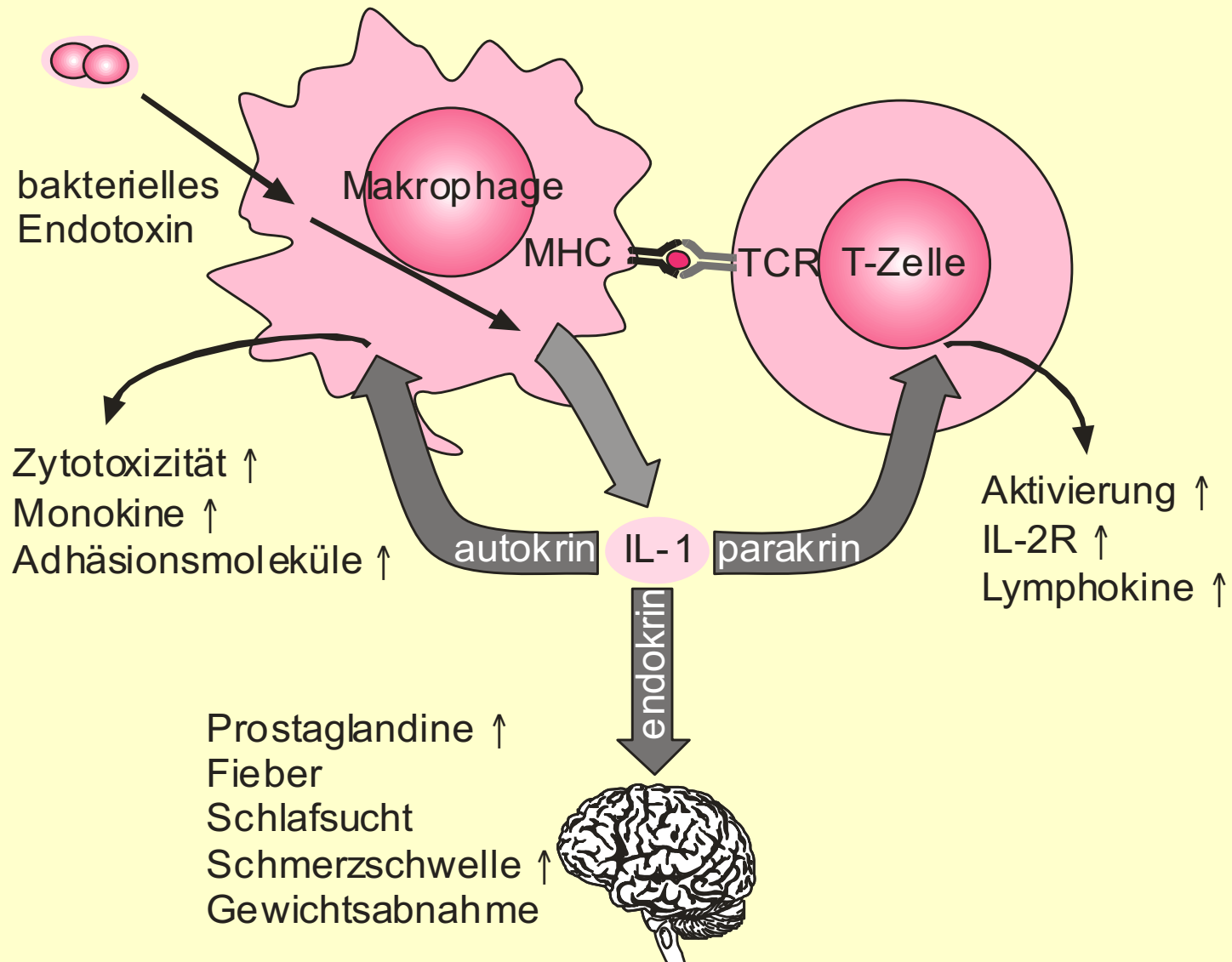
Funktionale Gruppen von Zytokinen

| | |
|---|--|
| <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



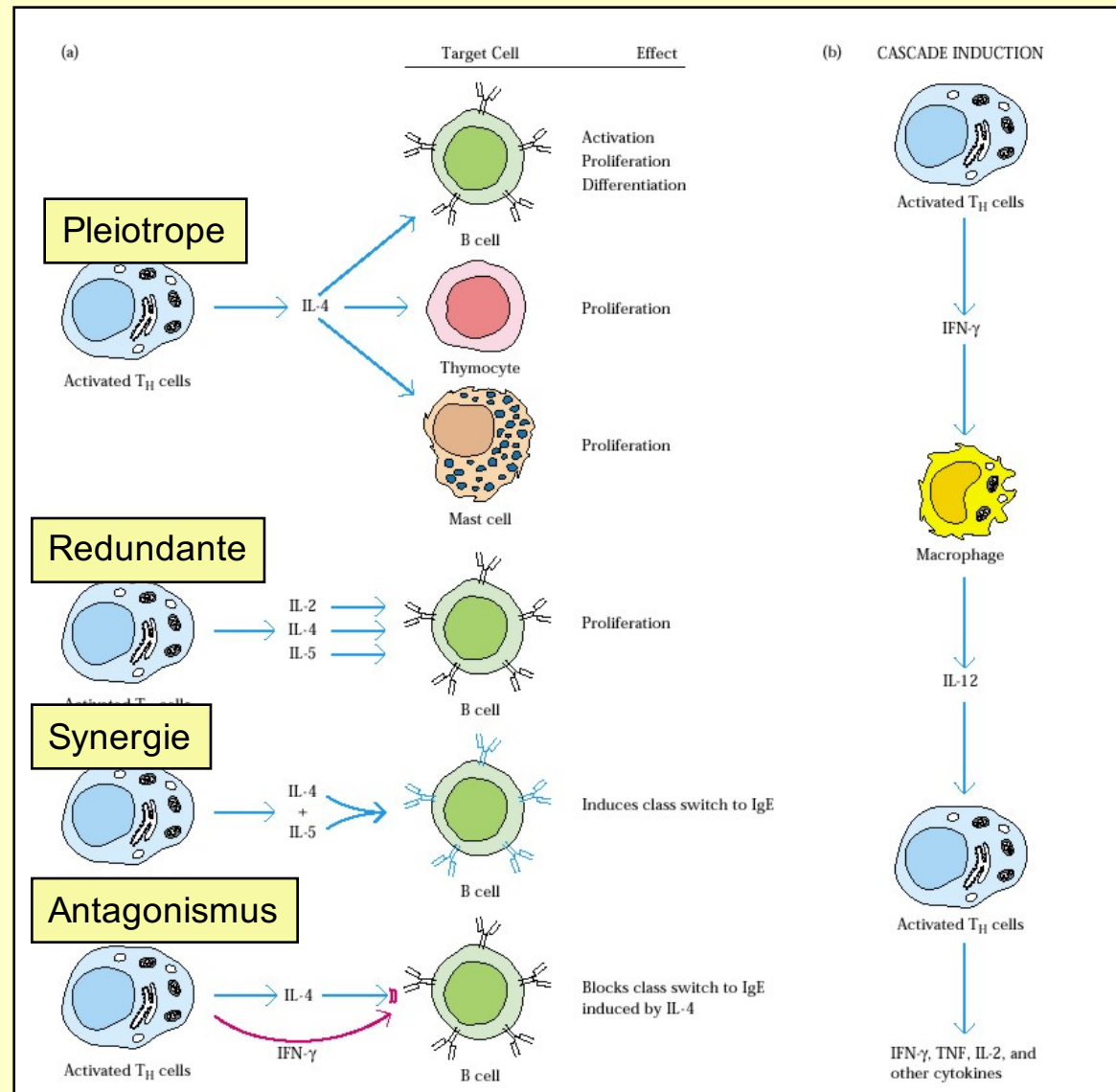
Mechanismen der Zytokinwirkungen II:

Ein Zytokin hat verschiedene Effekte auf verschiedene Zellen.

Verschiedene Zytokinen haben die gleiche Wirkung auf die Zielzellen.

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

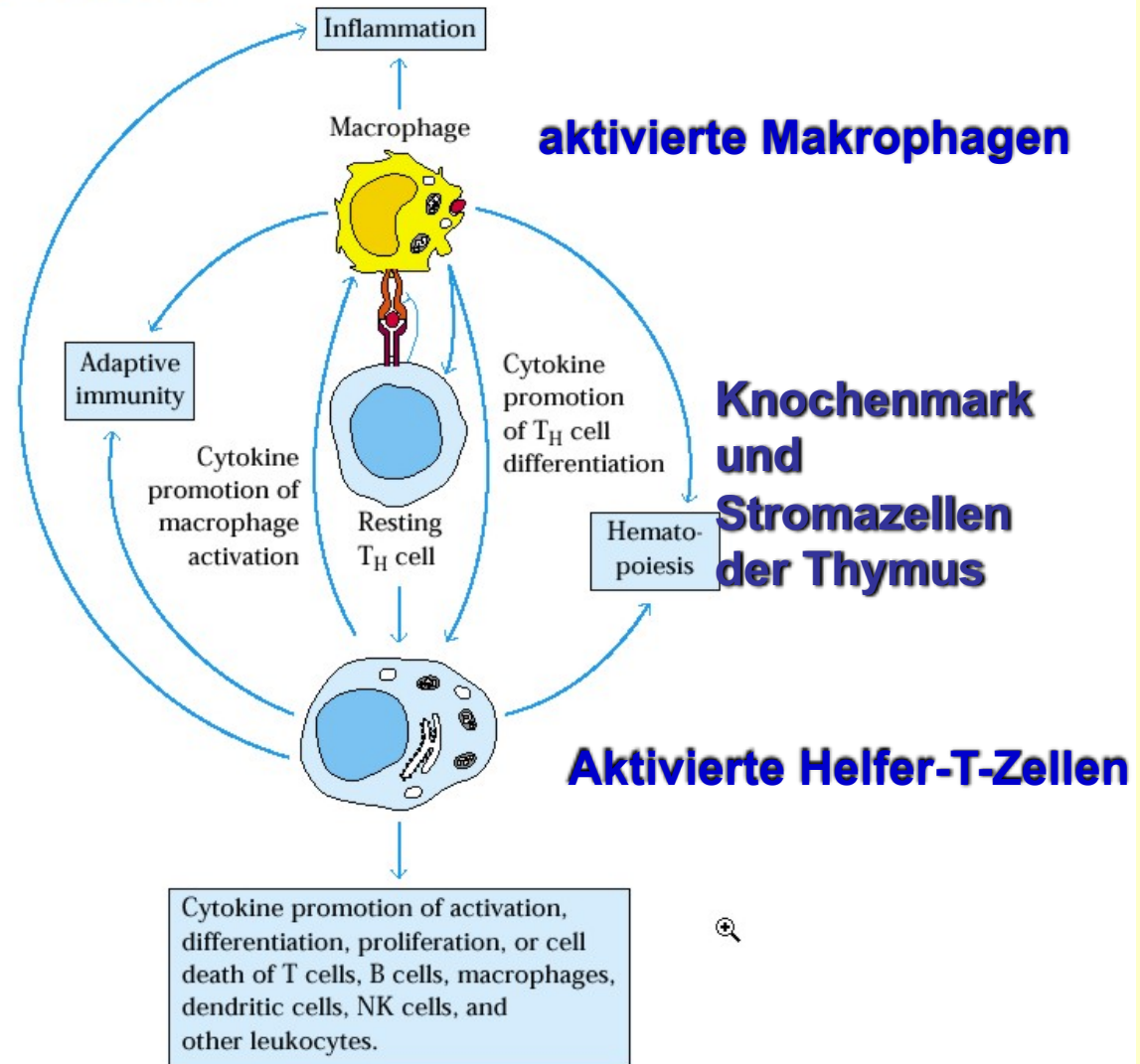
Ein Zytokin hemmt die Wirkung eines anderen Zytokins.



Zytokinproduzierende Zelle



VISUALIZING CONCEPTS



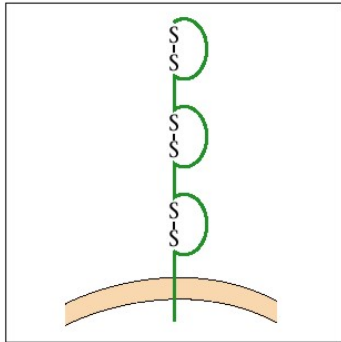
Zytokinrezeptoren

Zytokinrezeptoren

RECEPTOR FAMILY

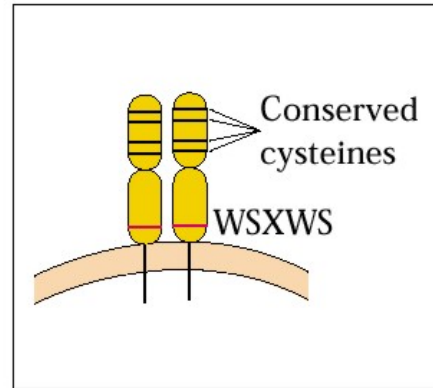
LIGANDS

(a) Immunoglobulin superfamily receptors



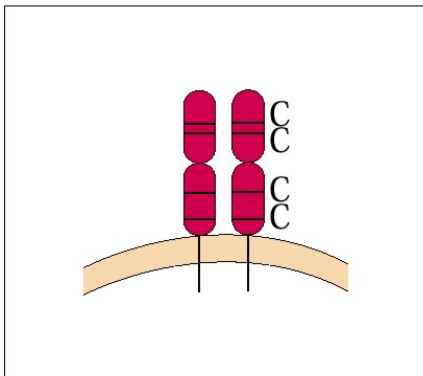
IL-1
M-CSF
C-Kit

(b) Class I cytokine receptors (hematopoietin)



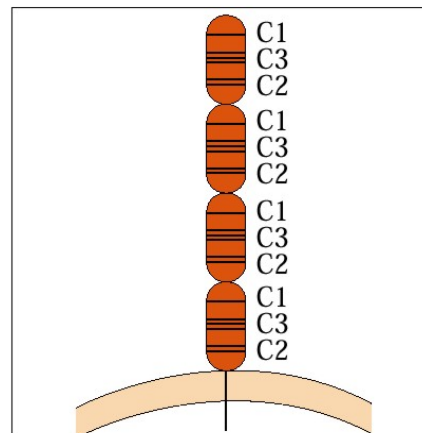
| | |
|-------|----------------|
| IL-2 | IL-13 |
| IL-3 | IL-15 |
| IL-4 | GM-CSF |
| IL-5 | G-CSF |
| IL-6 | OSM |
| IL-7 | LIF |
| IL-9 | CNTF |
| IL-11 | Growth hormone |
| IL-12 | Prolactin |

(c) Class II cytokine receptors (interferon)



IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

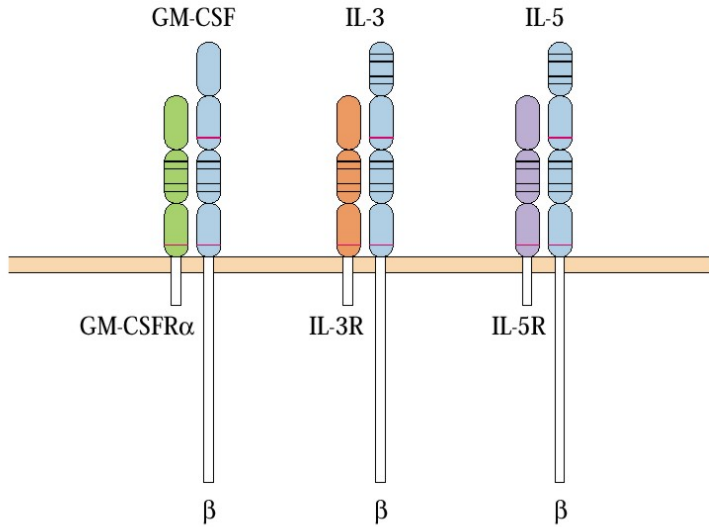
(d) TNF receptors



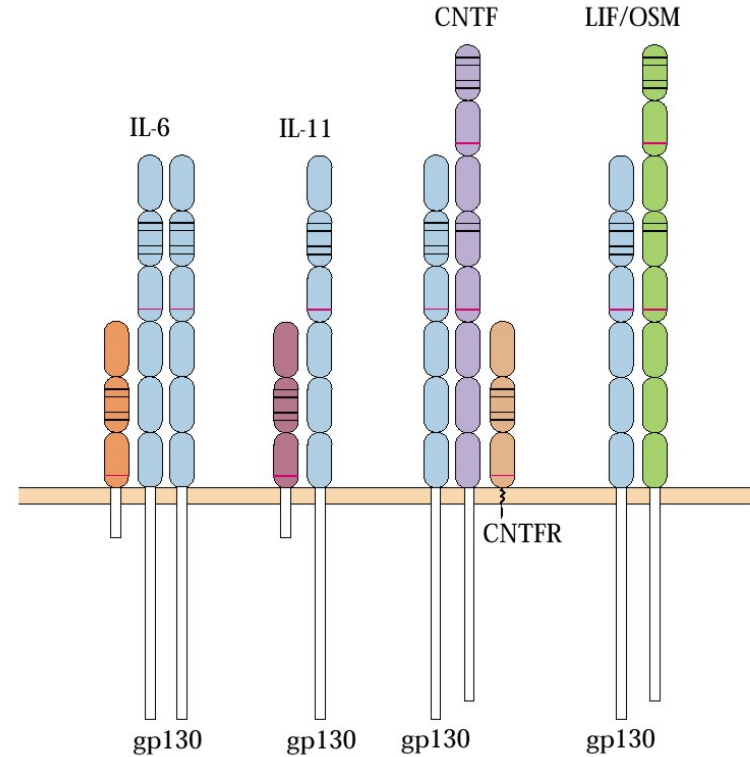
TNF- α
TNF- β
CD40
Nerve growth factor (NGF)
FAS

Eigenschaften der Multiketten-Zytokinrezeptoren (Klasse-I-Zytokinrezeptoren)

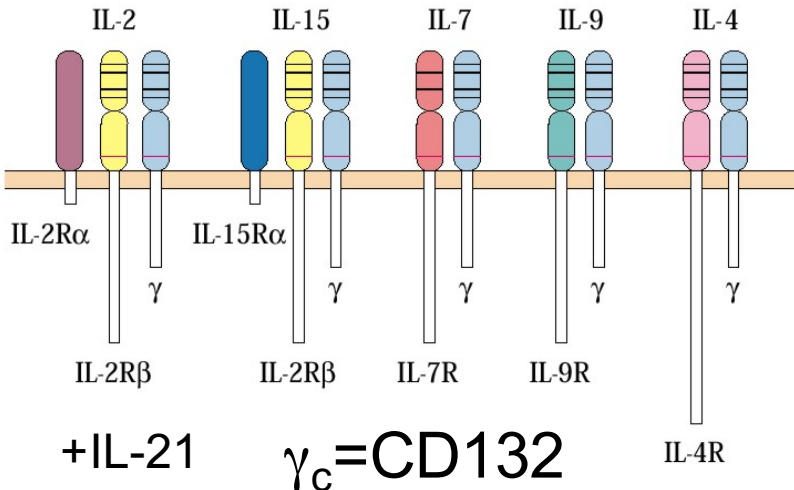
(a) GM-CSF receptor subfamily (common β subunit)



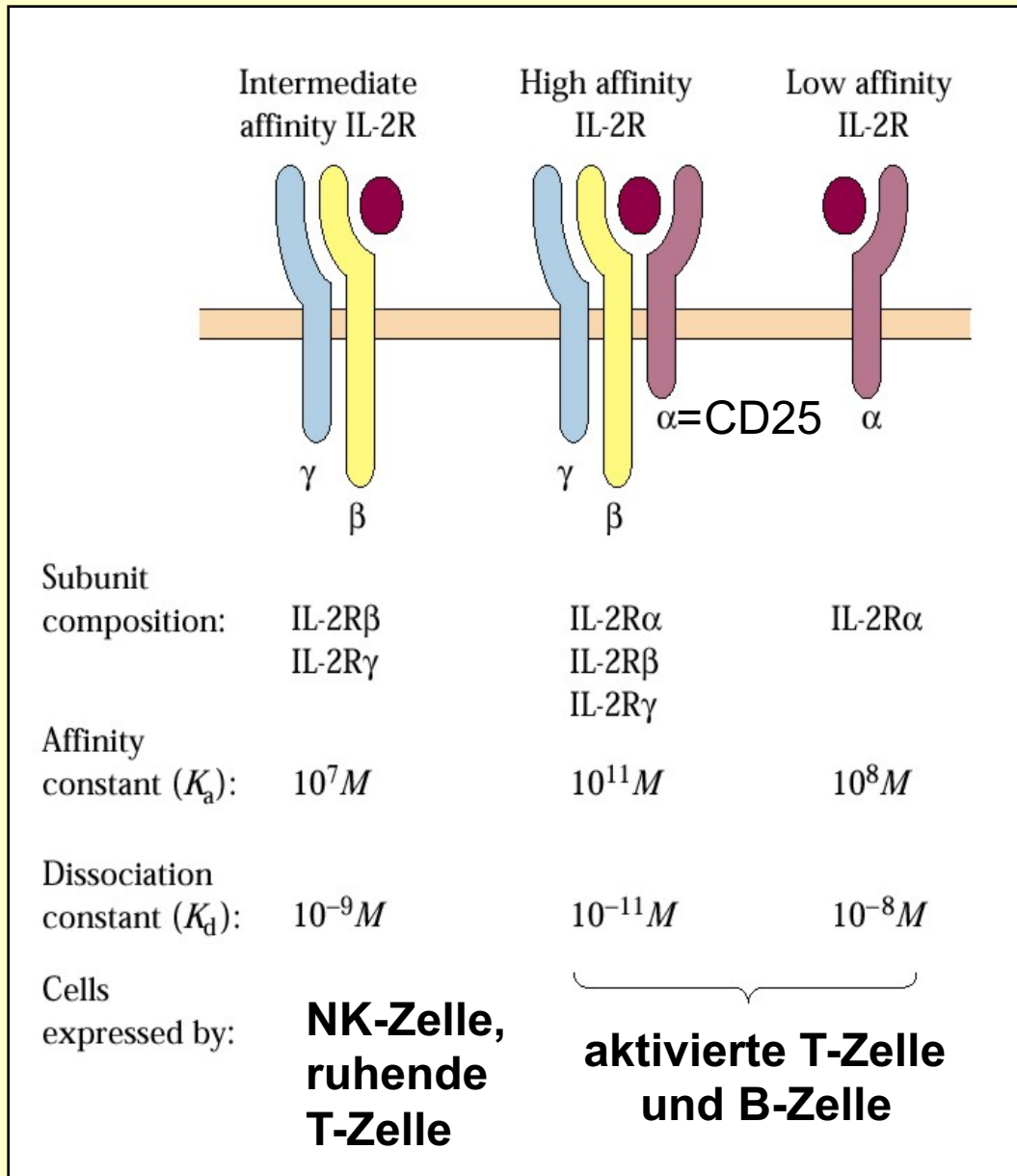
(b) IL-6 Receptor subfamily (common gp130 subunit)



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

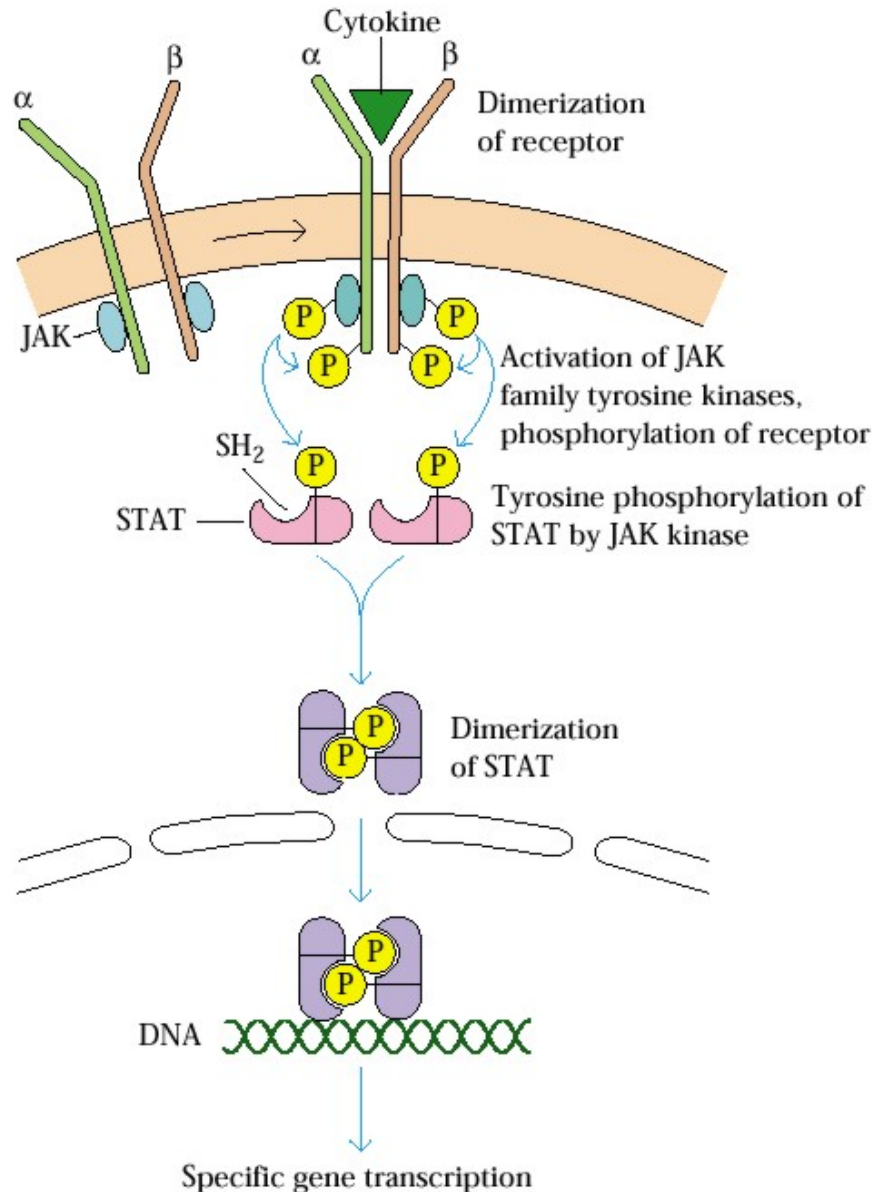


IL-2 Rezeptorketten:



IL-2:
autokriner
Wachstumsfaktor
für aktivierte
Lymphozyten

Die Signaltransduktion über JAK- und STAT-Proteine



1. Zytokin-Ligandenbindung
2. Oligomerisierung der Rezeptorketten
3. Aktivierung der assoziierten 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

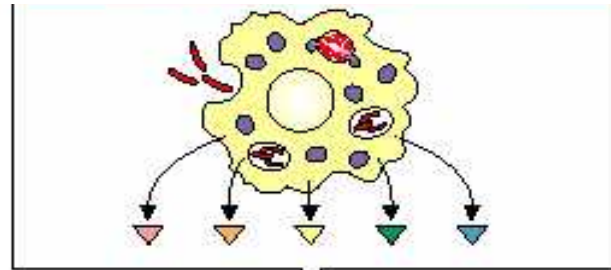
Proinflammatorische Zytokine

IL-1, TNF α (-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

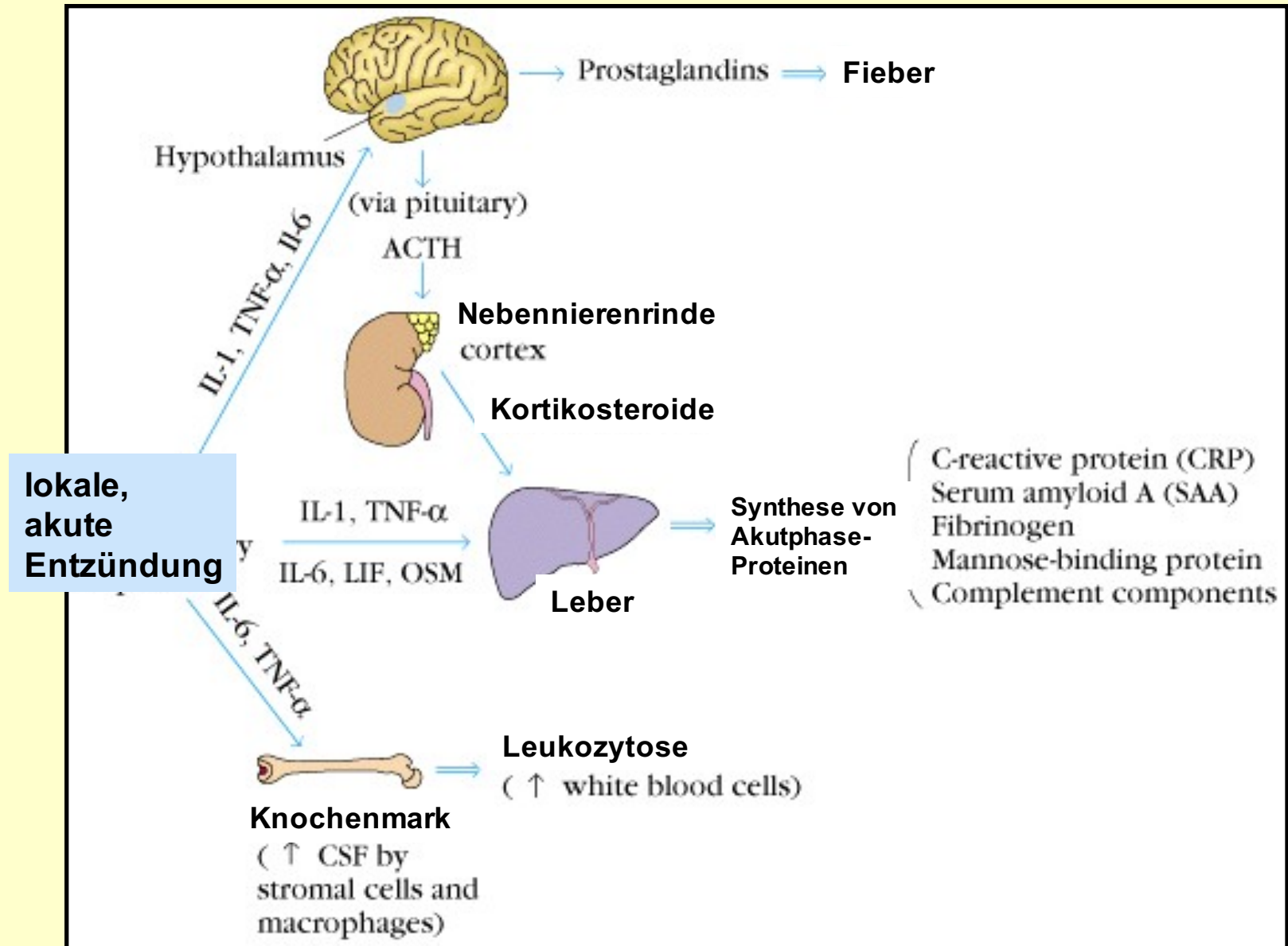
Fieber, IL-6-Produktion

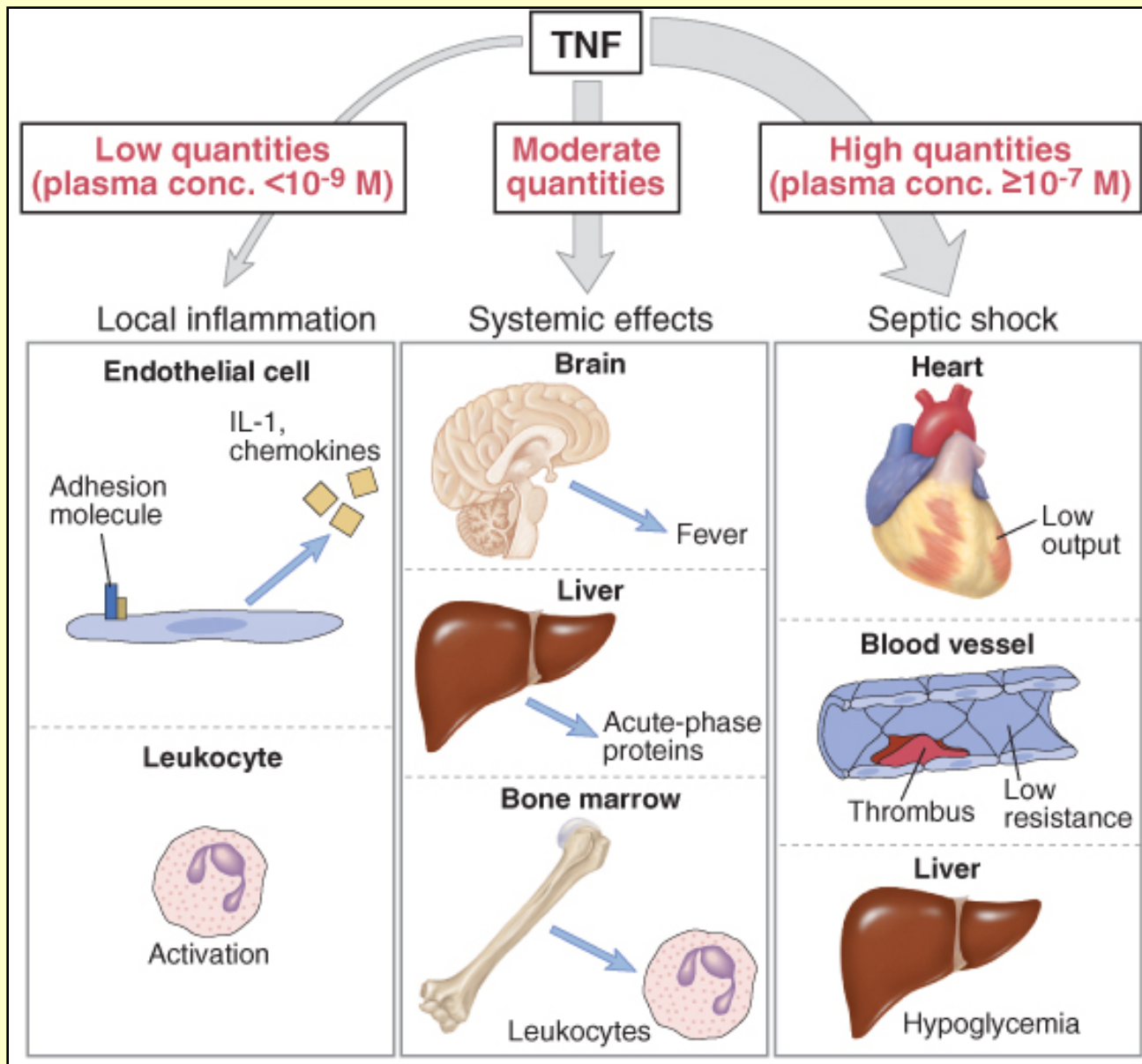
GM-CSF
Komplement-Proteine
INF α

Fieber, septischer Schock

Fieber, induziert Akutphase-Protein-Produktion

Systemische Entzündung: Akutphase-Antwort





Chemokine

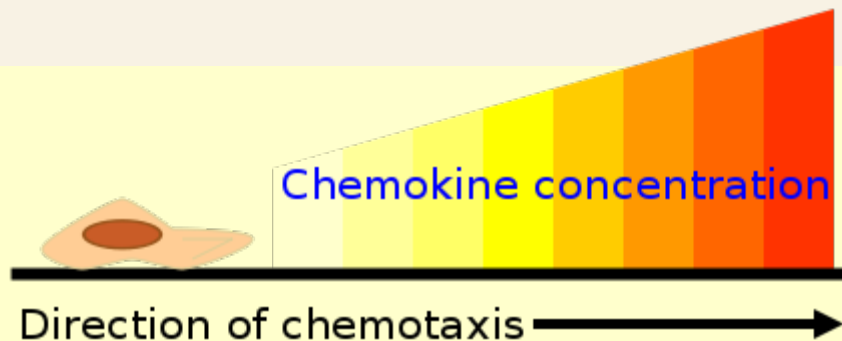
- 90-130 Aminosäuren-lange Peptide, mit chemotaktischer Aktivität
- Wirken durch Rezeptoren (CCR, CXCR)
- Werden von lymphatischen und nicht-lymphatischen Geweben produziert

Funktion:

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

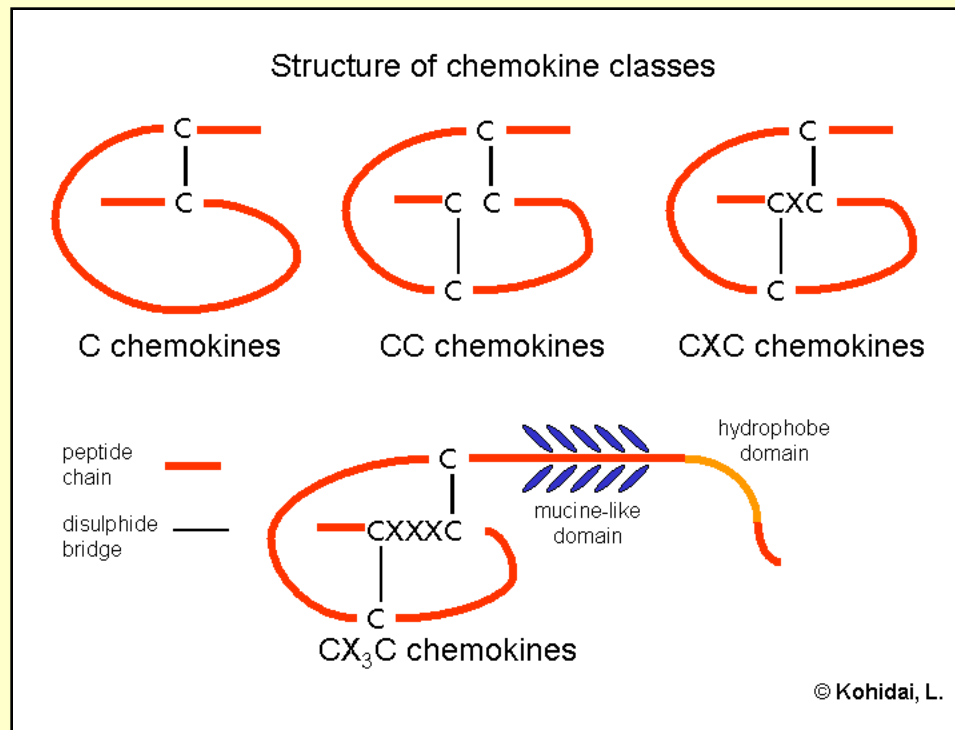
Regulierung des normalen Leukozytenverkehrs

Hilfe bei der Herausbildung der Entzündungsreaktion

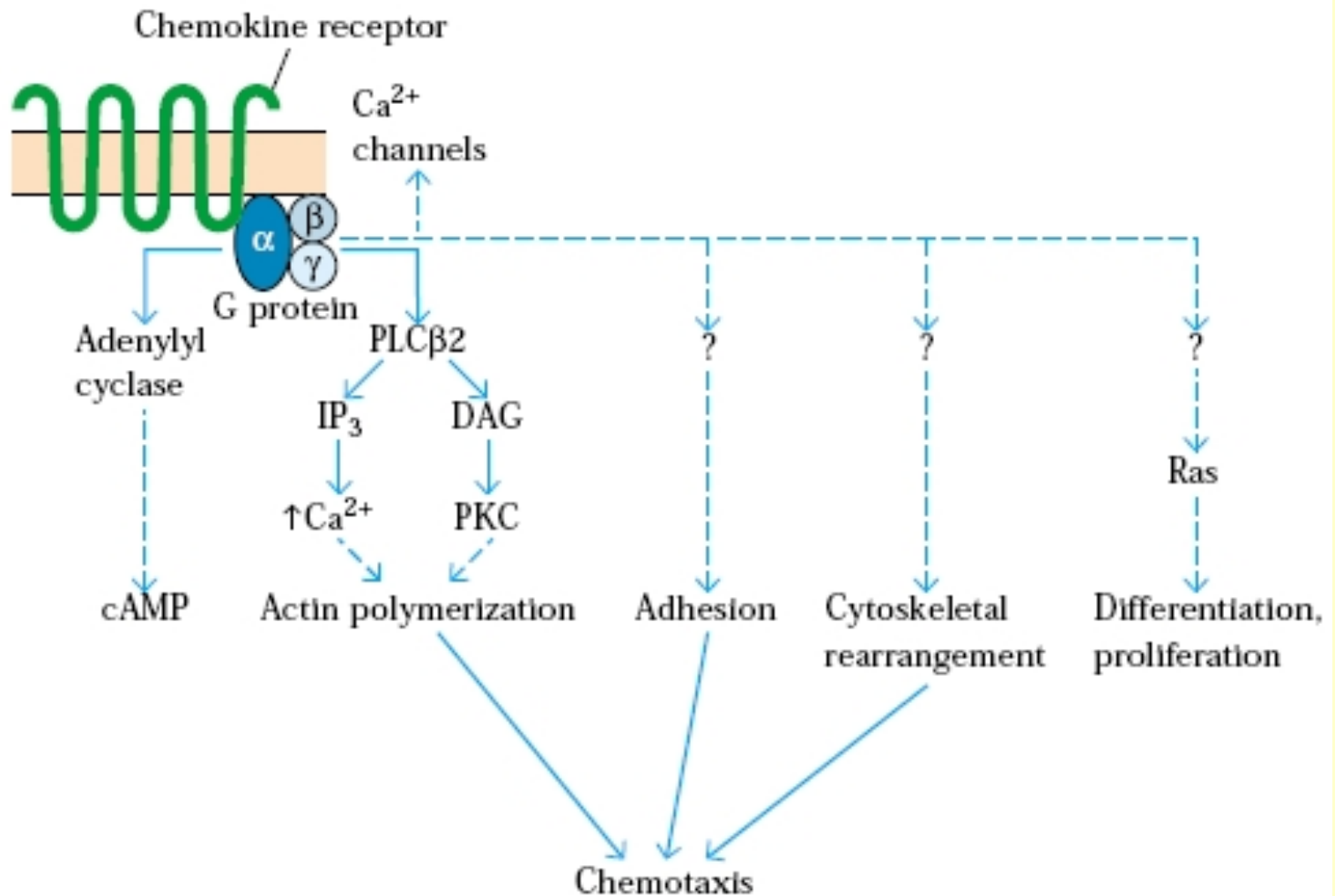


Chemokine Gruppen

- **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

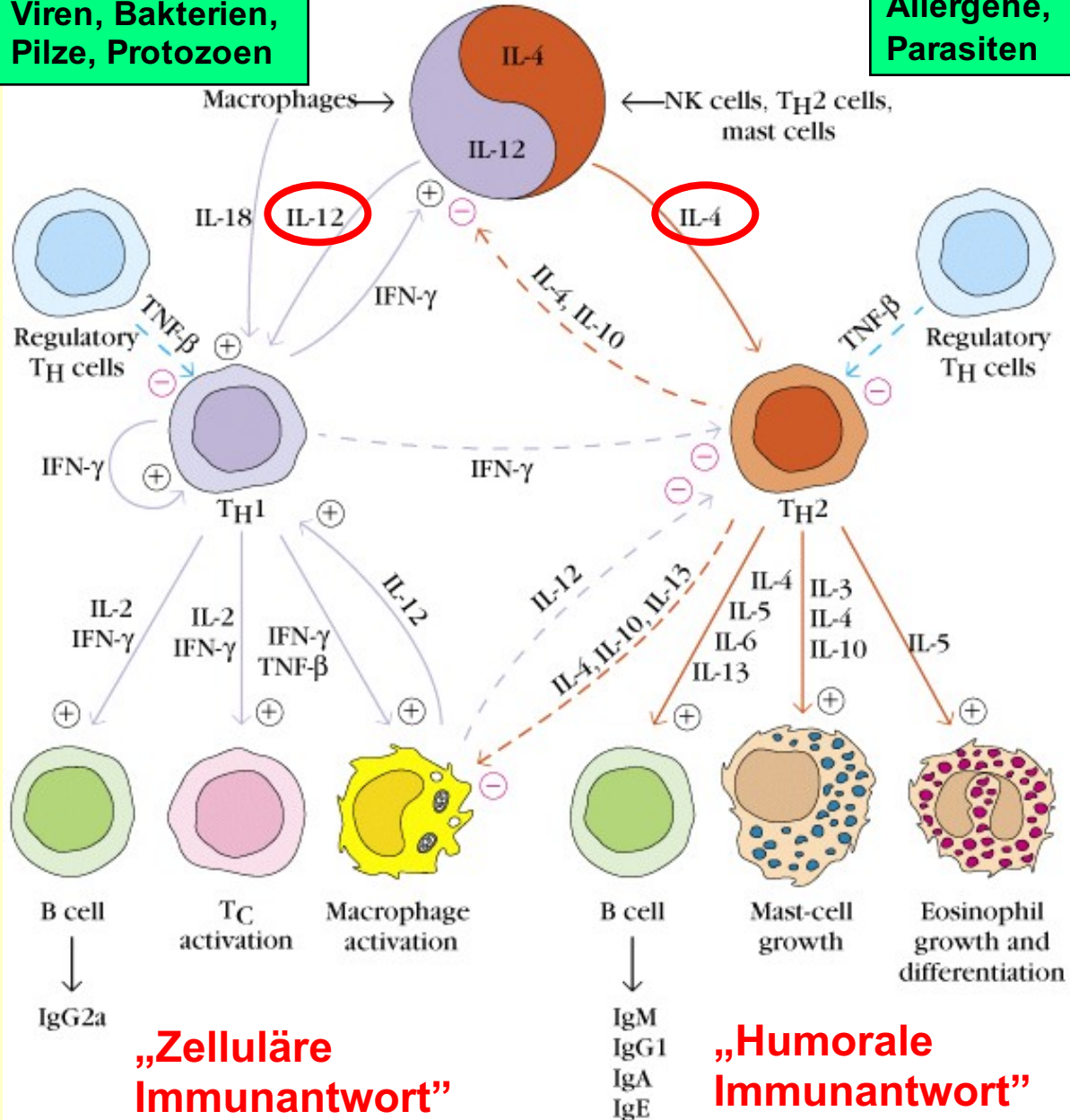
Funktionale Gruppe von Zytokinen

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

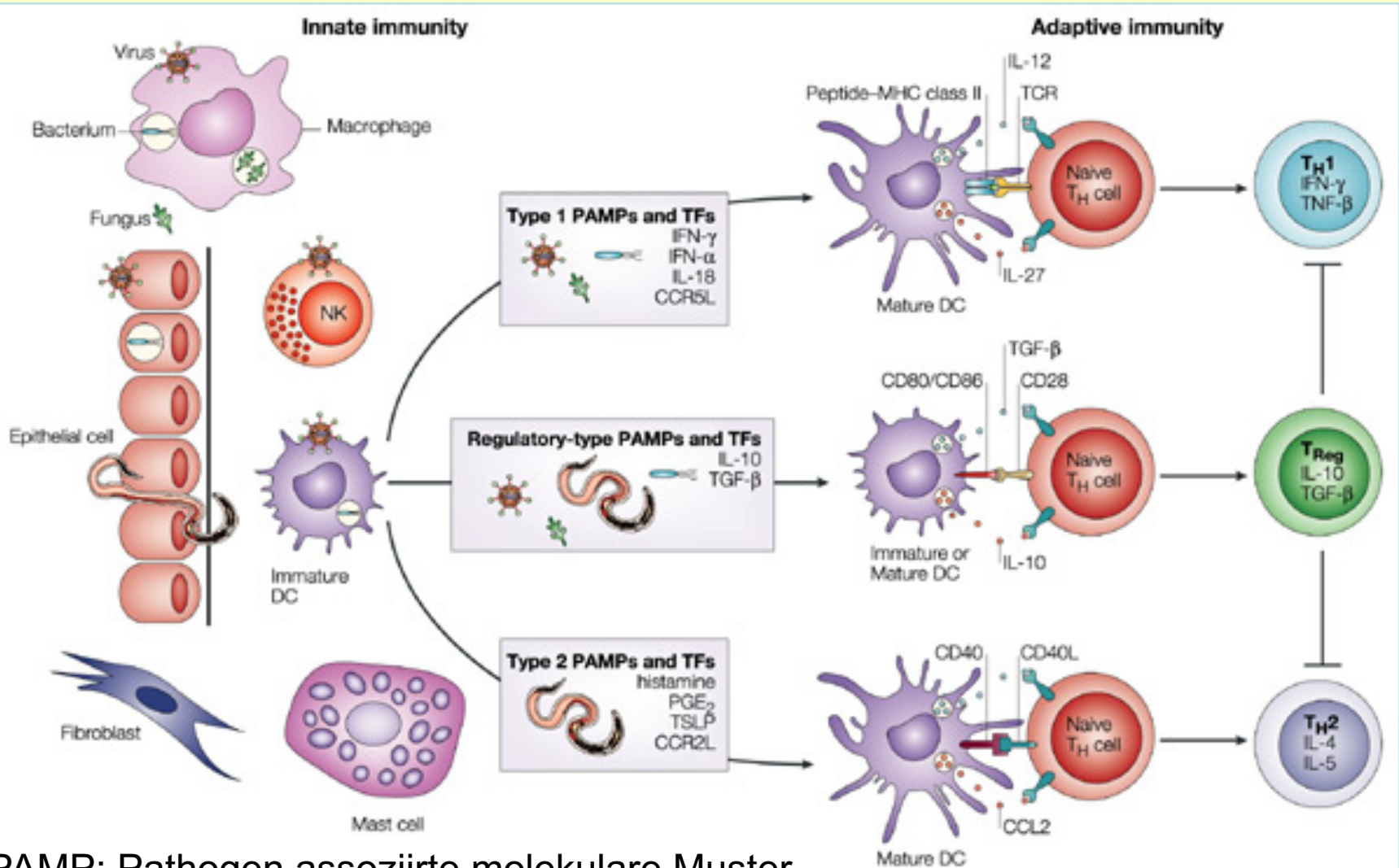
Regulierung der Th1-Th2 Richtungen von Zytokinen

**Viren, Bakterien,
Pilze, Protozoen**

**Allergene,
Parasiten**

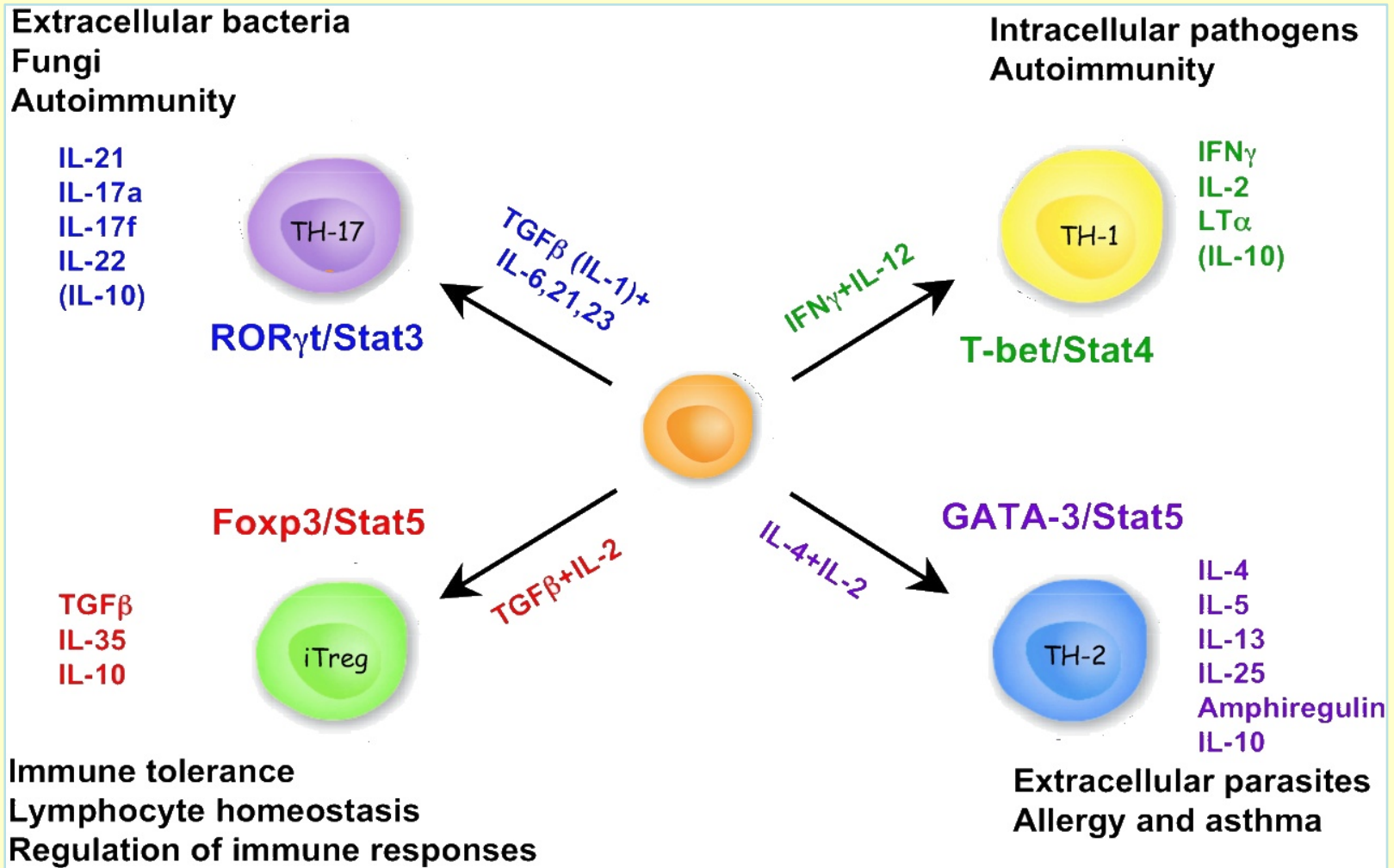


Antigene polarisieren das Immunantwort

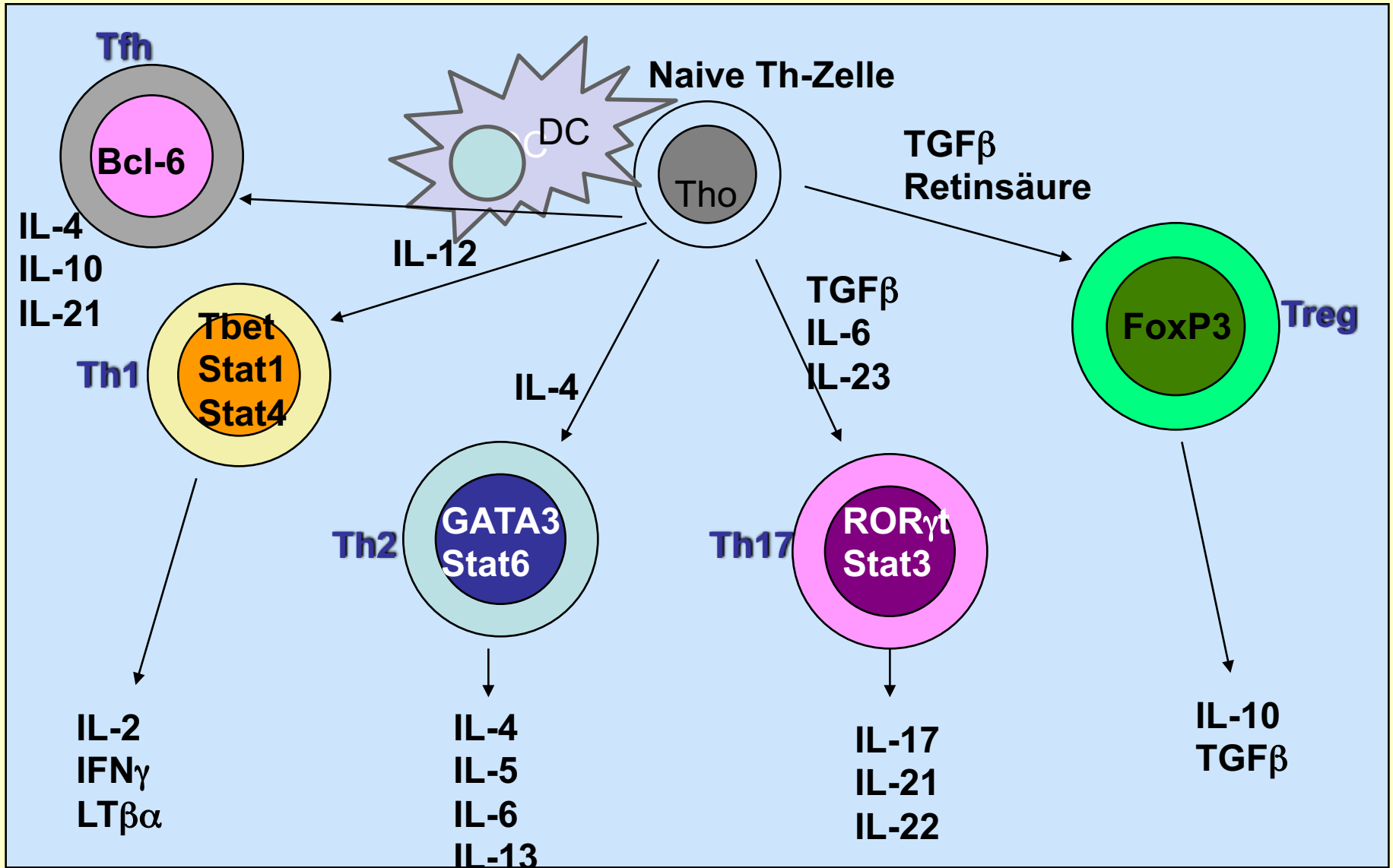


PAMP: Pathogen assoziierte molekulare Muster
 TF: tissue factor=

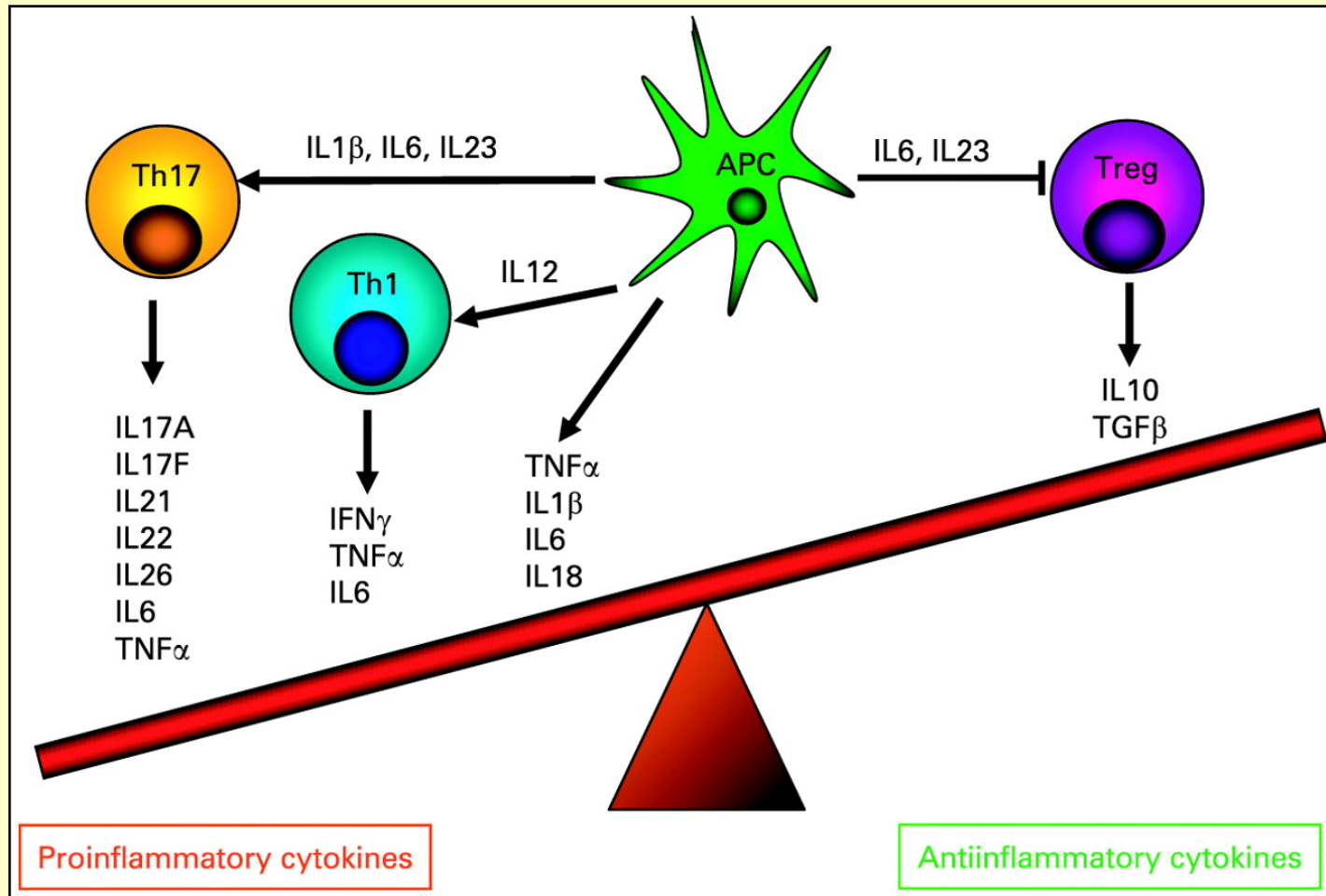
Zytokine, die Wachstum und Differenzierung CD4+ Th-Zellen fördern



CD4+ T-Zell-Polarisierung



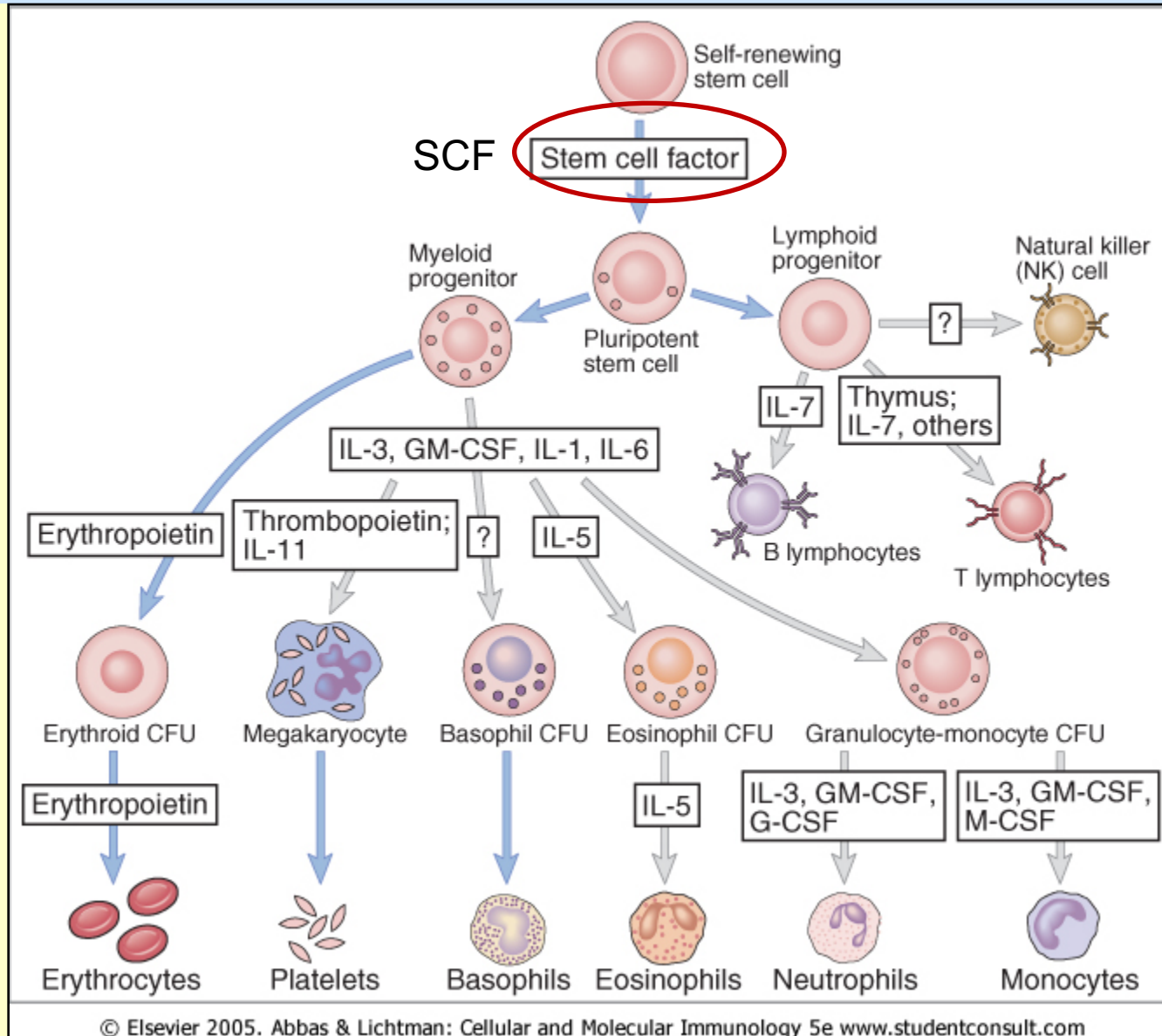
Immunologische Balance



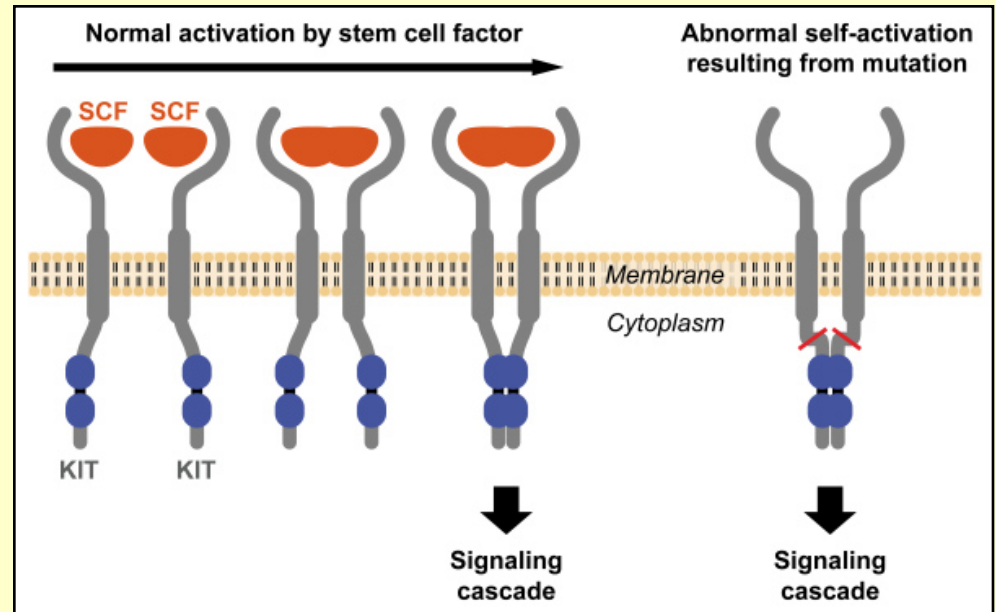
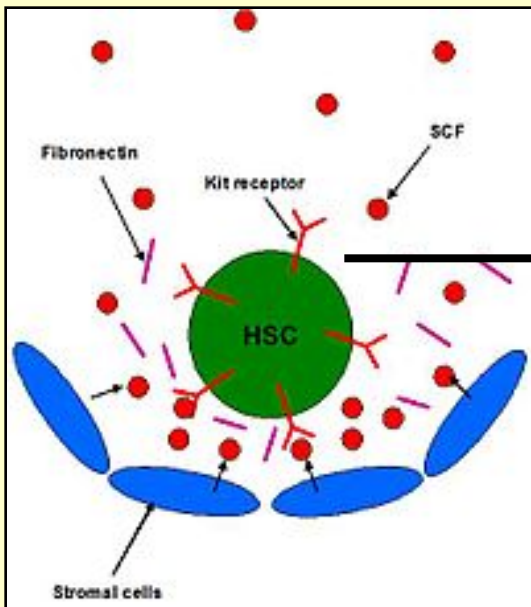
Funktionale Gruppen von Zytokinen

1. Hämatopoetische Zytokine – Wachstumsfaktoren

Hämatopoetische Zytokine – Wachstumsfaktoren



munologie)



Läukemien