

**Grundlagen der Immunologie**  
5. Semester - Dienstags 11.15 Uhr  
Ruhr-Universität Bochum, HMA 20



# Zytokine, Chemokine und „Homing“

**Albrecht Bufe**

[www.ruhr-uni-bochum/homeexpneu](http://www.ruhr-uni-bochum/homeexpneu)

Themenkomplexe

---

## 1) Cytokine

- Gruppeneinteilung
- Funktionsbeispiele

## 2) Chemokine/Homing

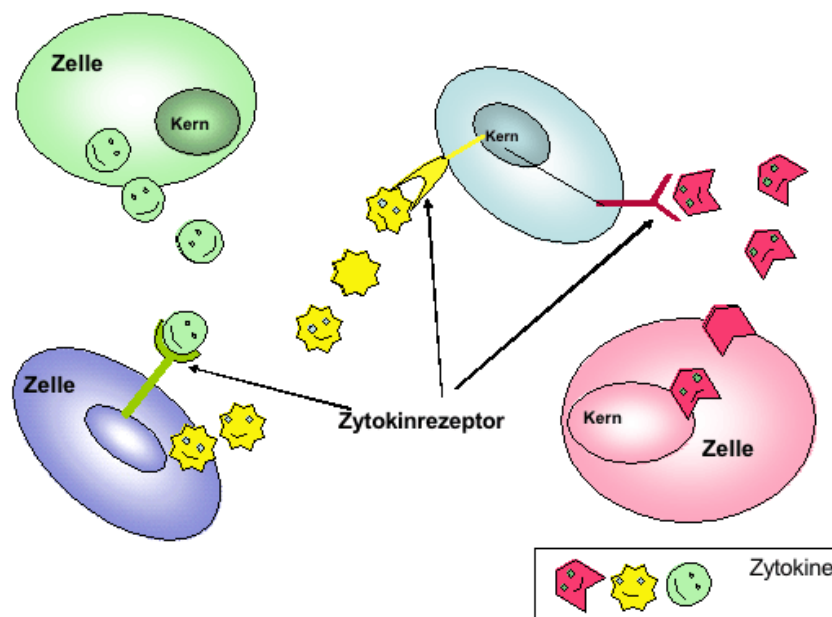
- Gruppeneinteilung
- Effektor-Funktionen

## 1) Cytokine

- Gruppeneinteilung
- Funktionsbeispiele
  - angeborene und
  - erworbene Immunantworten

## 2) Chemokine/Homing

- Gruppeneinteilung
- Effektor-Funktionen



## Übersicht – Cytokine I

---

### MW ~ 25 kDa

- freigesetzt von unterschiedlichen Zellen
- Zellen stellen viele unterschiedliche Zytokine her
- binden an spezifische Rezeptoren

### Wirkung

- **autokrin** (Wirkung auf die sezernierende Zelle)
- **parakrin** (Wirkung auf benachbarte Zellen)
- **endokrin** (Wirkung auf weit entfernte Zellen)
- **pleiotrop** (Unterschiedliche Wirkung an unterschiedlichen Zielzellen)

## Übersicht – Cytokine II

---

### Vier strukturelle Hauptfamilien

- Hämatopoetin-Familie
- TNF-Familie
- Interferone
- Chemokin-Familie
- Nicht zugeordnete Cytokine

### Cytokine vermitteln Signale

- Angeborene Immunantwort (innate immunity)
- Erworbene Immunantwort (acquired immunity)
- Aktivieren Entzündungszellen
- Bewirken Aktivierung, Differenzierung und Ausreifung von Lymphozyten
- Aktivieren Hämatopoese
- Induzieren Apoptose

1) Cytokine

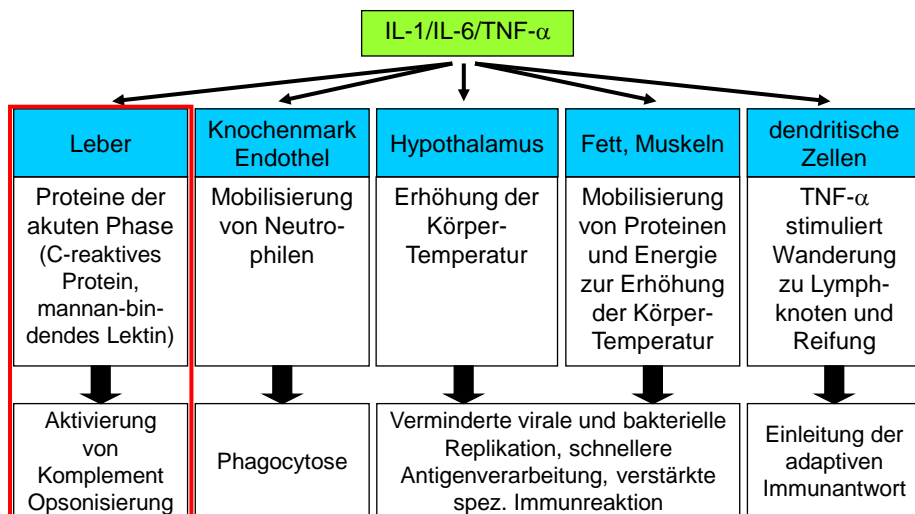
- Gruppeneinteilung
- Funktionsbeispiele
  - angeborene
  - erworbene Immunantworten

2) Chemokine/Homing

- Gruppeneinteilung
- Effektor-Funktionen

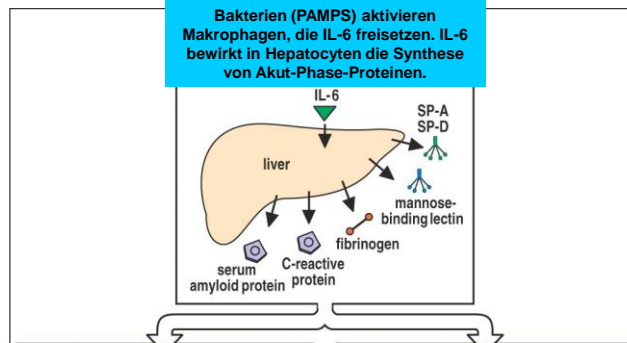
Cytokine: angeborenes Immunsystem I

Aktivierte Makrophagen setzen als Reaktion auf Bakterienbestandteile verschiedenste Cytokine frei, u.a. IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$



## Cytokine: angeborenes Immunsystem II

### Akute Phase-Proteine:



## Cytokine: angeborenes Immunsystem II

### Akute Phase-Proteine:

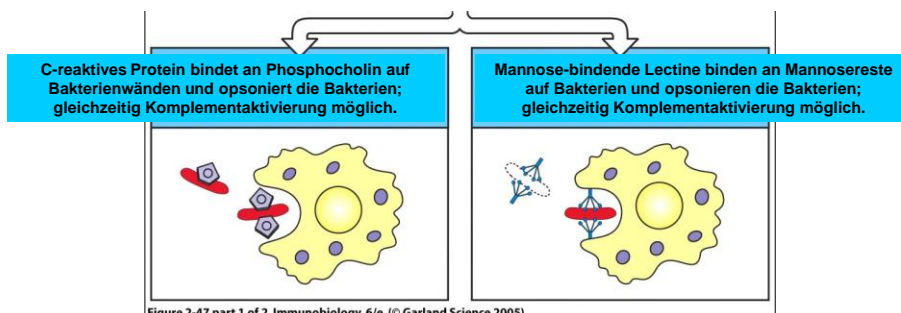
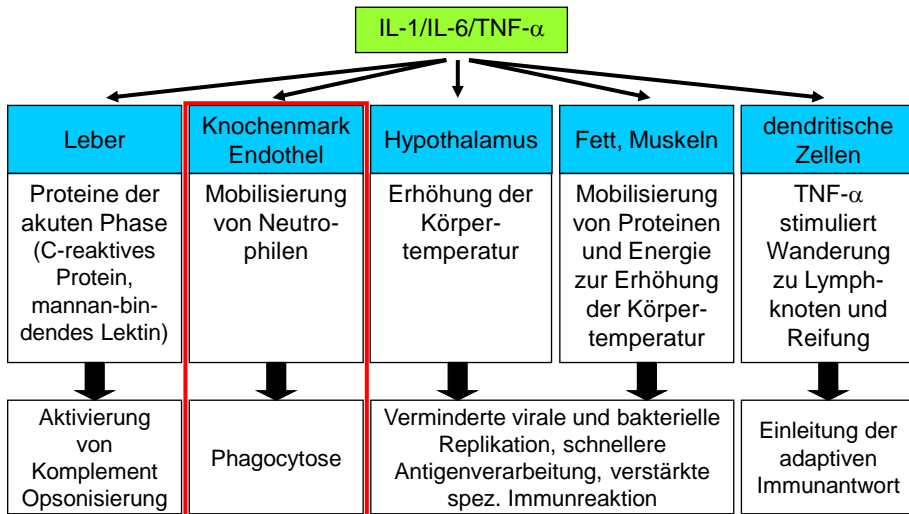


Figure 2-47 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

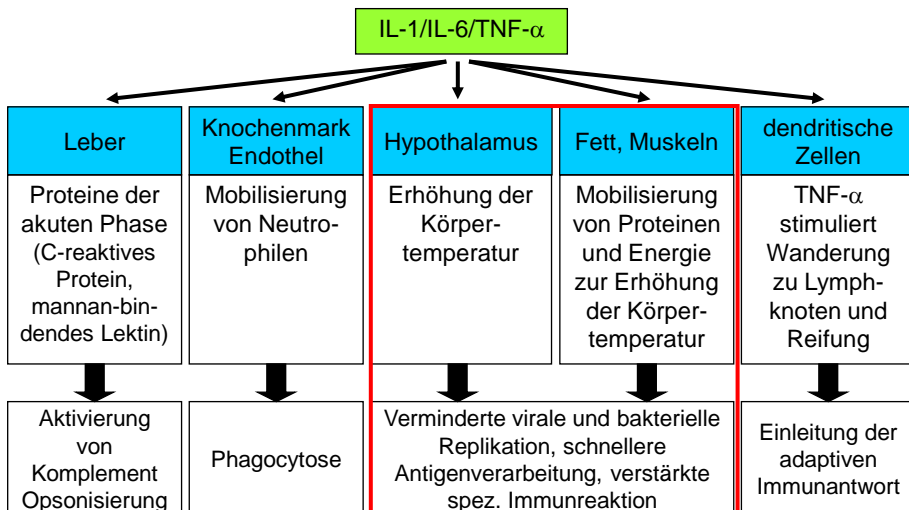
## Cytokine: angeborenes Immunsystem I

Aktiviert Makrophagen setzen als Reaktion auf Bakterienbestandteile verschiedenste Cytokine frei, u.a. IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$



## Cytokine: angeborenes Immunsystem I

Aktiviert Makrophagen setzen als Reaktion auf Bakterienbestandteile verschiedenste Cytokine frei, u.a. IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$



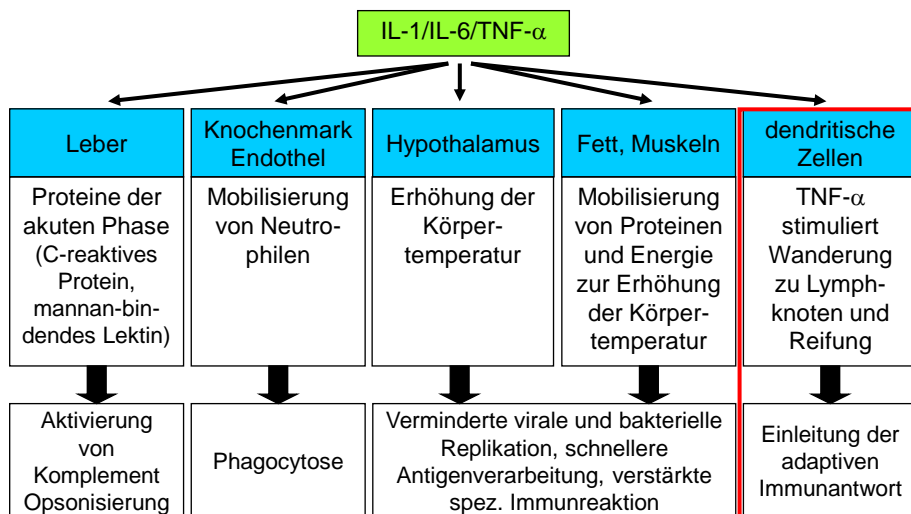
## Cytokine: IL-6 und IL-1

Endogene Pyrogene: IL-1 und IL-6 (Interleukine 1 und 6: körpereigene, Fieber-auslösende Substanzen)

- Krankheitserreger wachsen besser bei etwas niedrigeren Temperaturen
- Die adaptive Immunantwort arbeitet besser bei höheren Temperaturen

## Cytokine: angeborenes Immunsystem I

Aktivierte Makrophagen setzen als Reaktion auf Bakterienbestandteile verschiedenste Cytokine frei, u.a. IL-1, IL-6 und TNF- $\alpha$



## Cytokine: Interferone I

Interferone: antiviral wirksame Cytokine („interferieren“ mit der Virusreplikation)

**IFN- $\alpha$  (mehrere Subtypen, Leukocyten)** und **IFN- $\beta$**  (Fibroblasten) werden von Zellen bei Virusinfektion gebildet

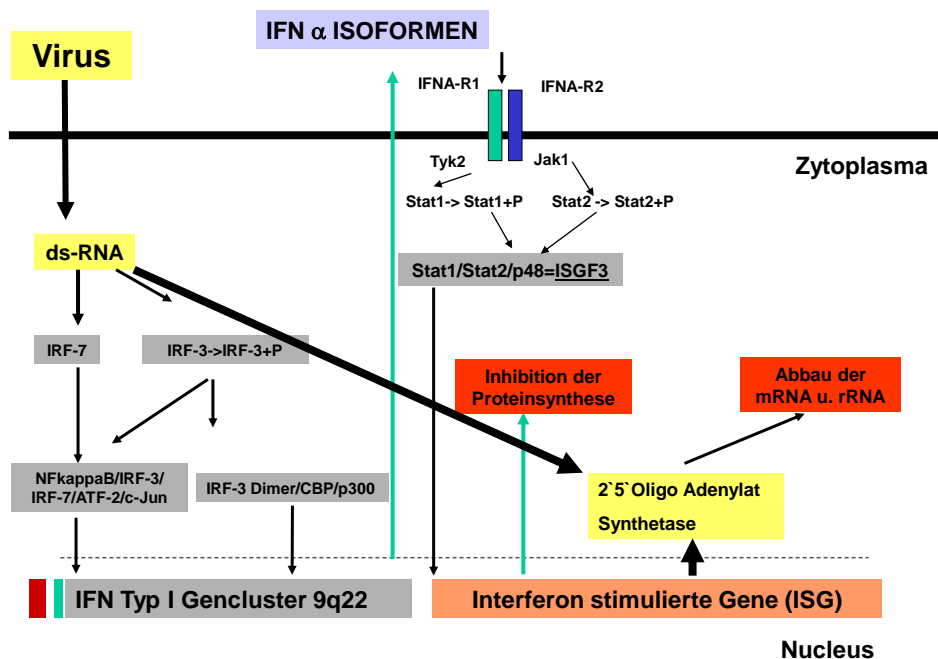
Auslöser: dsRNA, IFN-  $\alpha$ , IFN-  $\beta$

Aktivierung von: Oligoadenylatsynthetase (Aktivierung einer Endoribonuclease  $\Rightarrow$  Abbau viraler RNA)

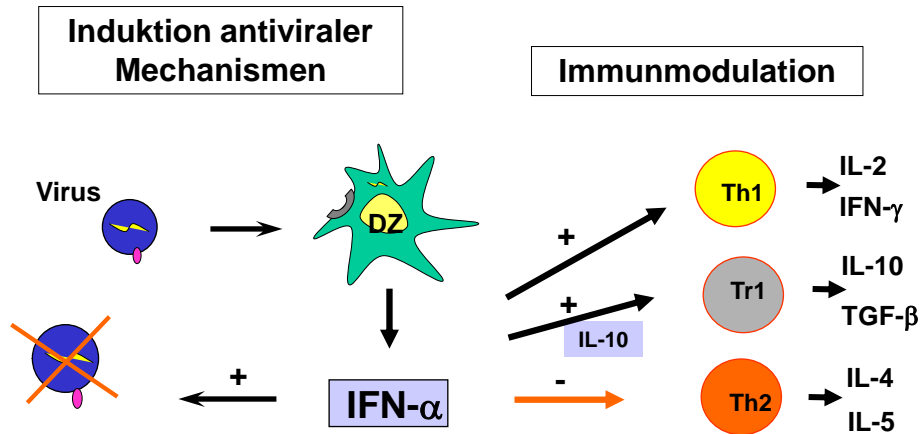
Inhibition der Proteinbiosynthese (P1-Kinase)

Steigerung der MHC I Expression (Antigenpräsentation)

Aktivierung von NK-Zellen



# Pleiotrope Funktionen von IFN- $\alpha$



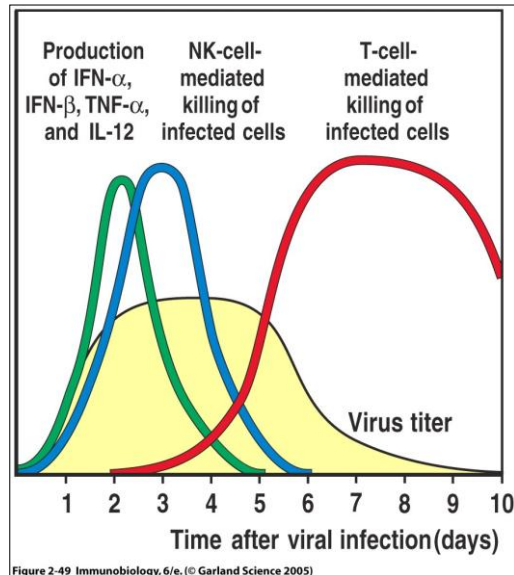
## Cytokine: Interferone II

### IFN- $\gamma$ (T-Zellen, NK-Zellen)

- bewirkt eine Aktivierung von Makrophagen
- steigert die MHC-Expression
- induziert den Ig-Isotyp-Switch (v.a. zu IgG)
- hemmt Th2-Zellen

## NK-Zellen

NK-Zellen leiten die Apoptose in Zielzellen ein



## Themenkomplexe

### 1) Cytokine

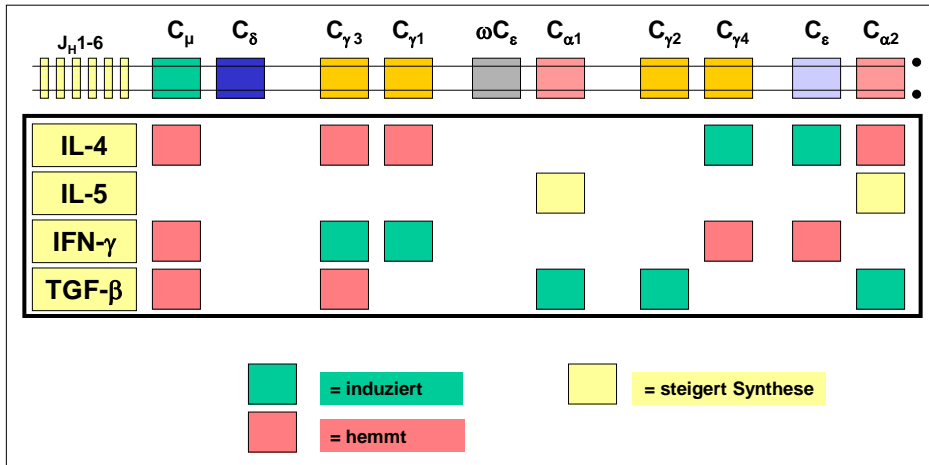
- Gruppeneinteilung
- Funktionsbeispiele
  - angeborene
  - erworbene Immunantworten

### 2) Chemokine/Homing

- Gruppeneinteilung
- Effektor-Funktionen

## Isotyp-switch

### Schwere Kette



## T-Zell-Defekte

**SCID:** severe combined immune deficiency (mehrere mögliche Ursachen)

**X-linked SCID:** Defekt der IL-2-Rezeptor  $\gamma$ -Kette (gemeinsame  $\gamma$ -Kette ( $\gamma_c$ ) von:

- **IL-2** (Proliferation und Differenzierung von T-Zellen)
- **IL-4** (B-Zell-Aktivierung)
- **IL-7** (Proliferation und Reifung von T-Zell-Vorläufern)
- **IL-9** (Proliferation von T-Zellen)
- **IL-15** (T-Zell-Wachstumsfaktor)

## SCID

Folge: Keine effektiven Antikörperantworten



„bubble boy“ David Vetter

## Zytokine: Beispiele

Zytokin	Produzierende Zellen	Wirkung
<b>IL-1</b>	Makrophagen, Epithelzellen	Fieber, T-Zell- und Makrophagen-Aktivierung
<b>IL-2</b>	T-Zellen	Wachstum von T-Zellen
<b>IL-3</b>	T-Zellen, Mastzellen, Thymuszellen, Eosinophile	Hämatopoese, Reifung von B-Zellen und Monozyten
<b>IL-4</b>	T-Zellen, Mastzellen	B-Zell-Aktivierung, Th2-Aktivierung (hemmt Th1), Switch zu IgE
<b>IL-5</b>	T-Zellen, Mastzellen	Wachstum und Differenzierung von Eosinophilen
<b>IL-6</b>	T-Zellen, Makrophagen, Epithelzellen	Produktion von Akute-Phase-Proteinen, Fieber, Wachstum und Differenzierung von B- und T-Zellen

## Zytokine: Beispiele II

Zytokin	Produzierende Zellen	Wirkung
<b>IL-9</b>	T-Zellen	Mastzellaktivierung, stimuliert Th2-Zellen
<b>IL-10</b>	T-Zellen, Makrophagen	Wirksamer Inhibitor von Makrophagen und T-Zellen
<b>IL-12</b>	B-Zellen, Makrophagen	Differenzierung zu Th1, Aktivierung von NK-Zellen
<b>IL-13</b>	T-Zellen	Wachstum und Differenzierung von B-Zellen, hemmt Th1 und Makrophagen
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Makrophagen, NK-Zellen, T-Zellen	Lokale Entzündung, Aktivierung des Endothels
<b>IFN-<math>\alpha,\beta</math></b>	Leukozyten	Antiviral, Expression von MHC I steigt, inhibiert Th2
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	T-Zellen, NK-Zellen	Makrophagenaktivierung, MHC $\uparrow$ , Switch zu IgG (1+3), hemmt Th2

## Themenkomplexe

### 1) Zytokine

- Gruppeneinteilung
- Funktionsbeispiele
  - angeborene
  - erworbene Immunantworten

### 2) Chemokine/Homing

- Gruppeneinteilung
- Effektor-Funktionen

### **Chemokine** sind chemotaktisch aktive Cytokine

Alle Chemokine besitzen ähnliche Aminosäuresequenzen und ihre Rezeptoren sind sämtlich integrale Membranproteine mit sieben Membran-durchspannenden Helices.

Einteilung in zwei große Gruppen (anhand der Cysteine im aminoterminalen Bereich):

#### **C-C – Chemokine            CCR (1-9)**

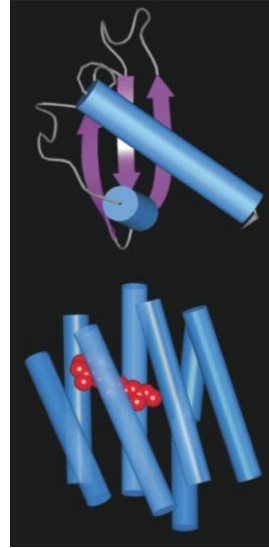
z.B. MCP-1 (spez. Monozyten)

#### **C-X-C – Chemokine        CXCR (1-5)**

z.B. IL-8 (spez. Neutrophile)

#### **C – Chemokin (Lymphotactin)    R?**

#### **C-XXX-C – Chemokin (Fractalkin) CX3CR1**



### **1) Zytokine**

- Gruppeneinteilung
- Funktionsbeispiele
  - angeborene
  - erworbene Immunantworten

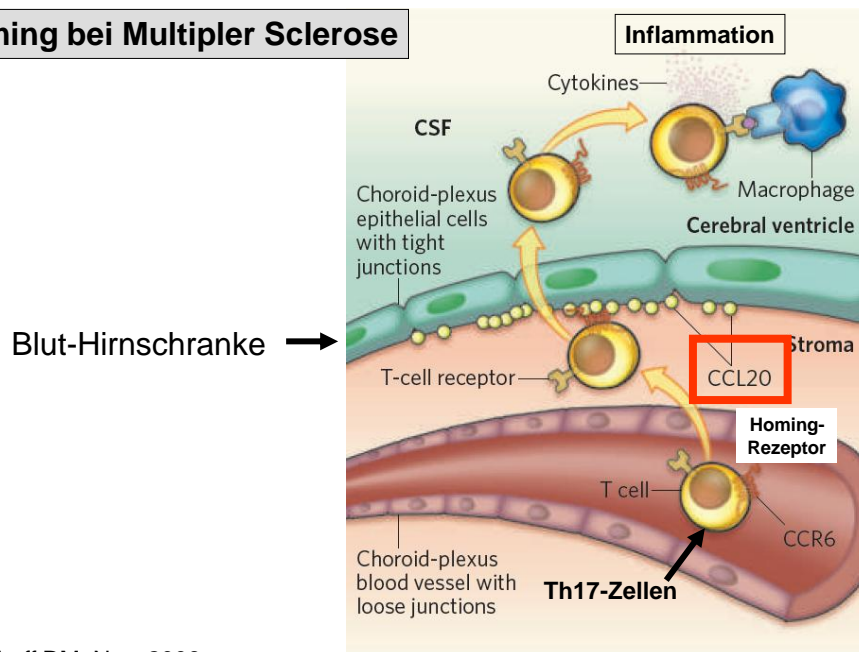
### **2) Chemokine/Homing**

- Gruppeneinteilung
- Effektor-Funktionen

## Chemokine: Übersicht

- Chemokine bewirken die Wanderung von Zellen entlang des Chemokin-Gradienten, dessen Konzentration zum Entzündungsherd zunimmt.
- Chemokine werden als Reaktion auf bakterielle Produkte oder Viren oder nach Gewebs-Verletzungen ausgeschüttet.
- Teilweise können bakterielle Produkte selbst als Chemokine wirken (fMLP, N-formylierte Peptide)
- Zellen, die v.a. von Entzündungen angelockt werden, sind zuerst Neutrophile, später Monozyten (Makrophagen) und Dendritische Zellen
- Chemokine steuern auch die Wanderung der Lymphozyten im Körper

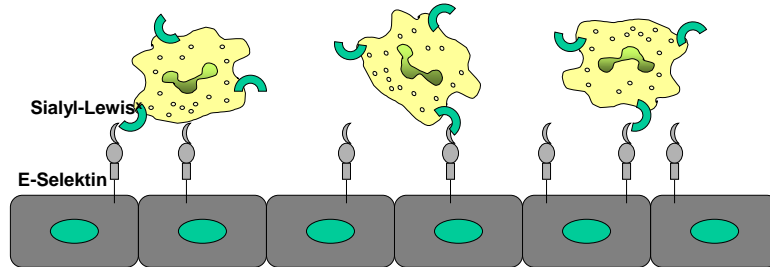
### Homing bei Multipler Sclerose



Ronsohoff RM. Nov. 2009  
*Nature* 462:41-42

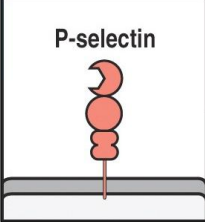
Figure 1 | The first wave of immune-cell entry.

**Entlangrollen der Effektorzelle am Epithel**  
**(Rolling)**



Chemokine: Selektine I

**Selektine:** binden Kohlenhydrat-Strukturen, starten die Leukozyten-Endothel-Wechselwirkung

	Bezeichnung	Zellen	Ligand (Leukozyten)
	P-Selektin	Aktiviertes Endothel, Thrombozyten	Sialyl-Lewis <sup>x</sup> , PSGL-1
E-Selektin	Aktiviertes Endothel	Sialyl-Lewis <sup>x</sup>	

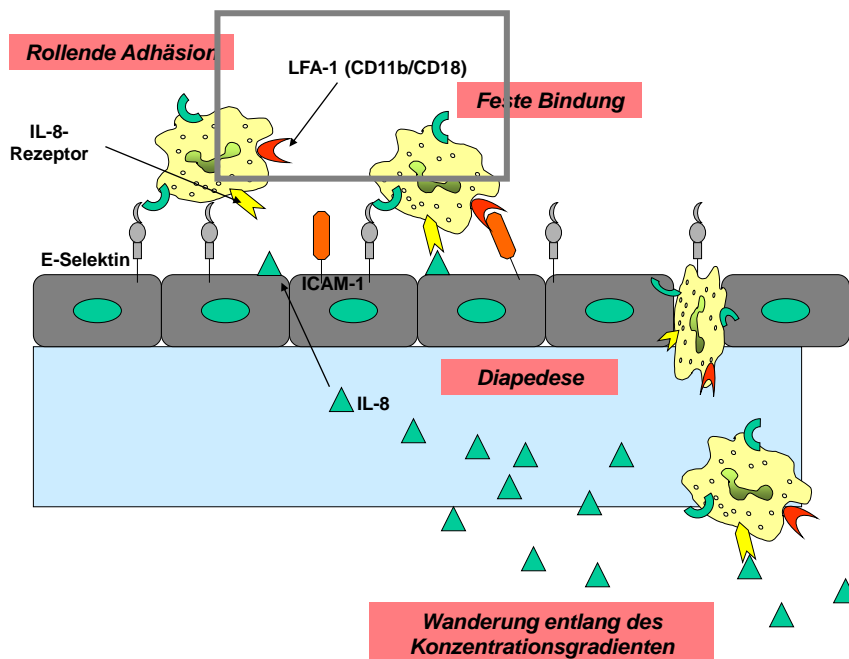
Sialyl-Lewis<sup>x</sup> = sulfatisiertes Oligosaccharid

PSGL-1 = **P**-**S**electin **g**lycoprotein **l**igand-**1**

**Selektine** sind z.T. in Epithelzellen vorgebildet (P-Selektin in Weibel-Palade-Körperchen) und können schnell exprimiert werden, oder müssen erst gebildet werden (E-Selektin).


### Induktoren der Selektine:

- Leukotrien B4 (P)
- Komplementfragment C5a (P)
- Histamin (wird von Mastzellen als Reaktion auf C5a freigesetzt) (P)
- LPS (P+E)
- TNF- $\alpha$  (P+E)



## Chemokine: Integrine I

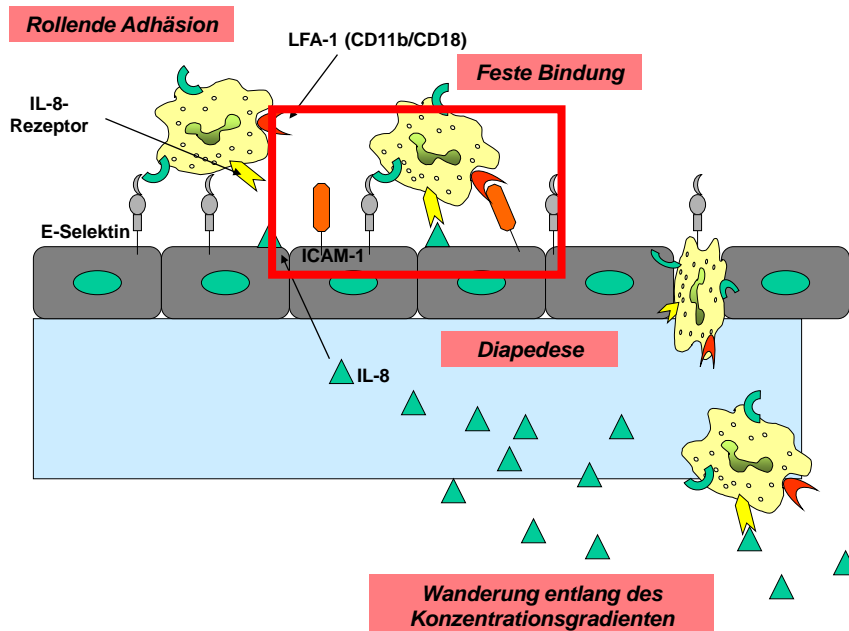
**Integrine:** binden Zelladhäsionsmoleküle und extrazelluläre Matrix, feste Bindung

	Name	Tissue distribution	Ligand
 LFA-1	$\alpha_L:\beta_2$ (LFA-1, CD11a/CD18)	Monocytes, T cells, macrophages, neutrophils, dendritic cells	ICAMs
	$\alpha_M:\beta_2$ (CR3, Mac-1, CD11b/CD18)	Neutrophils, monocytes, macrophages	ICAM-1, iC3b, fibrinogen
	$\alpha_X:\beta_2$ (CR4, p150.95, CD11c/CD18)	Dendritic cells, macrophages, neutrophils	iC3b
	$\alpha_5:\beta_1$ (VLA-5, CD49d/CD29)	Monocytes, macrophages	Fibronectin

LFA = leucocyte functional antigen

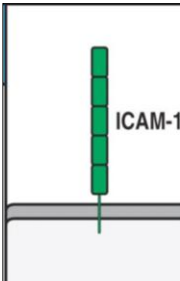
VLA = very late antigen

CR = complement receptor



## Chemokine: Integrine II

Zelladhäsionsmoleküle (Immunglobulinfamilie) sind Liganden für die Integrine

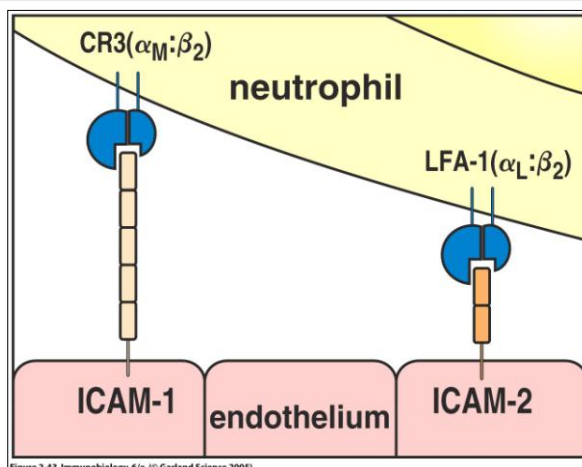
	Name	Tissue distribution	Ligand
 <p>ICAM-1</p>	ICAM-1 (CD54)	Activated endothelium	LFA-1, Mac1
	ICAM-2 (CD102)	Resting endothelium, dendritic cells	LFA-1
	VCAM-1 (CD106)	Activated endothelium	VLA-4
	PECAM (CD31)	Activated leukocytes, endothelial cell-cell junctions	CD31

ICAM = intercellular adhesion molecule

VCAM = vascular cell adhesion molecule

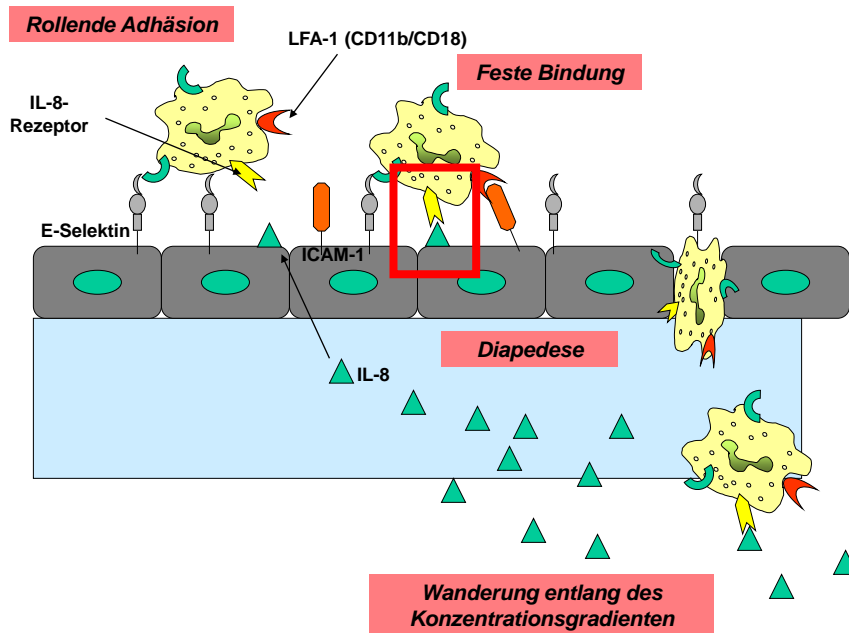
PECAM = platelet endothelial cell adhesion molecule

## Chemokine: Integrine III



ICAM-1 wird durch  $\text{TNF-}\alpha$  induziert.

IL-8 erhöht die normalerweise schwache Bindungsfähigkeit von LFA-1 und CR3 (Mac-1).



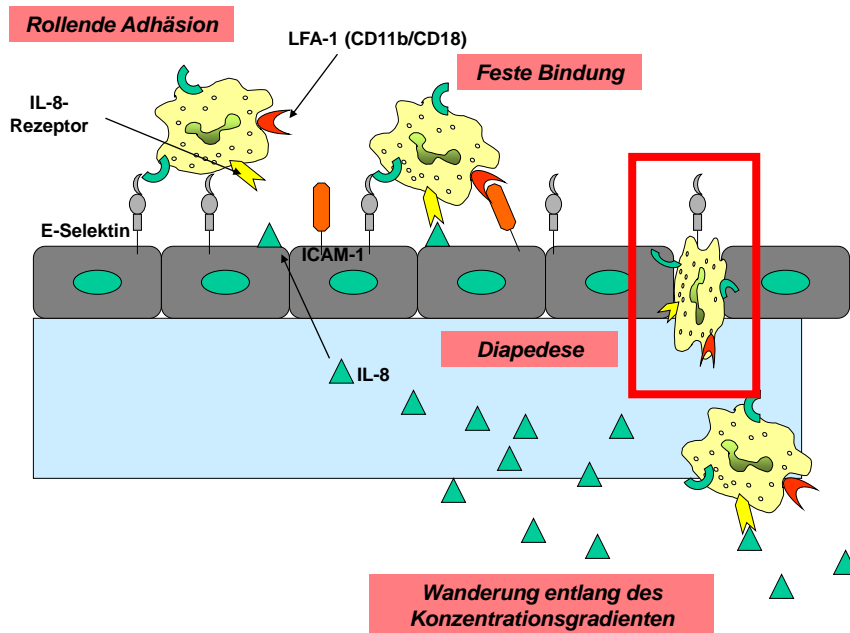
## Chemokine: Diapedese II

### 3) Diapedese (Integrine, Immunglobulin-Superfamilie)

Es spielen LFA-1 und Mac-1 (Leukozyten) und PECAM eine Rolle.

PECAM wird auf Leukozyten, dem Epithel und zwischen Epithelzellen gebildet. Durch Interaktion drängen sich die Leukozyten zwischen die Epithelzellen.

Die Basalmembran wird durch proteolytische Enzyme lokal zerstört.

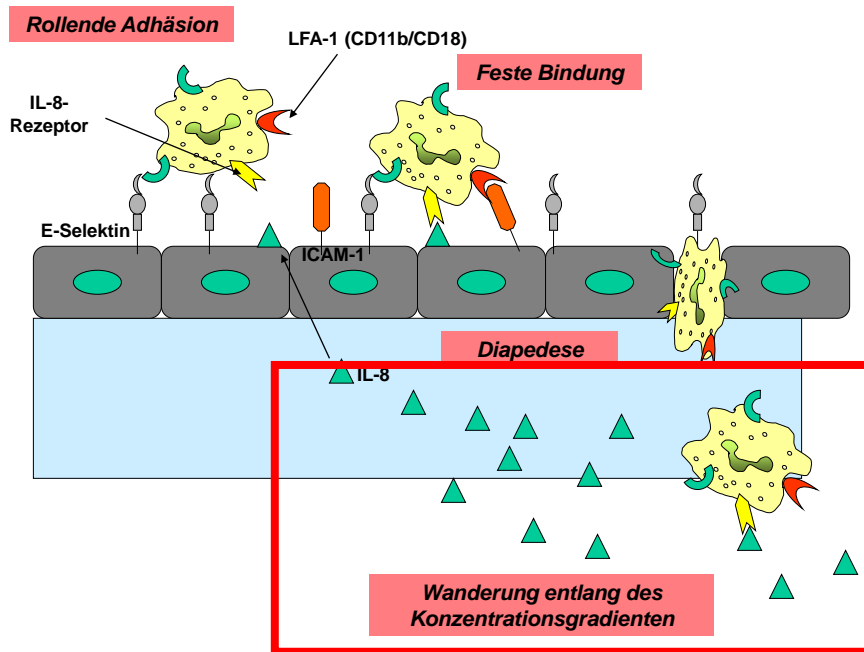


## Chemokine: Migration II

### 3) Migration (Chemokine, IL-8)

Die Leukozyten wandern entlang der steigenden Konzentration von IL-8 durch das Gewebe hin zur Entzündungsstelle.

IL-8 ist v.a. an die extrazelluläre Matrix gebunden.



## Chemokine

Chemokin	Gruppe	Produzierende Zellen	Wirkung
MIP1- $\beta$ (CCL-4)	CC	Monozyten, Makrophagen, Neutrophile, Endothel	Locken CD8 T-Zellen an
MCP-1 (CCL-2)	CC	Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Keratinocyten	Locken T- Gedächtniszellen an
IL-8 (CXCL8)	CXC	Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Keratinocyten	Locken naive T-Zellen, Neutrophile und Basophile an
NAP-2 (CXCL7)	CXC	Blutplättchen	Locken Neutrophile an, Induktion der Degranulation
RANTES (CCL5)	CC	T-Zellen	Locken CD4- Gedächtniszellen an
Lymphotaktin (XCL1)	C	Stroma des Thymus, einige T-Zellen	Locken T-Zell-Vorläufer in Richtung Thymus