

A. Chemokine: Definition

Chemokine sind Glykoproteine, ähnlich den Zytokinen, die sich jedoch funktionell und strukturell in vielen Aspekten deutlich von den Zytokinen unterscheiden. Die Forschung ist so dynamisch, dass sich der Wissensstand schnell ändert. Grundsätzliche Funktion der Chemokine und Chemokinrezeptoren ist es, das Verweilen und die Migration von Zellen jeglicher Art in den verschiedenen Organen zu steuern, so auch die der Immunzellen. Chemokine werden aufgrund der N-terminalen Struktur in 4 Familien eingeteilt; für die Klassifizierung ist die Aufreihung der Cysteine (C) und ihre Stellung zu den anderen Aminosäuren entscheidend. Es existieren überwiegend CC- und CXC-Chemokine sowie wenige CX3C- und C-Chemokine (1.). Demzufolge werden die korrespondierenden Rezeptoren in CCR und CXCR unterteilt. Derzeit sind 19 Rezeptoren beschrieben. Sie gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die durch Pertussis-Toxin paralysiert werden. Wichtig ist, dass die Chemokin-Chemokinrezeptor Interaktion nicht als eine stabile, dosisabhängige Leistung begriffen wird. Viele Chemokinrezeptoren können mit zahlreichen Chemokinen interagieren. Dosis-abhängig können Chemokine entweder als Chemoattractans oder als Antagonist wirken und Zellen aktiv abstoßen. Weiter können geringfügige Mutationen, wie das Abspalten terminaler Aminosäuren, die Funktion vollständig bis zum Antagonisten hin mutieren.

B. Chemokine und dendritische APC

Die Rekrutierung unreifer DC in eine Entzündung wird über CCR2, CCR5 und CXCR4 gesteuert (2.). Alleine diese 3 Rezeptoren können mehr als 8 Chemokine binden. Mit der Reifung beginnen DC CCR7 zu exprimieren (2.), der auf CCL19 und CCL21 reagiert. Gleichzeitig beginnen DC selbst Chemokine zu produzieren, über die sie präferenziell naive oder differenzierte T-Lymphozyten anziehen.

C. Chemokine und T-Lymphozyten

T-Lymphozyten exprimieren je nach Reifungszustand und Differenzierung unterschiedliche Chemokinrezeptoren (2.). Schon naive T-Lym-

phozyten exprimieren CCR7 und experimentelle Daten legen nahe, dass CCR7 essenziell ist, damit aktivierte DC über CCL19 und CCL21 T-Lymphozyten in ihrer Umgebung anreichern, um so die spezifischen T-Lymphozyten überhaupt erst aktivieren zu können. Weiter scheint CCR7 nötig, damit aktivierte T-Lymphozyten sich nicht im Gewebe anreichern, sondern in das Gefäßsystem zurückkehren können. Im Laufe der Differenzierung in T_{H1} , T_{H2} , T_{H17} oder T_{reg} ändern die T-Lymphozyten ihr Rezeptorprofil. T_{H2} exprimieren insbesondere CCR3, CCR4 und CCR8. Diese Rezeptoren beeinflussen nicht nur die Migration, sondern teilweise auch die Funktion. Für die Rekrutierung von T_{H2} -Zellen in entzündetes Gewebe scheinen CXCR4 und CCR3 von besonderer Bedeutung (3.).

T_{H1} -Lymphozyten exprimieren im Gegensatz zu T_{H2} -Lymphozyten CCR5 und CXCR3, nicht aber CCR3, CCR4 oder CCR8. Gemeinsam ist ihnen neben CCR7 CXCR4. In der Typ I allergischen Entzündung beim Asthma und vermutlich auch in der Typ-IV-Reaktion, so der RA, wird CXCL12, ein Ligand des CXCR4, und CXCL10, ein Ligand des CXCR3, produziert. Dies führt vermutlich zur gemeinsamen Einwanderung von T_{H1} - und T_{H2} -Lymphozyten in entzündetes Gewebe und erklärt, warum auch bei typischen T_{H1} - oder T_{H2} -Immunantworten am Ort der Entzündung meist sowohl T_{H1} - als auch T_{H2} -Lymphozyten gefunden werden, allerdings in unterschiedlicher Konzentration.

D. Chemokine und eosinophile Granulozyten

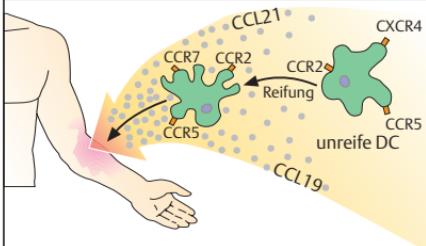
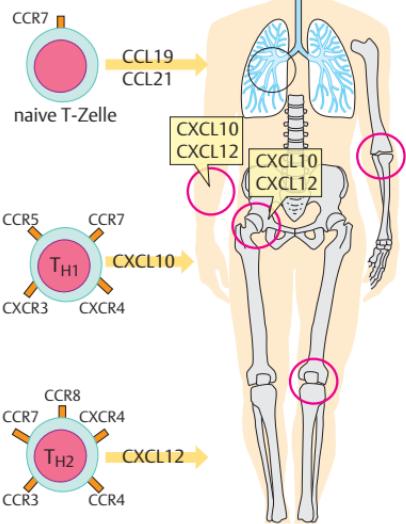
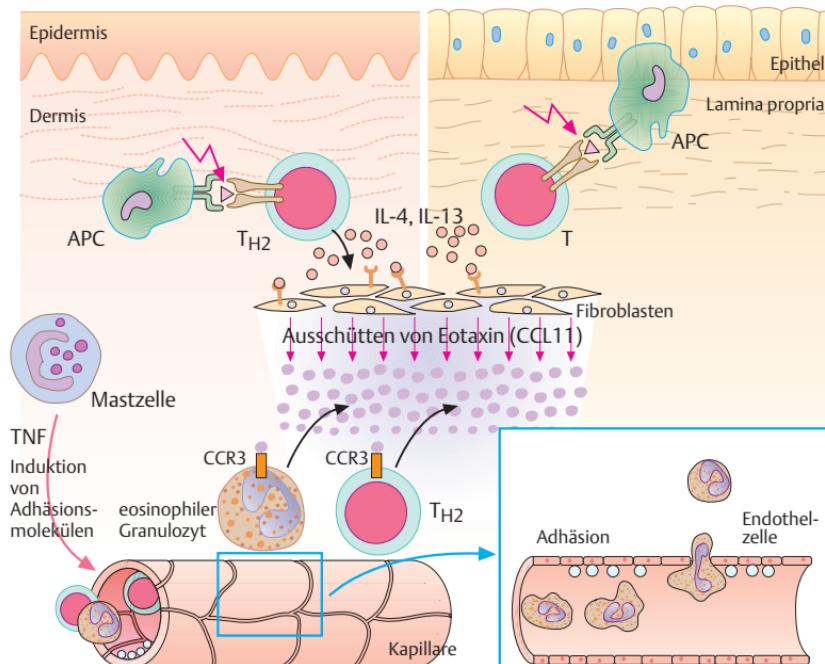
Wichtigster Chemokinrezeptor der eosinophilen Granulozyten scheint CCR3 zu sein, der CCL11, CCL24, CCL26 und CCL5 bindet.

E. Allergische Entzündung

Von besonderer Bedeutung scheint CCL11 (Eotaxin), das unter anderem Epithelien und Fibroblasten als Antwort auf IL-4 und IL-13 bildet. Da CCL11 über CCR3 T_{H2} -Lymphozyten und eosinophile Granulozyten in das Gewebe rekrutiert, verstärkt CCL11 die allergische Reaktion über ein ausgeprägtes positives „feedback“ (3.).

Chemokine

NH₂ - O - Cystein - O - O - ... CC-Chemokin (CCL) → CCR
 NH₂ - O - Cystein - O - O - ... CXC-Chemokin (CXCL) → CXCR
 NH₂ - O - Cystein - O - O - ... CX3C-Chemokin CX3CL → CX3CR
 NH₂ - O - Cystein - O - O - ... C-Chemokin (CL) → CR
 Zellwanderung, -aktivierung, -funktion

A. Chemokine – Nomenklatur**B. Chemokine und dendritische APC****C. Chemokine und T-Lymphozyten****D. und E. Allergische Entzündung, Eosinophile**