

Die Schleimhaut der oberen Atemwege – Zur Pathophysiologie der Entzündung*

Claus Bachert

Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	156	3.1.14 Interleukin-14 und Interleukin-15.....	183
1 Einleitung in das Thema.....	156	3.1.15 Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF).....	184
1.1 Forschung und Fortschritt in der organbezogenen Immunologie.....	157	3.1.16 Tumornekrosefaktor (TNF).....	184
1.2 Kurze Darstellung der Anatomie und des Immunsystems der Schleimhaut.....	158	3.1.17 Chemokine.....	186
1.3 Molekularbiologische Techniken als Werkzeuge des Fortschritts.....	159	3.1.18 „Transforming growth factor-β“ (TGF-β).....	187
1.3.1 Darstellung der Methodik.....	159	3.1.19 Interferone.....	188
1.3.2 Die Geschichte der Entwicklung eines Zytokins am Beispiel von Interleukin-3.....	162	3.1.20 Stammzellfaktor (CSF) oder „c-kit ligand“.....	189
2 Die Zellen der Schleimhaut und ihre Mediatoren... ..	163	3.1.21 Histaminfreisetzende Faktoren (HRF).....	189
2.1 Makrophagen, Monozyten und dendritische Zellen..	163	4 Lösliche und zellgebundene Adhäsionsrezeptoren... ..	190
2.2 T-Lymphozyten: T _{H1} - und T _{H2} -Subpopulationen	165	4.1 Selektine.....	190
2.3 Mastzellen und basophile Granulozyten.....	165	4.2 Integrine.....	191
2.4 Neutrophile Granulozyten.....	167	4.3 Immunglobulinsuperfamilie (IgSF).....	191
2.5 Eosinophile Granulozyten.....	168	4.4 Cadherine, Addressine und andere Rezeptoren.....	192
2.6 Endothelzellen.....	169	4.5 Konzept der transendothelialen Migration.....	192
2.7 Epithelzellen.....	170	4.6 Lösliche Adhäsionsrezeptoren.....	194
3 Zytokine und ihre Rezeptoren.....	171	5 Physiologische und pathologische Reaktionsabläufe an der Schleimhaut.....	194
3.1 Interleukine, Chemokine, Wachstumsfaktoren.....	171	5.1 Aufrechterhaltung der Immunabwehr.....	194
3.1.1 Interleukin-1.....	173	5.1.1 Das MALT (mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe) der Schleimhaut des oberen Respirationstrakts.....	194
3.1.2 Interleukin-2.....	174	5.1.2 Homing-Rezeptoren und Immunverkehr.....	195
3.1.3 Interleukin-3.....	175	5.1.3 Leukozytenadhäsionsdefektsyndrom (LAD).....	197
3.1.4 Interleukin-4.....	176	5.2 Allergische Entzündung.....	197
3.1.5 Interleukin-5.....	177	5.2.1 Allergische Sofortphase.....	198
3.1.6 Interleukin-6.....	178	5.2.2 Spätphase und chronische Entzündung.....	199
3.1.7 Interleukin-7.....	179	5.3 Die virale Entzündung.....	200
3.1.8 Interleukin-8.....	179	5.3.1 Zellen und Mediatoren der viralen Rhinitis.....	200
3.1.9 Interleukin-9.....	180	5.3.2 Ein epithelialer Rezeptor für Rhinoviren: ICAM-1... ..	201
3.1.10 Interleukin-10.....	181	5.3.3 Freisetzung von Zytokinen.....	201
3.1.11 Interleukin-11.....	182	5.4 Polyposis nasi.....	202
3.1.12 Interleukin-12.....	182	5.4.1 T-Lymphozyten, Eosinophile und Mastzellen.....	203
3.1.13 Interleukin-13.....	183	5.4.2 Mögliche Rolle von Zytokinen.....	203
		6 Therapeutische Konzepte auf molekularer Ebene... ..	205
		Literatur.....	206

* Für die Ausführung der Schreibebeiten möchte ich Frau R. Dufrenne, für die Hilfe bei der Erstellung der Literaturliste Herrn I. Däter und die Fertigung der Abbildungen Herrn M. Wagenmann herzlich danken.

Abkürzungen

APC	antigenpräsentierende Zelle
C-C-Proteine	Klasse der Chemokine mit direkter Verbindung der ersten beiden Zysteine
CAM	„cell adhesion molecule“, Zelladhäsionsmolekül
CD	„cluster of differentiation“; einheitliche Nomenklatur für Oberflächenrezeptoren
c-kit ligand	Bezeichnung für den Stammzellfaktor
CLA	„cutaneous lymphocyte antigen“
CSF	koloniestimulierender Faktor
CTAP III	bindegewebsaktivierendes Protein, Chemokin
CTMC	„connective tissue mast cell“, Bindegewebsmastzelle (Ratte)
C-X-C-Proteine	Klasse der Chemokine ohne direkte Verbindung der ersten beiden Zysteine
ECP	Eosinophilen-kationisches Protein
ELAM	„endothelial leucocyte adhesion molecule“ (E-Selektin)
ELISA	„enzyme-linked immunosorbent assay“
Fc _ε -R	Rezeptor für IgE-Antikörper
G-CSF	Granulozytenkolonie-stimulierender Faktor
GlyCAM	Glycoprotein-CAM
GM-CSF	Granulozytenmakrophagenkoloniestimulierender Faktor
gp130	130 kDa schweres Rezeptorprotein; Teil des IL-6R
gro	zur C-X-C-Klasse gehörendes Chemokin
HEV	„high endothelial venules“
HRF	„histamine releasing factor“
HRV	humane Rhinoviren (RNA-Viren)
ICAM	„intercellular adhesion molecule“
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IgSF	Immunglobulin-Supergeen-Familie
IL	Interleukin
kDa	Kilo-Dalton, Einheit des Molekulargewichts
LAD	„leucocyte adhesion deficite“
LAK	„lymphokine-activated killer cells“
LFA	„lymphocyte function-associated antigen“, Adhäsionsmolekül
LPS	Lipopolysaccharide; als Endotoxin wirkende, an die Membranoberfläche gramnegativer Bakterien gebundene Moleküle
LT	Leukotrien
MAdCAM	„mucosal addressin cell adhesion molecule“
MALT	„mucosa-associated lymphoid tissue“, Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe
M-CSF	Makrophagenkolonie-stimulierender Faktor
MBP	„major basic protein“
MC _{TC}	Mastzelle mit Tryptase- und Chymaseproduktion (Mensch)
MC _T	Tryptase-freisetzende Mastzelle (Mensch)
MCP	Monozyten-chemotaktisches Protein
MGSA	Melanozytenwachstum-stimulierende Aktivität (gro)
MHC	„major histocompatibility complex“, Haupthistokompatibilitätskomplex
MIP	Makrophagen-inhibierendes Protein
MMC	„mucosal mast cell“, Schleimhautmastzelle (Ratte)
NAP	Neutrophilen-aktivierendes Protein
NK	„natural killer cells“
PAF	Plättchen-aktivierender Faktor
PCR	„polymerase chain reaction“, Polymerasekettenreaktion
PECAM	„platelet/endothelial cell adhesion molecule“

PG	Prostaglandin
RANTES	„released upon activation“, „normal T-cell expressed and secreted“ (Chemokin)
RIA	„radioimmunoassay“
SCF	Stammzellfaktor (Synonyme: „c-kit ligand“, „steel factor“)
SCID	„severe combined immunodeficiency“, schwerer kombinierter Immundefekt
TGF	„transforming-growth-factor“
T _{H1} , T _{H2}	Bezeichnung für CD4 ⁺ T-Lymphozyten, die sich nach dem Muster ihrer Zytokinproduktion unterscheiden
TNF	Tumornekrosefaktor
VAP	„vascular adhesion protein“
VCAM	„vascular cell adhesion molecule“
VLA	„very late antigen“, Adhäsionsmolekül

Übergeordnete Abkürzungen:

s	„soluble“, löslich
h	„human“, menschlich
r	rekombinant
R	Rezeptor
Ra	Rezeptorantagonist

1 Einleitung in das Thema

Entzündungen der Schleimhäute von Nase, Nasennebenhöhlen und Rachen – insbesondere die allergische und virale Rhinosinusitis – gehören zu den häufigsten Erkrankungen des Menschen überhaupt. Der obere Atemtrakt ist infolge seiner Filterfunktion den Erregern, festen Partikeln und Gasen in der Atemluft in hohem Maße exponiert und stellt eine wesentliche Kontaktfläche des Körpers zur Umwelt dar. Ein Fachgebiet, zu dessen Aufgaben die Behandlung von Erkrankungen der Schleimhäute des oberen Atemtrakts gehört, muß sich mit der Immunologie der Körperabwehr sowie der Entzündungen grundlegend beschäftigen.

Eine Flut von neuen Erkenntnissen, Techniken, Begriffen, Einteilungen und schließlich Abkürzungen kennzeichnet die rasch expandierende immunologische Literatur. Die verwendete Nomenklatur ist zudem oft uneinheitlich und scheint einem ständigen Wandel unterzogen. Auch die Interpretation der Literatur ist schwierig: Immunologische Befunde können spezifisch für eine Tierart gelten oder nur unter bestimmten In-vitro-Bedingungen reproduzierbar sein, so daß ihre Übertragung auf den Menschen nicht gerechtfertigt ist. Filtert man aber sich wiederholende Grundprinzipien, deren Richtigkeit zumindest an menschlichen Zellen gezeigt wurden, heraus und fügt diese zu einem Mosaik zusammen, so kann man unschwer erkennen, daß wesentliche Fortschritte im Verständnis der physiologi-

schen Abwehr und der Entzündungsreaktionen erreicht worden sind. Ziel dieses Referats ist es daher, die für den Menschen relevanten Befunde auf dem heutigen Kenntnisstand zusammenzutragen und, soweit dies möglich ist, den verschiedenen Erkrankungen der Schleimhaut zuzuordnen. Dieses Referat versteht sich als Fortführung der umfangreichen Abhandlungen von König et al. [252] „Immunpathologie des oberen Respirationstraktes“, und Zenner [543] „Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankung der Schleimhaut des oberen Respirationstraktes“ [543], die anlässlich des Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie 1987 vorgelegt wurden, und baut auf den Beiträgen von Jahnke [223], Brandtzaeg [71], Drettner [128], Kastenbauer [235], Albegger [9] und Hochstrasser [207] auf, die in der 1992 erschienen Auflage von „Otorhino-Laryngologie in Klinik und Praxis“ abgedruckt sind. Das vorliegende Referat muß sich gleichzeitig auf den Wissenszuwachs auf dem Gebiet der Immunologie der Schleimhäute beschränken, ohne andere organbezogene Forschungsergebnisse der letzten Jahre abzuwerten.

1.1 Forschung und Fortschritt in der organbezogenen Immunologie

Die Rolle der Nasenschleimhaut als erste Verteidigungslinie für den Atemtrakt und ihre Bedeutung bei der Generierung einer humoralen Immunantwort gegen eindringende Erreger ist lange bekannt. Spezialisierte Plasmazellen, die vornehmlich um die seromukösen Drüsen angeordnet sind, synthetisieren sekretorisches Immunglobulin-A. Bei bakteriellen und viralen Infekten kommt es zu einer ausgeprägten Wanderung neutrophiler Granulozyten, daneben auch von T-Lymphozyten und Makrophagen in das entzündete Gewebe. Die allergische über IgE-Antikörper vermittelte Reaktion vom Typ I nach Coombs und Gell geht mit einer Vermehrung der Zellzahlen für eosinophile Granulozyten, Mastzellen und Basophile auf der Schleimhautoberfläche einher. Auch die Polyposis nasi ist histomorphologisch durch eine ausgeprägte Gewebseosinophilie gekennzeichnet. Es wurde wiederholt nachgewiesen, daß diese Zellen vorgeformte oder neu synthetisierte wirkungsvolle Mediatoren freisetzen, die eine Reihe von Wirkungen auf die Drüsen, das Gefäßsystem oder die Nerven der Schleimhaut ausüben. Gleichwohl wurde bislang nicht verstanden, welche Reaktionsabläufe notwendig sind, um z.B. IgA-synthetisierende Plasmazellen in der Schleimhaut zu plazieren, eine ausgeprägte Gewebseosinophilie in Nasenpolypen zu verursachen oder eine innerhalb von Stunden nach

Allergenexposition einsetzende Wanderung eosinophiler Granulozyten an die Schleimhautoberfläche auszulösen. All diese Phänomene konnten lediglich beschrieben, nicht aber erklärt werden. Dies macht gezielte therapeutische Interventionen schwierig.

Moderne molekularbiologische Techniken haben es ermöglicht, selbst kleine Mengen von Proteinen, die nur über kurze Distanzen im Gewebe wirken, nachzuweisen und sowohl ihre Proteinstruktur als auch die die Information ihrer Synthese tragenden Gene bzgl. der Nukleotidsequenz aufzuklären. Damit wurde es möglich, die Familien der Zytokine (*Zellbotenstoffe*) und Chemokine (*Zellmigrationsstoffe*) zu identifizieren. Heute kennen wir vielfach bereits nicht nur die Protein- und Nukleotidsequenz, sondern auch die biologischen Effekte dieser Zytokine und Chemokine sowie ihre Rezeptoren und natürlicherweise vorkommenden Antagonisten. Die Zellmigrationsphänomene werden durch die Positionierung von sogenannten Adhäsionsmolekülen auf den Zellen erklärbar, die wiederum an Liganden auf der Gefäßwand oder an spezielle Strukturen der extrazellulären Matrix binden. Durch die differenzierte Expression solcher *Adhäsionsmoleküle* („Zellklebstoffe“) werden Phänomene wie das Überwiegen der Einwanderung einer bestimmten Zellpopulation in ein entzündetes Gewebe erklärbar. Der Weg der B-Lymphozyten aus den sie prägenden lymphatischen Geweben an ihren Bestimmungsort in der Schleimhaut kann mittels sog. *Homing*-Rezeptoren nachgezeichnet werden. Gleichzeitig sind neue Krankheitsentitäten definiert worden, die auf einem Defekt dieser Adhäsionsrezeptoren beruhen.

Anhand der Zytokine, die von T-Lymphozyten produziert werden, lassen sich über die bislang geltende Unterteilung in CD 4⁺-T-Helfer- und CD 8⁺-T-Suppressorzellen hinaus weitere Differenzierungen dieser Zellpopulation vornehmen, die wesentlich zum Verständnis und zur Abgrenzung verschiedener immunologischer Reaktionsformen beigetragen haben. Die Unterscheidung von T_{H1}- und T_{H2}-Lymphozyten ist nur durch anspruchsvolle molekularbiologische Techniken möglich geworden und hat unser Wissen z.B. zur allergischen Entzündung wesentlich erweitert. Gleichzeitig konnte die Rolle vieler „terminaler Entzündungszellen“ wie etwa der Mastzellen neu definiert werden, da sie offenbar nicht nur Mediatoren freisetzen, sondern über die Produktion von Zytokinen auch immunregulatorisch wirksam sind. Andere Zellpopulationen wie Epithel- und Endothelzellen sind als wesentliche regulatorische Elemente der Entzündungsreaktion erkannt worden. Der pathophysiologische Hintergrund der Einwanderung von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten wird durch die Aufklärung des Zusammenspiels von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen zumindest in wesentlichen Teilen verstanden.

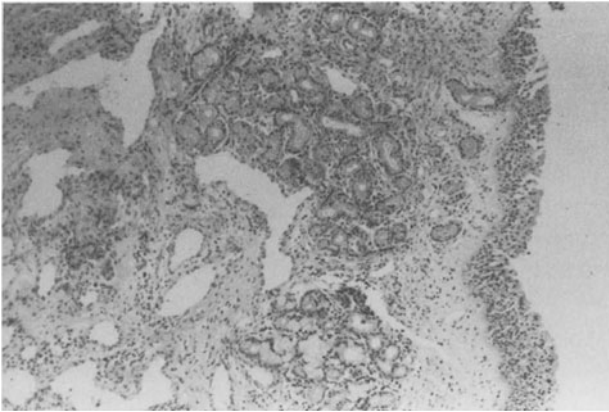


Abb. 1. Die menschliche Nasenschleimhaut im Überblick

1.2 Kurze Darstellung der Anatomie und des Immunsystems der Schleimhaut

Die menschliche Nasenschleimhaut (Abb. 1) wird von einem respiratorischen Epithel bedeckt, das aus 4 Zelltypen zusammengesetzt ist: ziliotragende und zilienlose zylindrische Zellen, Becherzellen und Basalzellen. Die Basalzellen haben die Aufgabe, Zylinder- und Becherzellen mit der Basalmembran zu verbinden und unterscheiden sich auch von den übrigen Zellen des Flimmerepithels durch eine vermehrte Oberflächenrezeptorexpression (ICAM-1) und Syntheseleistung (z.B. IL-1). Sensorische Nervenendigungen (Nozizeptoren), die im respiratorischen Epithel lokalisiert sind, registrieren Veränderungen des umgebenden Milieus und reagieren auf verschiedene Entzündungsmediatoren wie Histamin, Leukotriene, Prostaglandine und Bradykinin [41]. Das Epithel beherbergt darüber hinaus einen großen Zellpool, dessen Aufgabe die immunologische Verteidigung der Schleimhaut ist. Vor allem neutrophile Granulozyten – hier unterscheidet sich der obere deutlich vom unteren Respirationstrakt – aber auch Makrophagen und vereinzelte Mastzellen sowie eosinophile Granulozyten gehören zu den ständigen Bewohnern des Epithels, halten sich mittels Adhäsionsrezeptoren an den Epithelzellen fest und werden von diesen durch die ständige Produktion von regulatorischen Proteinen (Zytokinen) gesteuert [25]. Unterhalb der Basalmembran sind zahlreiche fenestrierte Kapillaren und postkapilläre Venolen zu finden, von denen im Falle einer Entzündung die Extravasation von Plasmaproteinen ausgeht. Submuköse Drüsen sind über ein Gangsystem mit der Schleimhautoberfläche verbunden und produzieren einen seromukösen Schleim, der das Epithel zusammen mit dem Inhalt der Becherzellen überzieht, um den Abtransport von Partikeln mit Hilfe eines gerichteten Zilienschlages zu ermöglichen. Um die submukösen Drüsen sind IgA-produzie-

rende Plasmazellen angesiedelt, die über die Bildung eines sekretorischen IgA-Dimers eine wesentliche Rolle bei der lokalen Immunität der Schleimhaut spielen [70]. IgG-synthetisierende Plasmazellen sind vermehrt zwischen den Drüsenarealen und der Basalmembran zu finden; sie beteiligen sich an der Immunelimination. Auch IgD⁺- und IgM⁺-, nur in Ausnahmefällen aber IgE⁺-Plasmazellen sind in der Nasenschleimhaut zu finden [160], wobei die Immunglobuline IgA und IgM durch einen aktiven Mechanismus an die Schleimhautoberfläche transportiert werden, während IgG passiv durch Transsudationsvorgänge in das Nasensekret gelangt. T-Lymphozyten sind nur vereinzelt eingestreut und gehören überwiegend der CD 4⁺-Population an. Unterhalb der Basalmembran liegen zahlreiche Makrophagen, deren Aufgabe in der Aufarbeitung von Fremdanigen und in der Phagozytose besteht. Vor allem die Antigenpräsentation wird durch ein regelrechtes Netzwerk dendritischer Zellen unterstützt, die erst neuerdings durch spezielle Techniken im Epithel entdeckt wurden [212]. Auch Mastzellen gehören zu dem ständigen Zellbild der Schleimhaut, halten sich aber normalerweise nicht im Epithel, sondern in der Lamina propria auf. Eosinophile und neutrophile Granulozyten sind dagegen in einer gesunden Schleimhaut nicht anzutreffen. Im Falle einer Entzündung handeln sie sich an extrazellulären Matrixproteinen wie Kollagen, Fibronectin, Laminin und anderen entlang zur Schleimhautoberfläche.

Auch wenn B- und T-Lymphozyten sowie Makrophagen und dendritische Zellen in der Schleimhaut nachgewiesen werden können, so ist diese doch nicht in der Lage, eine eigenständige Immunantwort zu generieren. Die dazu notwendige folliculäre Organisation sowie ein auf die Antigenaufnahme spezialisiertes Epithel, wie wir es z.B. in der Tonsille finden, existiert in der Nasenschleimhaut nicht. Die Schleimhaut ist hier auf die Hilfe von Mukosa-assoziiertem Lymphgewebe (MALT), z.B. in den regionären Lymphknoten oder den lymphatischen Organen des Waldeyer-Rachenrings angewiesen [30]. Die dort geprägten Immunzellen wandern dann durch spezifische endotheliale Erkennungsphänomene in die Schleimhaut, um dort ihre humorale oder zelluläre Abwehrfunktion wahrzunehmen [340]. Unter dem Begriff MALT verstehen wir also nicht eine in der Schleimhaut selbst lokalisierte folliculäre Struktur, sondern *das der Schleimhaut zugeordnete lymphatische System*.

Die Nasenschleimhaut wird von einem autonomen Nervensystem reguliert, das sich in einen sympathischen adrenergen und einen parasympathischen cholinergen Arm trennen lässt. Afferente sensorische und efferente Fasern sind über Reflexmechanismen miteinander verbunden und steuern zentral die Funktion von Gefäßen, Drüsen und Epithel. Die Reflexmechanismen

wirken auch auf der nicht stimulierten, kontralateralen Seite. Jede der beiden Nervenpopulationen enthält neben den klassischen Neurotransmittern auch eine jeweils spezifische Komposition von Neuropeptiden, die über den Reflexbogen oder direkt den Niesreiz, die Sekretion und den Füllungszustand der venösen Gefäße regulieren [41]. Auch Schmerzempfindungen werden durch Neuropeptide ausgelöst. Die Begrenzung der Neuropeptidwirkung obliegt u.a. dem Enzym neutraler Endopeptidase, das Neuropeptide abbaut. Störungen der Endopeptidase durch eine virale Infektion oder durch Zigarettenrauch können zu einer nasalen Hyperreagibilität beitragen.

Tief in der Schleimhaut liegen größere venöse Sinusoide, deren Füllungszustand durch Kapazitäts- und Widerstandsgefäße reguliert wird. Der Füllungszustand der Sinusoide bzw. der Anteil des direkt über arteriovenöse Anastomosen geleiteten Blutstroms schlägt sich in der Dicke der Nasenschleimhaut nieder.

Der Aufbau der Nasenschleimhaut ist ihren Funktionen optimal angepaßt. Neben der Filtration, der Befeuchtung und Erwärmung der Atemluft sowie dem Geruchssinn ist in der immunologischen Verteidigung eine der vorrangigen Aufgaben der Schleimhaut zu sehen, zu deren Aufrechterhaltung ein kompliziertes Zusammenspiel immunkompetenter Zellen mit Epithel- und Endothelzellen notwendig ist.

1.3 Molekularbiologische Techniken als Werkzeuge des Fortschritts

Molekularbiologische Techniken erlauben uns heute, die im Genom gespeicherte Information (DNA), ihre Transkription in die Botschaft (mRNA), die am Ribosom im Zytoplasma stattfindende Translation in das Protein und schließlich das nach weiterer Proteinbearbeitung („processing“) aktive Protein in der Zelle und im Gewebe nachzuweisen. Die Aminosäuresequenz des aktivierten Proteins und seiner Vorläufer ist aus der Nukleotidsequenz von DNA oder mRNA errechenbar; auch umgekehrt ist dies möglich. Anspruchsvolle Techniken dienen dem Nachweis von Nukleotidsequenzen von mRNA und DNA, die die Information für die Synthese eines speziellen Proteins enthalten, in gereinigten Nukleotiden, in der Zelle oder im Gewebe. Durch die Verknüpfung z.B. der In-situ-Hybridisierung mit der Immunhistochemie [419, 484] gelingt es, diejenigen Zellen zu identifizieren, die das Nukleotid in das Protein umsetzen. Gespeichertes oder membranassoziertes Protein läßt sich mit Hilfe der Immunhistochemie aufzeigen, Menge und Funktion mittels ELISA und Bioassay nachweisen. Der Einsatz dieser Techniken in zahlreichen Forschungslabors hat zu einem immensen Zugewinn an Kenntnis über Zellbotenstoffe und Adhäsionsmoleküle geführt und erlaubt es, diese regulatorischen Proteine unter physiologischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten zu untersuchen. Diese Werkzeuge sind Voraussetzung für die Erarbeitung des Verständnisses der zellulären Interaktionen, aus deren Störungen verschiedene Krankheitsbilder resultieren. In den folgenden beiden Kapiteln sollen zunächst die verschiedenen methodischen Ansätze dargestellt und erläutert werden. Im Anschluß ist der Weg von der ersten Entdeckung einer Aktivität eines Proteins zur Aufklärung seiner Proteinstruktur und seiner Funktionen am Beispiel des Interleukin-3 aufgezeigt.

1.3.1 Darstellung der Methodik

Southern-Blotting wurde 1975 von E. M. Southern zur Charakterisierung, Identifizierung und zum Nachweis einer DNA-Sequenz entwickelt [449]. Hierzu muß die DNA aus dem Gewebe bzw. der Zellsuspension isoliert werden. Da die DNA in Form eines Doppelstranges vorliegt, muß sie zunächst durch Erhitzen in Einzelstränge zerlegt werden. Diese werden wiederum elektrophoretisch aufgetrennt und auf Nitrozellulosepapier übertragen (Blotting). Im nächsten Schritt wird ein radioaktiv oder enzymatisch markiertes Nukleotid an die DNA gebunden (Hybridisierung), die mittels Autoradiographie oder Farbreaktion zum Nachweis der DNA-Sequenz kenntlich gemacht wird. Mit der Technik des Southern-Blotting läßt sich körpereigene, aber auch fremde (z.B. Virus-) DNA im menschlichen Genom nachweisen und charakterisieren.

Die Technik des *Northern-Blotting* (Abb. 2) dient der Identifizierung und Charakterisierung von RNA. Nach der Isolierung erfolgt eine elektrophoretische Trennung der RNA, die in einem zweiten Schritt auf

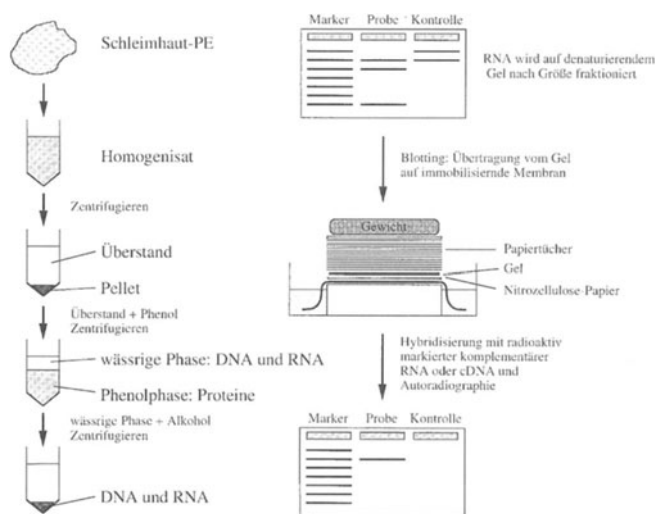


Abb. 2. Northern-Blotting

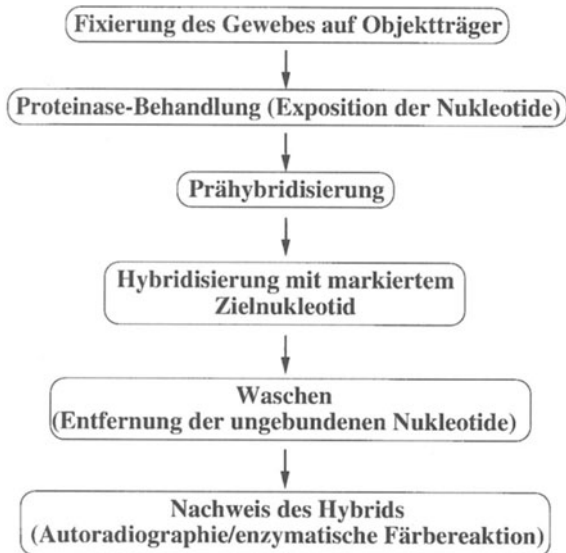


Abb. 3. Das Prinzip der In-situ-Hybridisierung

Nitrozellulosepapier geblottet wird [256]. Die gesuchte RNA kann jetzt mit Hilfe einer markierten Probe DNA oder gegensinniger RNA (Anti-sense-RNA) nachgewiesen werden. Je nachdem, ob die Probe radioaktiv oder enzymatisch markiert wurde, wird zum Nachweis der Nukleotidsequenz die Autoradiographie oder eine Farbreaktion eingesetzt. Das Ergebnis ist die Detektion des gesuchten Nukleotids als markierte Bande auf dem Nitrozellulosepapier, wobei diese Bande mit Hilfe sog. Marker (RNA-Bruchstücke mit bekannter Größe) charakterisiert werden kann. Die Stärke der Bande korreliert mit der RNA-Menge.

Die *In-situ-Hybridisierung* (Abb. 3) versetzt uns in die Lage, die in der Zelle bzw. im Gewebe befindliche DNA und RNA an Ort und Stelle zu lokalisieren. Ursprünglich diente die Technik dem Nachweis von ribosomaler RNA [155, 226] auf Chromosomen. Gewebe oder Zellsuspensionen werden auf dem vorbehandelten Objektträger fixiert und einer Proteinase-Einwirkung unterzogen, um die Zielnukleotide zugänglich zu machen. Unspezifische Bindungen werden zunächst durch eine Vorinkubation mit etablierten Hybridisierungslösungen ohne markierte Probe blockiert. Als nächster Schritt wird die markierte Sonde, die die gewünschte Nukleinsäuresequenz erkennt, über mehrere Stunden inkubiert (Hybridisierung). Ungebundene Nukleotide werden durch Waschvorgänge entfernt, die gebundenen Sonden durch Autoradiographie oder Farbreaktion dargestellt. Diese Technik erlaubt je nach Sonde sowohl den Nachweis von RNA, vornehmlich im Zytoplasma, als auch von DNA im Zellkern. Häufige Anwendung findet die *in situ-Hybridisierung* beim Nachweis von in das menschliche Genom eingeschleu-

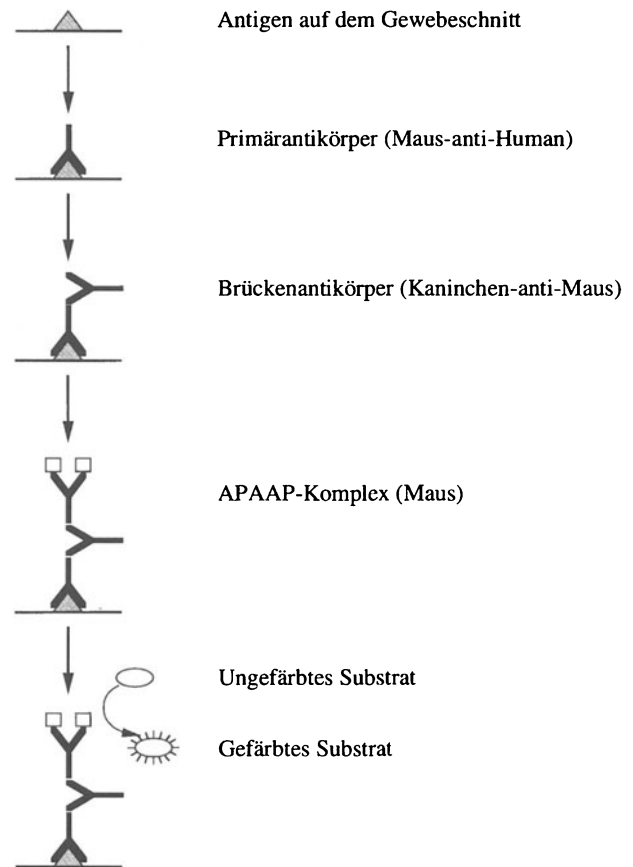


Abb. 4. Die APAAP-Technik

stem viralen Genmaterial wie etwa die Epstein-Barr-Virus-RNA in Burkitt-Lymphomen.

Die *Immunhistochemie*, die sich mittlerweile einer Vielzahl von verschiedenen Techniken bedient, ist geeignet, das synthetisierte Protein (Zytokin, Rezeptor oder ähnliches) im Gewebe oder in der Zellsuspension nachzuweisen. Beispielhaft ist hier die APAAP-Technik (Alkalische Phosphatase-antialkalische Phosphatase-technik) in Abb. 4 dargestellt. Voraussetzung ist die adäquate Fixierung des Gewebes, die je nach Einsatz eines polyklonalen oder monoklonalen Antikörpers variiert. Ein Primärantikörper erkennt und bindet das gesuchte Protein (Antigen), das dem Antikörper zugänglich sein muß. Über einen sekundären Antikörper wird der gebundene Primärantikörper mit einem Antikörperenzymkomplex gekoppelt, so daß nach Zugabe des Substrats die Lokalisation des gesuchten Proteins an der Farbreaktion erkannt werden kann. Die immunhistochemische Darstellung läßt sich gut mit konventionellen histologischen Färbungen oder auch der *in situ-Hybridisierung* kombinieren.

Dem Nachweis von Proteinen dient auch die Technik des *Western-Blotting*; die Proteine müssen allerdings zuvor aus dem Gewebe isoliert werden. Mit Hilfe

einer ein- oder zweidimensionalen Gel-Elektrophorese wird das Proteingemisch getrennt und danach auf Nitrozellulosepapier geblottet. Mittels markierter Antikörper läßt sich das gesuchte Protein nachweisen.

Durch *ELISA* („enzyme-linked immuno sorbent assay“) oder *RIA* („radio immuno assay“) lassen sich Proteine nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ erfassen. In der Regel werden Kulturüberstände oder verschiedene Körperflüssigkeiten (Serum, Urin, Lavage-Flüssigkeit) untersucht. Die Messung erfolgt in mit einem Antikörper beschichteten Mikrotiterplatten, in die die zu untersuchende Flüssigkeit gegeben wird. Der Antikörper erkennt sein Zielprotein und bindet dieses. Durch Waschvorgänge werden nicht gebundene Proteine entfernt. Ein zweiter, enzym- oder radioaktiv-markierter Antikörper wird hinzugefügt, die gebundene Radioaktivität bestimmt oder nach Umsetzung eines Substrats die Färbereaktion photometrisch gemessen (ELISA-Reader).

Die Funktion eines Proteins wird in sog. *Bioassays* bestimmt. Umgekehrt eignet sich auch ein proteinspezifischer Bioassay zum Nachweis dieses Proteins. Als Parameter der Assays dienen z.B. die Zellproliferationen, die Vitalität, die Zytotoxizität oder die Synthese

eines Enzyms. Das Protein, dessen Funktion zu messen ist, wird den Testzellen zugegeben, die entsprechende Aktivität dann z.B. am Zellwachstum abgelesen. Die Testzellen sind dabei nach strengen Kriterien auszuwählen: Sie sollen nur auf das gesuchte Protein, auf dieses aber reproduzierbar und adäquat reagieren. Z.B. läßt sich TNF-a daran erkennen, daß das Protein zytotoxisch auf Mausfibroblasten der Zelllinie L 929 wirkt. Dieser Effekt kann mittels Vitalfärbung nachgewiesen werden.

Die *Polymerasekettenreaktion* („polymerase chain reaction“, *PCR*) (Abb. 5) wurde Mitte der 80er Jahre entwickelt [334, 415]. Die PCR dient der Amplifizierung, d.h. Vervielfältigung von geringen Mengen einer gesuchten Nukleotidsequenz, um deren Nachweis zu ermöglichen. Die DNA, die als Doppelstrang vorliegt, muß zunächst bei 94 °C denaturiert, d.h. in Einzelstränge zerlegt werden. Bei 50–60 °C wird ein spezifischer sog. Primer angeheftet („primer annealing“). Der Primer bewirkt, daß freie Nukleotide dem DNA-Einzelstrang entlang mit Hilfe der DNA-Polymerase eingebaut werden. So entsteht aus einem Einzelstrang ein Doppelstrang, der erneut denaturiert wird und durch weitere Zyklen amplifiziert wird. Die Amplifikation er-

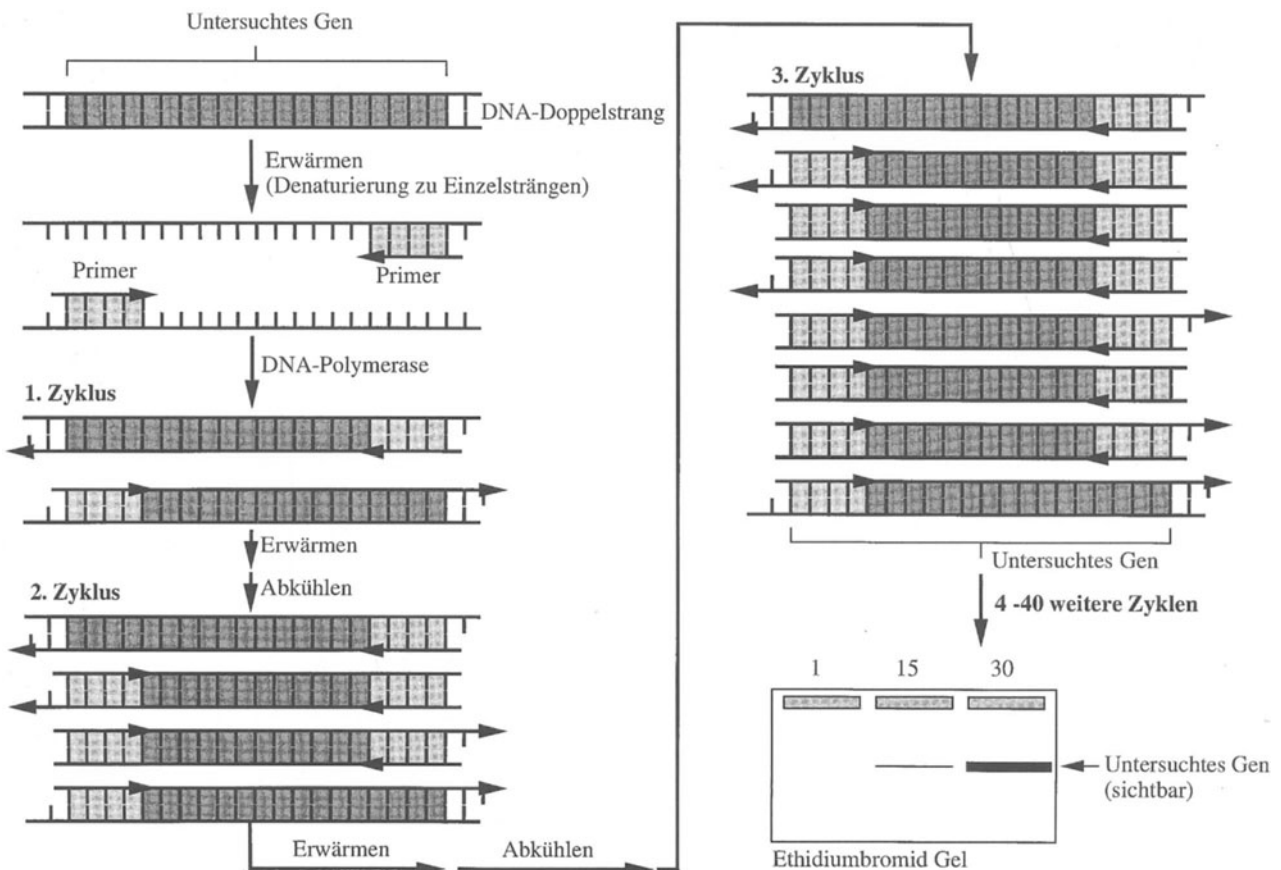


Abb. 5. Das Prinzip der Polymerasekettenreaktion (PCR)

folgt exponentiell, so daß nach ca. 30 Zyklen ausreichend DNA vorhanden ist, um sie mittels Elektrophorese nachweisen zu können. Nukleotide verschiedener vorgegebener Basenpaare werden als Kontrolle benutzt, um das gesuchte Nukleotid zu charakterisieren und identifizieren. Die Technik der PCR findet breiten Einsatz z.B. in der HIV-Diagnostik [371] oder Human-genetik [135]. Bei der Erforschung der Entzündungsreaktionen wird die PCR zum Nachweis von mRNA und DNA von Zytokinen oder anderen Effektoren benutzt.

Das jeweils eingesetzte Testsystem muß kritisch ausgewählt und interpretiert werden. Abgesehen von methodischen Problemen, wie etwa der Nachweisgrenze beim ELISA oder der Testspezifität beim Bioassay, muß die Aussage eines Befundes abgewogen werden. So bedeutet z.B. der Nachweis von DNA für ein spezielles Zytokin nicht, daß dieses auch in mRNA transkribiert und in Protein translatiert wird. Der Nachweis einer bestimmten Konzentration eines Zytokins mittels ELISA bedeutet nicht zwingend, daß das Zytokin in seiner natürlichen Umgebung biologisch aktiv ist. Umgekehrt läßt sich möglicherweise ein bestimmtes Zytokin in einer Zelle nicht immunhistochemisch nachweisen; dies könnte bedeuten, daß es zwar nicht in der Zelle gespeichert, aber trotzdem von dieser produziert wird. Die In-situ-Hybridisierung erlaubt zwar die Lokalisierung eines Nukleotids, nicht aber dessen Quantifizierung. Ebenso ist die PCR z.Z. allenfalls geeignet, semiquantitative Ergebnisse zu liefern. Gleichzeitig ist diese Technik derart empfindlich, daß geringste Verunreinigungen zu falschen Ergebnissen führen können. Und schließlich muß bedacht werden, daß in vitro erhobene Befunde z.B. zur Zytokinsynthese einer bestimmten Zellpopulation zunächst dahingehend zu überprüfen sind, ob diese auch in vivo im Zusammenspiel vieler Komponenten ihre Richtigkeit behalten. Dann allerdings sind die genannten Techniken unverzichtbare Motoren des Fortschritts.

1.3.2 Die Geschichte der Entwicklung eines Zytokins am Beispiel von Interleukin-3

Im Jahr 1975 war das Enzym 20 α -Steroiddehydrogenase (20 α -SDH) als spezifischer Marker reifer T-Lymphozyten identifiziert worden [87]. Ihle et al. [221] gelang es 1981, einen Faktor mit einem Molekulargewicht zwischen 30 000 und 50 000 Da zu definieren, der in den Milzlymphozyten von athymischen Mäusen 20 α -SDH induziert. Die Enzymaktivität stieg nach einer Anlaufzeit von etwa 6 h linear an und war durch das Antibiotikum Mitomycin C zu hemmen. Der Faktor konnte aufgrund biochemischer und funktioneller Eigenschaften von dem bereits bekannten IL-2 unterschieden werden, so daß die Autoren den Begriff IL-3 für

diesen neu definierten T-Lymphozyten-aktivierenden Faktor vorschlugen. Die Induktion des Enzyms 20 α -SDH wird noch heute als Grundlage eines Bioassays zum Nachweis von IL-3 verwendet. Andere Autoren [475] hatten unabhängig von Ihle einen Faktor entdeckt, der in Langzeitkulturen das Wachstum von Mastzellen der Maus förderte. Erst später, nach der Reinigung des Zytokins, wurde offenkundig, daß IL-3 und der Mastzellwachstumsfaktor (MCGF) identisch waren.

Nachdem ein solcher Faktor im Überstand der mit Concavalin-A-stimulierten Milzlymphozyten reproduzierbar gefunden werden konnte, war seine Isolierung und Reinigung nächstes Ziel. Dazu wurden aus dem Überstand niedermolekulare Substanzen mittels Dialyse abgetrennt. Die Hauptaktivität des Faktors wurde mittels Säulenchromatographie und Portionierung des Überstandes angereichert. Die Reinheit des Proteins in der entsprechenden Fraktion konnte mittels elektrophoretischer Techniken überprüft werden. Ihle [220] benutzte die HPLC („high performance liquid chromatography“), die aus der konventionellen Chromatographie entwickelt wurde, zur Reinigung.

Die Zelllinie WEHI-3 produziert unter geeigneten Umständen in Kultur kontinuierlich IL-3 [272]. Dies bedeutete, daß in dieser myelomonozytären Zelllinie ständig mRNA für IL-3 vorhanden sein mußte. Fung et al. [153] haben 1984 zunächst mittels der Guanidin-Thiocyanid-CsCl-Methode mRNA aus dem WEHI-3 Zellen isoliert, in einem Zuckergradienten nach der Dichte aufgetrennt und in Oozyten des *Xenopus laevis* (südafrikanischer Krallenfrosch) injiziert. Die Eizellen dieses Froschs sind für solche Experimente besonders geeignet, weil ihre ribosomale Aktivität für die Proteinsynthese besonders stark ist. Die Proteine, die von den Oozyten freigesetzt wurden, wurden wiederum mittels Bioassays auf ihre Aktivität hin überprüft. So war es möglich, die RNA-Fraktion mit der höchsten Proteinaktivität zu identifizieren. Mittels des Enzyms Reverse Transkriptase wurde von dieser RNA eine cDNA (DNA-Kopie) hergestellt, die in einen Expressionsvektor mit Hilfe des Enzyms Ligase eingebaut und in die Zelllinie HB-101 injiziert wurde. Ein Expressionsvektor ist ein kreisförmiges Stück DNA, das einen Promotor enthält, der die DNA in mRNA umzusetzen vermag. Gleichzeitig enthielt der Vektor ein Gen, das der erfolgreich transfizierten Zelle die Synthese eines Proteins erlaubt, das zum Abbau von Ampicillin befähigt war. Auf diese Weise wurden selektiv die erfolgreich transfizierten Zellen in einem Ampicillin-haltigen Medium selektioniert. Auch diese Zellen waren in der Lage, IL-3-Protein zu synthetisieren.

Die für IL-3-spezifische DNA konnte mit Hilfe von Restriktionsenzymen wiederum aus der DNA der HB-101-Zelle geschnitten werden. Der nächste Schritt war

die Sequenzierung bzw. die Analyse der Nukleotidsequenz. Diese wurde mit Hilfe der Kettenabbruchmethode („chain termination method“) aufgeklärt, die auf dem enzymatischen Abbau jeweils eines spezifischen Nukleotids und nachfolgender elektrophoretischer Trennung beruht. Aus dem isolierten IL-Gen konnte man die Nukleotidsequenz ablesen.

Nachdem diese aufgeklärt war, war es keine Schwierigkeit mehr, die Aminosäuresequenz daraus abzuleiten. Im Jahr 1986 gelang es Clark-Lewis et al [92], ein Protein von 140 Aminosäuren mittels eines automatisierten Peptidsynthesizers herzustellen und nachzuweisen, daß die biologische Aktivität dieses chemisch hergestellten Proteins der Aktivität des natürlichen IL-3 entsprach. Die rekombinante Herstellung von menschlichem IL-3 in *Escherichia coli*-Bakterien ist ein heute gebräuchliches industrielles Verfahren. *E. coli* wird hierzu mit einem Vektor, der die DNA für IL-3 enthält, transfiziert. Rekombinantes humanes IL-3 (rhIL-3) steht damit in großen Mengen zur Verfügung.

Mit Hilfe von rhIL-3 wurde eine Vielzahl weiterer biologischer Aktivitäten dieses Zytokins aufgeklärt; hierzu soll auf Abschn. 3.1.3 verwiesen werden.

Zur Untersuchung der Rolle von IL-3 in komplexen Zellsystemen ist es nötig, das Zytokin spezifisch zu inhibieren. Dies gelingt mittels der Produktion von Antikörpern im Kaninchen (polyklonale Antikörper) oder in der Maus (monoklonale Antikörper). Auch für die immunhistochemische Darstellung von zell- oder gewebeassoziiertem IL-3 sowie für den Nachweis des Proteins mittels ELISA oder RIA werden spezifische Antikörper benötigt. Die Gewinnung von polyklonalen Antikörpern beruht auf der wiederholten Injektion von rhIL-3 in Kaninchen, die als Immunantwort polyklonale Antikörper generieren. Diese können aus dem Serum gereinigt werden. Monoklonale Antikörper werden dagegen durch die Fusion von Myelomzellen der Maus und IL-3-synthetisierenden Plasmazellen gewonnen.

Schließlich gelang die Aufklärung des IL-3-Rezeptors. rhIL-3 wurde radioaktiv markiert und mit den zu untersuchenden Zellen inkubiert [490]. Die gebundene Radioaktivität entsprach der Anzahl der Rezeptoren pro Zelle. Der Rezeptor kann nun wiederum aus der Zellmembran isoliert, sequenziert und kloniert werden. Im Falle des IL-3 R besteht der Rezeptor aus einer α - und einer β -Kette, wobei die β -Kette gemeinsam auch von IL-5 und GM-CSF benutzt wird. Schließlich wurde auch ein löslicher IL-3 R (sIL-3 R) entdeckt, dessen Funktion der weiteren Aufklärung bedarf.

Der Entwicklungsweg der anderen, in Kap. 3 beschriebenen Zytokine weist Parallelen, verständlicherweise aber auch Differenzen auf.

2 Die Zellen der Schleimhaut und ihre Mediatoren

Die Zellpopulationen, die die Nasenschleimhaut aufbauen und besiedeln, sind vielfältig: Das Spektrum reicht von der Epithelzelle über Drüsenzellen und Fibroblasten bis zu den Endothelzellen und nervalen Strukturen, von den Makrophagen und dendritischen Zellen über die Lymphozyten zu den eosinophilen Granulozyten oder Mastzellen. Wenn früher unser Interesse auf nur einige wenige der genannten Zellpopulationen gerichtet war, so wissen wir heute, daß jede dieser Zellen einen Baustein in der Physiologie und Pathophysiologie der Nasenschleimhaut darstellt. Diese Bausteine kommunizieren untereinander entweder durch direkten Kontakt oder über kurze Distanzen durch Mediatoren und Zytokine. Die Zellen sind je nach Erkrankungszustand der Schleimhaut in ihrer Zusammensetzung, Funktion und Anzahl einem ständigen Wechsel unterworfen.

2.1 Makrophagen, Monozyten und dendritische Zellen

Makrophagen entwickeln sich aus Monozyten, die sich im Durchschnitt 3 Tage im peripheren Blut aufgehalten haben und in das Gewebe gewandert sind, um dort für Tage bis Monate ihre Funktionen zu erfüllen. Mit ihren annähernd 100 verschiedenen Zellprodukten und ihren speziellen Rezeptoren sind sie in der Lage, sowohl die Induktions- als auch die Effektorphase einer Immunantwort zu steuern [198, 347, 356]. Neben der Phagozytose haben die Makrophagen die wichtige Aufgabe, Antigen aufzunehmen, zu verarbeiten und mit Hilfe des Klasse II MHC-Rezeptors den T-Lymphozyten zu präsentieren. Gleichzeitig aktivieren diese antigenpräsentierenden Zellen (APC) die T- und B-Lymphozyten und haben daher eine Schlüsselfunktion bei der Generierung einer Immunantwort.

Makrophagen und Monozyten synthetisieren IL-1, TNF und IL-6 mit pleiotropen Aktivitäten. Neben der bereits genannten Aktivierung von T-Lymphozyten führen sie zur Generierung von Akutphaseproteinen in Hepatozyten und verursachen Fieber [44]. Sie aktivieren Endothelzellen zur Synthese von Chemokinen, wie z.B. IL-8, und induzieren gleichzeitig die Expression verschiedener Adhäsionsrezeptoren wie E-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1. Weiterhin produzieren sie GM-CSF [193] und IL-8 [463] sowie unterschiedliche Histamin-freisetzende (HRF) und inhibierende Faktoren (HRIF). Stoffwechselprodukte des Arachidonsäuremetabolismus werden von Makrophagen ebenso freigesetzt (LTB₄, PGD₂) wie PAF oder das Komplement-Bruchstück C 5 a. Mit diesen Zytokinen und Mediatoren

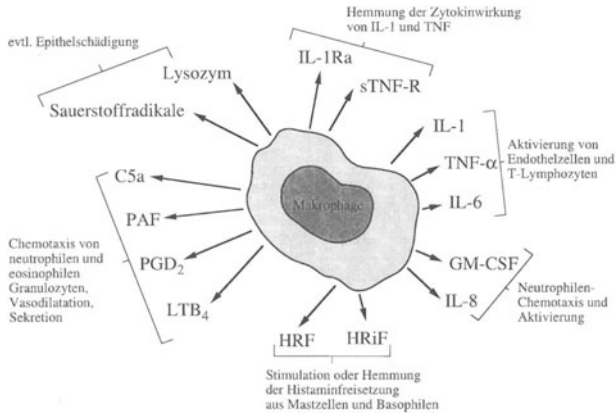


Abb. 6. Die Syntheseleistung des Makrophagen

ren verfügt der Makrophage über eine Palette von Proteinen, die ihn auf viele andere Zellpopulationen Einfluß nehmen lassen (Abb. 6). IL-8, LTB₄, PAF und C₅a wirken chemotaktisch auf neutrophile, LTB₄ und PAF auch auf eosinophile Granulozyten. Diese werden zudem durch GM-CSF und TNF aktiviert. Basophile und Mastzellen werden zur Histaminfreisetzung angeregt (HRF), T-Lymphozyten und Endothelzellen über proinflammatorische Zytokine aktiviert. Makrophagen sind neben den eosinophilen Granulozyten potentiell am Epithelschaden beteiligt, indem sie z.B. Sauerstoffmetabolite oder Enzyme wie Lysozym freisetzen. PAF aktiviert Blutplättchen und induziert möglicherweise die Freisetzung einer Reihe von Chemokinen (PF-4). Schließlich aktivieren Makrophagen Fibroblasten bzw. Myofibroblasten und regulieren damit die Deposition von Kollagen und Fibronectin unterhalb der Basalmembran, ein Befund, der vormals als Verdickung der Basalmembran fehlinterpretiert wurde. Dabei stoßen die Makrophagen die Entzündungskaskade durch die Aktivierung der genannten Zellen nur an; diese wiederum setzen ihrerseits Mediatoren und Zytokine frei, die in das Entzündungsgeschehen eingreifen. Besonders interessant ist das Wechselspiel zwischen Makrophagen und T-Lymphozyten, die nicht nur zur Antigenverarbeitung kooperieren müssen, sondern sich darüber hinaus auf vielen Wegen gegenseitig regulieren [228, 345]. So wird z.B. die Expression von Oberflächenrezeptoren wie HLA-DR und CD 23, dem niedrig-affinen IgE-Rezeptor Typ II, durch Zytokine aus T-Lymphozyten reguliert. IL-4, GM-CSF, IFN-γ und M-CSF führen zur vermehrten Expression des Fc_εRII [531], wie dies z.B. für Monozyten und Makrophagen von Asthmatikern bestätigt wurde [307]. Ebenso ist der Haupthistokompatibilitätskomplex auf Makrophagen vermehrt exprimiert.

Die Tatsache, daß nicht nur Mastzellen, sondern auch Makrophagen IgE-Rezeptoren tragen und damit IgE-Moleküle binden und auf Allergen mit der Freisetzung von Mediatoren und Zytokinen reagieren können [64], rückt diese Zellen in eine zentrale Rolle bei allergischen Erkrankungen [26, 379].

Neben den Monozyten und Makrophagen ist kürzlich eine weitere, verwandte Zellpopulation in der Nasenschleimhaut nachgewiesen worden, die wir von der Haut und aus den Keimzentren der Lymphfollikel kennen [148, 212]. Durch spezielle Techniken konnte ein Netzwerk von MHC-Klasse II-tragenden dendritischen Zellen im Atemwegsepithel gezeigt werden, dessen Funktion bislang noch nicht klar ist. Möglicherweise sind die dendritischen Zellen für die Antigenverarbeitung wichtiger als die auf der Schleimhautoberfläche befindlichen Makrophagen.

In neuerer Zeit wurden einige Mechanismen der Makrophageninhibition aufgeklärt, die für die Begrenzung einer Entzündungsreaktion wesentlich sein dürften. So sind z.B. die Zytokine IL-4, IL-10, IL-13 und TGF-β starke Hemmstoffe und inhibieren die Syntheseleistung des Makrophagen in unterschiedlichem Ausmaß [62, 114]. Vornehmlich die Synthese der proinflammatorischen Zytokine wird geblockt, daneben aber auch die Freisetzung von Chemokinen und Arachidonsäuremetaboliten. Gleichzeitig induzieren IL-4 und IL-13 die Freisetzung des IL-1-Rezeptorantagonisten, IL-10 zudem die Synthese der löslichen TNF-Rezeptoren IL-1RII und -RII aus Makrophagen [274]. Neben der Hemmung der Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wird durch die Antagonisten zusätzlich deren biologischen Wirkung blockiert, woraus eine starke Entzündungshemmung resultiert (Abb. 7). Der Makrophage stellt damit eine zentrale Schaltstelle für die Stärke einer Entzündungsreaktion dar.

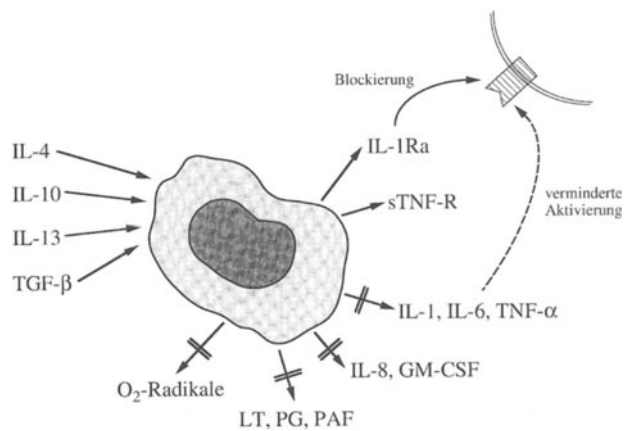


Abb. 7. Inhibition der Makrophagenaktivität durch entzündungshemmende Zytokine

2.2 T-Lymphozyten: T_{H1} - und T_{H2} -Subpopulationen

Die Notwendigkeit einer zellulären Kooperation zwischen antigen-präsentierenden Zellen (APC) und T-Lymphozyten für die Generierung einer humoralen Immunantwort ist seit langem bekannt. Die APC bietet das aufbereitete Antigenbruchstück mittels eines MHC-Proteins dem T-Lymphozyten an, der diesen Komplex über seine T-Zellrezeptoren abtastet und das Antigen als fremd erkennt. T-Lymphozyten, die das Klasse-II-MHC-Protein erkennen, sind normalerweise CD 4-positive Zellen, während solche mit Affinität zum Klasse-I-MHC-Protein CD 8-Oberflächenrezeptoren exprimieren. Die CD 4-Lymphozyten wurden als T-Helferzellen bezeichnet, während den CD 8-Zellen eine zytotoxische bzw. Suppressorfunktion zugeordnet wurde.

Im Jahr 1986 wurde von Mosmann et al. [327, 328] die bedeutende Entdeckung gemacht, daß sich zumindest die T-Helferzellen der Maus je nach dem Zytokinmuster, das sie synthetisieren, streng in 2 Populationen trennen lassen: T_{H1} - und T_{H2} -Lymphozyten. T_{H1} -Zellen synthetisieren die Leitzytokine IL-2 und IFN- γ , während T_{H2} -Zellen die Zytokine IL-4 und IL-5 produzieren; gemeinsam können beide Zellpopulationen IL-3 und GM-CSF freisetzen (Tabelle 1). Die T_{H1} -Zelle ist aufgrund ihres Zytokinmusters geeignet, immunologische Reaktionen vom Spättyp und die IgG-Synthese bei bakteriellen Infekten zu regulieren, während die T_{H2} -Zelle die IgE-Synthese bzw. die allergische Soforttypreaktion steuert [99].

Zunächst war es schwierig, diese strikte Trennung in T_{H1} - und T_{H2} -Zellen bei der Maus auch auf den Menschen zu übertragen, da humane T-Zellklone in vielen Untersuchungen Zytokine beider Muster freisetzen. Möglicherweise handelt es sich hierbei um sog. T_{H0} -Zellen, die sich in die eine oder andere Richtung entwickeln können. Diese Dichotomie gilt im übrigen nicht nur für die CD 4-, sondern auch für die CD 8-positiven Lymphozyten, wobei die Synthese des „ T_{H1} -Musters von Zytokinen“ überwiegt.

Inzwischen wurden aber Dermatophagoides pteronyssinus-spezifische T-Lymphozytenklone definiert, die, sofern sie vom Atopiker gewonnen wurden,

Tabelle 1. Liste der Zytokine von Maus-T-Zellen

T_{H1}		T_{H2}
IL-2		IL-4
IFN- γ		IL-5
	IL-3 GM-CSF	
▼ Reaktion vom Spättyp IgG-Synthese		▼ allergische (Typ I)- Reaktion

große Mengen an IL-4 und nur geringe Mengen an IFN- γ freisetzen, während die Klone von Nichtatopikern genau umgekehrt große Mengen an IFN- γ und nur geringe Mengen an IL-4 produzierten [530]. In weiteren eleganten Versuchen konnte mittels In-situ-Hybridisierung nachgewiesen werden, daß Atopiker nach einer Allergenstimulation der Haut einen Einstrom von IL-4- und IL-5-positiven T-Lymphozyten aufweisen, während die gleichen Personen als Reaktion auf eine Tuberkulinexposition T-Lymphozyten mit der mRNA für IL-2 und IFN in dem exponierten Hautareal akkumulieren [238]. Heute besteht kein ernsthafter Zweifel mehr daran, daß die Aufteilung der CD 4-positiven Lymphozyten in T_{H1} -, T_{H2} - (und T_{H0} -) Zellen auch beim Menschen gerechtfertigt ist [403].

Die Gene der von den T_{H2} -Lymphozyten synthetisierten Zytokine IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 und GM-CSF sind auf dem langen Arm des menschlichen Chromosoms 5 lokalisiert und werden wahrscheinlich gemeinsam reguliert. Die genannten Zytokine sind nicht nur für die IgE-Synthese entscheidend, sondern auch für die Differenzierung, Reifung, Aktivierung und Kumulierung von eosinophilen und basophilen Granulozyten. Für ein optimales B-Lymphozytenwachstum und die Immunglobulinsynthese ist neben IL-4 ein weiteres Signal notwendig, das über ein 39-kDA-Protein auf T-Helferzellen, den CD 40-Liganden, an das CD 40-Protein auf B-Lymphozyten übermittelt wird [349]. IL-5, IL-6 und TNF sind zusätzliche, die IgE-Synthese fördernde Faktoren, während IFN- γ , IFN- α und TGF- β die Synthese von IgE hemmen [187, 403].

Die Entwicklung einer T_{H0} -Zelle in die eine oder andere Richtung wird durch zwei Zytokine gesteuert: IL-4 und IL-12. IL-12 wird dabei von Makrophagen freigesetzt, die z.B. einem bakteriellen Stimulus ausgesetzt wurden [216, 292]. Die Zellquelle von IL-4 ist nicht geklärt; sowohl Mastzellen als auch basophile Granulozyten, evtl. auch T-Lymphozyten kommen als Kandidaten in Frage [354]. Auch nach diesem Differenzierungsschritt besteht eine andauernde Konkurrenzsituation zwischen den Populationen, die sich gegenseitig mittels ihrer Zellprodukte inhibieren. T_{H2} -Zellen setzen IL-4, IL-10 und IL-13 frei, die die IFN- γ -Synthese durch T_{H1} -Zellen und die IL-12-Synthese durch Makrophagen supprimieren. Umgekehrt ist IFN- γ von T_{H1} -Zellen in der Lage, die Zytokinsynthese von T_{H2} -Zellen zu vermindern. Die Suppression des „Gegenspielers“ ist Voraussetzung für die Steuerung einer Immunreaktion durch die jeweilige T-Helferzelle (Abb. 8).

2.3 Mastzellen und basophile Granulozyten

Die Entdeckung der Mastzellen und basophilen Granulozyten anhand ihres metachromatischen Färbeverhal-

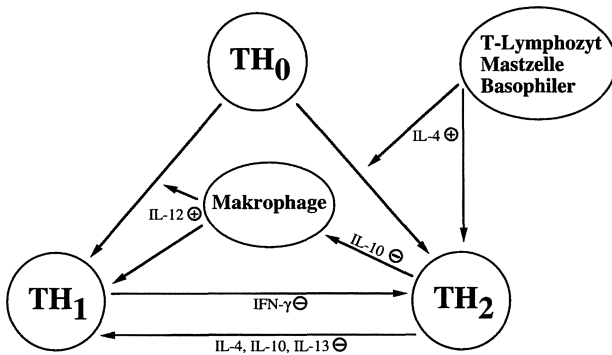


Abb. 8. Regulation von T_{H1} - vs. T_{H2} -Lymphozyten: Die Bedeutung des Makrophagen und der metachromatischen Zellen als Zytokinproduzenten

tens geht auf Paul Ehrlich zurück (1877), der bereits erkannte, daß Mastzellen aufgrund ihrer Morphologie von basophilen Granulozyten zu trennen sind. Lange Zeit wurde angenommen, daß beide Zellpopulationen eine gemeinsame Stammzelle im Knochenmark hätten. Heute wissen wir, daß dem nicht so ist [211]. Basophile Granulozyten werden als reife Zellen aus dem Knochenmark entlassen, während Vorläufermastzellen erst im peripheren Gewebe und in Abhängigkeit von diesem ausreifen [468]. Anhand der Mediatorsynthese und der Antwort auf verschiedene Stimuli sowie – mit gewissen Einschränkungen – der elektronenmikroskopischen Struktur der Granula lassen sich aber nicht nur die basophilen Granulozyten von den Mastzellen, sondern bei den Nagetieren wie auch bei den Menschen 2 Mastzelltypen voneinander differenzieren [48]. Während bei Maus und Ratte Schleimhaut- von Bindegewebsmastzellen aufgrund ihrer Morphologie zu unterscheiden sind, sind die korrespondierenden Mastzellpopulationen MC_T (Tryptase-positiv) und MC_{TC} (Tryptase- und Chymase-positiv) beim Menschen anhand ihres Gehaltes an neutralen Proteasen zu trennen [217, 428, 429]. Mastzellen sind überall dort in großer Zahl anzutreffen, wo die Körperoberfläche Kontakt mit der Umwelt hat, also z.B. in der Haut, im Atemwegsepithel oder der Darmschleimhaut. Der Anteil der verschiedenen Mastzellsubpopulationen differiert in den verschiedenen Organen; in der Nasenschleimhaut sind beide Mastzelltypen zahlreich vertreten.

Mastzellen wie basophile Granulozyten setzen eine Reihe von präformierten oder neu gebildeten Mediatoren frei, die als Mediatoren der IgE-vermittelten Sofortphase gut bekannt sind [493]. Allen voran ist das Histamin zu nennen, das zu Vasodilatation, Permeabilitätssteigerung der Gefäße, zur Sekretion und schließlich zum Niesreiz führt. Neben Tryptase und Chymase werden weitere neutrale Proteasen, die Carboxypeptidase und eine Cathepsin-G-ähnliche Protease, freigesetzt, die möglicherweise zum Abbau von während der

allergischen Reaktion freigesetzten Neuropeptiden und zur Stimulation von Fibroblasten beitragen. Der Nachweis der Tryptase hat sich gerade bei lokal begrenzten allergischen Reaktionen als wertvoller Marker der Mastzellaktivierung erwiesen. Während Mastzellen sowohl Lipoxygenase- als auch Cyclooxygenase-Produkte des Arachidonsäuremetabolismus freisetzen, synthetisieren Basophile zwar Leukotriene, nicht aber Prostaglandin D₂. Auch Proteoglykane wie Heparin und Chondroitin-Sulfat E (Mastzellen) und A (Basophile) wurden in den metachromatischen Zellen nachgewiesen; den Proteoglykanen kommt möglicherweise die Aufgabe zu, Histamin zu stabilisieren und Major Basic Protein (MBP), ein Stoffwechselprodukt der eosinophilen Granulozyten, zu neutralisieren. Auch anhand dieser Mediatoren sind die verschiedenen Subpopulationen metachromatischer Zellen zu unterscheiden.

Mastzellen und basophilen Granulozyten gemeinsam ist der hochaffine IgE-Rezeptor $Fc_\epsilon RI$, der aus einer α -, einer β - und 2 γ -Ketten zusammengesetzt ist [485]. 10^4 bis 10^6 dieser Rezeptoren sind auf einer einzigen Zelle zu finden. Bereits die Aggregation von einem Prozent der Rezeptoren durch allergene Proteine, die in Kontakt mit den metachromatischen Zellen kommen, reicht aus, um die Degranulation einzuleiten. Vom hochaffinen Rezeptor zu unterscheiden ist der niedrigaffine IgE-Rezeptor $Fc_\epsilon RII$, der auf B-Lymphozyten ($Fc_\epsilon RIIa$) sowie auf T-Lymphozyten, Eosinophilen, Blutplättchen und Makrophagen-Monozyten ($Fc_\epsilon RIIb$) in geringerer Zahl vorkommt.

Sowohl die MC_T -Mastzellen als auch die basophilen Granulozyten wachsen und differenzieren in Abhängigkeit von T-Lymphozyten bzw. ihren Zytokinen. Entsprechende Zelldefekte sind z.B. bei Patienten mit einer erworbenen (HIV-Infektion) oder angeborenen T-Lymphozytenfunktionsstörung festzustellen; die MC_{CT} -Mastzellen werden durch diesen T-Zelldefekt nicht beeinflusst. Anders als bei der Maus haben menschliche Mastzellen keine Rezeptoren für IL-3 und IL-4, während auf basophilen Granulozyten des Menschen IL-3-Rezeptoren nachgewiesen wurden und eine wesentliche Rolle bei der Heranreifung dieser Zellen spielen. Erst neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß der Rezeptor des Stammzellsfaktors SCF (c-kit, CD 117) auf menschlichen Mastzellen nachweisbar ist und offenbar ausschlaggebend für die Entwicklung beider Mastzellsubpopulationen beim Menschen ist ([491], vgl. Abschn. 3.1.20). Die vielerorts angegebenen Effekte von IL-3 und IL-4 auf Mastzellen sind zwar für die Nagetiere, nicht aber für den Menschen zutreffend. Hier hat die Entdeckung des SCF eine wesentliche Wissenslücke gefüllt. SCF ist inzwischen als das Zytokin erkannt, das für die Proliferation und Reifung, die Migration und die Lebensdauer, sogar für die Mediator-

freisetzung und die Regulation der Stoffwechsellage von humanen Mastzellen nach IgE-Stimulation entscheidend ist [159, 491].

Die auf dem Chromosom 5 lokalisierte Zytokinfamilie steuert nicht nur das Wachstum, sondern auch die IgE-unabhängige Freisetzung von Mediatoren aus Basophilen. Die IgE-unabhängige Degranulation metachromatischer Zellen spielt eine wesentliche Rolle in der allergischen Spätphasenreaktion, die nach vorausgegangenem Allergenkontakt ohne erneute Aktivierung der IgE-Rezeptoren abläuft. Es werden die Modulatoren von den inkompletten oder kompletten Agonisten unterschieden, wobei erst das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren die Freisetzung von Histamin und Arachidonsäuremetaboliten aus den Zellen ermöglicht. Die Zytokine IL-3, IL-5 und GM-CSF führen zu dem sog. „Primingeffekt“ und modulieren damit die Antwort des Basophilen auf einen zweiten Stimulus durch einen inkompletten Agonisten [58, 263]. Als Beispiel sei Interleukin-8 genannt: IL-8 selbst führt zu einer nur geringen Ausschüttung von Histamin aus basophilen Granulozyten. Die Vorinkubation, z.B. mit IL-3 über 10 min führt aber zu einer deutlich gesteigerten Histaminfreisetzung [203]. Das Chemokin MCP-1 ist ein potenter Histaminliberator; nach Vorinkubation mit IL-3 wird aber nicht nur Histamin, sondern auch Leukotrien C₄ freigesetzt. IL-3 selbst führt weder zur Histamin- noch zur LTC₄-Freisetzung. Weitere C-C-Chemokine wie RANTES, MIP-1a und CTAP III haben ebenfalls HRF-Aktivität [186].

Eine wesentliche neue Erkenntnis besteht darin, daß Basophile und Mastzellen nicht nur auf die Zytokine, z.B. der T-Lymphozyten reagieren, sondern selbst zur Zytokinsynthese befähigt sind. Bei der Maus wurde sowohl die mRNA als auch das Produkt von IL-1, TNF- α , IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, CSF, SCF, TGF- β , IFN und MIP-1a nachgewiesen [178]. Für den Menschen gilt dies nicht für all die genannten Zytokine. Nach heutigem Kenntnisstand sind sowohl menschliche basophile Granulozyten als auch Mastzellen in der Lage, TNF- α und IL-4 zu synthetisieren und freizusetzen. Eine immunhistochemische Studie an menschlicher Nasenschleimhaut deutet daraufhin, daß möglicherweise auch IL-5 und IL-6 in Mastzellen gespeichert werden [68]; die mRNA für diese Zytokine ist bislang nicht nachgewiesen worden.

Die Tatsache, daß menschliche basophile und Mastzellen zumindest IL-4 und TNF- α synthetisieren, gibt zu einer neuen Einschätzung dieser metachromatischen Zellen Anlaß. Sie sind nicht nur Effektorzellen, die am Ende einer immunologischen Reaktionskette, passiv mit IgE beladen, degranulieren und ihre Sekretionsprodukte freisetzen, sondern vielmehr auf lokaler und systemischer Ebene an der Immunregulation der allergischen Entzündung beteiligt. Über die Freiset-

zung von TNF- α können beispielsweise T-Lymphozyten aktiviert und Endothelzellen zur Expression von Adhäsionsrezeptoren stimuliert werden. Damit können Mastzellen eine wesentliche Rolle bei der Ingangsetzung der zellulären allergischen Entzündungsreaktion spielen. Über die Freisetzung von IL-4 können Mastzellen weiterhin die selektive Migration von eosinophilen Granulozyten durch die Expression von VCAM-1 auf Endothelzellen steuern. Weitere lokale Aktivitäten von IL-4 sind in Abschn. 3.1.4 erläutert.

Auch auf übergeordneter immunregulatorischer Ebene käme der IL-4-Synthese durch metachromatische Zellen eine besondere Bedeutung zu. IL-4 führt zur Entwicklung von T_{H2}-Zellen aus T_{H0}-Lymphozyten; damit könnten die Mastzellen ausschlaggebend für die Generierung einer atopischen Immunantwort sein. IL-4 initiiert und fördert die IgE-Synthese, die möglicherweise nicht nur von T-Lymphozyten, sondern auch von Mastzellen reguliert wird. Diese Möglichkeit wird durch neuere Untersuchungen bestätigt: Mastzellen und basophile Granulozyten tragen auf ihrer Oberfläche den Liganden CD 40-L, der auch auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert wird, und der über die Bindung an CD 40 auf B-Lymphozyten die IgE-Synthese induziert [163]. Die Funktion der T_{H2}-Zelle wird hier durch die Mastzelle ersetzt. Mastzellen sind damit unter die immunregulatorischen Zellen zu rechnen [157, 158].

2.4 Neutrophile Granulozyten

Lange Zeit wurde in den neutrophilen Granulozyten (*polymorph nukleärer Leukozyt*, PMN) lediglich eine terminal differenzierte, zur Proteinsynthese unfähige Zelle gesehen, die am Ort einer Entzündung aus dem Blutgefäß in das Gewebe übertritt, um Bakterien zu phagozytieren und vorgeformte zytotoxische Proteine und Enzyme freizusetzen. Aus dieser Einschätzung leitet sich auch ihre Bezeichnung als „Mikrophagen“ ab. Neutrophile Granulozyten besitzen die Fähigkeit, weit über 20 verschiedene proteolytische Enzyme, Sauerstoffradikale und Lipidmediatoren zu bilden und zu speichern [65]. Unter den Enzymen sind die Proteinase, z.B. die Elastase, die Kollagenase und die Gelatinase zu nennen, die dann zu Gewebedestruktionen führen, wenn dem nicht Anti-Proteinase, wie α_1 -Antiproteinase oder α_2 -Makroglobulin entgegenwirken. Weitere Enzyme wie die Lysozyme, Cathepsin G und Defensine haben antibakterielle Wirkung. Innerhalb von Sekunden nach Stimulierung der Neutrophilen kommt es zur Freisetzung von zytotoxischen Sauerstoffradikalen, die den typischen „respiratory burst“ verursachen [476]. Neutrophile Granulozyten synthetisieren auch Lipidmediatoren, z.B. Leukotrien B₄, den

Plättchen-aktivierenden Faktor PAF und Thromboxan A₂ (TxA₂). Einen weiteren chemotaktischen Stimulus stellt das Komplement-Fragment C₅a dar. Ein adäquater Reiz für die Freisetzung der O₂-Metabolite und Lipidmediatoren ist z.B. die Phagozytose. Auf diese Weise locken phagozytierende Zellen weitere neutrophile Granulozyten an den Ort der Entzündung.

Nachdem Neutrophile zu einer Synthese von sehr potenten Proteinen in der Lage sind, muß die Einschätzung dieser Zelle revidiert werden. Zu den Produkten der PMN gehören IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF, G-CSF und M-CSF sowie IL-1 Ra [37, 260]. IL-1 ebnet durch eine Aktivierung der Endothelzellen und die Induktion von Adhäsionsrezeptoren der weiteren Gewebeeinfiltration den Weg, aktiviert T- und B-Lymphozyten und fördert zusammen mit GM-CSF Wachstum und Differenzierung der PMN. Die koloniestimulierenden Faktoren erhöhen wiederum das zytotoxische Potential von Makrophagen und stimulieren deren Zytokinsynthese, die ihrerseits – z.B. im Falle von IL-1 oder TNF- α – wiederum neutrophile Granulozyten stimulieren. TNF- α induziert ebenso wie IL-1 die Expression von Adhäsionsrezeptoren auf Endothelzellen und stimuliert diese darüberhinaus, IL-8 freizusetzen [45]. Dieses Chemokin ist neben anderen Proteinen der C-X-C-Familie ein starker neutrophilen-chemotaktischer Faktor und lockt auch Monozyten und T-Lymphozyten in das entzündete Gewebe [447]. Neutrophile Granulozyten können möglicherweise durch die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen einen lokalen Entzündungsvorgang unterhalten [524].

Auf den gleichen Stimulus hin synthetisieren Neutrophile aber auch den Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1 Ra), dessen Synthese allerdings etwa drei Stunden nach der IL-1 β -Freisetzung folgt. Die gerade angestoßene Entzündungsreaktion wird durch dieses Protein möglicherweise wiederum begrenzt.

Zur Chemotaxis und transendothelialen Migration bedienen sich die Neutrophilen vornehmlich der Selektine und der β_2 -Integrine [23, 138, 507]. Die E- und L-Selektine vermitteln das Rollen der Zelle auf der Gefäßwand, während die Bindung der Integrine auf der Zelloberfläche an die Liganden in der Gefäßwand zu einem festen Anhaften und schließlich zur Diapedese der Zelle führen. Die Zellwanderung setzt ein geordnetes Zusammenspiel von Auf- und Abregulation der verschiedenen Rezeptortypen voraus [281].

2.5 Eosinophile Granulozyten

Zahlreiche Untersuchungen haben in den letzten Jahren gezeigt, daß eosinophile Granulozyten potente zytotoxische Effektorzellen darstellen [38, 76, 81, 227], die eine zentrale Rolle bei der Infektion durch Parasiten,

beim Asthma bronchiale, aber auch bei der allergischen Rhinitis und der Polyposis nasi spielen [248]. Die Halbwertszeit dieser Zellen im Blut wird mit 8 bis 18 Stunden angegeben, während Eosinophile im Gewebe unter adäquaten Bedingungen Tage bis Wochen überleben können. Die Migration der eosinophilen Granulozyten, ihre Aktivierung und ihre Kumulierung im Gewebe stehen im Mittelpunkt der Forschungsbemühungen der letzten Zeit [77, 257, 259, 397].

Im Zytoplasma der humanen eosinophilen Granulozyten finden sich spezifische Granula, deren Inhalt aus basischen zytotoxischen Proteinen besteht und mit dem Aktivierungsgrad der Zelle korreliert [174, 502]. Wir unterscheiden normodense von aktivierten, hypodensen Eosinophilen mit gesteigerter Stoffwechsellistung und Zytotoxizität. Die spezifischen Granula besitzen einen kristalloiden Kern, welcher von einer weniger dichten Matrix umgeben ist. Im Kern ist MBP („major basic protein“) gespeichert, während die Matrix der Granula ECP (eosinophil-kationisches Protein), die Eosinophilenperoxydase (EPO) und EDN bzw. EPX (eosinophiles Neurotoxin) speichert. MBP ist sowohl von der in der Zelle gespeicherten Menge her als auch von seiner Wirkung das potenteste Zytotoxin mit helminthotoxischer und bakterizider Wirkung [173, 258]. MBP setzt Histamin aus basophilen Granulozyten frei und aktiviert Neutrophile. ECP und EDN wirken vornehmlich neurotoxisch, während EPO das Atemwegsepithel schädigen kann. Unter den genannten basischen Proteinen hat sich vor allem ECP als geeigneter Marker der Eosinophilenaktivierung erwiesen.

Weitere Stoffwechselprodukte sind LTC₄ und LTD₄, die in der Nase vornehmlich an der Änderung der Gefäßpermeabilität teilhaben dürften; Prostaglandin E₂ und PAF werden ebenfalls von dieser Zelle synthetisiert. Neben den Lipidmediatoren bilden Eosinophile eine Reihe von Enzymen, die teilweise Mediatoren der allergischen Entzündung abbauen, so z.B. die Arylsulphatase, die Histaminase, daneben Phospholipase, Katalase und Esterasen. Toxisch für Mikroorganismen und Parasiten, aber auch Tumorzellen, sind die reaktiven Sauerstoffspezies, die besonders im Zusammenspiel mit EPO in ihrer Wirkung verstärkt werden. Schließlich synthetisiert der eosinophile Granulozyt auch eine Reihe von Zytokinen.

Für den Menschen sind bislang sowohl die mRNA als auch das Protein für GM-CSF, IL-3 und IL-5 als Zellprodukte gesichert worden [119, 194, 421]. Möglicherweise wird aber auch TNF, IL-6 und IL-8 sowie TGF- β in diesen Zellen gebildet und freigesetzt. Insbesondere dem IL-5 kommt dabei die Rolle eines autokrinen Wachstumsfaktors zu, der aber auch eine Reihe von weiteren wichtigen biologischen Wirkungen auf Eosinophile hat. IL-5 ist unter den genannten Zytokinen

das wichtigste für die Differenzierung, das Wachstum, das Überleben und die Aktivierung dieser Zellen im Gewebe [119, 529]. IL-5 induziert die Expression von Integrinen (CD 11/CD 18) [134, 352, 517] und moduliert die Reaktionsfähigkeit der Zelle auf Chemokine wie z.B. IL-8 [518]. IL-3, IL-5 und GM-CSF haben selbst nur eine geringe chemotaktische Aktivität, während RANTES, ein weitgehend für eosinophile Granulozyten selektives Chemokin, bedeutend potenter ist. Neuere Befunde weisen LCF, den Lymphozyten-chemotaktischen Faktor, als den potentesten Migrationsfaktor aus [390, 525, 526]. LCF wird von CD 8-positiven T-Lymphozyten, z.B. nach deren Stimulation durch Histamin freigesetzt und stimuliert hypodense Eosinophile durch Bindung an das p 55-Protein (α -Kette) des IL-2 R. LCF ist etwa 100fach stärker in seiner chemotaktischen Wirkung als PAF, das wiederum um ein vielfaches potenter als LTB₄ oder C 5 a ist; die letztgenannten sind zudem nicht für eosinophile Granulozyten spezifisch, sondern locken auch Neutrophile an [237]. Neben der p 55-Kette des IL-2 R, die bislang nur auf der Oberfläche von hypodensen Eosinophilen nachgewiesen wurde, trägt diese Zelle eine große Anzahl weiterer Rezeptoren für Zytokine: IL-3 R, IL-5 R und der GM-CSF-R sind nachgewiesen worden, allerdings können noch weitere Zytokine wie TNF- α , IFN- γ , IL-1, MIP-1 und RANTES biologische Effekte auf Eosinophile entfalten. Auch Rezeptoren für verschiedene Komplement-Bruchstücke, wie z.B. C 5 a und für PAF wurden gefunden.

Im Gegensatz zu den Mastzellen und basophilen Granulozyten trägt der Eosinophile einen niedrigaffinen IgE-Rezeptor (Fc ϵ R II) auf seiner Oberfläche, der spezifisches IgE binden kann. Allerdings ist wenig darüber bekannt, welche biologischen Effekte aus einer Stimulierung des zellgebundenen IgE durch Allergen resultieren. Einen Überblick über die Oberflächenrezeptoren und die Zytokinsynthese eosinophiler Granulozyten gibt Abb. 9.

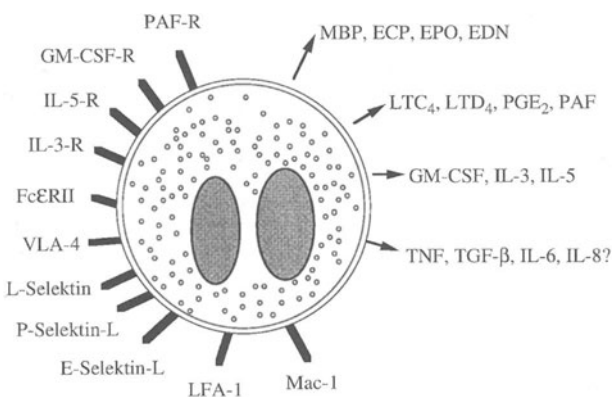


Abb. 9. Oberflächenrezeptoren und Stoffwechselprodukte von eosinophilen Granulozyten

Von besonderem Interesse für das Verständnis der bekanntermaßen raschen transendothelialen Migration eosinophiler Granulozyten sind die Interaktionen dieser Zellen mit dem Gefäßendothel. Stimulierte Endothelzellen können u.a. GM-CSF freisetzen, das den entsprechenden Rezeptor auf der eosinophilen Zelle anspricht und aktiviert [397]. Ebenso kann IL-8 freigesetzt werden, das chemotaktische Wirkung auf Eosinophile entfaltet, sofern diese zuvor durch IL-5 moduliert wurden [518]. Endothelzellen exprimieren eine Reihe von Adhäsionsmolekülen, die Liganden auf Eosinophilen finden. Diese Interaktionen involvieren sowohl Selektine als auch Integrine und Immunglobulinsupergene [517]. Eosinophile exprimieren Liganden für E-Selektin und P-Selektin und tragen selbst L-Selektin. LFA-1 (CD 11 a/CD 18) wird konstitutiv exprimiert, die Expression von Mac-1 (CD 11 b/CD 18) dagegen durch adäquate Stimuli induziert. Diese Integrine binden an ICAM-1 (CD 54) auf Endothelzellen. Ein weiteres Immunglobulinsupergen, VCAM-1, wird im Gegensatz zu ICAM-1 durch IL-4 vermehrt exprimiert. Dies ist insofern von großer Bedeutung, als VCAM-1 an das β -1-Integrin VLA-4 bindet, das nur auf eosinophilen Granulozyten, nicht aber auf Neutrophilen exprimiert wird. Diese unterschiedliche Expression von Adhäsionsmolekülen vermag ansatzweise zu klären, wie eine präferenzielle Migration eosinophiler Granulozyten in das z.B. allergisch entzündete Gewebe reguliert sein könnte. IL-4 wird möglicherweise von Mastzellen und basophilen Granulozyten während einer allergischen Reaktion verstärkt freigesetzt und induziert VCAM-1. Auch die Expression von Zytokinrezeptoren zeigt Unterschiede zwischen den beiden Granulozytenpopulationen: Während Neutrophile nur den Rezeptor für GM-CSF exprimieren, verfügen sie nicht – wie Eosinophile – über IL-3- und IL-5-Rezeptoren [227]. Dies erklärt, warum in einem bestimmten Gewebsumfeld, das wesentlich von einem speziellen Zytokinmuster geprägt wird („IL-4-Zytokinfamilie“), die Population der eosinophilen Granulozyten selektiv aktiviert und zur Migration angeregt wird.

2.6 Endothelzellen

Das vaskuläre Endothel wurde lange als nichtreaktive Grenzschicht zwischen Blut und Gewebe aufgefaßt [294]. Heute wissen wir, daß die Funktionen der Endothelzellen sehr vielfältig sind und daß sie zur Erfüllung ihrer Aufgaben je nach Gefäßtyp und Organ verschiedene strukturelle Merkmale aufweisen [376]. Endothelzellen spielen eine wesentliche Rolle bei der Erhaltung der Immunität, z.B. durch die Expression von Homingrezeptoren in Lymphknoten [505], in der Entzündungsreaktion [532] und bei der Hämostase [294].

Nach Stimulation mit Leukotrien C 4, Histamin, Thrombin und anderen proinflammatorischen Proteinen produzieren Endothelzellen den plättchenaktivierenden Faktor (PAF), der auf der Zelloberfläche exprimiert wird und u.a. die Expression von β_2 -Integrinen (CD 11 a-CD 11 b/CD 18) auf Granulozyten induziert [260]. Histamin erhöht gleichzeitig die vaskuläre Permeabilität und fördert die Migration von Neutrophilen, wobei dieser Effekt wahrscheinlich auf der Induktion von P-Selektin [445] beruht. Endothelzellen können mittels ihrer Stoffwechselprodukte die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten aber auch inhibieren; Kandidaten für diese Hemmung sind Prostazyklin, Adenosin und Stickstoffoxyd (NO, [260]).

Endothelzellen vermögen eine Reihe von potenten Zytokinen und Chemokinen zu synthetisieren, die wiederum selbst auf Endothelzellen rückwirken (Abb. 10). Zu den Produkten dieser Zellpopulation gehören IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 und die Kolonie-stimulierenden Faktoren (CSF, [82, 467, 481]). Auch Chemokine der C-X-C-Familie (IL-8, gro- α) und der C-C-Familie (MCP) werden von Endothelzellen gebildet [544]. Damit wird klar, daß Endothelzellen nicht nur eine Barriere- und Transportfunktion haben, sondern auch zur Aktivierung von inflammatorischen Zellen befähigt sind und wahrscheinlich aktiv am Entzündungsgeschehen teilhaben [507]. IL-1 und TNF- α haben 2 wesentliche Wirkungen auf Endothelzellen: Zum einen führen sie zu einer Synthese der Chemokine IL-8, gro- α und PAF; zum anderen induzieren oder verstärken sie die Expression von E-Selektin und ICAM-1 sowie VCAM-1 [408, 438]. Die Synthese der Selektine erreicht bereits nach vier Stunden ihr Maximum, während die Expression der Immunglobulin-Supergene deutlich langsamer in einem zweiten Schritt abläuft. Die zunächst lockere Bindung der Leukozyten an die Endothelzellen wird dadurch gefestigt [166]. Diese Adhäsionsmoleküle werden allerdings nicht nur von den Leukozyten, sondern auch von verschiedenen Erregern und Tumorzellen genutzt. Rhinoviren binden an ICAM-1 ebenso wie *Candida albicans*, Melanomzellen an VCAM-1 und Zellen des Kolonkarzinoms an E-Selektin.

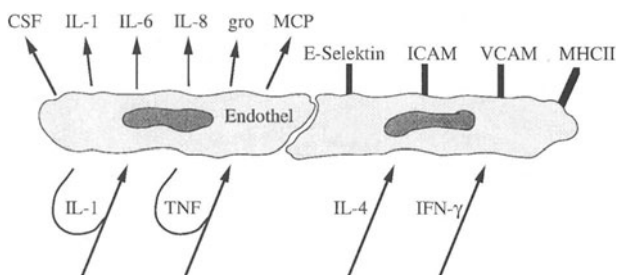


Abb. 10. Die Einwirkung verschiedener Zytokine auf Endothelzellen führt zur Generierung von weiteren Zytokinen und Adhäsionsrezeptoren

Endothelzellen können nach Stimulation durch IFN- γ , das zur Expression der MHC-Antigene Klasse II sowie der variablen Kette führt, auch als antigenpräsentierende Zellen fungieren [294]. IFN- γ verstärkt dabei auch die Expression von ICAM-1 und vermittelt die Bindung von Lymphozyten an Endothelzellen, um deren Kommunikation zu ermöglichen [438]. IL-4 führt zur Expression von VCAM-1 und damit zu einer selektiven Adhäsion von Zellpopulationen und stellt gleichzeitig einen Wachstumsfaktor für Endothelzellen kleinerer Gefäße dar.

2.7 Epithelzellen

Das Atemwegsepithel ist die erste Verteidigungslinie gegen Schwebstoffe, Gase und verschiedene Erreger [109]. Traditionell wird das Atemwegsepithel als eine physikalische Barriere betrachtet, die insbesondere durch die Schleimproduktion und den Zilienschlag für den Abtransport von Noxen sorgt. Schon lange ist bekannt, daß das respiratorische Epithel auch neutrophile Granulozyten, Makrophagen, manchmal eosinophile Granulozyten und Mastzellen beherbergt. Anders als im unteren Respirationstrakt stellen Makrophagen nur eine kleine Zellpopulation auf der Schleimhautoberfläche, während die neutrophilen Granulozyten das zytologische Bild beherrschen [230]. Unklar war bislang, wie diese verschiedenen Zellpopulationen sich vor Ort halten können, um dort ihren immunologischen Aufgaben gerecht zu werden.

Epithelzellen synthetisieren eine Reihe von katabolischen Enzymen, wie z.B. die neutrale Endopeptidase, die inflammatorische Mediatoren – darunter die Kinine, der plättchenaktivierende Faktor PAF und die Neuropeptide – abbauen. Diese Zellen sind darüberhinaus in der Lage, einzelne Arachidonsäuremetabolite, wie z.B. die Prostaglandine E₂ und F_{2 α} sowie Stoffwechselprodukte der 15-Lipoxygenase zu synthetisieren. Die Synthese von PAF ist dagegen sehr gering. Auch die Produktion von vasoaktiven Peptiden, Endothelin 1 und 3, wurde nachgewiesen [109].

In den Mittelpunkt des Interesses sind neuerdings Befunde gerückt, wonach Epithelzellen auch Zytokine synthetisieren und freisetzen können. Hierzu gehören GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8 und SCF [103, 295, 302, 399]. Der Nachweis der mRNA dieser Zytokine gelang teilweise in bronchialen, neuerdings aber auch in nasalen Epithelzellen oder dem Epithel von Nasenpolypen [242]. Die koloniestimulierenden Faktoren dienen den Granulozyten als Wachstums- und Differenzierungsfaktor, aktivieren die Stoffwechsellistung der Zellen und verlängern deren Überlebenszeit [116]. Auch IL-1 und SCF reihen sich hier ein, während IL-8

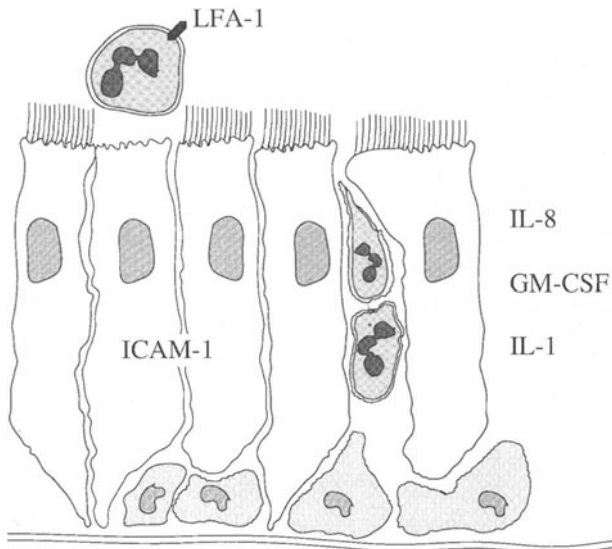


Abb. 11. Epithelzellen beherbergen Neutrophile durch die Synthese spezieller Zytokine und die Expression von Adhäsionsrezeptoren

ein starkes neutrophilen-chemotaktisches Protein darstellt. Die Synthese der genannten Zytokine durch Epithelzellen wird durch Interleukin-1 β und TNF- α angeregt und verstärkt; da IL-1 von den Epithelzellen selbst freigesetzt wird, dient es offenbar der autokrinen Regulation. Mit dieser Palette an Zytokinprodukten wird verständlich, wie die für die Immunabwehr notwendigen Zellpopulationen, insbesondere die neutrophilen Granulozyten, im Epithel lokalisiert werden (Abb. 11, [102]).

Interessanterweise können auch einzelne Keime, so z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, die Epithelzellen direkt zur Freisetzung von IL-8 stimulieren [300]. Der Stimulus kann auch im Überstand der *Pseudomonas aeruginosa*-Kultur gefunden werden. Die IL-8-Synthese hat die Migration von neutrophilen Granulozyten in das entzündete Epithel zur Folge.

Nach Stimulation durch γ -Interferon ist das Epithel auch in der Lage, Haupthistokompatibilitätskomplexe der Klasse II zu exprimieren und sich damit offenbar an der Antigenpräsentation zu beteiligen.

Während in der suprabasalen Schicht Desmosomen und „tight junctions“ die Integrität des Zellverbandes sichern, sind es im basalen Bereich Hemidesmosome, Laminin- und Fibronectinrezeptoren sowie Adhäsionsmoleküle, die insbesondere die Anheftung an die Basalmembran garantieren. $\alpha_6\beta_4$ -Integrine, Cadherine, der Adhäsionsrezeptor CD 44 und ICAM-1 vermitteln nicht nur die Bindung von Epithelzellen und zuvor durch IL-8 und GM-CSF aktivierten Granulozyten, sondern auch für Rhinoviren und Bakterien [378, 465]. Die Expression von ICAM-1 wird durch IL-1, IFN- γ und TNF stimuliert.

Vornehmlich beim Asthma, weniger bei der allergischen Rhinitis, wurde ein erheblicher Epithelschaden beschrieben, der mit der Hyperreagibilität des Organs verknüpft wurde. Es ist allerdings nicht klar, ob nicht eher die Entzündung und die gesteigerte Reagibilität der Schleimhaut den Epithelschaden verursacht, als daß tatsächlich der Epithelschaden zur Freilegung von sensorischen Nervenenden und damit sekundär zur Hyperreagibilität führt. Epithelschaden und Hyperreagibilität wurden z.B. auch nach einer viralen Rhinitis beschrieben (s. dort). Beim Asthma konnten Epithelschäden mit der Eosinophilie bzw. mit der Freisetzung ihrer basischen Proteine in Zusammenhang gebracht werden [175].

3 Zytokine und ihre Rezeptoren

Zur Steuerung von immunologischen Vorgängen, die mehr als eine Zelle beteiligen, bedarf es spezieller Zellbotenstoffe – sog. Zytokine –, die von den jeweils regulierenden Zellen freigesetzt werden und über geeignete Rezeptoren der jeweiligen Zielzellen „Anweisungen“ weitergeben. Die *Zellbotenstoffe* sind in der Lage, in den Stoffwechsel einer Zielzelle einzugreifen und diese zu aktivieren oder – bis zum Zelltod – zu inhibieren. Dabei können regulierende Zelle und Zielzelle identisch sein.

3.1 Interleukine, Chemokine, Wachstumsfaktoren

Zytokine sind natürliche Produkte von Zellen des Immunsystems, die eine für die Immunabwehr, die Hämatopoese und die Wundheilung wesentliche interzelluläre Kommunikation ermöglichen und damit eine wesentliche Funktion im Immunsystem erfüllen. Zytokine sind in der Regel Peptide mit Molekulargewichten von weniger als 30 kDa, die über kurze Distanzen autokrine und parakrine Regulationsmechanismen entfalten. Fast jede Zelle des menschlichen Körpers kann ein für sie spezielles Muster an Zytokinen als Antwort auf einen Stimulus synthetisieren und freisetzen; eine konstitutive Synthese ist die Ausnahme. Die biologische Wirkung der Zytokine ist *redundant* – mehrere Zytokine haben ähnliche oder gleiche Effekte an einer Zielzelle – und *pleiotrop* – ein Zytokin entfaltet mehrere biologische Effekte an verschiedenen Zielzellen. Zytokine wirken *synergistisch*: das gleichzeitige oder sequenzielle Einwirken mehrerer Zytokine auf eine Zielzelle unterscheidet sich im Ergebnis von der Summe der Einzeleffekte. Zytokine sind in der Lage, ihre eigene Synthese sowie die anderer Zytokine zu verstärken oder zu hemmen, Effekte anderer Zytokine zu antago-

nisieren und die Expression von Rezeptoren auf der Zelloberfläche für das gleiche oder andere Zytokine zu stimulieren oder inhibieren.

Die wesentlichen biologischen Funktionen der Zytokine bestehen in der Regulation des Wachstums und der Differenzierung von T-Lymphozyten und der Prägung dieser Zellen in verschiedene Subpopulationen, z.B. CD 4-/CD 8-Lymphozyten oder T_{H1} -/ T_{H2} -Subpopulationen. Sie regulieren genauso das Wachstum und die Differenzierung von B-Lymphozyten und steuern deren Immunglobulinsynthese hinsichtlich der Menge und der Klasse (Isotyp) der Immunglobuline („isotype switch“). Zytokine steuern die Ausreifung von Immunzellen, allen Granulozyten und den Blutplättchen im Knochenmark und sind wesentlich an der Erkennung von „Selbst-“ und „Nicht-selbst-Antigenen“ beteiligt. Diese regulatorischen Peptide vermitteln die Chemotaxis und transendotheliale Migration durch Steuerung der Adhäsionsrezeptoren und aktivieren die einwandernden Lymphozyten, Makrophagen und Granulozyten und modulieren schließlich deren Aktion. Aus dieser stark zusammengefaßten Aufzählung ihrer biologischen Effekte wird die Rolle der Zytokine zur Aufrechterhaltung der Gesundheit des Körpers, aber auch bei Erkrankungen wie Infektionen, Autoimmunerkrankungen, Immundefekten und Neoplasien unmißverständlich klar.

Da Zytokine bereits im Picogramm- und Nanogrammbereich wirken und sie nur örtlich im Gewebe, nicht aber systemisch (bis auf wenige Ausnahmen) im Serum nachweisbar sind, war ihre Identifikation schwierig. Im Jahr 1932 haben Rich u. Lewis [398] die Hemmung der Migration von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen in Zellkulturen beobachtet und für diese Effekte Faktoren postuliert. In der Annahme, daß solche Faktoren ausschließlich von Lymphozyten gebildet würden, schlug Dumonde [131] 1969 den Begriff „Lymphokine“ vor. Zwei Jahre später entdeckten Gery et al. [170], daß auch Monozyten zur Synthese solcher Faktoren in der Lage waren und prägten den Begriff „Monokine“. Im Jahr 1974 wurden dann Einzelbegriffe wie Lymphokine, Monokine und Wachstumsfaktoren unter dem Dachbegriff „Zytokine“ zusammengefaßt [93] und schließlich seit 1978 auf internationalen Workshops den verschiedenen Interleukinen zugeordnet [317]. Derzeit sind 13 Interleukine definiert, zwei weitere sind bereits vorgeschlagen. Voraussetzungen für die Nominierung eines neuen Zytokins sind dessen molekulare Klonierung und Expression, eine einmalige Nukleotid- und Aminosäuresequenz sowie die Generierung von neutralisierenden Antikörpern, die eine eindeutige Zuordnung der biologischen Effekte dieses Kandidaten ermöglichen. Darüber hinaus muß ein Zytokin ein natürliches Produkt von Immunzellen darstellen und mehr als eine mögli-

cherweise wichtige immunologische Funktion haben. Es ist zu erwarten, daß die Zahl der Zytokine in den nächsten Jahren weiterhin wächst und Proteine, die heute mit einer Funktionsbezeichnung (z.B. TGF- β – „transforming growth factor- β “) belegt sind, in „Interleukin-XX“ umbenannt werden. Die Zytokinomenklatur dient dabei der Vereinfachung, setzt aber die Aufgabe von eingebürgerten Bezeichnungen voraus.

Häufig wird die Frage gestellt, wodurch sich Zytokine von den Hormonen unterscheiden. Hier sind im wesentlichen folgende Unterschiede anzuführen: Hormone werden von spezialisierten Zellen synthetisiert, während Zytokine von fast jeder Zelle des menschlichen Körpers potentiell produziert werden können. Hormone haben einen einmaligen und zugleich limitierten biologischen Effekt, während Zytokine redundant und pleiotrop sind. Hormone wirken über weite Distanzen systemisch auf eine beschränkte Zahl von Zielzellen, während Zytokine lokalisiert eine Vielzahl von Zielzellen ansprechen. Weitere Unterschiede lassen sich auf molekularbiologischer und proteinchemischer Ebene anführen.

Das Netzwerk der Zytokine wird nicht nur durch ihre Vielzahl, ihre Redundanz und Pleiotropie sehr komplex, sondern auch durch den Aufbau ihrer Rezeptoren sowie die Existenz von Antagonisten. In einigen Fällen genügt eine einzige Membrankomponente, um das Zytokin zu binden und die Signaltransduktion zu vermitteln. Diese setzt eine Kaskade von intrazellulären Signalen und Effekten in Gang. Andere Rezeptoren bestehen aus verschiedenen Proteinanteilen, die in einer bestimmten Art und Weise konfiguriert sein müssen, um z.B. einen hochaffinen signalübertragenen Rezeptorkomplex zu bilden. Fragmente dieser Rezeptoren werden entweder durch eine eigene DNA kodiert oder durch Proteolyse von der Zelloberfläche abgeschwemmt; die Bedeutung dieser löslichen Interleukinrezeptoren kann einerseits in der Protektion des Zytokins selbst, andererseits aber auch in dessen Antagonismus liegen. Für IL-1 ist zudem ein Rezeptorantagonist entdeckt worden, der wie das Zytokin an den Rezeptor bindet, dort aber keine biologische Wirkung entfaltet. Der Rezeptorantagonist ist, verglichen mit dem Zytokin, in großem Überschuß vorhanden und trägt offenbar zur Begrenzung des Zytokineffektes wesentlich bei. Gleichzeitig ergeben sich aus der Existenz solcher natürlicher Antagonisten große therapeutische Möglichkeiten, z.B. bei systemischen lebensgefährlichen Zytokinwirkungen wie dem septischen Schock, aber auch bei lokalisierten Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis. Es ist zu hoffen, daß sich auch für die Erkrankungen des oberen Respirationstrakts, wie z.B. dem chronischen Infekt, der allergischen Rhinitis oder der Polyposis nasi therapeutische Konsequenzen in naher Zukunft ergeben.

3.1.1 Interleukin-1

Die Familie der Interleukin-1-Proteine und ihrer Rezeptoren ist die nach heutigem Kenntnisstand größte unter den Zytokinen [122] und umfaßt IL-1 α , IL-1 β , IL-1 Ra (Rezeptorantagonist), die zellgebundenen Rezeptoren Typ I (IL-1 R α) und Typ II (IL-1 R α II) sowie die löslichen Fragmente der beiden Rezeptoren (Abb. 12). IL-1 gehört neben TNF- α und IL-6 zu den proinflammatorischen Zytokinen und löst wie diese die Synthese von Akutphaseproteinen aus. Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Immunabwehr des Körpers und stimuliert die Aktivität von T- und B-Lymphozyten [121]. IL-1 α und IL-1 β werden aus Vorläufer-Molekülen gebildet und sind dann entweder überwiegend (IL-1 α) intrazytoplasmatisch und zelloberflächen-assoziiert oder im Falle des 17,5 kDa-Proteins IL-1 β extra- bzw. interzellulär zu finden.

Nachdem IL-1 in den frühen 70er Jahren als vornehmlich von Makrophagen synthetisierter lymphozytenaktivierender Faktor (LAF) beschrieben wurde, ist die Liste der biologischen Effekte, die z.T. auch von TNF- α und IL-6 induziert werden, heute sehr umfangreich (Abb. 13, [121, 122]).

IL-1 führt zusammen mit oder über die Induktion anderer Zytokine wie IL-4 und IL-6 zur Aktivierung, Proliferation und Antikörpersynthese von B-Lymphozyten. Ebenfalls additiv zu dem Effekt von IL-6 führt IL-1 zur T-Zellaktivierung und Wachstum der Lymphozyten sowie zu einer erhöhten und stabilisierten Genexpression für die Zytokine IL-1 bis -8 sowie den IL-2-Rezeptor. Nach neueren Befunden ist IL-1 dabei vornehmlich an der Ausbildung von T_{H2}-Lymphozyten beteiligt [291]. Im Bereich der Hämatopoese wirkt IL-1 synergistisch mit IL-3, IL-6 und koloniestimulierenden Faktoren. Ein wesentlicher Effekt beruht in der Aktivierung von Endothelzellen, die einerseits weitere Zytokine und Chemokine (z.B. IL-8) synthetisieren und andererseits eine Reihe von Adhäsionsmolekülen (z.B. E-Selektin, ICAM-1, VCAM-1) exprimieren. Damit ist

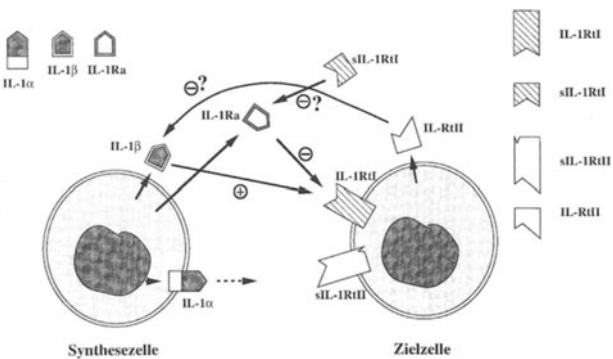


Abb. 12. Die Interleukin-1-Zytokinfamilie umfaßt 7 Proteine, die interagieren können

IL-1 ein wesentlicher Faktor zur Induktion einer trans-endothelialen Migration von Granulozyten im Rahmen von Entzündungsreaktionen. IL-1 führt wahrscheinlich über die Freisetzung von IL-8 zur Aktivierung der neutrophilen und zur Degranulation der eosinophilen Granulozyten. Daneben induziert dieses Zytokin die Proliferation von Fibroblasten und die Synthese von Kollagenasen, erhöht den Arachidonsäuremetabolismus und führt zur Freisetzung von Neuropeptiden. Die intravenöse Gabe von IL-1 führt dosisabhängig zu Fieber, Müdigkeit und Schlaf [104], zur Ausschüttung von ACTH und damit zur Steroidsynthese, zum Blutdruckabfall und schließlich zum Tod.

Neben den hauptsächlichen Zellquellen wie Makrophagen und Monozyten sind auch neutrophile Granulozyten, Endothel- und Epithelzellen, Fibroblasten sowie T- und B-Lymphozyten zur Synthese von IL-1 fähig. Membrangebundenes IL-1 α ist vornehmlich auf Makrophagen und dendritischen Zellen, aber auch auf Endothelzellen und den Fibroblasten zu finden und ist dort biologisch aktiv; z.B. kann es die an Makrophagen anlagernden T-Lymphozyten durch Bindung an deren IL-1-Rezeptoren im Rahmen des Zellkontaktes aktivieren. Stimuli für eine IL-1-Freisetzung sind Infektionen, Endotoxin oder andere bakterielle Toxine und auch verschiedene Zytokine, wie z.B. IL-1 selbst, TNF und GM-CSF.

Von den gleichen Zellquellen wird aber nicht nur IL-1, sondern auch ein potenter Antagonist, der *IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1 Ra oder IRAP)* differenziell synthetisiert. Dieses 17 kDa Protein ist im Gewebe in hohem molekularen Überschuß vorhanden und bindet ebenso wie IL-1 an die entsprechenden Zytokinrezeptoren, ohne jedoch eine biologische Wirkung zu entfalten [15, 17]. Damit werden die IL-1-Rezeptoren der Typen I und II blockiert [466]. Stimuli für die IL-1 Ra-Expression sind IL-1, -3, -4, -10, GM-CSF, TNF- α und TGF- β . Darunter sind einige Stimuli, die sowohl IL-1 als auch den IL-1-Rezeptorantagonisten induzieren, wobei die Balance zur einen oder anderen Seite je nach

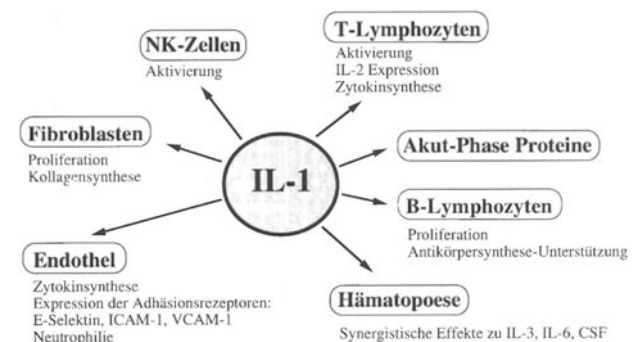


Abb. 13. Biologische Aktivitäten von IL-1

Stimulus unterschiedlich ist. So entfalten z.B. Akute-phaseproteine einen antiinflammatorischen Effekt, indem sie die Synthese von IL-1 Ra mehr induzieren als die von IL-1 β [479]. IL-4, IL-10 und TGF- β regulieren IL-1 Ra hoch und IL-1 herunter, während Steroide die Synthese von IL-1 β herunterregulieren, auf den IL-1 Ra aber keinen Einfluß haben. IL-1 Ra wird vornehmlich von Makrophagen und Monozyten, aber auch von neutrophilen Granulozyten und Keratinozyten synthetisiert.

Die *Rezeptoren* werden in einen Typ I [80 kDa], der auf T-Lymphozyten, Endothelzellen und Fibroblasten zu finden ist, und einen Typ II [68 kDa], der zusätzlich auf B-Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Monozyten vorkommt, getrennt [407]. Die Affinität des Typ I-Rezeptors für IL-1 α und -1 β ist ca. 100fach stärker als die des Typ II-Rezeptors, dessen Funktion bislang unklar ist. Teilweise wird vermutet, daß der zellgebundene Typ II-Rezeptor funktionell inaktiv ist, in seiner löslichen fragmentierten Form aber antagonistische Effekte entfaltet [466]. sIL-1 Rt II ist im Plasma nachweisbar und bindet selektiv IL-1 β , nicht aber IL-1 α oder den IL-1-Rezeptorantagonisten [121]. Auch der sIL-1 Rt I ist in geringen Mengen im menschlichen Serum zu finden und bindet selektiv den IL-1-Rezeptorantagonisten; diskutiert wird, ob dieser lösliche Rezeptor somit den IL-1-Rezeptorantagonisten antagonisiert oder als Transportmolekül dessen Funktion erhält. Weitere experimentelle und klinische Studien sind notwendig, um den Regulationsmechanismus dieser Zytokinfamilie aufzuklären.

Während IL-1 normalerweise in einer Konzentration von weniger als 60 pg/ml im Serum zu finden ist, sind die Werte bei einem schweren Trauma, bei einer Sepsis oder einem Schub einer rheumatoiden Arthritis erhöht [125]. IL-1 scheint zudem bei der Osteoporose, der Colitis ulcerosa, der myeloischen Leukämie, der Arteriosklerose und dem Diabetes mellitus eine wesentliche pathogene Rolle zu spielen. So erklärt sich die inzwischen große Anzahl klinischer Studien, die rekombinant erzeugte Antagonisten, vornehmlich den IL-1-Rezeptorantagonisten, mit Erfolg z.B. bei der rheumatoiden Arthritis oder der Sepsis sowie dem Endotoxinschock neben Antagonisten für TNF- α eingesetzt haben [16]. Zumindest eine kurzzeitige Anwendung des Rezeptorantagonisten wurde von den Patienten ohne wesentliche Nebenwirkungen toleriert.

3.1.2 Interleukin-2

Interleukin-2 (IL-2) war eines der ersten Zytokine, die identifiziert wurden; 1975 entdeckten Morgan et al. [324] die wachstumsfördernde Wirkung dieses Pro-

teins auf T-Lymphozyten des Knochenmarks, weswegen das Zytokin zunächst als T-Zellwachstumsfaktor (TCGF) bezeichnet wurde. Neben dieser wesentlichen biologischen Wirkung des 15,5 kDa Glykoproteins, das von aktivierten T-Lymphozyten und möglicherweise auch von B-Lymphozyten produziert wird, sind inzwischen eine Reihe weiterer Effekte auf immunkompetente Zellen beschrieben worden [266]. IL-2 fördert Wachstum, Differenzierung und klonale Expansion nicht nur von T-, sondern auch von B-Lymphozyten, es erhöht die Zahl der natürlichen Killerzellen, generiert sog. lymphokinaktivierte Killerzellen (LAK) und bringt Blutmonozyten und Alveolarmakrophagen zur Proliferation, Differenzierung und Aktivierung [446]. IL-2 stimuliert in T-Lymphozyten nicht nur seine eigene, sondern auch die Synthese von anderen Zytokinen wie z.B. IL-4 oder γ -Interferon. T-Lymphozyten werden durch Antigene und verschiedene Mitogene, aber auch durch Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor zur Interleukin-2-Synthese und Expression des Interleukin-2-Rezeptorkomplexes stimuliert. Für eine maximale IL-2-Synthese wird dabei ein zweites Signal benötigt, das wahrscheinlich über eine Bindung des Oberflächenantigens CD 28 mit dem Rezeptor B 7 auf antigenpräsentierenden Zellen generiert wird [225, 285]. Erstaunlicherweise kann eine Stimulation der T-Lymphozyten durch IL-2 auch negativ auf das Zellwachstum wirken und die Apoptose von reifen T-Zellen programmieren [2, 11].

Neben T-Lymphozyten tragen auch weitere Zellpopulationen, z.B. die B-Lymphozyten, den Interleukin-2-Rezeptor, wobei die Zahl der Rezeptoren pro Zelle allerdings 5- bis 10fach niedriger liegt. Der Interleukin-2-Zelloberflächenrezeptor (IL-2 R) besteht aus mindestens 3 verschiedenen Polypeptidketten [416], IL-2 R α , IL-2 R β und IL-2 R γ (Abb. 14). Die Ketten haben Molekulargewichte von 55 kDa, 70–75 kDa und 64 kDa, werden einzeln oder kombiniert exprimiert und zeichnen sich durch verschiedene Bindungsaffinitäten zu IL-2 aus. IL-2 R α hat eine niedrige, die γ -Kette alleine keine Bindungsfähigkeit, während die Kombination der β - mit der γ -Kette eine mittlere Bindungsfähigkeit zeigt [253]. Der vollständige Rezeptorkomplex α , β , γ ist hochaffin, die eigentliche Signalübertragung in die Zelle benötigt jedoch lediglich die β - und γ -Kette [315]. Die Signalübertragung scheint sehr komplex und involviert teilweise eine Proteinkinase-Aktivität, wie dies von anderen Wachstumsfaktoren ebenfalls bekannt ist. Ein postulierter zweiter Signalübertragungsweg ist bislang nicht aufgeklärt, möglicherweise wird zumindest die γ -Kette auch von anderen Zytokinen benutzt. Interessant erscheint, daß Interleukin-2 lediglich die konstitutiv exprimierte β -Kette sowie die nichtbindende γ -Kette benötigt, um die Expression der α -Kette zu induzieren und damit den hochaffinen Interleukin-2-Re-

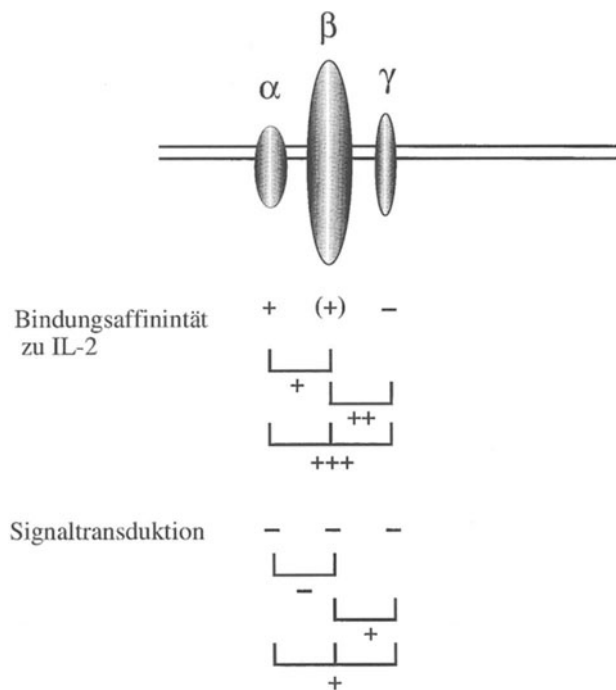


Abb. 14. Bindungsaffinität und Signaltransduktion des IL-2 R

zeptorkomplex auf der Zelloberfläche zu exprimieren [472]. Damit kann der T-Lymphozyt durch geringe Konzentrationen dieses Zytokins aktiviert werden.

Die zentrale Rolle von IL-2 für die Immunabwehr wird bei verschiedenen Formen von schweren kombinierten Immundefekten (SCID-Syndrom) ersichtlich [510]: Durch einen Defekt in der Expression des Interleukin-2-Gens oder der β -Kette des IL-2 R wird entweder kein Protein gebildet oder IL-2 ist nicht in der Lage, seine biologische Wirkung auf die verschiedenen Zellpopulationen zu entfalten [400]. Damit ist weder eine antigenspezifische T-Zellproliferation noch eine Immunglobulinsynthese durch die B-Zellen möglich. Daraus resultiert eine schwere Störung des Immunsystems, die im Falle der Interleukin-2-Synthesestörung durch rekombinantes IL-2 (rhIL-2) behandelt werden kann. Eine niedrig dosierte rhIL-2-Gabe wird zudem als Langzeittherapie bei Krebserkrankungen oder nach Knochenmarktransplantation zur antigenspezifischen oder unspezifischen Stimulation eingesetzt. Die Synthese von Interleukin-2 wird durch Glukokortikoide, aber auch durch verschiedene Zytokine wie z.B. IL-4, gehemmt.

Der extrazellulär liegende Teil des Interleukin-2-Rezeptors kann als löslicher IL-2 R (sIL-2 R) im Serum und anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden und weist auf die Aktivierung der T-Lymphozyten bei Entzündungen hin [355].

3.1.3 Interleukin-3

Das erste Zytokin, das kloniert werden konnte, war IL-3 [426]. Die zahlreichen Bioaktivitäten dieses Proteins waren mit einer Unzahl verschiedener Namen belegt (Multi-CSF, Mastzellenwachstumsfaktor, histaminproduzierende-Zellen-stimulierender Faktor u.a.), bis schließlich nach biochemischer Reinigung, molekularer Klonierung und Expression sowie chemischer Synthese festgestellt werden konnte, daß ein einziges Protein all diese verschiedenen Bioaktivitäten vermittelte. IL-3 spielt als Multi-CSF nach dem Stammzellfaktor (SCF) eine wesentliche Rolle in der frühen Entwicklung der Knochenmarks- und Vorläuferzellen einer langen Reihe von Zellpopulationen, wobei ein genetischer Mangel an IL-3 offenbar durch andere Zytokine kompensiert werden kann [219]. IL-3 ist an der Reifung von Makrophagen und Monozyten, neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten, Mastzellen, Megakaryozyten, Erythrozyten und den Vorläuferzellen von Lymphozyten beteiligt und hat damit die geringste Spezifität aller Wachstumsfaktoren [69]. Mit der Hilfe weiterer Zytokine wird die Entwicklung bestimmter Zellpopulationen aus den Stamm- und Vorläuferzellen vorangetrieben; IL-5 z.B. unterstützt die Reifung zu eosinophilen Granulozyten, GM-CSF zu Megakaryozyten usw. Unter den Mastzellen können zwei Subpopulationen unterschieden werden, wobei in der Maus IL-4 die Reifung von Bindegewebsmastzellen (CTMC), Interleukin-3 dagegen die Reifung von Schleimhaut-Mastzellen (MMC) und basophilen Granulozyten in verschiedenen Stadien der Differenzierung unterstützt. Die in vivo-Gabe von IL-3 führt in guter Übereinstimmung mit den Grundlagenforschungen tatsächlich zur Vermehrung von Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten im peripheren Blut [277].

Die Zellquellen dieses etwa 15 kDa-Moleküls, dessen DNA auf dem menschlichen Chromosom 5 zusammen mit IL-4, IL-5 und GM-CSF lokalisiert ist, sind vornehmlich aktivierte T-Lymphozyten und Mastzellen. Durch eine weite Heterogenität der Kohlenhydratkomponenten weist IL-3 in natürlicher Form ein Molekulargewicht zwischen 22 und 36 kDa auf. Seine Synthese wird durch Glukokortikosteroide auf der Ebene der Transkription und Translation gehemmt.

IL-3 bindet mit niedriger Affinität an eine 65–70-kDa- α -Kette, die nach Assoziation mit der für IL-3, IL-5 und GM-CSF-Rezeptoren gemeinsamen β -Kette (140 kDa) den hochaffinen IL-3-Rezeptor bildet, wobei die β -Kette zur Signalübertragung in das Zellinnere notwendig ist [316]. Ein löslicher IL-3-Rezeptor wird postuliert, wurde bislang aber im menschlichen Gewebe nicht nachgewiesen.

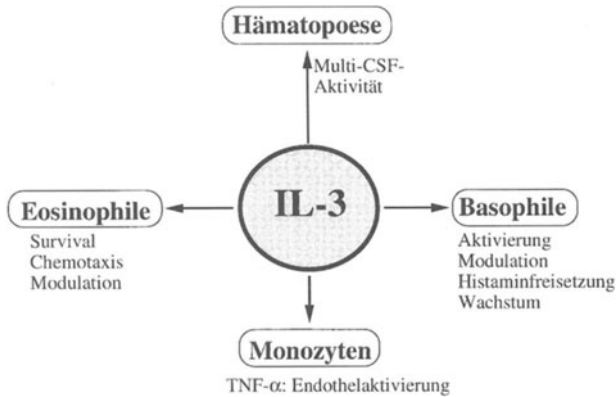


Abb. 15. IL-3 hat atopiefördernde Eigenschaften

Neben den wachstumsfördernden Eigenschaften für viele Zellpopulationen hat IL-3 eine Reihe von speziell für atopische Erkrankungen wesentlichen biologischen Effekten (Abb. 15): Ähnlich wie IL-5 und GM-CSF aktiviert IL-3 Basophile im Sinne einer quantitativen und qualitativen Änderung der Mediator-Freisetzung auf weitere Stimuli [363]. So erhöht IL-3 die Menge an freigesetztem Histamin, beschleunigt den Arachidonsäuremetabolismus und führt zur Freisetzung von Leukotrienen, sofern die basophilen Granulozyten vor Exposition des zweiten Stimulus z.B. IL-8 etwa 15 Minuten mit IL-3 inkubiert wurden [287]. IL-3 verlängert die Überlebenszeit von basophilen und eosinophilen Granulozyten und aktiviert Eosinophile und Monozyten im Gewebe. In Monozyten führt es zur Steigerung der mRNA für TNF- α , steigert die Phagozytose der Zellen und induziert eine Expression von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren, MHC-Klasse I-Antigen und Adhäsionsrezeptoren wie etwa LFA-1. Mit diesen Eigenschaften kommt IL-3 eine besondere Bedeutung bei Erkrankungen zu, die mit einer Beteiligung von Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten einhergehen.

3.1.4 Interleukin-4

IL-4 wurde 1982 als Wachstums- und Differenzierungsfaktor für B-Lymphozyten erkannt und 1986 nach Isolierung der cDNA als Interleukin-4 bezeichnet [39]. Obgleich der T-Lymphozyt, insbesondere der TH₂-Typ, die Hauptquelle für dieses Zytokin darstellt, wird es nach neueren Untersuchungen auch von basophilen Granulozyten und Mastzellen nach IgE-Stimulation freigesetzt [19]. Dies gilt insbesondere dann, wenn basophile Granulozyten durch andere Zytokine, wie z.B. Interleukin-3 „geprimt“ (moduliert) wurden [78]. Die biologischen Effekte des 15-kDa-Proteins sind sehr vielfältig (Abb. 16); der hochaffine IL-4-Rezeptor wird

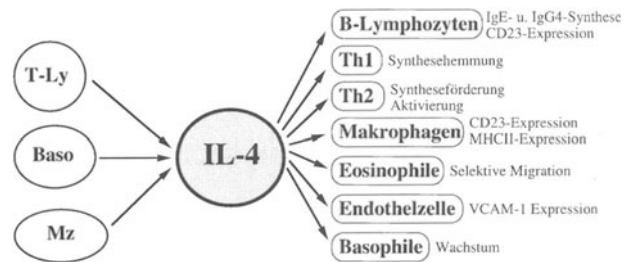


Abb. 16. IL-4: Ein Zytokin mit zahlreichen Aktivitäten

auf B- und T-Lymphozyten, auf Makrophagen und Monozyten, auf Mastzellen, eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, auf Fibroblasten und Endothelzellen gefunden. Wesentlich ist die Stärkung der Kooperation zwischen B- und T-Lymphozyten durch die vermehrte Expression verschiedener Zelloberflächenantigene, wie z.B. CD 23, Fc ϵ RII (niedrig-affiner IgE-Rezeptor), CD 40 (wesentliche Rolle bei der B-Lymphozytenproliferation und Differenzierung), B 7 (Ligand zu CD 28 auf T-Lymphozyten), MHC-Klasse-II-Antigene (Antigenverarbeitung) und Adhäsionsrezeptoren wie LFA-1 und LFA-3. Gleichzeitig induziert IL-4 die Synthese von IL-6 und TNF sowie das Wachstum von vornehmlich T_{H2}-Lymphozyten und zytotoxischen T-Zellen. IL-4 selbst gehört in das Zytokinmuster vom Typ T_{H2}, fördert die Entwicklung von T-Lymphozyten in diese Richtung und hemmt T_{H1}-Zellen bzw. deren Produktion von γ -Interferon [197]. Beim Menschen induziert IL-4 die Produktion von IgG4 und IgE, sofern dieser Effekt nicht durch Interferon- γ antagonisiert wird [254]. Auch in seinem Effekt auf andere Zellpopulationen erweist sich IL-4 als „atopieassoziiert“: Synergistisch mit IL-3 induziert es das Wachstum von basophilen Granulozyten sowie von eosinophilen Vorläuferzellen [500], es induziert die Expression von MHC-Klasse II-Antigenen und CD 23 auf Makrophagen und Monozyten, aktiviert neutrophile Granulozyten und fördert selektiv die transendotheliale Migration von Eosinophilen [504]: Der Adhäsionsrezeptor VCAM, dessen Ligand VLA-4 auf eosinophilen Granulozyten und T-Lymphozyten, nicht jedoch auf Neutrophilen exprimiert wird, wird selektiv auf Endothelzellen induziert, wobei gleichzeitig andere Adhäsionsrezeptorsysteme, wie z.B. ICAM-1 und E-Selektin gehemmt werden. IL-4 wirkt auch auf Eosinophile direkt migrationsfördernd, sofern diese zuvor durch IL-3 und GM-CSF geprimt wurden [67].

Obgleich IL-4 bei der allergischen Entzündungsreaktion eine entscheidene Rolle spielt und im Serum von Asthmatikern signifikant erhöht ist [197], kann es verschiedene antiinflammatorische Effekte entfalten [14]. So supprimiert es z.B. die Synthese von IL-1 und TNF in Makrophagen und induziert gleichzeitig die Bildung von Antagonisten der gleichen Zytokine, IL-

1 Ra und TNF-Bindungsproteine. Bemerkenswert ist auch die inhibierende Wirkung auf das Wachstum mancher Tumoren, wobei dieser Effekt durch die Stimulation von eosinophilen Granulozyten und Makrophagen oder durch eine vermehrte Expression von LFA-1 auf Tumorzellen ansatzweise erklärt wird.

IL-4 wird zusammen mit IL-3, IL-5 und GM-CSF aufgrund der gemeinsamen Lokalisation ihrer DNA auf dem Chromosom 5, ihres vergleichbaren molekularen Aufbaus und ihrer Bindung an ähnliche Rezeptoren aus der Hämopoetinfamilie der IL-4-Familie von Zytokinen zugerechnet [67]. Der Aufbau des hochaffinen IL-4 R zeigt Ähnlichkeiten zu den Rezeptoren für IL-2, IL-3, IL-6, GM-CSF und dem gp 130-Molekül [500]. Im Gegensatz zu den Rezeptoren für IL-3, IL-5 und GM-CSF, die aus einer α - und einer β -Kette bestehen, wird der IL-4R von nur einer einzigen Proteinkette gebildet. Ein löslicher IL-4 R wurde bislang nur in der Maus entdeckt [47] und wirkt dort als Antagonist des Zytokins; eine mögliche Rolle als Transportmolekül wird ebenfalls diskutiert [435]. Für den Menschen wurde ein 40 kDa sIL-4 R mit ebenfalls antagonistischen Eigenschaften für einen evtl. therapeutischen Einsatz generiert.

Das erst kürzlich charakterisierte Zytokin IL-13 teilt viele biologische Funktionen mit IL-4, so z.B. die Wachstumsstimulation von B-Lymphozyten und die Induktion von IgE- und IgG₄-Isotypen beim Menschen.

3.1.5 Interleukin-5

IL-5 wurde Mitte der 80er Jahre als B-Zell-aktivierender Faktor in der Maus unter In-vitro-Bedingungen gereinigt und gleichzeitig als Wachstumsfaktor für eosinophile Granulozyten erkannt [282]. Wie kaum ein anderes Zytokin zeigt IL-5 trotz einer 70%igen Homologie zwischen Maus- und Mensch-Protein unterschiedliche biologische Effekte in den beiden Spezies [251]. Dazu kommt, daß Untersuchungsbefunde in vitro und in vivo häufig nicht deckungsgleich sind, so daß die Aufklärung der biologischen Funktionen von IL-5 bei verschiedenen menschlichen Erkrankungen schwerfällt. IL-5 ist ein über Disulfidbrücken verbundener Homodimer mit einem Molekulargewicht von 25–45 kDa, wobei der Dimer unter natürlichen Bedingungen mit funktionell unwichtigen Kohlenhydratketten beladen ist. Der 13 kDa Monomer kann keine biologische Aktivität entfalten [420]. Während im Maussystem IL-5-Rezeptoren von hoher und niedriger Affinität auf B- und T-Lymphozyten sowie eosinophilen Granulozyten gefunden werden, wurde bislang beim Menschen nur ein hochaffiner 60 kDa-Rezeptor auf Eosinophilen beschrieben [284]. Dies erklärt die wesentlich breitere biologische Wirkung von IL-5 im

Maussystem. Der hochaffine Rezeptor besteht aus einer α - und einer β -Kette, wobei die β -Kette auch zur Bildung der Rezeptoren für IL-3 und GM-CSF dient [176]. Das extrazelluläre Fragment des IL-5 R, shIL-5 R α , ist in vitro in der Lage, IL-5 zu antagonisieren [473]. Bislang wurde shIL-5 R α allerdings noch nicht in menschlicher Körperflüssigkeit nachgewiesen. IL-5 wird vornehmlich von T-Lymphozyten (T_{H2}-Subpopulation) synthetisiert und erklärt die T-Zellabhängigkeit des Wachstums eosinophiler Granulozyten [421]. Einzelbeobachtungen legen aber nahe, daß IL-5 auch von B-Lymphozyten, Mastzellen und eosinophilen Granulozyten synthetisiert werden kann [120]. Beim Menschen ist IL-5 ein fast eosinophilen-spezifisches Zytokin (Abb. 17), es wirkt auf unreife und reife Eosinophile, verstärkt die Degranulation und Zytotoxizität der Zellen, führt zur Aktivierung und zum verlängerten Überleben im Gewebe und zur Chemotaxis bzw. Gefäßwandadhäsion über die Induktion von Adhäsionsmolekülen aus der Gruppe der Integrine (CD 11 b/CD 18, [469]). Sowohl in der Maus als auch beim Menschen führt es zudem zur Aktivierung von basophilen Granulozyten und erhöht die Freisetzung von Mediatoren wie Histamin und Leukotrienen nach Allergenstimulationen. Während in vitro-Befunde nahelegen, daß Stammzellen im Knochenmark zunächst durch IL-3 und GM-CSF zu Vorläuferzellen und erst dann durch IL-5 zu unreifen Eosinophilen differenziert werden können, zeigen verschiedene In-vivo-Beobachtungen, daß IL-5 alleine eine zentrale Rolle bei der Hämatopoese der eosinophilen Granulozyten spielt [304]. IL-5 ist dabei für Eosinophile spezifisch, während IL-3 und GM-CSF auch die Differenzierung von Neutrophilen und Makrophagen induzieren. Im Gegensatz zum Maussystem, in dem IL-5 die Synthese von IgM, IgA und IgG₁ in B-Lymphozyten induziert und die Produktion von IgE fördert, besteht beim Menschen offenbar keine biologische Wirkung auf B-Lymphozyten [251].

Die Rolle der eosinophilen Granulozyten bei Tumorerkrankungen ist bislang wenig geklärt; erhöhte Zell-

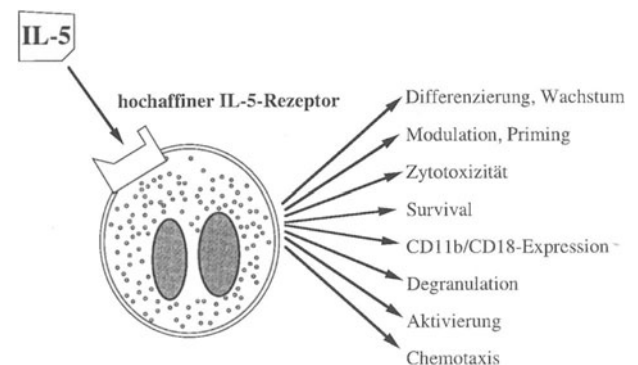


Abb. 17. Humanes IL-5 ist der „Lebensstoff“ für eosinophile Granulozyten

zahlen im Tumor sind mit einer besseren Prognose verbunden. Es wird diskutiert, ob die antitumorale Wirkung von IL-2 nicht teilweise auf der Induktion der Freisetzung von IL-5 aus T-Lymphozyten beruht. Dagegen ist klar gezeigt worden, daß IL-5 der zentrale Faktor bei der Eosinophilie infolge einer Wurm- oder Parasiteninfektion ist und bei der idiopathischen Hyper eosinophilie sowie dem Eosinophiliemyalgiesyndrom pathogenetisch bedeutsam ist [469]. Sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen ist ein klarer Bezug zwischen IL-5, der Atemwegseosinophilie und der Hyperreaktivität im Rahmen der allergischen Spätphasenreaktion beim Asthma bronchiale aufgezeigt worden [358, 497]. Insbesondere korreliert die Anzahl der T-Lymphozyten (CD 4 und CD 25 positiv), in denen mRNA für IL-5 nachweisbar war, mit der Anzahl der aktivierten eosinophilen Granulozyten in der menschlichen Bronchialschleimhaut [53]. Die Behandlung mit Glukokortikosteroiden reduziert sowohl die Anzahl der aktivierten T-Lymphozyten als auch über die Hemmung der IL-5-Synthese der aktivierten eosinophilen Granulozyten.

3.1.6 Interleukin-6

IL-6 ist ein pleiotropes Zytokin, das von einer Vielzahl von Zellen wie Makrophagen, B- und T-Lymphozyten, Fibroblasten, Endothelzellen, Epithelzellen, Mastzellen, neutrophilen Granulozyten u.a. synthetisiert werden kann und vornehmlich bei der Generierung einer Immunantwort, bei der Akutphasenreaktion und bei der Hämatopoese eine Rolle spielt, aber auch auf das endokrine und das nervöse System des Menschen Einfluß hat [5]. Es wurde daher mit einer Reihe von unterschiedlichen Bezeichnungen bedacht (Interferon- β_2 , B-Zell-stimulierender Faktor, Leberzell-stimulierender Faktor, Monozytengranulozyteninducer Typ II u.a.), bis schließlich 1988 die einzelnen Faktoren als identisch identifiziert und einheitlich mit dem Namen IL-6 belegt wurden. IL-6 hat ein Molekulargewicht von 21–28 kDa und wird vornehmlich nach Stimulation durch Antigen, Mitogen, IL-1, TNF, IFN- γ , GM-CSF, PDGF und LPS freigesetzt [205, 433]. Eine wesentliche biologische Funktion ist in der Stimulierung und Differenzierung von IgD-negativen aktivierten B-Blasten zu sehen, was zu einer Proliferation der Zellen und zur Anregung der Immunglobulinproduktion führt [204]. Gerade für die IgA-Produktion in Schleimhäuten ist IL-6 von besonderer Bedeutung. Dem Zytokin kommt weiterhin eine obligatorische Rolle bei der Interleukin-4-abhängigen IgE-Synthese zu [503]. Ruhende und normale B-Lymphozyten werden dagegen infolge der fehlenden Expression des IL-6-Rezeptors nicht stimuliert. CD 4-positive und CD 8-positive nicht stimulier-

te T-Lymphozyten werden durch IL-6 synergistisch mit IL-1 und TNF aktiviert und zu Differenzierung und Wachstum angeregt [214]. Die Stimulation führt auch zu einer Induktion der Interleukin-2-Synthese und der Expression des IL-2R [152]. Die Aktivität insbesondere von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen T-Lymphozyten wird gesteigert [425]. IL-6 wirkt insbesondere in Kombination mit IL-3 und GM-CSF auf pluripotente Knochenmarkzellen und induziert deren Proliferation und Koloniebildung und fördert weiterhin die Reifung von Megakaryozyten [245]. Zusammen mit IL-1 und TNF stimuliert es die Hepatozyten zur Freisetzung der Akute-Phase-Proteine (Fibrinogen, α_1 -Antichymotrypsin, C-reaktives Protein, α_1 -Antitrypsin u.a.) und ist an der Ausbildung einer Leukozytose und Temperatursteigerung, einer Gefäßpermeabilitätserhöhung und einer Änderung der Glukokortikoidspiegel beteiligt [164]. Eine besondere Bedeutung kommt IL-6 durch seine wachstumsfördernden Eigenschaften auf verschiedene Zellen zu, insbesondere auf Plasmozytom- und Lymphomzellen sowie manche Leukämiezellen. Eine Deregulation der IL-6-Synthese findet man regelhaft bei der rheumatoiden Arthritis, dem Castleman-Tumor, der mesangioproliferativen Glomerulonephritis, der HIV-Infektion und einer Reihe von Autoimmunerkrankungen. Eine aktuelle Übersicht zu IL-6-assoziierten Erkrankungen findet sich bei Akira [5].

Von besonderem Interesse ist der IL-6-Rezeptor, der sowohl membrangebunden als auch löslich das Zytokin binden kann [331]. Der 80 kDa IL-6 R allein ist nicht in der Lage, eine Signalübermittlung in die Zelle vorzunehmen, sondern benötigt dazu ein 130 kDa Protein gp 130. Im Gegensatz zu anderen löslichen Rezeptoren kann sIL-6 R damit agonistische Wirkung entfalten, indem es IL-6 außerhalb der Zelle bindet und erst sekundär an das im wesentlichen von allen Zellen exprimierte membranverankerte gp 130-Protein andockt. Dies ist insofern ein einmaliges Prinzip, als IL-6 damit auch solche Zellen erreichen kann, die selbst keinen IL-6-Rezeptor exprimieren. sIL-6 R wird entweder direkt durch eine mRNA kodiert (wie dies auch für IL-4 R, IL-5 R, IL-7 R und IL-9 R gilt) oder unter Kontrolle der Proteinkinase C von der Membran abgelöst (shedding), wie wir das für den IL-1 R, IL-2 R, TNF-R und TGF- β R kennen [331]. sIL-6 R kann im Serum und im Urin des Menschen nachgewiesen werden und steht damit ubiquitär zur Bindung zur Verfügung. Ein möglicherweise antagonistisches Prinzip wurde kürzlich in Form des löslichen Proteins gp 130 im Serum entdeckt [341]: fängt dieses IL-6 und den IL-6 R ab, kann das Zytokin keine Wirkung entfalten (Abb. 18).

Obleich IL-6 zunächst als proinflammatorisches Zytokin bezeichnet wurde, werden neuerdings seine antiinflammatorischen Eigenschaften in den Vordergrund gestellt [478]. So verhindert IL-6 die Synthese

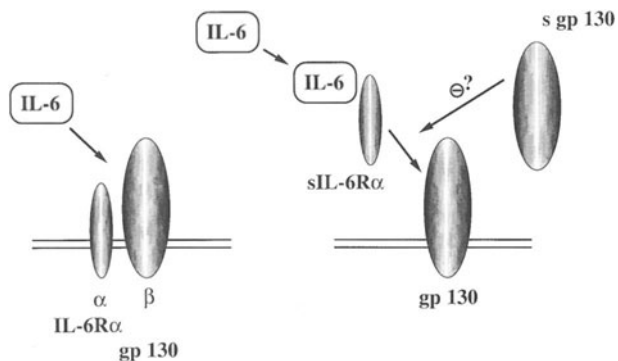


Abb. 18. Die lösliche α -Kette des IL-6-Rezeptors kann IL-6 binden und sekundär an das signalübertragende gp130-Protein andocken

von IL-1 β und TNF- α in Makrophagen und induziert gleichzeitig deren Antagonisten IL-1 Ra und sTNF-Rp 55 und p 75 (TNF-Bindungsfaktoren). IL-6 steigert zudem die ACTH-Produktion und Cortisolspiegel und reguliert damit wiederum die Synthese von TNF, IL-1 und IL-6 herab. Eine vergleichbare Syntheseinhibition wird durch IL-4 und IL-10 verursacht.

3.1.7 Interleukin-7

IL-7 wurde 1988 als ein wachstumsstimulierender Faktor für Vorläuferzellen der B-Zellreihe beschrieben. Wie bei anderen Zytokinen wurden für IL-7 in den folgenden Jahren weitere biologische Eigenschaften entdeckt [177]. Im Gegensatz zu den B-Lymphozyten, die nur in ihren unreifen Formen IL-7-Rezeptoren exprimieren, sind sowohl frühe als auch reife Formen der T-Lymphozyten durch dieses Zytokin zu stimulieren [286]. IL-7 unterstützt die Reifung und Proliferation von Thymozyten [506], führt zu Änderungen der Oberflächenrezeptorexpression auf reifen und unreifen T-Lymphozyten, induziert sowohl die IL-2-Synthese als auch die Expression der p 55-IL-2 R α -Kette und eine LAK-Zellaktivität in zytotoxischen T-Zellpopulationen. Bei der Stimulation der Proliferation von Pro- und Prä-B-Zellen wirkt der Stammzellfaktor unterstützend [265]. IL-7 ist weiterhin an der Reifung von Megakaryozyten beteiligt und stimuliert Monozyten zur Synthese und Sekretion von IL-1 α und β , TNF- α , IL-6, IL-8 und MIP-1 β .

Mit diesen Eigenschaften des 25 kDa Proteins reiht sich IL-7 sowohl in die Reihe der Wachstumsfaktoren für B-Lymphozyten (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) als auch der T-Lymphozyten (IL-2, IL-4, IL-10) ein. Die Bedeutung der Stimulation von Monozyten durch IL-7 im peripheren Gewebe ist bislang nicht klar.

Als hauptsächliche Zellquelle ist in der Maus die Stromazelle des Knochenmarks identifiziert worden; obgleich noch nicht nachgewiesen, kann man in Analogie annehmen, daß dies auch für den Menschen zutrifft. Kürzlich konnte anhand von malignen B-Zellen gezeigt werden, daß beim Menschen auch frühe B-Lymphozyten und sich hieraus entwickelnde Tumorzellen sowie ein Anteil der Zellen einer chronischen lymphatischen Leukämie zur IL-7 und IL-7-Rezeptorsynthese fähig sind [51, 151]. Damit bedient sich der Tumor einer autokrinen Schleife, die sowohl für das Wachstum des Tumors selbst als auch für die krankheitsassoziierten immunologischen Veränderungen verantwortlich sein dürfte. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß menschliche Keratinozyten IL-7 synthetisieren und dieses Protein wahrscheinlich an der Entwicklung von entzündlichen Hauterkrankungen und T-Zell-Lymphomen der Haut beteiligt ist [200].

Hochaffine IL-7-Rezeptoren sind auf unreifen B-Zellen, Tumorzellen, verschiedenen T-Zelllinien und Monozyten nachgewiesen worden. Die Existenz eines löslichen Rezeptorkomplexes ist wahrscheinlich.

3.1.8 Interleukin-8

Von den Zytokinen unterscheiden sich die Chemokine (s. auch dort) dadurch, daß sie vornehmlich eine zielgerichtete Migration spezieller Zellpopulationen vermitteln und nach heutigem Kenntnisstand keine Antagonisten bekannt sind [35]. Das 1987 als NAP-1 (neutrophilen-aktivierendes Protein-1) identifizierte IL-8 steht heute stellvertretend für eine Familie von Chemokinen, die entsprechend dem Arrangement der beiden ersten von vier konservierten Zysteinen in 2 Gruppen unterteilt werden [37, 494]: Sind die Zysteine voneinander durch Aminosäure getrennt, sprechen wir von der C-X-C-Familie, im anderen Falle liegen die Zysteine im Protein direkt beieinander (C-C-Chemokine). Zu den C-X-C-Proteinen gehören neben IL-8 v.a. NAP-2 und die gro-Proteine- α , - β und - γ , auch als MGSA (melanozytenwachstumstimulierende Aktivität) bezeichnet [168]. In die C-C-Familie sind dagegen MCP-1 (monozytenchemotaktisches Protein-1), RANTES („released upon activation“, „normal T-cell expressed and secreted“) sowie die makrophageninhibierenden Proteine MIP-1 α und -1 β [301] zu rechnen. Zunächst ging man davon aus, daß die C-X-C-Chemokine v.a. auf neutrophile Granulozyten, die C-C-Chemokine vornehmlich auf eosinophile Granulozyten und Monozyten wirken würden [36, 546]; dies gilt jedoch nur unter bestimmten in vitro-Bedingungen. Interleukin-8 hat ähnlich wie C 5 a, Leukotrien B 4 oder der plättchenaktivierende Faktor PAF eine granulozytenmigrationsfördernde Wirkung, wobei IL-8 aber deutlich se-

Tabelle 2. Wirkungen von IL-8 (NAP-1)

auf Neutrophile
- Veränderungen der Morphologie
- Exozytose der azurophilen Granula
- Generierung von Sauerstoffradikalen
- Aktivierung des Arachidonsäurestoffwechsels
- CD 11 b/CD 18-Induktion
auf T-Lymphozyten
- Chemotaxis
auf Basophile
- Histaminfreisetzung
- Leukotrienproduktion nach vorheriger IL-3-Inkubation
auf Eosinophile
- Chemotaxis nach vorheriger IL-5-Inkubation

lektiver als die anderen genannten Proteine ist. Das 8-kDa-Chemokin, das unter natürlichen Bedingungen einen Dimer formt, verändert die Morphologie der neutrophilen Granulozyten durch ein intrazelluläres kontraktiles System innerhalb von Sekunden, führt zur Exozytose der in der azurophilen Granula gespeicherten Proteine (z.B. Elastase, Myeloperoxidase u.a.), induziert die Generierung von Wasserstoffsuperoxid sowie die Aktivierung der NADPH-Oxydase, aktiviert den Arachidonsäuremetabolismus und führt zur Freisetzung von Leukotrien B₄ (Tabelle 2, [329]). IL-8 induziert die Expression von Adhäsionsmolekülen CD 11 b, CD 11 c/CD 18, wobei die Leukozytenadhäsion konzentrationsabhängig auch gehemmt werden kann. IL-8 ist darüber hinaus chemotaktisch für T-Lymphozyten und führt zu deren Emigration in HEV („high endothelial venules“) in Lymphknoten. Das Chemokin führt nicht nur zur Freisetzung von Histamin aus Basophilen, sondern nach Vorinkubation mit IL-3 zur Synthese von Leukotrienen und verändert damit die Mediatorsynthese dieser Granulozyten wesentlich. Entgegen der ersten Annahme, daß IL-8 nur selektiv auf neutrophile Granulozyten chemotaktisch wirken würde, ist in neueren Befunden bestätigt worden, daß es unter besonderen Bedingungen – z.B. der Präinkubation der eosinophilen Granulozyten mit IL-3, IL-5 oder IL-4 – ein sehr potenter eosinophil-chemotaktischer Faktor ist [434, 439]. Wird IL-8 dagegen ohne weitere Zytokine injiziert, kommt es zu einer raschen Ausbildung einer Gewebsneutrophilie mit einem Maximum nach etwa 4 h mit einer entsprechenden Gewebschädigung und Ödembildung.

Die hauptsächlichen Zellquellen von Chemokinen sind Monozyten und Makrophagen, T- bzw. B-Lymphozyten, Fibroblasten, Neutrophile [522] Endothel- und Epithelzellen, fraglich auch die Mastzelle [495]. Dabei sind für die einzelnen Zellpopulationen verschiedene Stimuli bekannt, wobei Interleukin-1, TNF

und auch LPS die stärksten Stimuli für die Freisetzung darstellen. Auf den neutrophilen Granulozyten finden sich etwa 20 000 Rezeptoren pro Zelle, auf den T-Lymphozyten z.B. deutlich weniger (etwa 300 pro Zelle). Der IL-8-Rezeptor besteht wahrscheinlich aus einer 67 kDa- und 59 kDa-Untereinheit, die im Falle der Bindung mit IL-8 internalisiert und rezykliert werden [329]. Der IL-8-Rezeptor dient auch der Bindung von MIP-2 und gro (MGSA), wobei ein Rezeptortyp beschrieben wurde, der alle C-X-C-Chemokine hochaffin bindet, und ein weiterer Rezeptortyp, der lediglich IL-8 mit hoher, die anderen Chemokine aber mit niedriger Affinität bindet. Durch IL-1, TNF- α und LPS wird die Synthese von IL-8 auf Transkriptionsebene innerhalb von 2 bis 3 Stunden maximal stimuliert. Eine natürliche Gegenregulation ist bislang nicht bekannt, lediglich TGF- β verhindert die Akkumulation von mRNA für IL-8. Eine unspezifische Gegenregulation geht weiterhin von den Glukokortikosteroiden aus. Über einen löslichen IL-8-Rezeptor mit evtl. antagonistischen Funktionen ist bislang nichts bekannt.

3.1.9 Interleukin-9

Im Jahr 1988 wurde ein Faktor P 40 beschrieben, der bei der Maus von aktivierten T-Lymphozyten produziert wird und einen Wachstumsfaktor für T-Helferkclone darstellt. Ein ähnlicher Wachstumsfaktor, der von menschlichen HTLV-I-virusinfizierten T-Lymphozyten produziert wurde, konnte ein Jahr später isoliert werden und erhielt den Namen Interleukin-9. Wie für IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF und den Rezeptor für GM-CSF ist auch die DNA für IL-9 auf dem menschlichen Chromosom-5 lokalisiert und hat entsprechend der DNA-Sequenz ein Molekulargewicht von etwa 14 kDa, das infolge einer unterschiedlichen Glykosylierung in vivo zwischen 20 und 30 kDa variiert. Im Gegensatz zur Maus, bei der IL-9 vornehmlich das Wachstum von CD 4-Lymphozyten fördert, reagieren beim Menschen sowohl CD 4- als auch CD 8-Lymphozyten in Abhängigkeit von ihrem Entwicklungsstadium nur nach vorheriger Stimulation durch andere Zytokine [394]. IL-9 scheint ein spezifischer Stimulator der Erythropoese zu sein, indem es die Reifung von Vorläuferzellen fördert. Es wirkt zudem auf die Immunglobulinproduktion von B-Lymphozyten und verstärkt z.B. die IgE-Synthese, sofern die B-Lymphozyten durch suboptimale Dosen von IL-4 stimuliert sind. Zumindest in der Maus stellt IL-9 einen potenten Mastzellenwachstumsfaktor dar, der die Wirkung von IL-3 und IL-4 auf Mastzellen vom Schleimhauttyp fördert und auch funktionelle Veränderungen dieser Zellen bewirkt, die IL-6-Sekretion verstärkt und die Expression der α -Kette des hochaffinen IgE-Rezeptors induziert [395]. Neuere Befunde

weisen darauf hin, daß IL-9 bei der IgE-Produktion durch B-Lymphozyten kooperiert; die Übertragbarkeit dieser Befunde auf den Menschen ist aufzuzeigen.

Der Nachweis der mRNA für IL-9 ist beim Menschen in aktivierten T-Lymphozyten gelungen, wobei eine Stimulation durch IL-2, evtl. auch durch IL-1 die Freisetzung von IL-9 induziert. Ebenso ist die Synthese in Hodgkinzellen und Reed-Sternberg-Zellen nachgewiesen worden und dient hier möglicherweise als autokriner Wachstumsverstärkungsmechanismus [539].

In der Maus ist ein hochaffiner 64 kDa IL-9-Rezeptor auf T-Zelllinien, Mastzellen und Makrophagen beschrieben worden, der nach Bindung des Zytokins internalisiert wird. Auch ist die Existenz eines löslichen IL-9-Fragments wahrscheinlich, dessen physiologische Bedeutung bislang jedoch unbekannt ist.

3.1.10 Interleukin-10

1988 wurde von Mosmann ein „cytokine synthesis inhibiting factor (CSIF)“ beschrieben, der bei der Maus von T_{H2} -Zellen freigesetzt wird und die Proliferation und Zytokinsynthese von T_{H1} -Lymphozyten hemmt [145]. Dieses 18,5 kDa Zytokin, das in Lösung Homodimere von ca. 39 kDa bildet, wurde später als Interleukin-10 bezeichnet [113]. Anders als im Maussystem hemmt IL-10 beim Menschen die Proliferation und Zytokinsynthese nicht nur von T_{H1} -Lymphozyten, sondern auch von T_{H0} - und T_{H2} -Zellen. Dieser Effekt, der sich allerdings nicht auf alle Zytokine (Ausnahme: IL-4) erstreckt, ist nur teilweise ein direkter, größtenteils aber ein durch Monozyten indirekt vermittelter Effekt [323]. Interleukin 10 wird von T_{H0} -, T_{H1} - und T_{H2} -Lymphozyten, CD 4-positiven und CD 8-positiven Zellen synthetisiert, wobei T_{H2} -Subpopulationen quantitativ mehr IL-10 produzieren als T_{H1} -Zellen [326]. Daneben sind auch Monozyten und Makrophagen, aktivierte B-Lymphozyten und Keratinozyten sowie EBV-infizierte B-Zellen zur Synthese befähigt. EBV-Virusgenome tragen die Information für ein IL-10-äquivalentes Molekül (vIL-10), das dem Virus als autokriner Wachstumsfaktor und Immunsuppressor bei der Ausbildung von Burkitt-Lymphomen und HIV-assoziierten Non-Hodgkin-Lymphomen dient.

Die biologischen Effekte von IL-10 sind vornehmlich antiinflammatorisch und werden in erster Linie durch die Suppression von Makrophagen und Monozyten, T-Lymphozyten und NK-Zellen vermittelt [88]. Die Transkription von IL-2, dem IL-2-Rezeptor, Interferon- γ , GM-CSF und TNF wird inhibiert. Die Hauptwirkungen entfaltet IL-10 offenbar auf Monozyten und Makrophagen: Die Expression der MHC-Klasse II-Moleküle wird ebenso wie die Synthese von IL-1, -6 und -8 sowie TNF, GM-CSF und G-CSF nach LPS-Stimulation

gehemmt, die Produktion des IL-1-Antagonisten, IL-1Ra, dagegen induziert. Damit hat IL-10 dramatische antiinflammatorische Effekte und ist z.B. in der Lage, den LPS-induzierten Tod von Mäusen zu verhindern. IL-10 ist chemotaktisch für CD 8-positive Zellen, nicht aber für CD 4-Lymphozyten. Die Aktivität von IL-2-induzierten LAK-Zellen wird nicht beeinflusst, wohl aber die Zytokinsynthese (Interferon- γ , TNF) dieser Zellen. IL-10 wirkt auch auf B-Lymphozyten unter besonderen Umständen stimulierend und erhöht die Zahl der immunglobulinproduzierenden Zellen; die Synthese von IgA wird nach Stimulation mit TGF- β erhöht, die von IgE in Anwesenheit von IL-4 [50]. In einem anderen Modell vermag IL-10 allerdings die IL-4-induzierte IgE-Synthese durch eine Hemmung der Monozyten zu supprimieren [386]. Während im Maussystem IL-10 einen Wachstumsfaktor für Mastzellen darstellt, ist dies beim Menschen nicht gezeigt worden. Die antiinflammatorischen Wirkungen von IL-10 erstrecken sich auch auf Granulozyten des peripheren Blutes, indem auch in diesen Zellen die Zytokinsynthese (MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α , IL-1 und IL-8) supprimiert wird [233] (Abb. 19).

Beim Menschen kommt dem IL-10 durch die Hemmung der Synthese von IFN- γ bei unveränderter IL-4-Produktion durch T-Lymphozyten eine Rolle bei der Selektion der Immunantwort zu (T_{H2} versus T_{H1}). Die Induktion der Entwicklung der T_{H2} -Subpopulation wird durch IL-4 propagiert [451].

Die Makrophagen-deaktivierende und Lymphozyten-inhibierende Wirkung bei erhaltener B-Zellaktivierung durch vIL-10 dient offenbar dem EBV-Virus zur Überwindung der körpereigenen Abwehr und zur Provokation einer B-Zell-Proliferation, wobei das Virus in den infizierten B-Lymphozyten überleben kann. Hier wären in Zukunft bei EBV-assoziierten Erkrankungen therapeutische Angriffsmöglichkeiten denkbar, wobei bislang allerdings weder IL-10-Rezeptoren noch natürliche Antagonisten beim Menschen beschrieben worden sind [326].

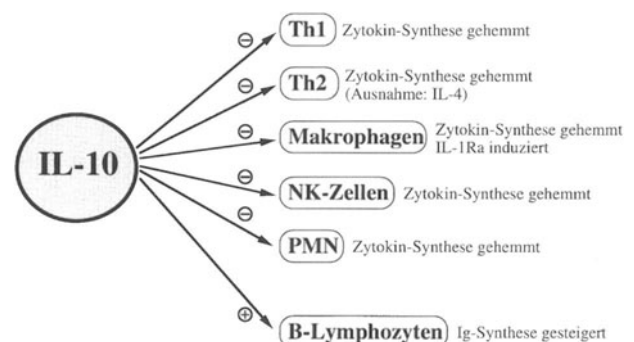


Abb. 19. IL-10 hat antiinflammatorische Wirkung

3.1.11 Interleukin-11

IL-11 wurde erstmals 1990 als ein Faktor beschrieben, der die Proliferation von Interleukin-6-abhängigen Plasmazytom-Zellen trotz neutralisierender Anti-IL-6-Antikörper stimuliert [369]. Da IL-11 wie IL-6 vornehmlich von mesenchymalen Zellen – hierzu gehören neben den Fibroblasten auch Knochenmarksstromazellen und Osteoblasten – und nicht von T-Lymphozyten synthetisiert wird, erkannte man in IL-11 zunächst ein IL-6-ähnliches Zytokin. IL-11 ist an der Bildung der Akutphaseproteine in Leberzellen, am Wachstum von Megakaryozyten [474] und der Produktion von Blutplättchen synergistisch mit IL-3, an der Hämatopoese von Erythrozyten und Lymphozyten, an der Proliferation von Knochenmarksstammzellen und an der Verstärkung einer T-zellabhängigen Antikörperproduktion durch B-Lymphozyten beteiligt. Darüber hinaus inhibiert IL-11 die Lipoproteinlipaseaktivität sowie die Adipozyten-Differenzierung (AGIF, „adipogenesis inhibitory factor“) und induziert die Entwicklung von Osteoklasten [172]. IL-1 und TGF- β sind bislang bekannte Stimuli der Transkription und Proteinsynthese von IL-11, wobei beide Zytokine synergistisch wirken [137].

Als hochaffiner Rezeptor ist ein 151 kDa-Protein auf Fettzellen gefunden worden, wobei zur Signaltransduktion offenbar das gp 130-Protein (vgl. IL-6-Rezeptor) benutzt wird [540].

Die meisten der oben genannten Eigenschaften von IL-11 gelten für das Maussystem und sind bislang nicht sicher auf die menschlichen Zellen übertragbar.

3.1.12 Interleukin-12

Ende der 80er Jahre wurde ein weiteres Zytokin entdeckt, das eine wesentliche Rolle bei der Regulation der T-Zelldifferenzierung spielt (Abb. 20). In der Maus wurde beobachtet, daß ein Faktor aus Makrophagen – NKSF („natural killer cell stimulatory factor“) oder später IL-12 genannt [487] – zur Entwicklung von T_{H1} -Zellen, nicht aber T_{H2} -Zellen führte [169]. Naive CD 4-Lymphozyten wurden unter Einwirkung von IL-12 zu γ -Interferon-produzierenden Zellen [292, 305]. IL-12 inhibiert die IgE-Synthese von IL-4-stimulierten mononukleären Zellen des peripheren Blutes sowohl auf der mRNA- als auch auf der Proteinebene, wobei dieser Effekt durch die Induktion von γ -Interferon, aber auch unabhängig davon direkt durch IL-12 vermittelt wird [106, 243]. Die Suppression der IgE-Synthese ließ sich durch anti-IL-12-Antikörper vollständig aufheben, nur teilweise aber durch anti-IFN- γ -Antikörper. Die Induktion von IFN- γ kann durch zusätzliche Stimulation mit TNF verstärkt werden, während IL-10 inhibitorisch

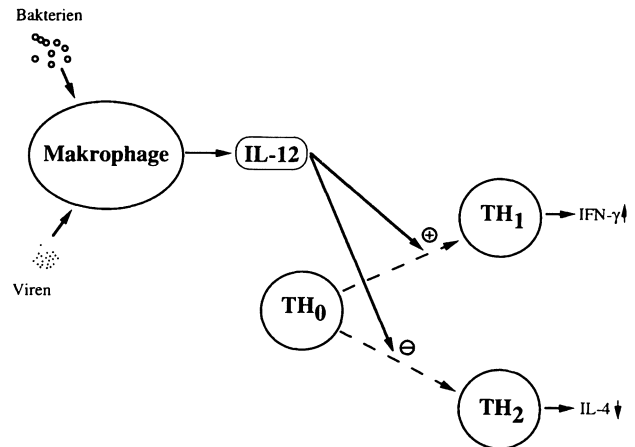


Abb. 20. Von Makrophagen freigesetztes IL-12 ist wesentlich an der Regulation der T-Immunantwort beteiligt

wirkt. Gleichzeitig verstärkt IL-12 die IL-10-Produktion und reguliert sich damit selbst herunter. Ebenso wie die γ -Interferon-Synthese wird auch die IL-12-Synthese durch IL-10 blockiert [342, 432, 486, 488].

IL-12 ist ein Heterodimer, das aus 2 kovalent gebundenen Ketten von 35 und 40 kDa (p 35, p 40) gebildet wird [118, 310]. Während p 35 eine ähnliche Struktur wie IL-6 aufweist, ähnelt p 40 dem IL-6-Rezeptor; die genetische Information für die beiden Ketten ist auf verschiedenen Genen lokalisiert. Dies läßt vermuten, daß ein Zytokin und sein Rezeptor zu einem neuen Zytokin verschmolzen sind. IL-12 wird von Monozyten und Makrophagen, von B-Zellen und von akzessorischen Zellen gebildet und entfaltet nach heutigem Kenntnisstand biologische Wirkungen auf NK-Zellen und T-Lymphozyten [216, 448]. Insbesondere führt IL-12 zur Zytokintranskription und -Sekretion, zur Induzierung zytotoxischer Aktivität sowie zur Proliferation von T-Lymphozyten vom T_{H1} -Subtyp. Zumindest in der Maus ist IL-12 dabei ein obligatorischer Faktor für die Entwicklung von T_{H1} -Zellen; nur in diesem Subtyp führt es zur Expression der Interleukin-2-Rezeptor- α -Kette im Konzert mit IL-2 [538]. Manetti konnte dies durch elegante Versuche an menschlichen T-Lymphozyten zeigen, die spezifisch auf Der pI (Dermatophagoide pteronyssinus – Hauptallergen I) reagieren [292]. In diesem System inhibierte IL-12 die IL-4-Produktion der Zellen und induzierte eine T_{H1} -artige Zytokinantwort. Damit kann angenommen werden, daß die Befunde aus der Maus weitgehend auf den Menschen übertragen werden können. Eine weitere wesentliche Funktion könnte IL-12 bei der Hämatopoese spielen, da es synergistisch mit IL-3, IL-11 und SF („steel factor“) auf eine Reihe von Zelllinien wirkt [377]. IL-12 bindet an einen 110 kDa hochaffinen Rezeptor, der auf T-Lymphozyten, NK-Zellen und Makrophagen nachge-

Tabelle 3. Biologische Wirkungen von IL-4 und IL-13 im Vergleich

		IL-4	IL-13
B-Lymphozyten	CD 23-Expression	↑	↑
	IgE-Synthese	↑	↑
Makrophagen	MHC II-Expression	↑	↑
	CD 23-Expression	↑	↑
	Zytokinsynthese	↓	↓
	Chemokinsynthese	↓	↓
	IL-1 Ra-Synthese	↑	↑

wiesen wurde. Ein löslicher IL-12-Rezeptor ist bislang nicht bekannt. In der Maus hat die P 40-Kette eine spezifische inhibierende Funktion [310].

3.1.13 Interleukin-13

IL-13 ist ein Produkt aktivierter T-Lymphozyten, das Monozyten/Makrophagen und B-Lymphozyten als Zielzellen hat und viele biologische Eigenschaften mit IL-4 teilt (Tabelle 3, [545]). Diese gemeinsamen Eigenschaften verwundern nicht, da IL-4 und IL-13 eine Sequenzhomologie aufweisen, die etwa der von IL-1 α und -1 β entspricht. Das Gen für IL-13 ist wie die Gene für IL-3, IL-4, IL-5 und GM-CSF auf dem Chromosom 5 lokalisiert. Während es in der Maus nur von T_{H2}-Zellen synthetisiert wird, ist beim Menschen mRNA für IL-13 in CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten, in T_{H0}⁻, T_{H1}⁻ und T_{H2}-Zellen nachgewiesen worden. Im Vergleich zu IL-4 setzt die Synthese dieses etwa 10 kDa großen Moleküls nach adäquatem Reiz schneller ein und hält länger an.

Ähnlich wie IL-4 führt IL-13 bei Monozyten zur Veränderung der Morphologie, indem sich die Zelle streckt und Zellfortsätze ausgebildet werden [114]. Ebenso wird die Adhärenz der Zellen gesteigert. Einige der Oberflächenantigene wie Integrine, der Haupthistokompatibilitätskomplex sowie der niedrigaffine IgE-Rezeptor werden herauf, andere wie z.B. Rezeptoren für Immunglobulin G herunter reguliert. Die anti-körperabhängige Zytotoxizität von Monozyten wird gesteigert, ebenso die antigenpräsentierende Aktivität. Auf die Zytokinsynthese der Monozyten hat IL-13 einen eher inhibierenden Effekt: Die Synthese von IL-1 α und β , IL-6, IL-8, TNF, IL-10, MIP-1 β , GM-CSF, IFN und IL-12 werden vermindert, dagegen wird die Synthese von IL-1Ra vermehrt [326, 335]. Damit scheint IL-13 ein antiinflammatorisches Wirkungsspektrum zu besitzen und gleichzeitig über die Hemmung von IFN und IL-12 – ähnlich dem IL-4 – eine T_{H2}-Antwort zu favorisieren

[364]. Direkt auf T-Lymphozyten wirkt IL-13 allerdings infolge des Mangels an einem funktionellen Rezeptor nicht.

Auch wenn IL-4 deutlich potenter ist, so entfaltet doch IL-13 verschiedene fördernde Wirkungen auf B-Lymphozyten. So wird der niedrigaffine IgE-Rezeptor sowie der MHC-II-Komplex vermehrt exprimiert, die Proliferation der B-Lymphozyten wird gefördert, die Immunglobulinsynthese gesteigert. IL-13 wirkt ebenso wie IL-4 insbesondere als „Switch-Faktor“ für die IgE- und IgG₄-Synthese.

Der Rezeptor für IL-13 ist bislang nicht definiert. IL-4 und IL-13 scheinen unterschiedliche Rezeptoren zu benutzen. Die Tatsache, daß IL-4 und IL-13 aber keine additiven oder synergistischen Effekte zeigen, läßt vermuten, daß sie sich einer gemeinsamen signalübertragenden Untereinheit bedienen. Eine Mutante von IL-4, hIL-4.Y124D, besitzt rezeptorantagonistische Wirkung sowohl für IL-4 als auch IL-13 und bestätigt damit die Vermutung gemeinsamer Rezeptorstrukturen [545]. Somit bietet sich ein solches Protein für die Therapie z.B. allergischer Erkrankungen an, da sowohl die Wirkungen von IL-4 als auch von IL-13 antagonisiert werden könnten.

3.1.14 Interleukin-14 und Interleukin-15

In diesem Kapitel werden quasi als Vorschau zwei Peptide vorgestellt, die als ernsthafte Kandidaten für die Bezeichnungen IL-14 und IL-15 in Frage kommen [477]. Beide Peptide genügen den Definitionskriterien (s. Einleitung), ihre Zellquellen und ihre mögliche Bedeutung im Netzwerk der Zytokine bedürfen der weiteren Aufklärung.

Mit IL-14 wurde ein weiterer B-Zell-Proliferationsstimulus entdeckt, dessen Zellquelle maligne B- und T-Lymphozyten, aber auch normale T-Lymphozyten sein können. Das 53-kDa-Protein dient offenbar der Selektion und Expansion einer speziellen Subpopulation von Gedächtniszellen und supprimiert die Immunglobulinsynthese von Plasmazellen. Erste Untersuchungen weisen auf einen 90-kDa-Rezeptor auf den Zielzellen hin, der bislang lediglich auf Vorläuferzellen, Lymphozyten der chronisch-lymphatischen Leukämie und Gedächtnis-B-Zellen gefunden wurde.

IL-15 reiht sich mit IL-2, IL-4, IL-7 und IL-13 in die Reihe der T-Zellwachstumsfaktoren ein. Vornehmlich mit IL-2 teilt IL-15 (Molekulargewicht 14–15 kDa) eine Reihe von biologischen Aktivitäten und nutzt auch die Gamma-Kette des IL-2 R, bindet aber nicht an die Alpha-Kette dieses Rezeptors. Die Zellquellen sind vielfältig, vornehmlich Monozyten und Epithelzellen synthetisieren nach heutigem Kenntnisstand IL-15.

3.1.15 Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF)

Zu den CSF rechnet man GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-CSF), M-CSF (Makrophagen-CSF) und G-CSF (Granulozyten-CSF), aber auch weitere Zytokine wie z.B. IL-3 (auch Multi-CSF genannt) und der Stammzellfaktor (SCF) oder c-kit-ligand sind starke koloniestimulierende Faktoren [162]. Ihre Aufgabe ist es, in einer subtilen Komplexität die Stammzellen des Knochenmarks über Vorläuferzellen zu unreifen bzw. reifen Zellen heranwachsen zu lassen (klonale Differenzierung). Für die Reifung einer speziellen Zelllinie, wie z.B. der neutrophilen Granulozyten, sind mehrere, hier etwa 6 Zytokine involviert: G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-1, IL-6 und SCF [309]. Neben einem Synergismus verschiedener Wachstumsfaktoren kommen auch andere funktionelle Modelle in Betracht, wie etwa die Notwendigkeit eines zweiten Signals zur Entwicklung einer Zellpopulation oder die Ausweitung der möglichen Zellantwort. Dabei wirkt GM-CSF ähnlich wie IL-3 auf Vorläufer von Makrophagen und Monozyten, Granulozyten, Eosinophilen und Mastzellen sowie Megakaryozyten, während G-CSF vornehmlich auf neutrophile Granulozyten und M-CSF vornehmlich auf Makrophagen stimulierend wirkt.

Als Zellquellen der CSF dienen Makrophagen und Monozyten, Endothelzellen, Fibroblasten und Knochenmarksstromazellen, während T-Lymphozyten nur GM-CSF synthetisieren. Stimuli für die Produktion sind neben dem Mikromillieu im Knochenmark und Endotoxin vornehmlich IL-1, IL-6 und TNF- α ; aufgrund widersprüchlicher Beobachtungen ist die Bedeutung dieser Stimuli bei der GM-CSF-Synthese durch Makrophagen allerdings umstritten [193].

Neben den biologischen Effekten auf die Zellen des Knochenmarks entfalten die CSF auch im peripheren Gewebe wesentliche Wirkungen: Vornehmlich Makrophagen und Monozyten werden zur IL-8-, G-CSF- und TNF-Synthese angeregt, während neutrophile Granulozyten mit der Synthese von IL-1, -6 und -8 sowie CSF und TNF reagieren. In diesen Granulozyten wird zudem der Arachidonsäuremetabolismus und die Produktion toxischer Sauerstoffmetabolite erhöht. GM-CSF stimuliert eosinophile Granulozyten und erhöht deren Überlebenszeit, das Zytokin führt weiterhin zur erhöhten Histaminfreisetzung aus basophilen Granulozyten. Damit kommt diesem pluripotenten CSF auch außerhalb des Knochenmarks eine wesentliche entzündungsfördernde und regulierende Wirkung zu.

Beim Menschen sind sowohl niedrigaffine als auch hochaffine Rezeptoren für GM-CSF beschrieben worden; neutrophile und eosinophile Granulozyten tragen jedoch im Gegensatz zu Monozyten lediglich hochaffine Rezeptoren [283]. Dies scheint mit der Verteilung der α - und β -Ketten auf der Zelloberfläche zusammen-

zuhängen, wobei die α -Kette GM-CSF mit niedriger Affinität binden kann, für die Signaltransduktion jedoch die Bindung an die β -Kette notwendig ist. Die Rezeptoren für GM-CSF, IL-3 und IL-5 haben eine gemeinsame β -Kette, an die eine jeweils für die Zytokine spezifische α -Kette bindet [316]. Befinden sich α -Ketten für alle 3 Zytokine auf einer Zelle, z.B. einem eosinophilen Granulozyten, so treten diese α -Ketten nach Bindung an das jeweilige Zytokin in Konkurrenz miteinander um die β -Kette. In ähnlicher Weise nutzen IL-6 und IL-11 oder – mit hoher Wahrscheinlichkeit – auch IL-4 und IL-13 gemeinsame Rezeptoranteile.

Beim Gesunden sind die CSF im peripheren Blut mit den bisherigen Meßmethoden nicht nachweisbar. Die Spiegel sind jedoch erhöht bei schweren Infektionen, bei einer Neutropenie oder manchen Formen einer akuten Leukämie [417]. Aufgrund ihrer Rolle bei der Hämatopoese wurden CSF in klinischen Studien bei Chemotherapie-induzierten Neutropenien oder nach Knochenmarkstransplantationen eingesetzt [344].

Von mRNA-Untersuchungen ist zu erwarten, daß ein löslicher GM-CSF-Rezeptor existiert, dessen Funktionen allerdings unbekannt sind.

3.1.16 Tumornekrosefaktor (TNF)

Unter „TNF“ wird in der Regel TNF- α oder auch Cachectin verstanden, dessen Entdeckung auf zwei Wegen gelang. 1975 beobachtete Carswell, daß eine Infektion unter bestimmten Umständen eine Nekrose in einem Tumor erzeugen konnte und postulierte einen Tumornekrosefaktor [89]. Im Jahr 1985 stieß Cerami bei der Suche nach einem Faktor, der bei Anorexiepatienten die Lipolyse regulierte, auf das gleiche Protein und nannte es Cachectin [52]. Erst durch die Klonierung wurde 1986 klar, daß beide Proteine identisch waren. In den darauf folgenden Jahren wurden dann eine ganze Reihe von biologischen Effekten dieses pleiotropen Zytokins entdeckt: die Palette reicht von der Proliferationsinduktion bis zur programmierten Zellyse und läßt bis auf die Erythrozyten praktisch keine Zelle des Körpers aus [63, 293, 412]. Dabei gilt für TNF in besonderem Maße, daß eine geringe Menge in einem begrenzten Areal von großem Nutzen, eine systemisch wirkende große Menge aber letal sein kann, woraus die Bedeutung von im Überschuß vorhandenen antagonistischen Regulationsmechanismen besonders klar wird [318, 452]. TNF- α kommt in 2 Formen vor: zum einen als lösliches Protein von 17 kDa in Form eines Homodimers oder Homotrimers, zum anderen als zellverankertes transmembranelles 26-kDa-Molekül [1, 18]. Als Quelle dienen Makrophagen und Monozyten, aber auch CD 4⁺-T-Lymphozyten, NK-Zellen, neutrophile Granulozyten, Fibroblasten, Epithelzellen und interes-

santerweise auch Mastzellen, die TNF nach Stimulation des hochaffinen IgE-Rezeptors freisetzen. TNF- α wird bei bakteriellen, viralen und parasitären Infektionen sowie bei Tumorgeschehen freigesetzt [444], wobei Lipopolysaccharide von gramnegativen Bakterien (Endotoxin) einen besonders starken Stimulus darstellen [15, 13]. Weitere Stimuli sind IFN- γ , IL-2, GM-CSF, Substanz P, Bradykinin und der Plättchen-aktivierende Faktor. Die TNF-Synthese wird inhibiert durch IL-6 und IL-5, TGF- β , IgA, Prostaglandin E₂, Glukokortikosteroide und Zyklosporin A [536].

Am Modell des septischen Schocks, bei dem infolge der hohen Endotoxinmengen vornehmlich die Makrophagen große Mengen an TNF freisetzen, konnte die u.U. tödliche Wirkung von TNF sowohl an der Maus als auch am Menschen untersucht werden [318]. Beim Serumspiegel von über 440 U/ml resultierte regelmäßig ein letaler Ausgang bei Patienten mit einer Sepsis, während bei niedrigeren Werten gute Überlebenschancen bestanden [452]. Durch Anti-TNF-Antikörper ließ sich die Überlebensrate deutlich erhöhen, was die Bedeutung von TNF bei diesem Krankheitsbild unterstreicht. Neben dem septischen Schock sind verschiedene Autoimmunerkrankungen wie der Diabetes mellitus und die multiple Sklerose sowie die akute myeloische und chronisch-lymphatische Leukämie mit erhöhten TNF-Werten im Serum verbunden [1, 136]. TNF in hohen Konzentrationen verursacht einen rapiden Blutdruckabfall, eine metabolische Azidose, ein Capillary-Leak-Syndrom, die Ausbildung eines Schocks und schließlich den Tod [318, 452]. Darüber hinaus führt es zu einer gesteigerten Thrombin-Bildung und zu einer intravasalen Deposition von Fibrin, was eine Beteiligung an Thrombosen und auch der Arteriosklerose wahrscheinlich macht. Es wirkt der Lipogenese entgegen und führt zur Knochenresorption infolge Aktivierung von Osteoklasten. Das Wachstum von Fibroblasten wird gefördert, es kommt zur Ablagerung von Kollagen und Fibrin im Gewebe und damit zur Ausbildung einer Fibrose. Gleichzeitig ist TNF ein wesentlicher Angiogenesefaktor.

Die Tumornekrosewirkung entfaltet das Zytokin über mindestens 2 Wege [18]: Einerseits ist gerade das Transmembran-Protein in der Lage, bei direktem Zellkontakt die Tumorzelle zu töten, andererseits wirkt TNF destruktiv auf die Tumorgefäße und führt zu Einblutungen und Nekrosen durch Mangelversorgung. Wesentlich erscheint auch die Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten und LAK-Zellen sowie die Induktion des Haupthistokompatibilitätskomplexes Klasse I und Klasse II mit den Möglichkeiten der gesteigerten Immunreaktion.

Im Rahmen dieses Übersichtsreferats sind die biologischen Aktivitäten von TNF bei lokalen Entzündungsgeschehen von besonderem Interesse. Auch hier

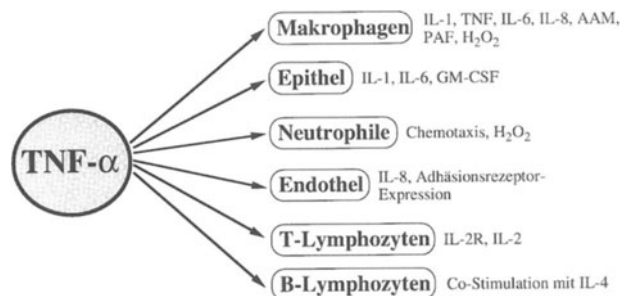


Abb. 21. TNF- α ist ein stark proinflammatorisches Zytokin

entfaltet TNF ein breites Spektrum an Effekten [483] (Abb. 21):

- TNF aktiviert Makrophagen und führt zu einer gesteigerten Synthese von Arachidonsäuremetaboliten, Zytokinen wie IL-1, PAF und Sauerstoffradikalen. Auch die Phagozytose der Makrophagen wird gesteigert.
- TNF aktiviert das Epithel und induziert die Freisetzung von Interleukin-1, IL-6 und GM-CSF.
- TNF induziert die Expression des MHC-Komplexes I und II.
- Endothelzellen werden einerseits zur Expression von Adhäsionsrezeptoren wie E-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1 aktiviert [290, 443], andererseits zur Synthese von Chemokinen wie IL-8. Bei gleichzeitiger gesteigerter Gefäßpermeabilität schafft TNF so die Voraussetzung für eine Zellinfiltration des entzündeten Gewebes.
- TNF fördert die Chemotaxis, Phagozytose, Degranulation und Sauerstoffradikalenbildung von neutrophilen Granulozyten [142].
- TNF induziert das Wachstum von Fibroblasten und die Freisetzung von Kollagenasen und Fibrin.
- In Anwesenheit von IL-2 vermehrt TNF die Expression der α -Kette des IL-2 R und führt zur Proliferation von T-Lymphozyten.
- Eine besondere Rolle des transmembranösen Proteins TNF- α wurde erst kürzlich für allergische Erkrankungen beschrieben: Von aktivierten CD 4⁺-Lymphozyten wird TNF- α rasch an der Zelloberfläche exprimiert und bindet an den TNF-R 55 auf B-Lymphozyten, um ein wesentliches kostimulatorisches Signal zu IL-4 für die IgE- und IgG₄-Synthese zu geben [22].

Die biologischen Effekte von TNF- β , einem 25-kDa-Homodimer, sind weitgehend deckungsgleich [412]. TNF- β wurde als Lymphotoxin- α 1968 beschrieben und wird von T- und B-Lymphozyten synthetisiert. Ein weiteres Lymphotoxin, LT- β , hat ein Molekulargewicht von 33 kDa. Auch TNF- β scheint nicht nur in der löslichen Form, sondern auch membrangebunden vorzukommen, wobei über die Bedeutung dieses Proteins

noch wenig bekannt ist. Ebenso wie TNF- α führt TNF- β zum programmierten Zelltod von Tumorzellen und virusinfizierten Zellen, induziert die Expression von Adhäsionsrezeptoren und MHC-Komplexen, aktiviert zytotoxische T-Lymphozyten und LAK-Zellen und verstärkt das Wachstum von Fibroblasten.

TNF- α und TNF- β binden an die beiden *TNF-Rezeptoren*, die nach ihrem Molekulargewicht als TNF-R 55 und TNF-R 75 bezeichnet werden [201, 274]. Beide Rezeptoren kommen in der Regel gemeinsam auf fast allen Zellen mit Ausnahme der Erythrozyten und ruhender T-Lymphozyten vor, wobei TNF mehrere Rezeptoren bindet und mittels eines „cross-linking“ zur Signalinduktion führt. Während TNF-R 55 wesentlich ist für die Expression von E-Selektin, ICAM-1 und VCAM-1 sowie dem Hermes-Antigen CD 44 und über diesen Rezeptor das Signal für eine gesteigerte zytotoxische Aktivität übermittelt wird, ist der TNF-R 75 der Signalgeber für die Expression von α -Integrinen und die DNA-Fragmentierung [201, 370]. Lösliche TNF-Rezeptoren (Molekulargewichte von 30 bzw. 40 kDa) werden vornehmlich von Monozyten und neutrophilen Granulozyten in unterschiedlicher Geschwindigkeit und Menge abgegeben, wobei dieser Vorgang durch IL-10 induziert und verstärkt wird und die Bedeutung dieses Zytokins als anti-inflammatorisches Protein unterstreicht [274]. Besonders in der dimeren Form ist der lösliche TNF-R 55 bei der Maus in der Lage, den Endotoxin-induzierten Tod zu verhindern.

3.2.17 Chemokine

Der Begriff „Chemokin“ wurde aus „chemoattractant cytokine“ assimiliert und faßt kleine Moleküle von 8–15 kDa zusammen, die sich durch ihre Struktur – ihre Proteinsequenz besitzt ein konstantes, in zwei Gruppen zu unterteilendes Motiv aus vier Zysteinen – und ihre Funktion (Chemotaxis) ausweisen (Tabelle 4, [536]). Die Zahl der Chemokine und die Erkenntnisse zu ihren Funktionen wächst ständig, so daß hier nur eine Auswahl dieser „kleinen Zytokine“ (Scy) vorgestellt werden kann. Je nachdem, ob die ersten beiden Zysteine des 4-Zysteinmotivs direkt beieinander liegen (C-C)

oder voneinander getrennt sind (C-X-C), werden die Mitglieder dieser Familie in zwei Gruppen unterteilt. Die C-X-C-Proteine entfalten ihre chemotaktische Wirkung vornehmlich auf neutrophile Granulozyten, die C-C-Proteine vornehmlich auf Monozyten und Makrophagen, teilweise auch auf Lymphozyten, basophile und eosinophile Granulozyten. Bemerkenswert ist insbesondere, daß verschiedene C-C-Proteine in der Lage sind, spezielle T-Zellsubpopulationen präferentiell anzulocken [411, 412]. Durch diese Zellspezifität sind die Chemokine in der Lage, die Art einer Immunreaktion ganz wesentlich durch die Auswahl der „Teilnehmer“ zu bestimmen.

Einzelne Chemokine sind über die Chemotaxis hinaus geeignet, verschiedene Zellpopulationen zu aktivieren und zur Freisetzung ihrer Mediatoren zu bewegen [60, 264, 409].

In die Gruppe der C-X-C-Proteine gehören zunächst die aus Alpha-Granula der Blutplättchen stammenden Faktoren PF-4 (Plättchenfaktor-4), PBP (plättchenbasisches Protein) und dessen Folgeprodukte. Diese Faktoren werden bei einer Aggregation der Blutplättchen z.B. in einem Wundgebiet freigesetzt und führen zur Chemotaxis von Granulozyten, aber auch zur Aktivierung von Fibroblasten und Monozyten. Insbesondere PF-4 hat die Fähigkeit, durch die Chemotaxis und Aktivierung von Monozyten die körpereigene Abwehr zu stimulieren und durch die Aktivierung der Fibroblasten zur Wundheilung beizutragen. Auch die Proteolyseprodukte des PBP, β -TG (β -Thromboglobulin) CTAP-III (bindegewebsaktivierendes Protein-III) und NAP-2 (neutrophilen-aktivierendes Protein-2) wirken chemotaktisch auf Fibroblasten und neutrophile Granulozyten [408].

Ebenfalls in diese Gruppe gehört Interleukin-8, dem ein eigener Abschnitt gewidmet wurde (s. 3.1.8), und diesem verwandte chemotaktische Faktoren (IP-10, ENA-78, MGSA/gro- α) [314]. IP-10 (γ -IFN induziertes Protein) wird von Monozyten, Fibroblasten, aktivierten T-Lymphozyten, Keratinozyten und Endothelzellen synthetisiert und wirkt auf Monozyten und T-Lymphozyten. MGSA ist ein 15 kDa-Protein, das zunächst als autokriner Wachstumsfaktor für Melanomzellen beschrieben wurde. Die 3 Faktoren gro- α , - β und - γ , die untereinander mehr als 80% Homologie aufweisen, werden aber auch von Fibroblasten und Monozyten produziert und wirken stark chemotaktisch für neutrophile Granulozyten. Es wird angenommen, daß sie sich gemeinsam mit IL-8 den IL-8-Rezeptor Typ II teilen, möglicherweise aber auch einen eigenen Rezeptor auf den Zellen ansprechen [241]. ENA-78 ist ein neutrophilen-chemotaktischer Faktor aus Epithelzellen.

C-X-C-Proteine führen neben der Chemotaxis auch zur Aktivierung der Neutrophilen, die sich in einer Än-

Tabelle 4. Die Chemokin-Familien

C-C	C-X-C
MCP-1, -2, -3	PF-4
MIP-1 α , β	PBP (CTAIII, NAP-2, β -Tg)
RANTES	IL-8
	IP-10
	ENA-78
	gro- α , β , γ (MGSA)

derung der Zellform, in einem vorübergehenden Anstieg des zytoplasmatischen Kalziumspiegels, in einer Degranulation und erhöhten Phagozytoseaktivität und in einer verstärkten Adhäsivität der Zellen äußert. Raddar et al. konnten durch elegante Versuche mit Anti-IL-8-Antikörpern zeigen, daß diesem Chemokin offenbar die größte Bedeutung bei der Chemotaxis und Aktivierung von Granulozyten während LPS-induzierter Entzündungsreaktionen zukommt [195].

Zu den C-C-Proteinen zählen verschiedene Formen des MCP (Monozyten-chemotaktisches Protein), MIP (Makrophagen-Inflammationsproteine), RANTES („released upon activation“, „normal T-cell expressed and secreted“) und einige andere. Der zelluläre Ursprung dieser Chemokine ist vielfältig, für RANTES und MIP-1 scheinen jedoch die T-Lymphozyten und Monozyten eine besondere Rolle zu spielen [343]. C-C-Chemokine sind starke Stimuli für Monozyten, basophile und eosinophile Granulozyten sowie Lymphozyten [311, 397]. Darüber hinaus gehören sie in die Gruppe der HRF („histamin releasing factors“) und stimulieren aus Basophilen nicht nur die Freisetzung von Histamin, sondern auch von Leukotrienen [6, 263]. Eosinophile Granulozyten sezernieren nach Kontakt eosinophil-kationisches Protein (ECP) und exprimieren Adhäsionsmoleküle (CD 11/CD 18) auf ihrer Oberfläche [8]. MIP-1 induziert weiterhin Fieber, wobei dieser Mechanismus nicht wie bei IL-1 und TNF über Prostaglandine abläuft [234].

Während RANTES unter den Lymphozyten vornehmlich CD 45 RO-Gedächtnis-T-Lymphozyten anspricht, wirkt MIP-1 β auf CD 4⁺ (insbesondere CD 45 RA naive T-Lymphozyten) und MIP-1 α auf CD 8⁺ und B-Lymphozyten, bei höheren Konzentrationen allerdings auch auf CD 4⁺-Lymphozyten [437, 470]. Damit kommt den C-C-Chemokinen eine besondere Bedeutung bei der Rekrutierung verschiedener Subpopulationen von T-Lymphozyten im Ablauf einer Immunreaktion zu [423].

Als Rezeptor wurde ein sog. C-C-CKR-1-Rezeptor identifiziert, der zunächst als MIP/RANTES-Rezeptor bezeichnet wurde, offenbar aber auch MCP-1 bindet [161, 516]. Verschiedene Befunde weisen darauf hin, daß noch weitere Rezeptoren existieren.

3.1.18 „Transforming growth factor- β “ (TGF- β)

TGF- β wurde 1978 zunächst als Wachstumsfaktor für Maussarkomzellen entdeckt (SGF) und erhielt seinen Namen aufgrund seiner Wirkung auf das Wachstumsverhalten von Fibroblasten. Heute sind beim Menschen drei Formen von TGF, - β_1 , - β_2 und - β_3 , bekannt, die unterschiedlich reguliert werden [368]. Darüber hinaus gibt es weitere verwandte Proteine, die eine große TGF-

β -Superfamilie formen [117]. Die Monomere 1, 2 und 3 bilden in der Regel Homodimere, gelegentlich aber auch Heterodimere, und werden mit 2 Vorläuferproteinen und einem fünften Bindungsprotein als inaktiver „latenter“ Komplex aus dem Zellzytoplasma entlassen. Erst am Wirkungsort wird TGF- β z.B. durch Übersäuerung des Gewebes oder durch enzymatische Spaltung (Plasmin und Cathepsin) aus dem Komplex gelöst und aktiviert [401].

TGF- α ist strukturell weniger mit TGF- β als mit EGF (epidermal growth factor) verwandt und interagiert mit diesem Protein um einen gemeinsamen Rezeptor [299, 414]. Während zunächst nur Tumorzellen als Quelle von TGF- β identifiziert werden konnten, erstreckt sich die Palette der möglichen Produzenten heute auch auf die Blutplättchen, auf aktivierte Makrophagen, auf Leukozyten und Osteoblasten. TGF- β spielt eine sehr wichtige Rolle bei der Wundheilung (Abb. 22), wobei es nach Aktivierung von Blutplättchen aus deren α -Granula oder von Leukozyten, die mit Bakterienprodukten oder Entzündungsmediatoren stimuliert wurden, freigesetzt wird [511, 512, 537]. TGF- β wirkt chemotaktisch auf Monozyten, Fibroblasten, Lymphozyten und neutrophile Granulozyten, so daß innerhalb weniger Stunden eine zelluläre Infiltration des Wundgebietes resultiert [414, 453]. Insbesondere durch die Induktion von Kollagen und Fibronektin kommt es zu einer vermehrten Bildung von extrazellulärem Grundgewebe (Matrix-Komponenten wie Proteoglykane, Kollagen und Glykoproteine), wobei die gleichzeitige Verminderung der Synthese an Proteasen dem Matrixabbau entgegenwirkt [299]. Die Induktion der Expression von Integrinen unterstützt nicht nur die transendotheliale Migration von Entzündungszellen, sondern auch deren Lokalisation im Gewebe. Interessant erscheint, daß sich die Wirkung von TGF- β je nach Reifungsstadium ändert; so wird in frisch rekrutierten Monozyten die Zytokinsynthese aktiviert, in Gewebemakrophagen aber inhibiert. TGF- β ist weiterhin in der Lage, innerhalb weniger Stunden eine deutliche Angiogenese anzuregen. Diese biologischen Effekte des TGF- β lassen vermuten, daß diesem Zytokin eine hervorragende Rolle bei der Wundheilung, aber auch bei fibrotischen Erkrankungen zukommt [511].

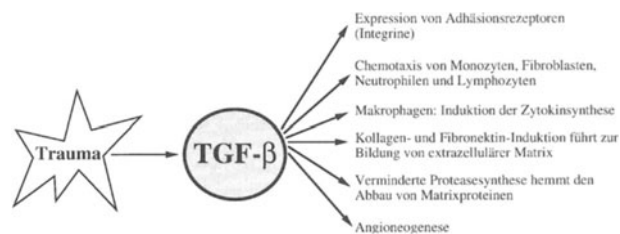


Abb. 22. TGF- β spielt eine wesentliche Rolle bei der Wundheilung

Verschiedene In-vitro- und In-vivo-Studien lassen grob erkennen, daß Zellen mesenchymalen Ursprungs nach TGF- β -Stimulation proliferieren, während das Zytokin auf Zellen epithelialen Ursprungs eher einen antiproliferativen Effekt hat.

Von wesentlicher Bedeutung ist auch die immunsupprimierende Funktion, deren Ausprägung wesentlich vom Reifestadium der Zielzelle und dem lokalen Gewebemillieu abhängt. TGF- β hemmt die Proliferation von T- und B-Lymphozyten, inhibiert die Expression der α -Kette des IL-2 R, vermindert die Synthese verschiedener proinflammatorischer Zytokine wie TNF, IL-1, IL-6 und GM-CSF, reduziert die MHC- und FcR-Expression und hemmt die Synthese verschiedener Immunglobulinklassen [240]. TGF- β induziert die Synthese des IL-1 Ra und hemmt die Proliferation von NK- und LAK-Zellen. Es vereint also viele Eigenschaften, die den Wirkungen von TNF- α entgegenstehen. Zusammen mit IL-4 und IL-10 gehört TGF- β zu den potenten Makrophagen-Inhibitoren [62]. TGF- β supprimiert die T_{H_2} -Immunantwort und fördert die T_{H_1} -Reaktion; hier wirkt es konträr zu IL-4 und IL-10.

Bislang sind neun TGF- β bindende Proteine identifiziert worden, von denen drei auf menschlichen Zellen nachgewiesen wurden [250]. TGF- β R I (53 kDa) und TGF- β R II (85–110 kDa) sind als Signal-übertragende Rezeptoren charakterisiert worden, während TGF- β R III (250–350 kDa) zu keiner Signaltransduktion befähigt ist; möglicherweise wird der Ligand zur Speicherung gebunden.

Von klinischer Bedeutung ist TGF- β bei der Begrenzung einer Entzündungsreaktion [240]. Überproduktionen von TGF wurden bei verschiedenen Tumoren, beim Retrovirusinfekt, bei der HIV-Infektion und bei Lungen- und Leberfibrosen sowie Hauterkrankungen wie etwa der Psoriasis beschrieben [117]. TGF- β wirkt bei einer Tumorerkrankung als autokriner Wachstumsfaktor, der die Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen durch Bildung von extrazellulärem Matrixgewebe fördert und die körpereigene Abwehr durch seine immunsuppressiven Effekte lahmlegt. Bei der HIV-Infektion wird TGF- β mit der massiven Immunsuppression in Verbindung gebracht. Die Bedeutung von TGF- β bei den fibrotischen Erkrankungen erklärt sich über die Chemotaxis und Aktivierung von Fibroblasten und deren Zellprodukte.

3.1.19 Interferone

Interferone wurden vor mehr als 30 Jahren anhand ihrer antiviralen Aktivität erkannt; heute unterscheiden wir Typ I- (α -, β - und ω -IFN) sowie Typ II- (γ -IFN) Interferone [111]. Hinter der Bezeichnung α -IFN verber-

gen sich etwa 14 Proteine mit strukturellen Differenzen, die sich auch in einer differentiellen Bindungsaffinität zum Rezeptor widerspiegeln. β -IFN (22 kDa) und ω -IFN (24 kDa) repräsentieren jeweils ein Protein, das strukturelle Ähnlichkeit mit α -IFN zeigt. Obgleich γ -IFN, ein 45-kDa-Dimer, keine strukturelle Homologie aufweist, teilt es biologische Aktivitäten mit Typ I-IFN [141]. Die DNA für Typ I-IFN sind auf dem menschlichen Chromosom 9, für γ -IFN auf dem Chromosom 12 lokalisiert [110].

Typ I-IFN werden fast von jeder Zelle des menschlichen Körpers mit Ausnahme der Erythrozyten, vornehmlich aber von Leukozyten und Fibroblasten synthetisiert. Stimuli stellen Virusinfektionen dar, wobei RNA-Viren die Synthese mehr stimulieren als DNA-Viren. Aber auch Lipopolysaccharide von gramnegativen Bakterien (Endotoxine) induzieren die IFN Typ I-Synthese. Weitere potentielle Stimuli sind M-CSF, IL-1, TNF, γ -IFN und IL-2.

γ -IFN wird nur von T-Lymphozyten und NK-Zellen produziert [141]. CD 8⁺-T-Lymphozyten benötigen als Stimulus den MHC-I-Komplex mit Antigen, unter den CD4⁺-Lymphozyten wird γ -IFN lediglich von den T_{H_1} -Subpopulationen nach Stimulation durch MHC-II-Komplexe mit Antigen produziert. Die Stimulation der NK-Zellen erfolgt offenbar via TNF- α -Freisetzung aus Makrophagen.

Vornehmlich die Typ-I-IFN, schwächer auch γ -IFN, bilden die erste Verteidigungslinie gegen virale Infektionen. Dabei werden durch IFN-Gene in der infizierten Zelle stimuliert, die die Translation der viralen Kerninformation behindern [111]: Die Oligoadenylatsynthetase aktiviert eine latente Endonuclease (Ribonuclease L), die die virale RNA degradiert. Die Translation wird durch die Bildung der Proteinkinase P 1/eIF 2 inhibiert. Sog. MxA-Proteine entfalten GTP-ase-Aktivität und behindern den Energiestoffwechsel. Weitere bislang nicht vollständig aufgeklärte Mechanismen werden postuliert.

Neben dieser antiviralen Aktivität greifen IFN vielfältig in die Immunregulation ein [457]. Typ I-IFN fördern die Expression von MHC-I-Komplexen auf einer Vielzahl von Zellen, γ -IFN vornehmlich die Expression von MHC-II auf Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten und Tumorzellen. Dadurch wird die Antigenpräsentation, die Interaktion mit den T-Zellen, die Entwicklung zytotoxischer T-Lymphozyten und schließlich die Immunglobulinsynthese gefördert. Ein wesentlicher biologischer Effekt besteht in der Aktivierung von Makrophagen, deren antitumorale und antiparasitäre Fähigkeiten gesteigert werden [366]. Gleichzeitig induziert IFN die Freisetzung von TNF- α , was als autokriner Feedbackmechanismus wiederum die Synthese von IFN stimulieren kann. Typ I-IFN sind B-Zelldifferenzierungsfaktoren und fördern die Immunglobulin-

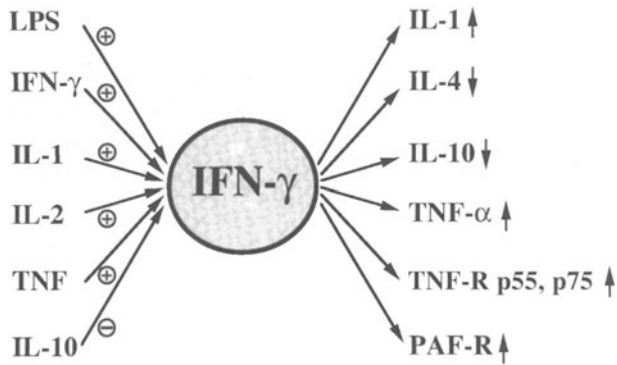


Abb. 23. IFN- γ , ein proinflammatorisches Zytokin

G-Synthese. γ -IFN induziert einen Isotypen switch und führt zur Synthese von IgG_{2a} und IgG₃-Subklassen, während es die IL-4-induzierte IgE-Synthese hemmt und damit einen wesentlichen Gegenspieler bei atopischen Erkrankungen darstellt. Die Aktivität von NK-Zellen wird erhöht.

Aufgrund dieser in der Theorie durchaus überzeugenden biologischen Aktivitäten – IFN- γ verlängert den Zellzyklus, inhibiert die Translation, erhöht die MHC-Expression und aktiviert Makrophagen und NK-Zellen – wurden Interferone in der Tumorthherapie eingesetzt [457].

γ -IFN ist ein stark proinflammatorisch wirkendes Zytokin (Abb. 23), da es die IL-1 und TNF- α -Synthese fördert und die Synthese von IL-10 hemmt. IFN- γ induziert zusätzlich die Expression von PAF-Rezeptoren auf humanen Monozyten, wobei der Plättchen-aktivierende Faktor wiederum die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen in diesen Zellen induziert [366]. Neben TNF- α werden auch die TNF-Rezeptoren p55 und p75 zur Expression gebracht.

Die Synthese von IFN- γ wird durch IL-10 gehemmt, durch IL-12 dagegen gefördert. Umgekehrt hemmt γ -IFN die IL-10-Synthese und fügt sich damit in die Reihe der Zytokine ein, die die Differenzierung und das Wachstum von T_{H1}-Populationen fördern und von T_{H2}-Zellen supprimieren [90].

Für die Typ I-IFN existiert ein gemeinsamer Rezeptor (IFN- α - β R, Typ I) mit einem Molekulargewicht von 102 kDa, für γ -IFN ein Typ II-Rezeptor von 80–95 kDa [141, 353]. Kürzlich wurde ein lösliches Fragment sIFN- α - β R von 40 kDa im menschlichen Urin entdeckt, das die Aktivitäten der Typ I-IFN spezifisch hemmt.

3.1.20 Stammzellfaktor (SCF) oder „c-kit ligand“

SCF ist ein 20–35 kDa, glykosylierter Homodimer, der sowohl in löslicher als auch in membrangebundener Form aktiv ist [156]. Diese beiden Formen entstehen durch ein alternatives Splicing der prä-mRNA für das SCF-Transkript [306]. sSCF wurde im menschlichen Serum im Nanogrammbereich nachgewiesen [267]. Die Bezeichnung SCF für den Liganden des c-kit-proto-Onkogens resultiert aus der wachstumsfördernden Funktion auf Stamm- und Vorläuferzellen einer Reihe von myelolyphoider Zelllinien einschließlich der Mastzellen [387]. In Langzeitkulturen mononukleärer Zellen, denen SCF zugegeben wurde, wurden mastzellartige Populationen gebildet, die Tryptase und Histamin synthetisierten und Rezeptoren für IgE und SCF exprimierten [492]. C-kit ligand ist nicht nur ein Wachstums-, sondern auch ein Aktivierungsfaktor für Mastzellen, in dem es die Histaminfreisetzung induziert und die Leukotriensynthese nach IgE-Stimulation verstärkt [159]. CSF reguliert die Migration, Proliferation und das Überleben von reifen und unreifen Mastzellen und beeinflusst damit nicht nur deren Zahl, sondern auch deren Funktion im gesunden und kranken Gewebe.

3.1.21 Histaminfreisetzende Faktoren (HRF)

Alveolarmakrophagen, aber auch Monozyten und Gewebsmakrophagen, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, Endothelzellen und Blutplättchen produzieren eine Familie von Faktoren, die zur Freisetzung von Histamin aus basophilen Granulozyten und Mastzellen führen und damit wesentlich an der allergischen Spätphasenreaktion beteiligt sein dürften. Die Histaminfreisetzung aus Basophilen benötigt geringere Konzentrationen der Faktoren als die aus Mastzellen, wobei für beide Zellarten 2 verschiedene Wirkmechanismen unterschieden werden können. Eine Reihe von Faktoren aus der Familie der Zytokine wie IL-3, IL-5 und GM-CSF sind in der Lage, die Mediatorfreisetzung aus Basophilen zu modulieren (Primingeffekt), so daß ein zweiter Stimulus aus der Chemokinfamilie wie z.B. MCP-1, CTAP III oder IL-8 ohne Abhängigkeit von IgE zur Histamin- und Leukotrienfreisetzung führt [95, 262]. Ein offenbar einzelner Faktor, dessen Identifizierung und Klonierung derzeit vorangetrieben wird, ist für die *IgE-abhängige Freisetzung* verantwortlich [418]. Die Wirkungsentfaltung dieses Faktors ist also von der Interaktion mit IgE-Antikörpern auf der Zielzelle abhängig, wobei dieser Faktor – offenbar infolge der Heterogenität der IgE-Antikörper – unterschiedlich starke Wirkung zeigt.

4 Lösliche und zellgebundene Adhäsionsrezeptoren

Zelladhäsionsrezeptoren (CAM) stellen den Kontakt einer Zelle zu ihrer Nachbarzelle oder zur extrazellulären Matrix her, sie ermöglichen die Zell-Kooperation, die Erkennung von Fremdanigen (insbesondere die Kooperation von T- und B-Lymphozyten mit Antigen-präsentierenden Zellen), die Diapedese von Entzündungszellen durch die Gefäßwand und deren weitere Migration im Gewebe und vermitteln die organgerichtete Zellwanderung („Homing“), die speziell für die Aufrechterhaltung der Immunabwehr von wesentlicher Bedeutung ist. Neben der Adhäsion, die als homo- oder heterophile Interaktion, also zwischen gleichen Rezeptoren oder zueinander passenden Rezeptorpaaren, ablaufen kann, dienen die Adhäsionsrezeptoren der Signalübertragung und Zellaktivierung. Adhäsionsmoleküle werden teilweise konstitutiv exprimiert, überwiegend aber durch Zytokine oder andere Entzündungsmediatoren induziert. Neben den Zytokinen sind die Chemokine, die in löslicher Form oder an die Zelloberfläche gebunden vorliegen, für die transendotheliale Migration von entscheidender Bedeutung. Die Funktionalität der Rezeptoren ist von ihrer Anzahl auf den korrespondierenden Zellen, aber auch von ihrer Avidität abhängig. Einige der Adhäsionsmoleküle kommen auch als lösliche, nicht zellgebundene Rezeptoren vor, deren Bedeutung bislang noch unklar ist. Aufgrund der Vielzahl der bereits heute bekannten Adhäsionsmoleküle wurden von den verschiedenen Arbeitsgruppen zunächst unterschiedliche Bezeichnungen benutzt, die z.T. erst nach der Klonierung und Sequenzierung einer einheitlichen Nomenklatur unterworfen werden konnten. Zum Großteil haben diese Moleküle inzwischen auch Eingang in die CD-Nomenklatur gefunden. Die in den letzten Jahren immense Zunahme der Erkenntnisse auf dem Gebiet der Adhäsionsprozesse verdanken wir der Generierung einer großen Zahl von Antikörpern, die zur Darstellung und zur Blockierung von Adhäsionsrezeptoren eingesetzt wurden, der Entwicklung dynamischer und statischer Adhäsionsassays und der Entdeckung spezifischer Defekte, der LAD-Syndrome I und II. Heute kennen wir fünf Familien von Adhäsionsrezeptoren und einzelne, diesen Familien nicht zuzuordnende Moleküle, die in der Regel mehr als nur eine der eingangs erwähnten Funktionen erfüllen und teilweise von Viren zur Infektion von Zellen benutzt werden. Die Kenntnis der funktionellen Einbindung der Adhäsionsmoleküle in physiologische und pathophysiologische Prozesse hilft uns nicht nur, deren Regulation zu verstehen, sondern schafft auch die Basis für zukünftige therapeutische Strategien.

4.1 Selektine

Selektine sind lektinartige Moleküle, deren wesentliche Aufgabe in der Einleitung der transendothelialen Migration von Entzündungszellen durch eine zunächst lockere Bindung zwischen Zelle und Endothel besteht [12, 56, 270, 445]. Daneben sind die Selektine am Homing-Phänomen beteiligt ([406] (s. Abschn. 5.1)). Heute sind drei Mitglieder dieser Familie bekannt: E-Selektin (früher ELAM-1) und P-Selektin (früher PADGAM) werden auf Endothelzellen exprimiert, während L-Selektin auf der Zelloberfläche von T-Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Monozyten gefunden wird [126, 209, 210]. L-Selektin wird von den meisten Leukozyten konstitutiv exprimiert und bindet an GlyCAM-1 und bestimmte Kohlenhydratstrukturen, z.B. Sialyl-Lewis X. P-Selektin wird von den Endothelzellen in Weibel-Palade-Körperchen präformiert gespeichert und kurzfristig innerhalb von Minuten, aber auch nur kurzzeitig exprimiert. Die weitere Bindung wird von E-Selektin übernommen, das 30 Minuten bis zu mehreren Stunden nach der Einwirkung inflammatorischer Zytokine auf der Oberfläche des Endothels erscheint [101, 269]. Als Ligand für E- und P-Selektin dienen wiederum Kohlenhydratstrukturen, für E-Selektin auch das CLA (cutaneous lymphocyte antigen) (vgl. Abschn. 5.1). Interessanterweise kann L-Selektin auf neutrophilen Granulozyten mit Sialyl-Lewis X-Zuckerresten „dekoriert“ sein und damit für P- und E-Selektin als Ligand dienen [507]. Im Gegensatz dazu ist L-Selektin auf T-Lymphozyten nicht glykosyliert. Selektine haben eine lange molekulare Struktur, die die Glykokalix der Endothelzellen weit überragt. Sie sind daher besonders geeignet, die mit großer Geschwindigkeit an der Endothelwand vorbeischwimmenden Granulozyten einzufangen. Um den gewaltigen physikalischen Scherkräften gewachsen zu sein, sind sie im Zytoskelett der Zelle und nicht nur in deren Membran verankert. Speziell für die Migration von Granulozyten ist die Expression von Selektinen unabdingbar, da sie nicht nur den ersten Schritt der Adhäsion, das „rolling“, auf der Gefäßwand vermitteln, sondern auch eine Aktivierung der Granulozyten in Form der *Steigerung der Avidität* weiterer Oberflächenrezeptoren verursachen.

Die Expression von Selektinen ist am Menschen vornehmlich bei Entzündungsreaktionen einschließlich des Asthmas und der allergischen Rhinitis gut belegt [13, 57, 83]. IL-1 und TNF stellen potente Stimuli für die Expression von E-Selektin dar, die als Alarmzytokine frühzeitig im Ablauf einer Entzündungsreaktion freigesetzt werden. Inwieweit andere Entzündungsmediatoren wie Substanz P oder Histamin beim Menschen die Expression induzieren können, ist unklar

[261]. Die Hemmung der Funktion von Selektinen ist als therapeutisches Prinzip zur Entzündungsbegrenzung in Erprobung [184, 519].

4.2 Integrine

Integrine sind Heterodimere, die aus nicht kovalent gebundenen α - und β -Ketten zusammengesetzt sind. Derzeit sind 16 α - und 8 β -Ketten bekannt, die jedoch nicht wahlweise kombiniert werden können. 21 Heterodimere sind identifiziert worden, von denen 14 Rezeptoren für extrazelluläre Matrixproteine darstellen [12, 246, 454]. Eine zweite wesentliche Gruppe von Liganden ist in den Mitgliedern der Immunglobulin-Superge-Familie (IgSF) zu sehen. Integrine sind an der Migration von Leukozyten, der Aggregation von Blutplättchen, an der Wundheilung und an der Metastasierung von Tumoren beteiligt [11, 209].

Ein wesentliches Prinzip ihrer Funktion wurde erst kürzlich erkannt: Um Integrine mit einer hohen Avidität auszustatten, bedarf es ihrer Aktivierung bzw. Konformationsänderung durch Stimuli, die noch weitgehend unbekannt sind [471]. Die Hauptaufgaben der Integrine sind in der Anheftung der Zelle an die extrazelluläre Matrix und in der Vermittlung der späten Schritte der transendothelialen Migration von Leukozyten zu sehen. Eines der Integrine, $\alpha_4\beta_7$, hat darüber hinaus Homingfunktion durch die Bindung an das Adressin MADCAM.

Die Integrine werden anhand der β -Kette in verschiedene Gruppen unterteilt. Für dieses Referat sind die Mitglieder der β_2 -Integrine (CD 18), *LFA-1* (lymphocyte function-associated antigen) (CD 11 a), *Mac-1* (CD 11 b) und p 150,95 (CD 11 c) sowie das β_1 -Integrin (CD 29) *VLA-4* (very late antigen, $\alpha_4\beta_1$), CD 49 d/CD 29) von Bedeutung. Die β_2 -Integrine binden an ICAM-1, während *VLA-4* an VCAM-1 bindet. Beide Liganden gehören der IgSF an und werden im folgenden Kapitel ausführlich besprochen. Die β_2 -Integrine kommen praktisch ausschließlich auf Entzündungszellen vor. Eine Reihe von Zytokinen und Entzündungsmediatoren ist in der Lage, β_2 -Integrine auf Leukozyten zur Expression zu bringen. Ihre gesteigerte Expression bei Entzündungsreaktionen ist belegt [83, 445]. Nach adäquatem Stimulus erscheinen Integrine innerhalb von Minuten auf der Zelloberfläche, das Maximum der Expression liegt bei 30 bis 60 min.

4.3 Immunglobulinsupergefamilie (IgSF)

Die Mitglieder dieser Gruppe von Adhäsionsrezeptoren besitzen mindestens eine von 2 Immunglobulin-domänen, die aus 90 bis 110 Aminosäuren bestehen. Zu

den Mitgliedern der IgSF gehören Rezeptoren auf Lymphozyten und antigenpräsentierenden Zellen, deren Funktion mehr in einer Signalvermittlung und Kostimulation als in der Adhäsion zu sehen ist [454, 461, 480]. Hierzu sind die MHC-Antigene Klasse I und II sowie die CD 4- und CD 8-Moleküle zu rechnen [94, 289]. Auch die Oberflächenrezeptoren CD 2 und LFA-3 gehören der IgSF an und vermitteln die Interaktion immunkompetenter Zellen, die hier nicht ausführlich besprochen werden kann. ICAM-2 (intercellular adhesion molecule) dient ebenfalls vornehmlich der Ko-Stimulation von T-Lymphozyten, wird aber auch auf Endothelzellen exprimiert, während ICAM-3 eine bislang nicht endgültig geklärte Rolle bei der Immunreaktion spielt und nicht auf Endothelzellen exprimiert wird.

ICAM-1, -2 und -3 binden an das β_2 -Integrin LFA-1, ICAM-1 zusätzlich an Mac-1. Ebenso wie ICAM-1 wird VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) auf der Oberfläche von Endothelzellen, Monozyten, dendritischen Zellen, Fibroblasten und anderen gefunden. Die Liganden für VCAM-1 sind ebenfalls Integrine, *VLA-4* ($\alpha_4\beta_1$) und $\alpha_4\beta_7$. Ein weiteres Mitglied der IgSF, PECAM-1 (CD 31, platelet/endothelial cell adhesion molecule), wurde erst kürzlich als wesentliches Protein für den letzten Schritt der transendothelialen Migration erkannt [11, 332]. Während die MHC-Moleküle und CD 4/CD 8 die Interaktion immunkompetenter Zellen mit dem Ziel der Proliferation und Reifung von antikörperbildenden B-Lymphozyten ermöglichen, ist die Rolle von ICAM-1 und VCAM-1 in der Vermittlung wesentlicher Schritte der Diapedese von Entzündungszellen zu sehen. Beide Proteine sind durch proinflammatorische Zytokine, VCAM-1 zusätzlich durch IL-4, auf der Oberfläche von Endothelzellen induzierbar. Dieser Vorgang dauert allerdings sehr viel länger als bei den Selektinen und Integrinen und benötigt mehrere Stunden mit einem Maximum bei etwa 24 Stunden. Der Adhäsionsprozeß wird daher von anderen Molekülen, den Selektinen, eingeleitet [269]; außerdem steht ICAM-2 auf der Endothelzelle als Ligand für Integrine zur Verfügung, wobei ICAM-2 konstitutiv exprimiert wird und keiner Stimulation bedarf. Im späteren Verlauf der Entzündungsreaktion wird durch die Expression von VCAM-1 eine gewisse Selektivität der Zellmigration vermittelt, da nicht alle Granulozyten den Liganden *VLA-4* auf ihrer Oberfläche exprimieren. So könnte z.B. in der Expression von VCAM-1 ein für eosinophile Granulozyten selektiver Migrationsmechanismus bei allergischen Erkrankungen begründet sein [83, 191]. Die gesteigerte Expression der auf dem menschlichen Endothel lokalisierten IgSF bei Entzündungsreaktionen ist ausreichend abgesichert [13, 445]; auch ihre Hemmung stellt ein therapeutisches Ziel dar [86].

4.4 Cadherine, Addressine und andere Rezeptoren

Die Cadherine weisen eine Proteinstruktur auf, die den Integrinen ähnelt [246]. Sie bestehen aber nur aus einer einzigen Kette und gehen ausschließlich homophile Verbindungen, also zu einem identischen Rezeptor, ein. Ihre Aufgabe besteht einerseits in der Herstellung einer Zellordnung im Laufe der embryonalen Entwicklung und zum anderen in der Aufrechterhaltung der zytoskelettalen Organisation und Barrierefunktion des Epithels. Wahrscheinlich aber hat die Großfamilie der Cadherine noch weitere, funktionell außerordentlich vielseitige Aufgaben, die bislang nur unvollständig bekannt sind. Eine wichtige Rolle scheint die Signalübermittlung für die Regulation von Zellwachstum und Differenzierung zu sein, bei deren Störung invasives Wachstum entstehen kann.

Mit dem Begriff „Addressine“ bezeichnen wir *Wegweiserrezeptoren* für Lymphozyten, deren Funktion in Abschn. 5.1 näher erläutert wird. Beispiele sind GlyCAM („glycoprotein cell adhesion molecule“), ein Addressin für periphere Lymphknoten, MAdCAM („mucosal addressin cell adhesion molecule“), ein Addressin für das submuköse Lymphgewebe und CLA, das in der Haut exprimiert wird. Erst kürzlich wurde ein weiteres Molekül, VAP-1 („vascular adhesion protein-1“), auf den HEV („high endothelial venules“) in Tonsillen und peripheren Lymphknoten entdeckt [57, 289]. Je nach Expression der Liganden für die einzelnen Addressine finden die Lymphozyten ihren Weg in das vorgesehene Organ.

Auch dem *Hermes-Antigen CD 44* wurde zunächst nur eine Homingfunktion zugesprochen. Heute ist bekannt, daß durch alternatives Splicing der RNA etwa 30 Varianten dieses Moleküls gebildet werden, deren Bedeutung im einzelnen noch unbekannt ist. Zudem variiert das Molekulargewicht infolge einer unterschiedlich starken Glykosilierung beträchtlich. Die CD 44-Moleküle sind Rezeptoren für Hyaluronsäure, ein Makromolekül der extrazellulären Matrix. Nach neuesten Befunden scheint CD 44 darüberhinaus in die Gruppe der Proteoglykane zu gehören, die Chemokine (z.B. MIP-1 α) auf Endothelzellen immobilisieren und mit diesem Trigger den Ablauf der transendothelialen Migration wesentlich unterstützen [471].

Die Zahl der Adhäsionsmoleküle ist ständig im Wachsen begriffen, zudem werden für die bereits bekannten Adhäsionsrezeptoren häufig neue Funktionen erkannt. Derzeit kann noch nicht abgeschätzt werden, ob die bisher erarbeiteten Kenntnisse die Spitze oder die Basis eines Eisberges „Adhäsionsmoleküle“ sind.

4.5 Konzept der transendothelialen Migration

Die transendotheliale Migration ist ein komplex regulierter, fein aufeinander abgestimmter Vorgang, der eine Vielzahl von Adhäsionsmolekülen (zur Übersicht zusammengestellt in Tabelle 5), Zytokinen und Chemokinen involviert. Diese Interaktionen laufen nach heutigem Kenntnisstand in 4 aus didaktischen Gründen zu trennenden Schritten kaskadenförmig ab [2, 507]. Vor-

Tabelle 5. Zusammenstellung wesentlicher Adhäsionsmoleküle

Adhäsionsmolekül CD	Familie	Stimuli	Zellen	Liganden
E-Selektin CD 62 E	Selektine	IL-1, TNF, IFN, LPS, SP	Endothel	Sialyl-Lewis X, CLA, L-Selektin
P-Selektin CD 62 P	Selektine	Histamin, Thrombin, H ₂ O ₂ , Bradykinin	Endothel,	Sialyl-Lewis X
L-Selektin CD 62 L	Selektine	IL-1, TNF	T-Lymphozyten, Granulozyten	Sialyl-Lewis X, GlyCAM-1, MadCAM-1
LFA-1 CD 11 a/CD 18	β_2 -Integrine	IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, C5a, LTB ₄ , PAF, u.a. (Zellspezifisch)	Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten	ICAM-1, ICAM-2
Mac-1 CD 11 b/CD 18	β_2 -Integrine	wie LFA-1	Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten	ICAM-1
p150, 95 VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$) $\alpha_4\beta_7$	β_2 -Integrine β_1 -Integrine β_7 -Integrine	wie LFA-1 konstitutiv, ? konstitutiv, ?	Monozyten, Neutrophile Lymphozyten, Eosinophile Lymphozyten	Fibrinogen VCAM-1, Fibronectin MadCAM-1, VCAM-1, Fibronectin
ICAM-1 CD 54	IgSF	IL-1, TNF, IFN- γ , LPS	Lymphozyten, Endothel	LFA-1, Mac-1
ICAM-2 CD 102	IgSF	konstitutiv	Lymphozyten, Endothel	LFA-1
VCAM-1 CD 106	IgSF	IL-1, TNF, IL-4, LPS	Endothel	VLA-4, $\alpha_4\beta_7$
PECAM-1 CD 31	IgSF	?	Endothel, Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten	PECAM-1
LFA-3 CD 58	IgSF		Lymphozyten	CD 2
CD 44 CD 44	Proteoglykane	?	Endothel	CD 44, Hyaluronsäure, Kollagen

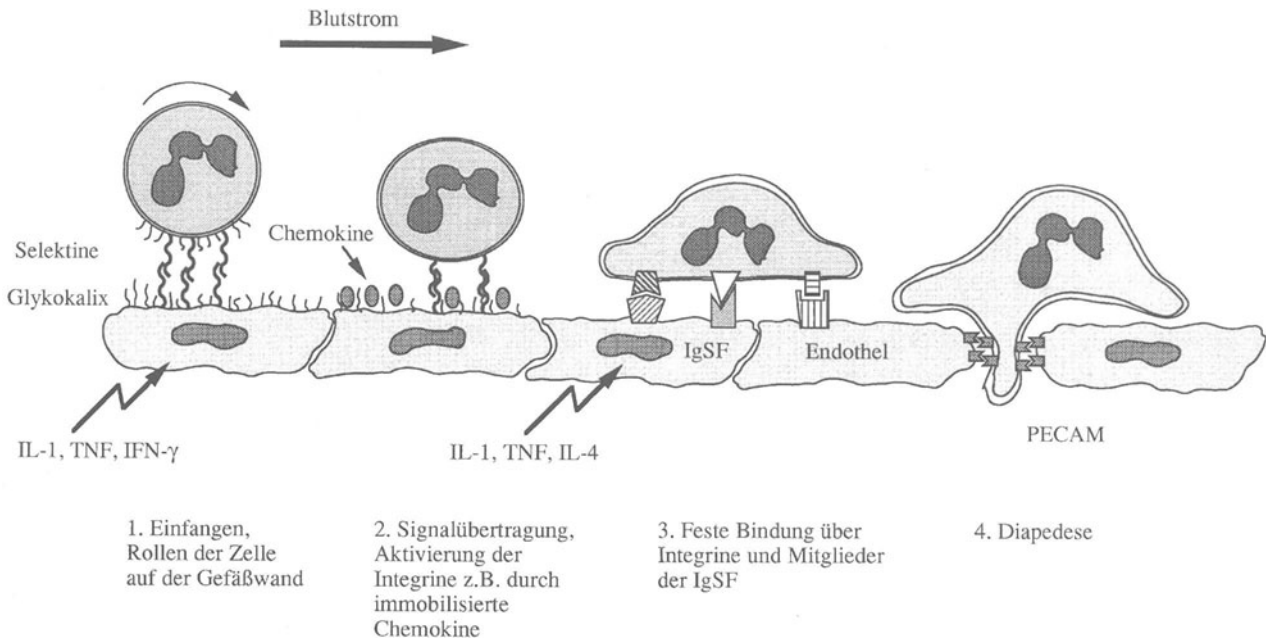


Abb. 24. Die transendotheliale Migration läuft in vier komplexen Schritten ab (Adhäsionskaskade)

ab sei nochmals erwähnt, daß diese Migrationskaskade an dafür spezialisierten, mit einer gefalteten Oberfläche ausgestatteten Venolen (HEV) unter den Bedingungen einer durch Entzündungsmediatoren ausgelösten Vasodilatation abläuft. Am Beispiel der neutrophilen Granulozyten läßt sich die Adhäsionskaskade wie folgt skizzieren (Abb. 24):

- Durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und TNF- α sowie andere Entzündungsmediatoren werden innerhalb von Minuten Selektine auf den Endothelzellen exprimiert, die aufgrund der Proteinlänge die umgebende Glykokalix überragen. Besonders rasch wird P-Selektin an der Zelloberfläche exprimiert, um dann durch das deutlich stärker bindende E-Selektin abgelöst zu werden. Als Liganden auf der Oberfläche der Granulozyten dienen Kohlenhydratstrukturen sowie möglicherweise das durch sLewis-X dekorierte L-Selektin. Die Selektinbindung vermag die Zelle aus dem Blutstrom herauszufangen und locker an das Endothel zu binden, so daß diese die Endothelwand entlangrollt.
- Als nächster Schritt ist eine Stimulation bzw. einer Triggerung der Integrine auf den neutrophilen Granulozyten notwendig, deren Avidität erhöht werden muß. Es ist kaum vorstellbar, daß lösliche Stimulationsfaktoren die Neutrophilen erreichen könnten, ohne durch den Plasmastrom zuvor weggerissen zu werden. Erst kürzlich wurde entdeckt, daß Chemokine wie IL-8 und gro- α in der Glykokalix der Endothelzellen immobilisiert werden und so Kontakt zu den Rezeptoren auf den die Zellwand ent-

langrollenden Neutrophilen bekommen. Auch PAF und andere Chemokine können offenbar auf der Endotheloberfläche immobilisiert werden. Möglicherweise kommt auch E-Selektin eine Triggerfunktion zu.

- Durch die hohe Avidität der Integrine und die durch proinflammatorische Zytokine ausgelöste Expression von ICAM-1 auf den Endothelzellen kommt jetzt eine starke Bindung zwischen Granulozyt und Gefäßwand zustande, die die periphere Zelle immobilisiert. Der Granulozyt zeigt Veränderungen in seiner Morphologie und breitet sich flach auf der Gefäßwand aus. Während für neutrophile Granulozyten nur β_2 -Integrine und ICAM-1 die feste Adhäsion vermitteln, erfüllen diese Aufgabe für eosinophile Granulozyten zusätzlich VLA-4, ein β_1 -Integrin, und VCAM-1.
- Der letzte Schritt, die Diapedese, wird ebenfalls durch Integrine und die IgSF vermittelt. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, daß ein weiteres Mitglied der IgSF, PECAM-1, für die transendotheliale Migration der Leukozyten wichtig ist. PECAM-1 wird sowohl auf den Endothelzellen als auch auf den neutrophilen Granulozyten exprimiert und geht homophile Interaktionen ein. Die Expression von PECAM-1 ist im Bereich der Interzellularspalten der Endothelzellen besonders hoch; der Granulozyt kann so zwischen den Endothelzellen in das Gewebe geleitet werden. Die weitere Migration im Gewebe ist bislang wenig erforscht; vornehmlich Integrine, aber auch CD44, können an Proteine der

extrazellulären Matrix binden, wobei die Richtung der Zellmigration durch einen Chemokingradienten vorgegeben sein dürfte.

4.6 Lösliche Rezeptoren

Die 3 Selektine L-, P- und E-Selektin sowie die Moleküle ICAM-1 und VCAM-1 aus der Familie der IgSF werden nicht nur membrangebunden, sondern auch löslich im Serum nachgewiesen. sL-Selektin kommt in einer 64 kDa- und in einer 75 bis 100 kDa-Form unterschiedlichen Ursprungs vor und inhibiert möglicherweise die L-Selektin-vermittelte Adhäsion. sP-Selektin vermag *in vitro* die Aktivierung des β_2 -Integrin-Komplexes und damit die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten zu verhindern. Auch sE-Selektin ist biologisch aktiv, kann unter normalen Umständen im Blut nachgewiesen werden und steigt signifikant z.B. nach einer Allergenexposition oder infolge einer systemischen Entzündung an. sICAM-1 wird vornehmlich von der Oberfläche von Monozyten und Endothelzellen abgelöst, vermag LFA-1 zu binden und ist bei Infektionskrankungen, dem Diabetes mellitus oder Tumorerkrankungen erhöht. Auch sVCAM-1 ist im Serum gesunder Personen nachweisbar und infolge systemischer Entzündungen erhöht; 2 Formen von 50 und 80–90 kDa sind bekannt. Derzeit werden in klinischen Studien die biologischen Effekte der löslichen Rezeptoren geprüft. Eine mögliche klinische Anwendung könnte in einem „disease monitoring“ liegen.

5 Physiologische und pathologische Reaktionsabläufe an der Schleimhaut

In diesem Kapitel sollen die in den vorangegangenen Kapiteln dargestellten Erkenntnisse zu den Zellen, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen in die physiologischen und pathophysiologischen Reaktionsabläufe an der Schleimhaut am Beispiel der Immunabwehr, der allergischen und viralen Rhinitis sowie der Polyposis nasi eingefügt werden. Insbesondere wird aufgezeigt, wie diese Erkenntnisse unser Verständnis von Abwehr- und Entzündungsreaktion grundlegend verändert haben. Dabei werden vornehmlich die Befunde zusammengefaßt, die auf Untersuchungen an der menschlichen Nase basieren. Diese Untersuchungen belegen, daß die klinisch orientierte Forschung von der in den letzten Jahren expandierenden Grundlagenforschung profitieren kann, sofern es gelingt, die Übertragbarkeit der In-vitro-Befunde auf den Menschen zu belegen.

5.1 Aufrechterhaltung der Immunabwehr

Das Immunsystem des Menschen erkennt mit Hilfe spezialisierter immunkompetenter Zellen ein weites Spektrum an Fremdanthigenen, bereitet sie auf und setzt eine humorale oder zelluläre Immunreaktion in Gang. Für diese Fähigkeit des Immunsystems ist Voraussetzung, daß die entsprechenden Immunzellen zum richtigen Zeitpunkt am richtigen Ort im Körper sind. Diese adäquate Verteilung ist ein ständig ablaufender Vorgang, der die Wanderungsfähigkeit und vor allem eine zielgerichtete Migration der Immunzellen notwendig macht. Der Zielort der Zelle richtet sich nach ihrem Differenzierungsstadium und ihrer Funktion: So müssen z.B. unreife T-Lymphozyten zunächst in lymphatische Gewebe gelangen, um dort antigenspezifisch stimuliert zu werden. Nach der Stimulation kann der nachfolgende Zielort z.B. in der Schleimhaut des oberen Respirationstraktes, in der Darmschleimhaut oder in der Epidermis liegen. Um diese zielgerichtete Migration zu ermöglichen, sind die Lymphozyten und ihre Zielorte mit Adhäsionsrezeptoren ausgestattet, die auch als „Homing-Rezeptoren“ bezeichnet werden [26, 30].

5.1.1 Das MALT (mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe) der Schleimhaut des oberen Respirationstrakts

Die IgA-synthetisierenden Plasmazellen, die drüsenassoziiert in den seromukösen Drüsenarealen lokalisiert sind, stellen die stärkste Population unter den Plasmazellen der Nasenschleimhaut dar [54, 55]. IgA-Dimere werden über eine sog. Joint-Kette verknüpft und mittels des „secretory piece“ (SC) aktiv durch das Drüsenepithel in das Sekret geschleust. Daneben sind zahlreiche IgG-synthetisierende Plasmazellen zwischen Basalmembran und Drüsenregion eingestreut, wobei IgG lediglich passiv in das Nasensekret gelangen kann. Das sekretorische IgA spielt eine zentrale Rolle bei der Immunabwehr der Nasenschleimhaut. Ein selektives IgA-Defizit mit Serum-IgA-Spiegel unterhalb von 0,05 g/l kommt in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 600 vor. In der Regel wird dieser Defekt durch eine gesteigerte IgD- oder IgM-Synthese kompensiert. Da IgM auch ein sekretorisches Immunglobulin darstellt, kann das Defizit durch diese Immunglobulin-Klasse gut ausgeglichen werden. Dagegen haben die Patienten mit IgA-Mangel und IgD-sowie IgG-Überproduktion möglicherweise rezidivierende Infekte oder entwickeln eine IgE-Immunantwort [66].

Im Epithel sowie vornehmlich subepithelial sind zahlreiche Makrophagen und ein Netzwerk von den-

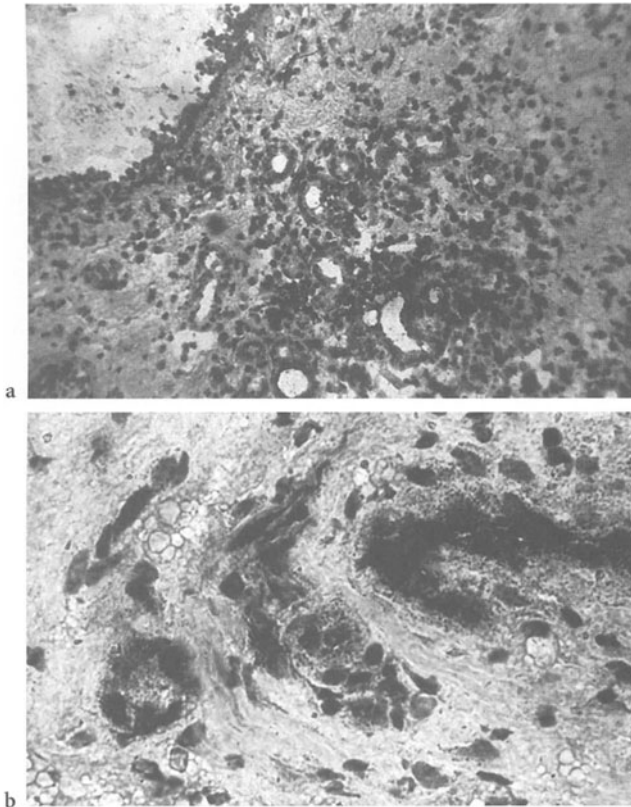


Abb. 25. a LFA-1 auf B-Lymphozyten in der menschlichen Nasenschleimhaut. b ICAM-1 wird von Gefäßendothel exprimiert

dritischen Zellen lokalisiert [70], die in exponierter Lage Fremdanigene aufnehmen und dem eigenen Immunsystem anbieten. Die Maus verfügt in ihrer Schleimhaut über regelrechte Lymphfollikel, in denen alle zu einer Immunreaktion notwendigen Zellen unterhalb eines spezialisierten Epithels versammelt sind. Beim Menschen kommen solche Lymphfollikel in der gesunden Schleimhaut *nicht* vor. Dagegen verfügen wir über einen Ring lymphatischer Organe im Nasenrachen und Oropharynx sowie eine reiche Lymphknotenversorgung, die diese Funktionen erfüllen [71, 79]. In den Tonsillen z.B. finden sich regelmäßig unreife B-Lymphozyten (Blasten) mit einer hohen Proliferationsrate, die – erkennbar an Oberflächenrezeptoren – zur terminalen Differenzierung gebracht werden. Entsprechende Zwischenstufen der B-Lymphozytenentwicklung finden sich in der Nasenschleimhaut nicht [79]. Auch der Anteil der aktivierten CD 4⁺-Zellen ist in der Nasenschleimhaut nur gering, im Keimzentrum der Tonsille dagegen hoch. 75–90% der Plasmazellen in der Nasenschleimhaut synthetisieren IgA₁, während anderenorts, z.B. im Darm, die IgA₂-Zellen überwiegen. In der Tonsille findet man – korrespondierend zur Dominanz dieses Isotypen in der Nasenschleimhaut – etwa 95% IgA₁⁺-Plasmazellen, was nahelegt, daß die Plasma-

zellpopulationen der Tonsille nach ihrer spezifischen Stimulation in die Schleimhaut wandern [55]. Es ist wahrscheinlich, daß von den antigenpräsentierenden Zellen der Nasenschleimhaut aufgenommenes Fremdmaterial zu den Tonsillen bzw. zu den regionären Lymphknoten transportiert wird, um in diesen spezialisierten lymphatischen Geweben eine humorale Immunantwort zu generieren. Die stimulierten Plasmazellen – im Falle der Nasenschleimhaut IgA₁-produzierende – wandern dann zu dem Ort zurück, an dem das Antigen aufgenommen wurde. Auf diese Weise wird gesichert, daß die lokale Immunantwort optimal auf das eindringende Antigen abgestimmt ist [26].

CD 4⁺-Lymphozyten überwiegen zahlenmäßig die CD 8⁺-Lymphozyten, wobei die Zahl der aktivierten CD 25⁺-Zellen wie die der T-Lymphozyten überhaupt in der Nasenschleimhaut gering ist. Bei einer entzündlichen Erkrankung allerdings kommt es zu einer Vermehrung und Aktivierung der T-Lymphozyten und Makrophagen [80].

IgE-synthetisierende Plasmazellen sind in der Nasenschleimhaut selbst bei Allergikern praktisch *nicht* zu finden [55, 72]. Dagegen tragen Mastzellen, möglicherweise auch Makrophagen und dendritische Zellen, rezeptorgebundenes IgE an ihrer Oberfläche. Wir postulieren daher, daß u.a. IgE-beladene Mastzellen aus den regionären Lymphknoten in die Schleimhaut einwandern und IgE auf diese Weise transportieren.

5.1.2 Homing-Rezeptoren und Immunverkehr

Reife T-Lymphozyten wandern kontinuierlich durch den Körper, durchlaufen lymphatische Gewebe, gelangen mit dem Blutkreislauf in periphere Gewebe und verlassen diese wiederum. Dieser Kreislauf kann sich für eine einzelne Zelle etwa 2mal am Tag wiederholen. Dabei ist ihr Weg entsprechend ihrer Differenzierung und dem Ort ihrer Stimulation durch Antigen mit Hilfe von Oberflächenrezeptoren, die auch als Homing-Rezeptoren bezeichnet werden, vorgeschrieben. Unreife („virgin“) CD 45 RA-Lymphozyten wandern zu den sekundären lymphatischen Organen, in denen sie in einer hochspezialisierten Umgebung durch die Antigenstimulierung zur Differenzierung gebracht werden. Dieser Differenzierungsschritt spielt sich ausschließlich in Lymphfollikeln z.B. in Lymphknoten, der Milz oder den Tonsillen ab. Reife Lymphozyten oder auch die Gedächtniszellen („effector“ und „memory“, CD 45 R0) wandern dann an ihren Bestimmungsort, in dessen Abfluß das stimulierende lymphatische Gewebe lag. Diese Selektivität wird in der Regel nur dann durchbrochen, wenn in einem Gewebe eine starke Entzündungsreaktion abläuft; in diesem Fall werden auch „nicht zuständige“ Lymphozyten rekrutiert.

Nachdem man einzelne Oberflächenmoleküle identifiziert hatte, die als Kandidaten für solche Homing-Rezeptoren in Frage kamen, wurde zunächst die Hypothese aufgestellt, daß für die unterschiedlichen Gewebe jeweils spezialisierte Adhäsionsrezeptoren auf den örtlichen Gefäßwänden und dazu passende Liganden auf den Lymphozyten zu finden seien. Diese Hypothese ist heute nicht mehr gültig [26]. Es handelt sich vielmehr um einen komplexen Prozeß, der in mehreren Schritten vier Gruppen von Adhäsionsrezeptoren (Selektine, Integrine, Immunoglobulinsupergene und andere) beteiligt [30]. Welche dieser Rezeptoren in einem bestimmten Gewebe auf der Gefäßwand exprimiert werden, ist vom örtlichen Mikromilieu abhängig. Die selektive Bindung eines Lymphozyten resultiert dann aus der Dichte der passenden Liganden auf dessen Zelloberfläche.

Die Diapedese eines Lymphozyten z.B. in die Nasenschleimhaut vollzieht sich vorwiegend im Bereich der *postkapillären Venolen* und wird im Falle einer Entzündung durch die Vasodilatation und Verringerung des Blutstromes begünstigt. Die für die transendotheliale Migration speziell ausgerüsteten „*high endothelial venules*“ (HEV) in den peripheren Lymphknoten haben eine hohe, gefaltete Oberfläche zur Verbesserung des Zellkontaktes. Die transendotheliale Migration läuft in den in Kapitel 4 aufgeführten Schritten ab, wobei sich bei Lymphozyten – im Gegensatz zu den Neutrophilen – die primäre Adhäsion weniger in Form einer rollenden Bewegung als vielmehr in Form eines kurzen Anheftens vollzieht. Dieser Schritt involviert vornehmlich die Selektine, während der zweite Schritt – eine feste Bindung zwischen Lymphozyt und Gefäßwand – überwiegend Integrine benötigt. Über die für den Lymphozyten adäquaten Triggersignale zur festen Bindung ist wenig bekannt. Nachdem der Lymphozyt die Gefäßwand durchwandert hat, muß er auch im Gewebe selbst an anderen Zellen oder extrazellulärer Matrix Halt finden.

Das Zusammenspiel von Lymphozyt und Endothel wird nach heutiger Auffassung durch die folgenden fünf Rezeptorpaare vermittelt, die jeweils differentiell exprimiert werden und so zur Lokalisation der Zelle im Zielgewebe führen [26]. L-Selektin auf der Lymphozytenmembran bindet an periphere Lymphknotenadressine (PNAd), auch als GlyCAMs bezeichnet [140, 427]. PNAd werden konstitutiv vor allem im Bereich der HEV von peripheren Lymphknoten exprimiert, während sie im übrigen Körper in geringerer Dichte vorkommen. Da die unreifen T-Lymphozyten stark L-Selektin⁺ sind, findet speziell diese Zelle ihren Weg an den Bestimmungsort [212]. Liganden für L-Selektin sind neben GlyCAM-1 auch CD 34 (GlyCAM-2) und MAdCAM-1 [189], wobei dieses Protein nach seiner Translation durch Oligosaccharide ausgestattet werden

muß, um als funktionstüchtiger Rezeptor dienen zu können. MAdCAM-1 wird in den HEV von Peyer-Plaques stark exprimiert [313]. L-Selektin⁺, $\alpha_4\beta_7$ -Integrin⁺ unreife T-Lymphozyten können sich über diesen Rezeptor in das spezialisierte lymphatische Gewebe des Darmtraktes begeben. Das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin kann auch an VCAM-1 binden [224, 319, 410], das z.B. in den Gefäßen menschlicher Tonsillen nachgewiesen wurde [373, 438]. Die reife, für eine Abwehraufgabe in der Schleimhaut vorgesehene T-Zelle exprimiert nur wenig L-Selektin, dafür aber viel $\alpha_4\beta_7$ -Integrin und LFA-1 [442]. Diese Zelle wird über VCAM-1 und ICAM-1, beides Proteine aus der Immunoglobulinsupergenfamilie, an das Epithel der Schleimhaut binden. Schließlich bedienen sich die Gedächtnis-T-Lymphozyten der Haut des CLA (kutanes lymphozytenassoziiertes Antigen), dessen Ligand E-Selektin auf Endothelzellen der Haut exprimiert wird [97]. CLA ist erst bei der reifen Zelle, nicht aber bei unreifen T-Lymphozyten stark exprimiert. Einige der heute bekannten Zusammenhänge im Prozeß des Homing sind in Abb. 26 nochmals schematisch dargestellt.

Allerdings bleiben viele Fragen zu beantworten:

- Über die eigentlichen Trigger zum Aufbau einer festen Lymphozytenendothelverbindung ist bislang wenig bekannt; die Chemokine sind allerdings dafür gute Kandidaten.
- Die Mechanismen, die zum Verbleib einer Zelle im peripheren Gewebe führen, sind nur in Ansätzen erforscht. Die mit der Durchwanderung des Endothels einhergehende Aktivierung der T-Lymphozyten führt zu einer verstärkten Expression von Integrinen [288], die wiederum für den weiteren Weg der Zelle entlang der extrazellulären Matrix benötigt werden. Spezielle Matrixproteine, wie z.B. Thrombospongin halten aktivierte T-Lymphozyten im entzündeten Gewebe am Ort.
- Eine feste Bindung zweier Liganden würde zwar die Anheftung, nicht aber die Wanderung einer Zelle durch das Endothel ermöglichen. Inwieweit das regulierte Abstoßen von Oberflächenrezeptoren

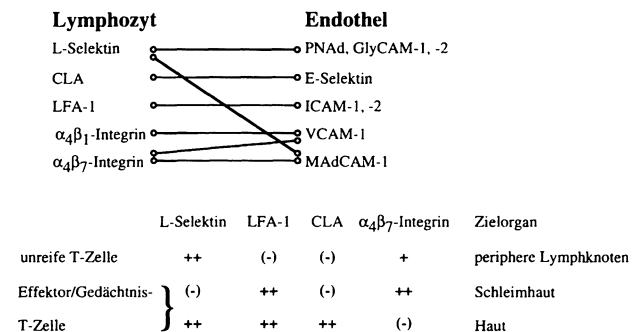


Abb. 26. Das Homing-Phänomen: Die Komposition der Oberflächenrezeptoren entscheidet über den Weg der Zelle

(Shedding) eine Erklärung sein kann [149], bleibt durch Studien abzuklären.

- Weitere Rezeptoren, die hier nicht im einzelnen besprochen wurden, können von Bedeutung beim Prozeß des Homing sein. So exprimieren unreife B-Lymphozyten CD 44. Auf Endothelzellen in peripheren Lymphknoten und Tonsillen wurde VAP-1 („vascular adhesion protein-1“) entdeckt [160], das die Bindung von Lymphozyten speziell an das Endothel dieser Organe vermittelt.
- Einige der obengenannten Rezeptorpaare sind möglicherweise nicht alleine in der Lage, die hohe Selektivität der Migration zu regulieren.

Die zielgerichtete Wanderung der Lymphozyten spielt eine kritische Rolle bei der Immunabwehr; die weitere Aufklärung ihrer Mechanismen ist erklärtes Ziel, um den Immunverkehr verstehen und im Erkrankungsfalle evtl. beeinflussen zu können.

5.1.3 Leukozytenadhäsionsdefektsyndrom (LAD)

Zelladhäsionsrezeptoren sind absolut notwendig für die Induktion und Regulation immunologischer und entzündlicher Reaktionen. Für den Vorgang der transendothelialen Migration werden sowohl Selektine als auch Integrine und ihre jeweiligen Liganden in einem kontrollierten Zusammenspiel benötigt. Kürzlich wurde eine autosomal rezessiv vererbte Störung der Leukozytenadhäsion beschrieben, die als LAD-Syndrom bezeichnet wurde [509]. Charakteristisch sind wiederkehrende bakterielle Infektionen, die oft auch den oberen Atem- und Verdauungstrakt betreffen, eine verzögerte Wundheilung, eine gestörte Eiterbildung und eine deutliche Granulozytose. Dem *LAD-I-Syndrom* liegt eine defekte Expression von β_2 -Integrinen auf den Zelloberflächen zugrunde [442]. Wir unterscheiden je nach Schwere des genetischen Defektes zwei Varianten: Bei der schweren Form sind die Integrine nicht, bei der leichteren Form sind 3–30% der Normalexpression auf den Zellen nachweisbar. Bedingt durch diesen Defekt kommt es zwar infolge einer bakteriellen Infektion zur Granulozytose im Blut, nicht aber zum Einstrom der Granulozyten in das entzündete Gewebe. Ein weiterer Defekt der zellulären Adhäsion wurde entdeckt und als *LAD-II-Syndrom* bezeichnet [462, 508]: Bei diesen Patienten besteht ein Defizit an Sialyl-Lewis X, dem Kohlenhydrat-Liganden für E-Selektin. In dynamischen und statischen Zelladhäsionsversuchen lassen sich die beiden Adhäsionsdefizite voneinander trennen. Leukozyten von Patienten mit dem Defekt des Kohlenhydratrezeptors zeigen die Unfähigkeit, eine lockere Bindung mit der Endothelzelle einzugehen. Unter statischen Bedingungen sind die Granulozyten allerdings in der Lage, die Endothelzellen zu passieren. Umgekehrt ist die

Situation bei einem β_2 -Integrindefekt: Die Granulozyten können zwar locker, nicht aber fest an das Endothel binden und die Epithelbarriere nicht überwinden. Im Gegensatz zu den Granulozyten ist das Migrationsverhalten der Lymphozyten nicht beeinträchtigt, da diese β_1 -Integrine, z.B. VLA-4, auf ihrer Oberfläche exprimieren und durch die Bindung an VCAM-1 einen β_2 -Integrindefekt kompensieren können. Die Diagnose eines LAD-Syndroms kann immunhistochemisch und mit Hilfe molekulargenetischer Techniken verifiziert werden.

5.2 Allergische Entzündung

Etwa 10 bis 20% der europäischen Bevölkerung leiden an einer allergischen Erkrankung der Nasenschleimhaut, häufig verknüpft mit weiteren Organmanifestationen. Die allergische Rhinitis ist weitgehend genetisch determiniert, ihre Ausprägung unterliegt allerdings dem Einfluß der Umwelt und ist von der Exposition des Individuums gegenüber einem Allergen in adäquater Dosis und Zeit sowie von Triggerfaktoren wie Virusinfekten oder Umwelttoxinen abhängig. Sowohl die genetischen Grundlagen als auch die Regulation der IgE-Synthese können hier nicht ausführlich abgehandelt werden; bezüglich der IgE-Synthese sei auf Abschn. 2.2 (T_{H1} - und T_{H2} -Subpopulationen) und 3.1.4 (Interleukin-4) verwiesen. Vielmehr soll sich das Referat auf die Entzündungsreaktion in der Nase und den Beitrag der Zytokine sowie Adhäsionsrezeptoren beschränken. Die allergische Entzündung läßt sich grob in eine *Sofortphase* mit der weithin bekannten Freisetzung verschiedener Mediatoren wie etwa Histamin, Leukotrienen, Prostaglandinen, Mastzellproteasen und anderen und eine *zelluläre Spätphase*, die vornehmlich durch die Freisetzung von Zellprodukten eosinophiler Granulozyten gekennzeichnet ist, trennen. Die zelluläre Spätphase ist mit dem Phänomen der Hyperreagibilität der Schleimhaut [96] auf spezifische und unspezifische Reize verbunden und leitet zur chronischen Entzündung der Nasenschleimhaut über [24, 25, 84, 129, 248].

Entsprechend der Mediatorfreisetzung (Abb. 27) steht die Mastzelle im Mittelpunkt der Sofortreaktion (immediate phase reaction, IPR), während die basophilen und eosinophilen Granulozyten eine zentrale Rolle bei der Spätphasenreaktion (late phase reaction, LPR) spielen [29, 32, 33, 339, 391, 501, 528]. Bereits zwei bis drei Stunden nach Allergenexposition kommt es zu einem Einstrom von zunächst neutrophilen, dann eosinophilen und basophilen Granulozyten, IgE-positiven Zellen und Makrophagen [26, 129, 229, 375, 382]. Unter natürlicher Exposition ist zudem eine Vermehrung der dendritischen Zellen sowie bestimmter T-Zellpopula-

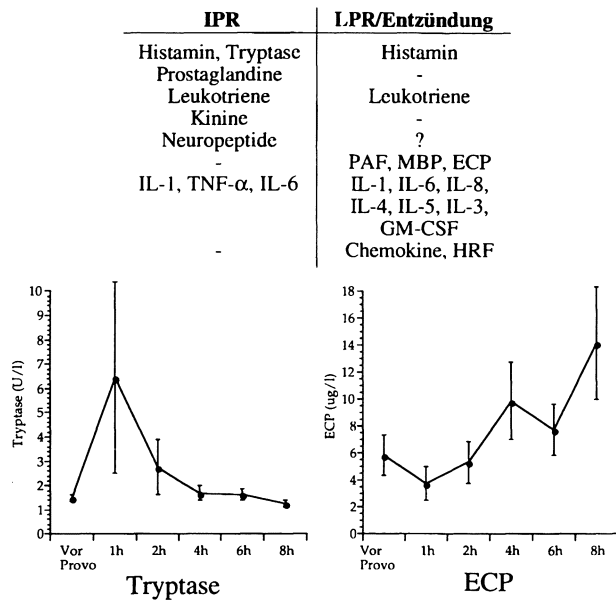


Abb. 27. Mediatoren der allergischen Sofort(IPR)- und Spätphase (LPR)

tionen gefunden worden [99, 146, 150]. Die Untersuchung der Zytokine und Adhäsionsrezeptoren hat die Zahl der an der allergischen Entzündungsreaktion beteiligten Zellpopulationen um die Epithel- und Endothelzellen erhöht [83, 295, 443]. Damit ergibt sich ein dichtes Netzwerk zellulärer Interaktionen.

5.2.1 Allergische Sofortphase

Für den Patienten stehen die innerhalb weniger Sekunden bis zu 30 Minuten einsetzenden Symptome Niesreiz, Sekretion und Obstruktion im Vordergrund, die durch Histamin und weitere Mediatoren ausgelöst werden. Erst mit der Messung von Zytokinen im Nasensekret mittels wiederholter Lavage gelang es, die Freisetzung weiterer potenter Proteine während der IPR zu erkennen [27, 28, 34, 440]. Innerhalb der ersten beiden Stunden nach Allergenexposition steigen die Konzentrationen von IL-1 β , IL-6 und TNF- α im Nasensekret signifikant an. Während die Freisetzung von IL-1 und TNF nur kurzfristig anhält, wird IL-6 über mehrere Stunden kontinuierlich freigesetzt. Diese an der Nase erhobenen Befunde decken sich mit Messungen an der Haut oder im Bronchialsystem [61, 73, 74, 179, 180, 272]. Den Zytokinen IL-1 β und TNF- α kommt dabei offenbar die Funktion von *Alarmzytokinen* zu. Beide Proteine sind potente Stimulatoren der Endothelzellen, die als Antwort Chemokine freisetzen und die Expression von Adhäsionsrezeptoren induzieren, und der T-Lymphozyten, die zu einer allerdings zeitlich versetzten Zytokinsynthese angeregt und aktiviert werden. Die In-

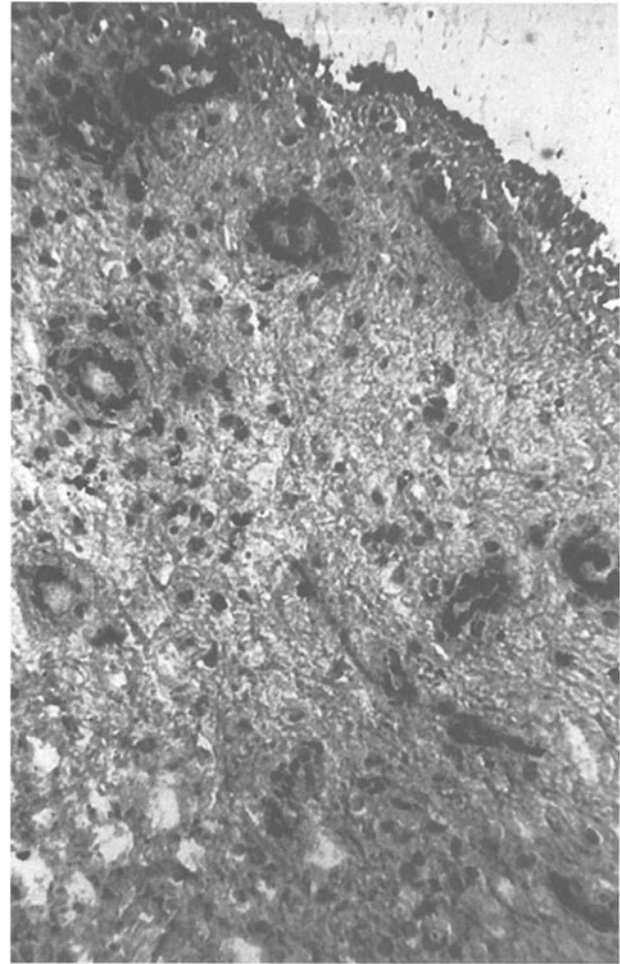


Abb. 28. Expression von E-Selektin auf Gefäßendothel (Schleimhaut eines Gräserallergikers in der Saison)

duktion von E-Selektin, einem wichtigen frühen endothelialen Adhäsionsrezeptor, durch verschiedene Stimuli haben wir kürzlich an einem Schleimhautmodell untersucht [28]: IL-1 β induzierte in physiologischen Konzentrationen von nur 2 pg/ml innerhalb von zwei Stunden eine ausgeprägte Expression von E-Selektin (Abb. 28). TNF- α war in diesem Bioassay etwas schwächer und langsamer wirksam. Inkubierte man die Schleimhaut mit Allergenen, so kam es ebenfalls bereits innerhalb von einer Stunde zu einer kräftigen Expression von E-Selektin. Dieser Befund legt nahe, daß Allergene zur Freisetzung von IL-1 und TNF aus ortständigen Zellen führt. Die Vermutung wurde dadurch bestätigt, daß es gelang, die allergen-induzierte Expression von E-Selektin durch natürliche IL-1-Antagonisten wie sIL-1 R, IL-1 Ra und sTNF-R weitgehend zu inhibieren. Mit dem Bioassay konnte gezeigt werden, daß die Freisetzung der Alarmzytokine eine spezifische Reaktion auf die Allergenexposition darstellt und zu einer raschen Expression von Adhäsionsrezeptoren auf Endothelzellen führt, um das bekannte Phänomen der

Migration von Granulozyten in die Schleimhaut wenige Stunden nach Allergenexposition einzuleiten.

Unklar ist bislang, welche Zellen in der Schleimhaut auf Allergen reagieren und die genannten Zytokine freisetzen können. Kandidaten hierfür sind die Mastzelle und der Makrophage. Mastzellen können nach IgE-Stimulation TNF und IL-4 freisetzen [158]; die Synthese oder Speicherung adäquater Mengen von IL-1 ist bislang nicht gezeigt worden. Makrophagen verfügen über Fc_ϵ -RII-Rezeptoren, deren Zahl auf der Zelloberfläche z.B. durch GM-CSF gesteigert wird [303]. Durch IgE-sensibilisierte Makrophagen und Monozyten setzen nach IgE-Stimulation sowohl IL-1 β als auch TNF und IL-6 frei [64, 180]. Sie sind ebenso wie Mastzellen im Epithel sowie direkt subepithelial zu finden und dem Allergen zugänglich. Makrophagen synthetisieren daneben auch Arachidonsäuremetabolite und Chemokine, die in der IPR von Bedeutung sein dürften [232].

5.2.2 Spätphase und chronische Entzündung

Nachdem – entsprechend unseren heutigen Vorstellungen – die transendotheliale Migration zunächst der Granulozyten durch die Alarmzytokine, aber auch durch LTB_4 und PAF gestartet wurde, lassen sich in der LPR bzw. der chronischen Entzündungsphase erhöhte Konzentrationen von IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α und GM-CSF nachweisen [28, 34, 244, 541]. Die Schleimhaut eines Patienten mit einer perennialen allergischen Rhinitis befindet sich ständig in einem aktivierten Zustand, der offenbar von einer speziellen T-Zellpopulation, den T_{H_2} -Zellen, reguliert wird. Zahlreiche in situ-Hybridisierungen und immunhistochemische Untersuchungen haben gezeigt, daß ein sogenanntes T_{H_2} -Muster von Zytokinen in der allergischen Entzündung vorherrscht [53, 115, 132]. Es kann heute als gesichert gelten, daß die mRNA für IL-3, IL-4, IL-5 und GM-CSF in der allergischen Schleimhaut signifikant mehr als in nicht-allergischen Kontrollproben exprimiert wird, während die mRNA von IL-2 und IFN- γ nur selten nachweisbar ist [132, 402]. Die Zellquellen für die genannten Zytokine werden allerdings noch diskutiert; während in situ-Hybridisierungen auf die T_{H_2} -Zellen als wesentliche regulatorische Elemente hinweisen, scheinen in immunhistochemischen Studien Mastzellen, teilweise auch die eosinophilen Granulozyten, an der Synthese von IL-4 und IL-5 beteiligt zu sein [68]. Sowohl Mastzellen als auch basophile Granulozyten können IL-4 synthetisieren und freisetzen. Ebenso ist für eosinophile Granulozyten gezeigt worden, daß sie IL-5, auch IL-3 und GM-CSF synthetisieren können ([173], vgl. Abschn. 2.3 und 2.5).

In den stimulierten Schleimhäuten lassen sich erhöhte Zahlen von aktivierten CD 25⁺-T-Lymphozyten

beobachten, die dem CD 4⁺-Subtyp zuzuordnen sind [99]. Die Zahl der aktivierten T-Lymphozyten, insbesondere aber die Zahl der IL-5 mRNA⁺-Zellen, korreliert hochsignifikant mit der Anzahl der aktivierten ECP⁺-Eosinophilen (immunhistochemische Darstellung durch EG₂-Antikörper) [132]. Zumindest für den unteren Atemtrakt scheint ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der aktivierten eosinophilen Granulozyten, dem Nachweis ihrer basischen Stoffwechselprodukte und der Hyperreagibilität der Schleimhaut gesichert (AR. 173).

Nachdem die Alarmzytokine die Endothelzellen aktiviert und für eine Vielzahl von Zellpopulationen adhären gemacht und gleichzeitig die T-Lymphozyten zur Synthese weiterer Zytokine stimuliert haben, werden in der LPR und der chronischen Entzündungsphase für basophile und eosinophile Granulozyten selektive Adhäsionsmechanismen induziert [83, 105, 133, 358]. IL-3 führt zur Expression von Integrinen auf basophilen Granulozyten und von ICAM-1 auf Eosinophilen. IL-5 erhöht die Adhäsion eosinophiler Granulozyten durch die Expression von β_2 -Integrinen (AR. 515). IL-4 verstärkt die Expression von ICAM-1 auf Mastzellen und von VCAM-1 auf Endothelzellen [83]. Die VCAM-1-Expression auf Endothelzellen ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil der Ligand, VLA-4, auf eosinophilen und basophilen, nicht aber auf neutrophilen Granulozyten exprimiert wird. Damit könnte durch die Induktion von VCAM durch IL-4 eine *selektive Migration* der Atopie-assoziierten Zellpopulationen reguliert werden, wobei die verstärkte Expression von Integrinen auf den selektiv durch T_{H_2} -Zytokine stimulierten Granulozyten ebenfalls zur Selektivität der Zellwanderung beitragen dürfte.

Der Aktivierungszustand allergischer Schleimhäute ist unter natürlichen Bedingungen nicht nur an der vermehrten Zytokinsynthese, sondern auch an einer vermehrten Expression von Adhäsionsrezeptoren erkennbar. In Schleimhäuten perennialer Allergiker wurde vermehrt ICAM-1, VCAM-1 und LFA-1 gefunden [321], während wir in Schleimhäuten saisonaler Allergiker vermehrt E-Selektin, ICAM-1 und LFA-1 fanden [28]. Die unterschiedliche Expression wird auf die differente Allergenexposition zurückgeführt und weist auf eine unterschiedliche Regulation solcher Migrationsmechanismen in beiden Rhinitisformen hin.

Vornehmlich IL-3, IL-5 und GM-CSF sind in der Lage, die Reaktion von basophilen und eosinophilen Granulozyten auf nachfolgende Stimuli zu *modulieren*, also z.B. die Histamin-Freisetzung aus Basophilen zu erhöhen oder um Leukotriene zu erweitern [59, 78, 107, 108, 312]. Der Stammzellfaktor oder c-kit ligand wurde erst in jüngster Zeit als ein Protein mit vergleichbaren Eigenschaften für menschliche Mastzellen beschrieben. Durch diese Zytokine werden die Zellen quasi in

einen Erwartungszustand versetzt, um auf adäquate Stimuli deutlich stärker als nichtaktivierte Zellen zu reagieren. Einen adäquaten Stimulus für basophile Granulozyten stellt die Bindung von Allergen an IgE-Moleküle auf der Zelloberfläche dar. Weitere potente Agonisten sind vor allem unter den Chemokinen gefunden worden, die neben ihrer chemotaktischen Wirkung einen Histamin- bzw. Mediatorliberierenden Effekt entfalten können [7, 393]. So ist das C-C-Chemokin MCP-1 ein starker Agonist für basophile Granulozyten, IL-8, ein C-X-C-Chemokin, ist schwächer wirksam, RANTES induziert die Mediatorfreisetzung von basophilen und eosinophilen Granulozyten. Die Degranulation von zuvor modulierten eosinophilen und basophilen Granulozyten durch Chemokine oder andere Histamin-freisetzende Faktoren (HRF) läuft ohne nochmalige Allergenstimulation ab.

Zytokine, Chemokine und Adhäsionsmoleküle vermitteln im Zusammenspiel wesentliche pathophysiologische Abläufe der allergischen Entzündung: die Aktivierung von Endothelzellen und Lymphozyten, die zunächst breite, dann selektive Chemotaxis und transendotheliale Migration sowie die Aktivierung bzw. Modulation Atopie-assoziiierter Zellpopulationen und deren Degranulation.

5.3 Virale Entzündung

Der durch Viren induzierte gemeine Schnupfen ist in der Regel eine banale Erkrankung, die aber bei einer Häufigkeit von 2 bis 3 Erkrankungen pro Person und Jahr große volkswirtschaftliche Bedeutung hat. Eine erhöhte Mortalität ist in Entwicklungsländern und bei Patienten mit Grunderkrankungen des Herzens oder der Lunge zu beobachten. Etwa zwei Drittel der Schnupfenerkrankungen werden durch humane Rhinoviren (HRV) hervorgerufen, wobei es von diesen 20–40 µm-großen RNA-Viren über 100 verschiedene Serotypen gibt. Weitere 15–20% der Erkrankungsfälle werden durch Corona-Viren induziert, während RS-, Parainfluenza-, Influenza- und Adenoviren zusammen nur noch etwa 10% der Infektionen verursachen. Deutlich seltener sind Entero-, Coxsackie- und Echoviren an der Genese des Schnupfens beteiligt. Die Übertragung der Rhinovirusinfektion erfolgt über Sekrettröpfchen und damit über kurze Distanzen; allerdings kann die Infektion auch durch Gebrauchsgegenstände, wie z.B. Telefonhörer, erfolgen.

Die typischen Symptome des gemeinen Schnupfens sind Sekretion, Niesreiz, Obstruktion, Halsschmerzen, Kopf- und Muskelschmerzen, evtl. Heiserkeit, Augensymptome, Abgeschlagenheit und Fieber. Die Temperatur im Bereich der Nasenschleimhaut ist erhöht, der mukoziliare Transport ebenso wie das Riechvermögen

eingeschränkt. Obstruktion und Sekretion sind am 3. und 4. Tag der Infektion am stärksten ausgeprägt, während v.a. die Rachensymptomatik bereits am 2. Tag ihren Höhepunkt hat.

5.3.1 Zellen und Mediatoren der viralen Rhinitis

Histomorphologisch erkennt man ein Ödem der Schleimhaut sowie eine Infiltration durch Endzündungszellen, die als lymphomonozytäres, vorwiegend granulozytäres Infiltrat imponieren [276, 534, 535]. Bereits am 2. Tag der Infektion ist die Zahl der neutrophilen Granulozyten im Gewebe signifikant erhöht, wobei diese Zellen bis in die Epithelschicht wandern. Die Frage der epithelialen Destruktion und Desquamation infolge der Virusinfektion wird unterschiedlich bewertet und ist möglicherweise auch von der Art des Virus abhängig; elektronenmikroskopisch wurde ein Verlust an Zilien im Verlauf eines natürlich erworbenen Schnupfens beobachtet [392, 489, 533]. Mastzellen und basophile Granulozyten sowie eosinophile Granulozyten sind offenbar nicht an der zellulären Entzündungsreaktion beteiligt, wodurch sich der Schnupfen eindeutig von der allergischen Rhinitis unterscheidet [49].

Diese histomorphologische Beobachtung deckt sich mit Untersuchungen von Naclerio [338], der nach experimentell induziertem Schnupfen das Nasensekret auf Histamin untersuchte und im Vergleich zu Probanden ohne Infektion keinen Anstieg der Histaminspiegel fand. Dagegen kam es zu einer vermehrten Ausschwemmung von Albumin und TAME-Esterase (Tosyl-L-Argininmethylester-Esterase) als Ausdruck einer gesteigerten vaskulären Permeabilität. Diese Permeabilitätsstörung spiegelte den Grad der Entzündung im subepithelialen Gewebe wider [4]. Während die gesteigerte Gefäßpermeabilität in den ersten Tagen für die typische Sekretion sorgt, tritt später eine glanduläre Sekretion in den Vordergrund [218]. Trotz der histomorphologischen und proteinchemischen Untersuchungsbefunde war der Zusammenhang zwischen der Infektion und der typischen Symptomatik zunächst unklar. Erst 1987 gelang der Nachweis, daß Kinine, v.a. *Bradykinin*, nach experimenteller und natürlicher viraler Infektion der Nasenschleimhaut freigesetzt wurden und mit der gesteigerten vaskulären Permeabilität korrelierten [384]. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte weiterhin zeigen, daß durch eine nasale Provokation mit *Bradykinin* ein der Schnupfensymptomatik sehr ähnliches Beschwerdebild einschließlich der Halsschmerzen erzeugt werden konnte [385]. Damit war ein wesentlicher pathophysiologischer Mediator der Schnupfenerkrankung identifiziert worden.

Die Rhinovirusinfektion führt zu einer gesteigerten Reagibilität der Schleimhaut des oberen Respira-

tionstraktes auf Histamin und kalte Luft sowohl bei allergischen als auch bei nicht-allergischen Patienten [127, 182], während dies im unteren Respirationstrakt nicht nachgewiesen werden konnte [464]. Als Folge der Reagibilitätssteigerung kommt es vornehmlich zu einer vermehrten Sekretion.

5.3.2 Epithelialer Rezeptor für Rhinoviren: ICAM-1

Erst 1989 konnte durch einen monoklonalen Antikörper ein Zelloberflächenglykoprotein identifiziert werden, das für über 90% der Rhinoviren (HRV) als Rezeptor diente. Ein Vergleich der Proteinstruktur dieses Rezeptors mit bekannten Proteinen ergab, daß es sich bei dem Rezeptor um ein Adhäsionsmolekül der Immunoglobulinsuperfamilie, ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül-1), handelt [183]. Dabei sind die aminoterminalen Domänen D 1 und D 2, nicht aber die Domänen 3 bis 5 von Bedeutung für die Virusbindung [456]. Eine kleinere Gruppe von humanen Rhinoviren des Typ II bindet an einen Rezeptor für LDL („low density lipoprotein“) auf humanen Fibroblasten [208]. Nachdem ICAM-1 als entscheidender Anker für Rhinoviren auf den Epithelzellen der Schleimhaut identifiziert war (Abb. 29), lag es nahe, den Versuch der Inhibition der HRV-Infektion durch lösliche Adhäsionsrezeptoren, sICAM-1, zu unternehmen. Tatsächlich gelang es *in vitro*, mit einer Konzentration von 10 µg/ml sICAM-1 die Infektion von Epithelzellen durch das Virus um über 90% zu inhibieren [296]. Diese eleganten Untersuchungen zeigen, daß die Rhinovirusinfektion der Nasenschleimhaut tatsächlich über den Rezeptor ICAM-1 abläuft. In die gleiche Richtung weisen Befunde, wonach ein inverses Verhältnis von sICAM-1 (CD 54) und sLFA-3 (CD 58) im Serum und der Frequenz von Schnupfenerkrankungen beobachtet wurde [46]. Erst kürzlich gelang die Synthese eines chimären Moleküls aus 5 sICAM-1-Molekülen und einem IgA-1-Antikörperprotein, das 150mal aktiver als das unveränderte Molekül sICAM ist und sich möglicherweise als Therapeutikum für den Virusschnupfen anbietet [298].



Abb. 29. ICAM-1 wird vornehmlich von basalen Epithelzellen exprimiert und dient den Rhinoviren als Ankerprotein

5.3.3 Freisetzung von Zytokinen

Die Rhinovirusinfektion führt zu einer allgemeinen zellulären Immunantwort mit Steigerung der natürlichen Killerzellaktivität sowie der Synthese an Interleukin-2 und γ -Interferon [215] bzw. α -Interferon [275, 441], während die humorale Immunantwort weniger bedeutend ist. Der Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpern ist häufig erst nach Ablauf der Infektion nachweisbar und kann daher nicht als effiziente körpereigene Abwehrmaßnahme angesehen werden. Ebenso ist der Nachweis von spezifischen Antikörpern nur schlecht zum Nachweis der Infektion geeignet, während z.B. die *in situ*-Hybridisierung in Zellen der Nasenlavage oder die PCR (RT-PCR) in mehr als doppelt so vielen Fällen den Nachweis der Virusinfektion erbringen kann [75, 222]. Unter den Zytokinen wird v.a. den Interferonen der Typen I und II eine bedeutende antivirale Aktivität zugesprochen, wobei diese Proteine auch tatsächlich im Nasensekret vom Schnupfenpatienten nachgewiesen wurden [278]. Allerdings konnte durch verschiedene Untersuchungen gezeigt werden, daß die Gabe von Interferon- α oder - γ zwar prophylaktisch wirksam ist, nicht aber therapeutisch nach erfolgter Infektion [322, 450, 527]. Dieser Umstand sowie die Beobachtung eines Epithelschadens durch wiederholte lokale Gaben von Interferon [144] schränkt die Möglichkeiten eines klinischen Einsatzes dieser Zytokine erheblich ein.

Wenngleich der Nachweis der Kinine die typische klinische Symptomatik der Schnupfenerkrankung größtenteils zu erklären vermag, so sind doch die Pathomechanismen der bekannten Entzündungsreaktion bzw. der entzündlichen zellulären Infiltration der Schleimhaut noch weitgehend ungeklärt. Erst kürzlich gelang der Nachweis einer gesteigerten Synthese und Ausschüttung von Interleukin-1 β in das Nasensekret innerhalb der ersten fünf Tage nach einem experimentell induzierten Schnupfen [383], wobei die Konzentration von IL-1 β mit der von Albumin und Bradykinin in der nasalen Lavageflüssigkeit korrelierte. Unsere Gruppe hat erstmals nachweisen können, daß nicht nur IL-1 β , sondern auch IL-6 und IL-8 einen signifikanten Anstieg gegenüber den Ausgangswerten vor Infektion erfahren [404]. Das Maximum der Zytokinsynthese am 4. Infektionstag deckte sich sowohl mit der Symptomatik als auch mit der zellulären Infiltration, während bei nicht-infizierten Kontrollprobanden kein Zytokinanstieg zu verzeichnen war. Diese Befunde sind insofern von großem Interesse, als IL-1 β die Synthese von IL-6 und IL-8 fördern kann und die Expression von Adhäsionsrezeptoren auf Endothelzellen induziert, was wiederum die zelluläre Infiltration des Gewebes erklären würde (Abb. 30). IL-1 und IL-6 aktivieren darüber hinaus T-Lymphozyten, die für die Immunabwehr von we-

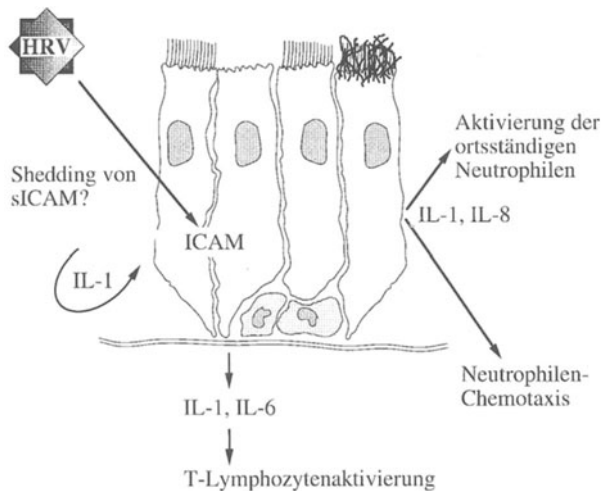


Abb. 30. Bei einem viralen Schnupfen produziert das Epithel Zytokine, die die Immunabwehr in Gang setzen

sentlicher Bedeutung sind. Aus der Aktivierung des Endothels durch IL-1 resultiert die Synthese von IL-8, einem starken neutrophilen-chemotaktischen Faktor, und die gleichzeitige Induktion von Selektinen und ICAM-1, die den einströmenden neutrophilen Granulozyten und auch T-Lymphozyten sowie Monozyten die transendotheliale Migration ermöglichen. Bislang ist unklar, ob IL-1 auch die Expression von ICAM-1 auf Epithelzellen steigert oder möglicherweise die Abschilferung („shedding“) von sICAM in das Sekret bewirkt; bei einigen Patienten gelang uns auch der Nachweis dieses löslichen Adhäsionsrezeptors, der – wie oben dargestellt – die körpereigene Immunabwehr durch das Abfangen der Viruspartikel unterstützen könnte. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Zellquelle der genannten Zytokine zu identifizieren; naheliegend sind u.a. die Epithelzellen selbst, da sie direkt über ICAM-1 infiziert werden und zur Synthese der nachgewiesenen Zytokine befähigt sind.

5.4 Polyposis nasi

Ätiologie und Pathogenese der etwa 4% der Bevölkerung betreffenden Polyposis nasi sind nach wie vor weitgehend unbekannt [336, 482]. Während einige Autoren vornehmlich immunologische Mechanismen, wie etwa eine Allergie gegen inhalative Allergene [308, 372] oder Bakterienbestandteile [85] favorisieren, wird von anderen die Acetylsalicylsäure (ASS)-Intoleranz [143, 171, 320] in den Vordergrund gestellt.

Am Beispiel der allergischen Nasennebenhöhlenmykose läßt sich allerdings erkennen, daß spezifische IgE- und IgG-Antikörper gemeinsam die Bildung eosinophiler Polypen verursachen können, wobei es zu einer lokal begrenzten allergischen Immunreaktion in

den Nasennebenhöhlen kommt [181, 430]. Die Tatsache, daß die allergische Reaktionsweise einer Schleimhaut offenbar zu einer deutlich erhöhten Rezidivneigung nach endonasaler Nasennebenhöhlenchirurgie Anlaß gibt [202, 459], zeigt, daß die allergische Reaktion zumindest als Trigger einer chronischen Entzündung gelten muß.

Im Tierversuch gelang es mit verschiedenen bakteriellen Erregern, polypartige Formationen in der experimentell infizierten Kieferhöhle zu induzieren und damit auf den möglichen Zusammenhang einer chronischen Infektion mit der Formation von Nasenpolypen hinzuweisen [351]. Ob dabei allerdings spezifische IgE-Antikörper gegen bakterielle Bestandteile im Sinne einer allergischen Reaktion eine Rolle spielen, bleibt weiterhin unklar, da solche Antikörper auch bei Patienten ohne Erkrankungen des Atemtraktes nachweisbar sind [85]. Die Suche nach Virus-DNA durch Hybridisierungstechniken blieb bislang für alle untersuchten Virusspezies negativ [255].

Gegen die pathogenetische Rolle einer Allergie spricht das seltene Auftreten einer Polyposis nasi bei Patienten, die unter einer allergischen Rhinitis oder einer atopischen Dermatitis leiden. Unter den Patienten mit Asthma ist die Polyposis überdurchschnittlich häufig, allerdings v.a. in der Gruppe ohne nachweisbare Sensibilisierungen. Auch konnte kürzlich gezeigt werden, daß Patienten mit einer inhalativen Allergie gegen Ragweed und einer gleichzeitig bestehenden Polyposis nasi keine adäquate Reaktion auf die natürliche Allergenexposition hervorbringen. Weder die Symptome noch die Albuminkonzentration im Nasensekret als Parameter einer Transsudation ließen einen Einfluß von Ragweed auf die Polypen erkennen [239].

Nur kurz erwähnt werden soll, daß gesicherte Assoziationen zwischen der Mukoviszidose, dem Ziliendyskinesiesyndrom und der Polyposis nasi bestehen [436]. Auch seien hier Theorien, wonach die Aerodynamik oder hämodynamische Gesichtspunkte eine Rolle spielen oder Polypen als Folgeerscheinung von Epithelschäden mit nachfolgender Bildung von Granulationsgewebe aufgefaßt werden, erwähnt, da sie nach wie vor in die Diskussion miteingeschlossen werden [482]. Als Ursprungslokalisation wurde von Larsen und Tos und auch von Stammberger die Schleimhaut der mittleren Muschel sowie des mittleren Nasenganges identifiziert, während die untere Nasenmuschel nicht zur Polypenbildung beiträgt; die Gründe für diese Unterschiede sind unbekannt [268, 455].

Bis zu 25% der Nasenpolypen sollen mit einer Acetylsalicylsäureintoleranz einhergehen, wobei deren Pathomechanismus in der Hemmung der Zyklooxygenase und damit dem vermehrten Anfall von Leukotrienen bei vermindertem Prostaglandin Gehalt bestehen soll. Tatsächlich wurden erhöhte Leukotrien-Spiegel in

Nasenpolypen gefunden [231], ebenso gelang der Nachweis der Freisetzung von Leukotrienen, Prostaglandinen und Histamin in das Nasensekret nach Aspirinexposition bei acetylsalicylsäuresensitiven Asthmatikern. Gegenüber den nicht-sensitiven Patienten war die Leukotrien-Konzentration im Nasensekret erhöht, während sowohl die sensitiven als auch die nichtsensitiven eine verminderte Prostaglandin-Konzentration aufwiesen [143]. Allerdings konnten Ogino et al. [357] zeigen, daß der Arachidonsäuremetabolismus in Polypen allergischer Patienten gegenüber den nichtallergischen Patienten erhöht ist [357]. Hosemann [213] fand erniedrigte Histamin-Konzentrationen in Nasenpolypen verglichen mit Polypen anderer Patienten. Die mögliche Bedeutung einer Acetylsalicylsäureintoleranz bei der Entstehung von Nasenpolypen wird auch durch die Studie von Giampiero [171] unterstrichen, dem eine Reduktion der Rezidivrate durch topische Langzeittherapie mit Lysin-ASS bei einer großen Patientenzahl gelang. Nach Moneret-Vautrin [320] kann die „nicht-allergische Rhinitis mit Eosinophilie-Syndrom“ (NARES) als Vorläufer der Symptomtrias Nasenpolypen, intrinsisches Asthma und Aspirinintoleranz aufgefaßt werden; allerdings ist momentan das Krankheitsbild „NARES“ als eigenständige Entität noch fraglich.

5.4.1 T-Lymphozyten, Eosinophile und Mastzellen

Nach heutigem Kenntnisstand muß man also davon ausgehen, daß eine Reihe von verschiedenen ätiologischen Aspekten die Formation von Nasenpolypen induzieren kann und die Polyposis nasi daher nicht als ein solitäres Krankheitsbild verstanden werden darf. Die histologische Aufarbeitung der Polypen läßt eine grobe Trennung in eosinophile und neutrophile Polypen zu. Ödem oder Fibrose herrschen vor, der Blutfluß ist vermindert, ebenso die Zahl der Drüsen bei oftmals geschädigtem Epithel [482]. Infolge der chronischen Entzündungsreaktion ist die Zahl der antigenpräsentierenden Zellen wie etwa der Makrophagen oder der dendritischen Zellen erhöht, auch das Epithel selbst wird teilweise MHC-Klasse II-positiv und funktioniert dann als Antigen-präsentierender Zellverband. Das Verhältnis der CD 8⁺- zu den CD 4⁺-Lymphozyten, das in der normalen Nasenschleimhaut ein deutliches Überwiegen der CD 4⁺-Lymphozyten zeigt, ist in Polypen v.a. zum Epithel hin umgekehrt [147, 279, 382, 458]. Aus diesen Untersuchungen wurde abgeleitet, daß der Erkrankung „Nasenpolypen“ offenbar eine Störung der T-Zellregulation zugrunde liegen könnte.

Zu dem typischen histologischen Bild der Polypen gehört die ausgeprägte Gewebeeosinophilie in 65–90% der aufgearbeiteten Resektate je nach Krankengut. Dabei kann ein beträchtlicher Teil der eosinophilen Gra-

nulozyten als aktiviert angesehen werden [381, 460]. Die infiltrierenden eosinophilen Granulozyten sind hypodens und EG₂-positiv; dieser monoklonale Antikörper erkennt das aktivierte, gespaltene Produkt des Vorläufers von eosinophil-cationischem Protein (ECP). Die basischen Proteine dieser aktivierten Eosinophilen, vornehmlich das Major-basic-Protein (MBP), können zu einer Gewebeschädigung und zur Desquamation des Epithels führen. In einer immunhistochemischen Studie zeigten Harlin et al. [196], eine übereinstimmende Lokalisation von Epithelschaden und MBP-Ablagerungen in der Schleimhaut des Sinus maxillaris.

Auch die Zahl der Mastzellen im Polypengewebe ist erhöht gegenüber normaler Nasenschleimhaut, wobei diese Erhöhung jedoch unabhängig vom Vorliegen einer allergischen Sensibilisierung ist [413]. Anhand fär-betechnischer Unterschiede lassen sich zwei Mastzellpopulationen identifizieren, wobei die formalinsensitiven, Chlorazetatesterase(CAE)-negativen und Chymase-negativen Populationen im Epithel, die formalin-resistenten, CAE-positiven sowie Tryptase- und Chymase-positiven Populationen im Stroma des Polypen und in dessen Stiel anzutreffen sind [236, 365]. Eine verschiedene Komposition von Mastzellwachstumsfaktoren wird als Ursache für diese Differenzen postuliert.

5.4.2 Mögliche Rolle von Zytokinen

Neue Erkenntnisse in der Polyposisforschung lassen sich durch den Einsatz der modernen molekularbiologischen Techniken und durch die intensive Untersuchung der an der Zytokinproduktion beteiligten Zellpopulationen erwarten. So kann der Nachweis von atopieassoziierten Zytokinen Aufschluß über die ätiologische Rolle allergischer Erkrankungen geben oder die Untersuchung der Wachstumsfaktoren für die vorherrschende Zellpopulation der eosinophilen Granulozyten zur Aufklärung der Pathogenese beitragen. Untersuchungen zum Nachweis der mRNA oder des Proteins verschiedener Zytokine, Wachstumsfaktoren und Chemokine haben erste pathogenetische Zusammenhänge offengelegt. Ohno et al. [359] konnten im Überstand aus Polypengewebe in einer 24-Stundenkultur GM-CSF als Protein nachweisen und mittels in situ-Hybridisierung zeigen, daß etwa 30% der eosinophilen Granulozyten im Polypengewebe mRNA für GM-CSF aufwiesen. Auch die Epithelzellen des oberen Respirationstraktes sind in der Lage, GM-CSF freizusetzen. Gerade die chronisch-entzündlich veränderte Epithelschicht von Nasenpolypen zeichnet sich durch eine erhöhte Synthese von GM-CSF aus [361]. Die gleiche Arbeitsgruppe führte den Nachweis, daß Fibroblasten aus Nasenpolypen nicht nur GM-CSF, sondern auch G-CSF und M-CSF in vitro freisetzen und daß diese Wachs-

tumsfaktoren die Differenzierung von Granulozyten aus Vorläuferzellen regulieren können [498]. Hamilos [192] untersuchte mittels In-situ-Hybridisierung den Gehalt an mRNA für GM-CSF und fand eine deutliche Signalvermehrung in Polypen verglichen mit Normalgewebe. Ebenso war die Zahl der Zellen mit mRNA für IL-3 deutlich erhöht; IL-5 mRNA ließ sich nur in fünf der zwölf Präparate vermehrt nachweisen. Die Autoren fanden eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der aktivierten EG₂⁺-Eosinophilen und dem Nachweis der GM-CSF- oder IL-3-positiven Zellen, nicht aber zwischen IL-5 und den aktivierten Eosinophilen. GM-CSF wurde in dieser Studie nicht im Epithel gefunden, als Zellquellen wurden eosinophile Granulozyten oder Fibroblasten diskutiert.

Auch proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und TNF- α werden in Nasenpolypen synthetisiert. Hamaguchi [188] konnte IL-1 β immunhistochemisch in mononukleären Zellen, deren Zuordnung noch aussteht, lokalisieren. Die Färbung für IL-1 β war stärker als die für IL-1 α und nahm mit dem Alter der Patienten ab. Nach Costa et al. [100] kommen v.a. die eosinophilen Granulozyten des Polypgewebes als Quelle nicht nur für TNF- α , sondern auch für das Chemokine MIP-1 α in Frage. Ebenso sind die eosinophilen Granulozyten die Hauptquelle für das Zytokin TGF- β 1, dessen mRNA von etwa 50% der Eosinophilen in Polypen exprimiert wird, während TGF- β in der Normalschleimhaut – allerdings bei fehlender eosinophiler Infiltration – nicht nachweisbar ist [360]. Eosinophile Granulozyten aus Nasenpolypen synthetisieren nicht nur TGF- β , sondern auch TGF- α [139], dessen biologische Wirkung vornehmlich in einer Proliferation der extrazellulären Matrix bestehen könnte. Eosinophile Granulozyten sind also nicht nur die dominierende Zellpopulation im histologischen Bild der Polypen, sondern stellen wahrscheinlich auch die Hauptquelle für die Zytokine dar, die für ihr eigenes Wachstum, ihre Differenzierung und Aktivierung verantwortlich sind. Dabei soll nicht vergessen werden, daß auch andere Mediatoren wie z.B. C₅a, Leukotrien B₄ oder PAF an der Chemotaxis und Aktivierung eosinophiler Granulozyten teilhaben können; PAF wurde in Nasenpolypen nachgewiesen [154].

In eigenen Untersuchungen haben wir den Gehalt an Zytokinen in Nasenpolypen (Abb. 31) und normaler Schleimhaut, bezogen auf das Gesamtgewicht und den Totalproteingehalt untersucht [31]. Dabei konnten wir erstmals zeigen, daß nur im Polypengewebe (n = 13), nicht aber in der Normalschleimhaut (n = 7) IL-5-Protein nachweisbar ist. Die Synthese von gro- α war gegenüber dem Normalgewebe erhöht und macht die pathogenetische Bedeutung dieses Zytokins wahrscheinlich, während die Konzentrationen von IL-6, IL-8 (Abb. 32), TNF- α und RANTES in beiden Kollektiven ver-

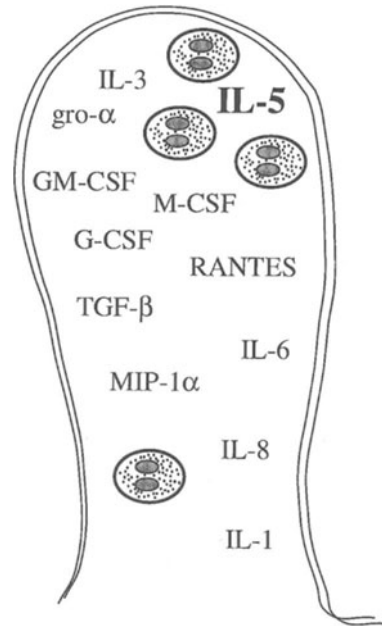


Abb. 31. Im Gewebe von Nasenpolypen sind zahlreiche Zytokine nachgewiesen worden, wobei IL-5 die größte Bedeutung für die typische Eosinophilie zukommt

gleichbar waren. IL-4 konnte nur in einer von 13 Proben nachgewiesen werden, wobei der Träger dieser Polypen auch eine allergische Sensibilisierung aufwies; insgesamt unterstützen die Befunde allerdings nicht die Theorie einer allergischen Genese der Polyposis nasi. Liu et al. [280] separierten mononukleäre Zellen und polymorphnukleäre Fraktionen aus Polypen und zeigten, daß vor allem die mononukleären Leukozyten IL-1 synthetisierten. In den eigenen Studien war IL-1 β regelmäßig sowohl in der Normalschleimhaut als auch im Polypengewebe gleichermaßen nachweisbar. Reduziert war allerdings die Konzentration des in vielfa-

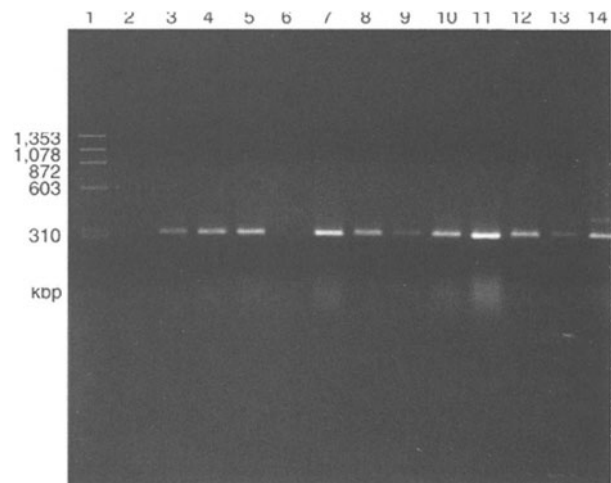


Abb. 32. Nachweis von mRNA für IL-8 in Polypen

chem Überschuß vorkommenden Interleukin-1-Rezeptorantagonisten. Dies könnte bedeuten, daß in dem gestörten Gleichgewicht zwischen IL-1 und IL-1 Ra infolge des verminderten Antagonismus ein pathogenetischer Faktor besteht.

Die Zytokine GM-CSF und IL-3, v.a. aber *IL-5* dürften wesentlich an der Ausprägung der Gewebseosinophilie von Nasenpolypen beteiligt sein. Da die Eosinophilen diese Zytokine auch selbst synthetisieren können, liegt offenbar eine autokrine Wachstumsschleife vor. C-C-Chemokine können auf eosinophile Granulozyten chemotaktisch wirken, wenn diese zuvor durch IL-5 geprimt wurden. Möglicherweise trägt die gesteigerte Konzentration von $\text{gro-}\alpha$ zur Gewebsinfiltration durch eosinophile Granulozyten bei. Die Konzentrationen des eosinophilen-chemotaktischen Proteins RANTES waren im Polypengewebe entgegen unseren Erwartungen nicht erhöht. Schließlich steuert der eosinophile Granulozyt durch die Synthese von TGF- β die Vermehrung des extrazellulären Gewebes und bestimmt so wesentlich das histologische Erscheinungsbild der Polypen. Die noch am Anfang stehende Erforschung der Zytokine bei Nasenpolypen zeigt hier erste Ansatzpunkte zum Verständnis der Pathogenese.

6 Therapeutische Konzepte auf molekularer Ebene

Im vorangegangenen Kapitel wurde dargestellt, daß die grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisse bereits heute zu einem besseren Verständnis klinischer Krankheitsentitäten geführt haben. Es ist anzunehmen, daß diese Entwicklung rasch fortschreiten und unser Wissen von physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen an der respiratorischen Schleimhaut ständig erweitern wird. Die neuen Erkenntnisse haben einerseits zur Aufklärung von Wirkprinzipien bereits etablierter Therapieformen geführt, andererseits sind sie die Basis für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien [42, 297, 523]. Offenbar kann darüber hinaus bei einer allergischen Rhinitis der sonst übliche saisonale Anstieg von spezifischem IgE im Serum durch die topische Steroidtherapie unterbunden werden [337]. Dies kann dadurch erklärt werden, daß die im Bereich der Eintrittspforte des Allergens ablaufende Immunregulation mit nachfolgender Boosterung der IgE-Antwort verhindert wird. Die Synthesehemmung betrifft Interleukin-1 bis IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF und Chemokine wie MIP-1 α und RANTES. Verschiedene klinische Studien konnten zeigen, daß dieses Wirkprinzip nicht nur in vitro, sondern auch in vivo für den menschlichen Atemtrakt gilt [73, 173]. So wissen wir z.B. heute, daß Glykokortikosteroide ihre antiinflammatorische Wirkung vornehmlich über eine Hemmung

der Zytokin- und Chemokinsynthese entfalten [91, 295, 362]. Auch für die Hyposensibilisierung bzw. allergenspezifische Immuntherapie hat man einen neuen Ansatzpunkt zum Verständnis ihres bislang ungeklärten Wirkprinzips herausarbeiten können [247, 388, 389]: Die Immuntherapie führt offenbar zur Dämpfung der T_{H2} -Antwort und Steigerung der von T_{H1} -Lymphozyten synthetisierten Zytokine. Die IL-4-Produktion wird gehemmt, die von IFN- γ gesteigert [431]. Diese Veränderungen könnten nicht nur die absinkenden IgE-Spiegel, sondern auch eine verminderte Zahl und Reagibilität von Entzündungszellen erklären. Es bleibt abzuwarten, ob diese Parameter zu einer Optimierung der Therapie bzw. zu einer besseren Selektion der für die Hyposensibilisierung geeigneten Patienten führen.

Wenig spezifische antiinflammatorische und immunsuppressive Therapieformen können möglicherweise durch spezifische, einzelne Zytokine oder Adhäsionsrezeptoren antagonisierende Substanzen ergänzt werden [167, 297]. Diese Ansätze befinden sich überwiegend noch im Stadium der präklinischen Forschung, haben aber gerade für die proinflammatorischen Zytokine bereits in zahlreichen klinischen Studien Anwendung gefunden. Dabei bedient man sich entweder monoklonaler Antikörper, die also von der Maus stammen und zumindest nach längerer Therapie zur Antikörperbildung beim Menschen führen können, oder man greift auf vom Körper selbst vorgegebene Therapieprinzipien zurück. Hier einzuordnen wäre etwa die Anwendung des IL-1 Ra, löslicher Zytokinrezeptoren oder löslicher Adhäsionsrezeptoren, die physiologischerweise im Körper gebildet werden.

IL-1-Rezeptorantagonisten, lösliche IL-1-Rezeptoren, lösliche TNF-Rezeptoren und anti-TNF-Antikörper wurden vornehmlich bei systemischen entzündlichen Reaktionen wie dem septischen Schock oder der rheumatoiden Arthritis mit Erfolg eingesetzt [123, 124, 542]. Erst kürzlich wurde erstmals ein löslicher IL-1-Rezeptor mit Erfolg auch bei der allergischen Reaktion der Haut eingesetzt [330]: Die klinische Symptomatik der Spätphasenreaktion und Entzündung konnte durch geringe Konzentrationen signifikant gehemmt werden. Auch für Asthmaerkrankungen ergeben sich entsprechende Perspektiven [42, 346].

Weitere Ziele neuer therapeutischer Strategien sind die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13. Während IL-4 selbst antiinflammatorische Eigenschaften hat [43] und nichtallergische Entzündungsreaktionen hemmen kann, hat sIL-4 R bei allergischen Reaktionen in der Maus die IgE-Antikörperbildung und die bronchiale Hyperreagibilität gehemmt [396]. Kürzlich wurde eine Proteinmutante entwickelt, die sowohl IL-4 als auch das biologisch ähnlich wirkende IL-13 hemmt [21]. Die Anwendung dieses Antagonisten in der Therapie IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen wird ange-

strebt [112]. Antikörper gegen IL-5 wurden bereits am Atemtrakt des Meerschweinchens zur Hemmung der Eosinophilen eingesetzt [497]; ein solches Prinzip wäre auch zur Behandlung der Polyposis nasi denkbar.

Eine andere therapeutische Möglichkeit liegt in der Regulation der TH-Subpopulationen begründet. Denkbar wäre, daß man die T_{H2}-Reaktion durch Gabe von IFN- γ oder IL-4-Antagonisten unterdrückt [380].

Die durch die Infiltration durch neutrophile Granulozyten bedingte Schädigung des Lungengewebes läßt sich am Primaten durch Antikörper gegen IL-8 verhindern [333]. Dies bestätigt einerseits die Bedeutung von IL-8 bei der Chemotaxis von Neutrophilen und eröffnet andererseits die Möglichkeit der Behandlung starker inflammatorischer Reaktionen.

Zukünftige Therapiestrategien werden sich auch gegen einzelne Adhäsionsrezeptoren richten. Wiederum am Primaten konnte gezeigt werden, daß durch Antikörper gegen E-Selektin die Migration von neutrophilen Granulozyten verhindert und die allergenbedingte Obstruktion der Atemwege in der Spätphasenreaktion gedämpft werden kann [185]. Antikörper gegen ICAM-1 vermochten dagegen die Einwanderung von eosinophilen Granulozyten und die damit verbundene Hyperreagibilität der Atemwege zu reduzieren [519, 520, 521]. Lösliche ICAM-1-Proteine wurden in vitro eingesetzt, um die Infektion von Epithelzellen durch Rhinoviren zu verhindern [296, 298]. Die Rhinoviren binden frustan an sICAM-1 und sind dann nicht mehr in der Lage, den membrangebundenen Adhäsionsrezeptor zu erreichen.

Die immensen Forschungsanstrengungen der letzten zehn Jahre auf den Gebieten der Zytokine und ihrer Rezeptoren, der Adhäsionsmoleküle sowie der Regulation von Immunabwehr und Entzündung haben unser Verständnis der Erkrankungen der oberen Atemwege wesentlich verändert und geprägt. Es gilt jetzt, die Grundlagenergebnisse in die Klinik zu übertragen, um neue Möglichkeiten der Therapie bakterieller, viraler und allergischer Erkrankungen zu erarbeiten. Zudem kann erwartet werden, daß bislang in ihrer Pathogenese unverstandene Krankheitsbilder wie die Polyposis nasi oder das NARES weiter aufgeklärt werden können.

Literatur

- [1] Abe Y, Gatanaga M, Osuka Y, Kimura S, Burger RA, Granger GA, Gatanaga T (1993) Role of 55- and 75-kDa tumor necrosis factor membrane receptors in the regulation of intercellular adhesion molecules-1 expression by HL-60 human promyelocytic leukemia cells in vitro. *J Immunol* 150:5070-5079
- [2] Adams DH, Shaw S (1994) Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 343:831-836
- [3] Agha-Mir-Salim S, Baumgarten C, Jahnke V, Niedobitek G, Kunkel G (1991) Presence of vasoactive intestinal peptide receptors in nasal mucosa. *Skin Pharmacol* 4:213-219
- [4] Akerlund A, Greiff L, Andersson M, Bende M, Alkner U, Persson CG (1993) Mucosal exudation of fibrinogen in coronavirus-induced common colds. *Acta Otolaryngol* 113:642-864
- [5] Akira S, Taga T, Kishimoto T (1993) Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 54:1-78
- [6] Alam R, Forsythe PA, Lett-Brown MA, Grant JA (1992) Interleukin-8 and RANTES inhibit basophil histamine release induced with monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant peptide-1 and histamine releasing factor. *J Respir Cell Mol Biol* 7:427-433
- [7] Alam R, Lett-Brown MA, Forsythe PA, Anderson-Walters DJ, Kenamore C, Kormos C, Grant JA (1992) Monocyte chemotactic and activating factor is a potent histamine-releasing factor for basophils. *J Clin Invest* 89:723-728
- [8] Alam R, Stafford S, Forsythe P, Harrison R, Faubion D, Lett-Brown MA, Grant JA (1993) RANTES is a chemotactic and activating factor for human eosinophils. *J Immunol* 150:3442-3448
- [9] Albegger K (1992) Unspezifische endonasale Entzündungen. In: Kastenbauer E (Hrsg) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S 176-211
- [10] Albegger K, Hauser-Kronberger CE, Saria A, Graf AH, Bernatzky G, Hacker GW (1991) Regulatory peptides and general neuroendocrine markers in human nasal mucosa, soft palate and larynx. *Acta Otolaryngol* 111:373-378
- [11] Albelda SM (1991) Endothelial and epithelial cell adhesion molecules. *Am J Respir Cell Mol Biol* 4:195-203
- [12] Albelda SM, Buck CA (1990) Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB J* 4:2868-880
- [13] Albelda SM, Smith CW, Ward PA (1994) Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 8:504-512
- [14] Allen JB, Wong HL, Costa GL, Bienkowski MJ, Wahl SM (1993) Suppression of monocyte function and differential regulation of IL-1 and IL-1ra by IL-4 contribute to resolution of experimental arthritis. *J Immunol* 151:4344-4351
- [15] Arend WP (1991) Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* 12:404-410
- [16] Arend WP (1993) IL-1 antagonism in inflammatory arthritis. *Lancet* 341:155-156
- [17] Arend WP (1993) Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 54:167-227
- [18] Armitage RJ (1994) Tumor necrosis factor receptor superfamily members and their ligands. *Curr Opin Immunol* 6:407-413
- [19] Arock M, Merle-Beral H, Dugas B, Ouaz F, Le Goff L, Vouldoukis I, Mencia-Huerta JM, Schmitt C, Leblond-Misenard V, Debre P et al. (1993) IL-4 release by human leukemic and activated normal basophils. *J Immunol* 151:1441-1447
- [20] Ashkenazi A, Capon DJ, Ward RH (1993) Immuno-adhesins. *Int Rev Immunol* 10:219-227
- [21] Aversa G, Punnonen J, Cocks BG, de Waal Malefyt R, Vega F Jr., Zurawski SM, Zurawski G, de Vries JE (1993) An interleukin 4 (IL-4) mutant protein inhibits both IL-4 or IL-13-induced human immunoglobulin G4 (IgG4) and IgE synthesis and B cell proliferation: support for a common component shared by IL-4 and IL-13 receptors. *J Exp Med* 178:2213-2218
- [22] Aversa G, Punnonen J, de Vries JE (1993) The 26-kD transmembrane form of tumor necrosis factor alpha on activated CD4+ T cell clones provides a costimulatory signal for human B cell activation. *J Exp Med* 177:1575-1585

- [23] Babior BM (1992) Neutrophil function as related to neutrophil-endothelial cell interactions. *Nouv Rev Fr Hematol* 34:S29-35
- [24] Bachert C (1994) Immunologie der Rhinitis. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 20:59-64
- [25] Bachert C (1994) Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie der allergischen, viralen und hyperreaktiven Rhinitis. *Otorhinolaryngol Nova* 4:57-60
- [26] Bachert C, Behrendt H, Hauser U, Ganzer U (1991) Possible role of macrophages in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 94:244-245
- [27] Bachert C, Ganzer U (1993) The role of pro inflammatory cytokines in recruiting inflammatory cells in the nose. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 72:585-589
- [28] Bachert C, Hauser U, Prem B, Rudack C, Ganzer U (1995) Proinflammatory cytokines in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngology* 252 (Suppl 1) S 44-S 49
- [29] Bachert C, Marquardt U, Korte M (1990) IgE positive mast cells play a central role in nasal allergic disease. *Am J Rhinol* 4:215-219
- [30] Bachert C, Müller P (1990) Die Tonsille als MALT (mucosa associated lymphoid tissue) der Nasenschleimhaut. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 69:515-520
- [31] Bachert C, Prem B, Däter I (1994) Zytokine in der Polypisoforschung – eine neue Dimension. *Allergologie* 17: 578-582
- [32] Bachert C, Prohaska P, Pipkorn U (1990) IgE-positive mast cells on the human nasal mucosal surface in response to allergen exposure. *Rhinology* 28:149-158
- [33] Bachert C, Schindelbeck G, Hauser U (1991) Cellular infiltration in allergic late-phase reaction of the nose: Immunohistochemical studies. *Am J Rhinol* 5:227-233
- [34] Bachert C, Seyfarth M, Plümpe S (1992) Zellregulation durch Zytokine bei der allergischen Rhinitis. *Allergologie* 15:180-184
- [35] Baggolini M (1993) Novel aspects of inflammation: interleukin-8 and related chemotactic cytokines. *Clin Investig* 71:812-814
- [36] Baggolini M, Clark-Lewis I (1992) Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS LETT* 307:97-101
- [37] Baggolini M, Imboden P, Detmers P (1992) Neutrophil activation and the effects of interleukin-8/neutrophil-activating peptide 1 (IL-8/NAP-1). *Cytokines* 4:1-17
- [38] Bahir A, Mekori Y (1993) The eosinophils' structure, function, and importance in bronchial asthma. *Harefuah* 124:560-563
- [39] Banchereau J (1991) Interleukin-4. In: Thomson AW (Hrsg) *The Cytokine Handbook*. Academic Press, London, S 119-148
- [40] Baraniuk JN (1991) Neural control of human nasal secretion. *Proc Pharmacol* 4:20-28
- [41] Baraniuk JN (1994) Neural control of the upper respiratory tract. In: Kaliner MA, Barnes PJ, Kunkel GH, Baraniuk JN (eds) *Neuropeptides in respiratory medicine*. Dekker, New York, pp 79-124
- [42] Barnes PJ (1992) New drugs for asthma. *Eur Respir J* 5:1126-1136
- [43] Barton BE, Finkelman F (1992) Anti-inflammatory properties of cytokines. *Agents Actions* 43:39
- [44] Baumann H, Gaudlie J (1994) The acute phase response. *Immunol Today* 15:74-80
- [45] Bazzoni F, Cassatella MA, Rossi F, Ceska M, Dewald B, Baggolini M (1991) Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8. *J Exp Med* 173:771-774
- [46] Becker N, Abel U, Stiepak C, Meuer SC (1992) Frequency of common colds and serum levels of sICAM-1 (CD54), sLFA-3 (CD58) and sIL-2R (CD25). *Eur Cytokine Netw* 3:545-551
- [47] Beckmann MP, Cosman D, Fanslow W, Maliszewski CR, Lyman SD (1992) The interleukin-4 receptor: structure, function, and signal transduction. *Chem Immunol* 51: 107-134
- [48] Behrendt H, Bachert C, Magnussen H, Goerz G (1989) Mast cell heterogeneity: morphological aspects in humans. *Allergologie* 12 [Suppl]:101-108
- [49] Bende M, Barrow I, Heptonstall J, Higgins PG, Al-Nakib W, Tyrrell DA, Akerlund A (1989) Changes in human nasal mucosa during experimental coronavirus common colds. *Acta Otolaryngol* 107:262-269
- [50] Benjamin D, Park CD, Sharma V (1994) Human B cell interleukin 10. *Leuk Lymphoma* 12:205-210
- [51] Benjamin D, Sharma V, Knobloch TJ, Armitage RJ, Dayton MA, Goodwin RG (1994) B cell IL-7. Human B cell lines constitutively secrete IL-7 and express IL-7 receptors. *J Immunol* 152:4749-4757
- [52] Bentler B, Cerani A (1989) The biology of cachectin (TNF- α). *Ann Rev Immunol* 7:625
- [53] Bentley AM, Meng Q, Robinson DS, Hamid Q, Kay AB, Durham SR (1993) Increases in activated T lymphocytes, eosinophils, and cytokine mRNA expression for interleukin-5 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in bronchial biopsies after allergen inhalation challenge in atopic asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8:35-42
- [54] Berg EL, McEvoy LM, Berlin C, Bargatze RF, Butcher EC (1993) L-selectin-mediated lymphocyte rolling on MAdCAM-1. *Nature* 366:695-698
- [55] Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, Andrew DP, Kilshaw PJ, Holzmann B, Weissman IL, Hamann A, Butcher EC (1993) (4/7) integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell* 74:185-195
- [56] Bevilacqua MP, Nelson RM (1993) Selectins. *J Clin Invest* 91:379-387
- [57] Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G, Cecconi O (1994) Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. *Annu Rev Med* 45:361-378
- [58] Bischoff SC (1994) Humane basophile Granulozyten und Mastzellen. *Immun Infekt* 22:93-103
- [59] Bischoff SC, Brunner T, De Weck AL, Dahinden CA (1990) Interleukin-5 modifies histamine release and leukotriene generation by human basophils in response to diverse agonists. *J Exp Med* 172:1577-1582
- [60] Bischoff SC, Krieger M, Brunner T, Rot A, von Tschanner V, Baggolini M, Dahinden CA (1993) RANTES and related chemokines activate human basophil granulocytes through different G protein-coupled receptors. *Eur J Immunol* 23:761-767
- [61] Bochner BS, Charlesworth EN, Lichtenstein LM, Derse CP, Gillis S, Dinarello CA, Schleimer RP (1990) Interleukin-1 is released at sites of human cutaneous allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 86:830-839
- [62] Bogdan C, Nathan C (1993) Modulation of macrophage function by transforming growth factor beta, interleukin-4, and interleukin-10. *Ann N Y Acad Sci* 685:713-739
- [63] Bonavida B (1992) TNF as immunomodulatory agent. In: Vilcek J, Aggarwal BB (Hrsg.) *Tumor necrosis factor. Structure, function, and mechanism of action*. Dekker, New York, S 315-329
- [64] Borish L, Mascali JJ, Rosenwasser LJ (1991) IgE-dependent cytokine production by human peripheral blood mononuclear phagocytes. *J Immunol* 146:63-67
- [65] Borregaard N, Lollike K, Kjeldsen L, Sengelov H, Bastholm L, Nielsen MH, Bainton DF (1993) Human neutrophil granules and secretory vesicles. *Eur J Haematol* 51:187-198

- [66] Bos JD, De Boer OJ, Tibosch E, Das PK, Pals ST (1993) Skin-homing T lymphocytes: detection of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) by HECA-452 in normal human skin. *Arch Dermatol Res* 285:179-183
- [67] Boulay JL, Paul WE (1992) The interleukin-4 family of lymphokines. *Curr Opin Immunol* 4:294-298
- [68] Bradding P, Feather IH, Wilson S, Bardin PG, Heusser CH, Holgate ST, Howarth PH (1993) Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J Immunol* 151: 3853-3865
- [69] Brandt JE, Bhalla K, Hoffman R (1994) Effects of interleukin-3 and c-kit ligand on the survival of various classes of human hematopoietic progenitor cells. *Blood* 83:1507-1514
- [70] Brandtzaeg P (1984) Immune functions of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: Bienenstock J (ed) *Immunology of the lung and upper respiratory tract*. McGraw-Hill, New York, pp 28-95
- [71] Brandtzaeg P (1992) Spezifische Immunabwehrfunktionen der Nasenschleimhaut. In: Kastenbauer E (Hrsg.) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S 48-59
- [72] Brandtzaeg P (im Druck) Immunocompetent cells of the upper respiratory airways: functions in normal and diseased mucosae. *Eur Archs Otorhinolaryngol*
- [73] Broide DH, Firestein GS (1991) Endobronchial allergen challenge in asthma. Demonstration of cellular source of granulocyte macrophage colony-stimulating factor by in situ hybridization. *J Clin Invest* 88:1048-1053
- [74] Broide DH, Lotz M, Cuomo AJ, Coburn DA, Federman EC, Wasserman SI (1992) Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 89:958-967
- [75] Bruce C, Chadwick P, al-Nakib W (1990) Detection of rhinovirus RNA in nasal epithelial cells by in situ hybridization. *J Virol Meth* 30:115-125
- [76] Bruijnzeel PL, Rihs S, Betz S (1992) Eosinophilic granulocytes and their significance in allergic diseases. *Schweiz Med Wochenschr* 122:173-180
- [77] Bruijnzeel PL, Rihs S, Virchow JC jr, Warringer RA, Moser R, Walker C (1992) Early activation or „priming“ of eosinophils in asthma. *Schweiz Med Wochenschr* 122:298-301
- [78] Brunner T, Heusser CH, Dahinden CA (1993) Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J Exp Med* 177:605-611
- [79] Brunstein M, Kraal G, Mebius RE, Watson SR (1992) Identification of a soluble form of a ligand for the lymphocyte homing. *J Exp Med* 176:1415-1419
- [80] Bühler C, Berlin C, Jablonski-Westrich D, Holzmann B, Thiele H-G, Hamann A (1992) Lymphocyte activation and regulation of three adhesion molecules with supposed function in homing: LECAM-1 (MEL-14 Antigen), LPAM-1/2 (α -Integrin) and CD 44 (Pgp-1) *Scand J Immunol* 35:107-120
- [81] Busse WW, Sedgwick JB (1992) Eosinophils in asthma. *Ann Allergy* 68:286-290
- [82] Bussolino F, Colotta F, Bocchietto E, Guglielmetti A, Mantovani A (1993) Recent developments in the cell biology of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor: activities on endothelial cells. *Int J Clin Lab Res* 23:8-12
- [83] Calderon E, Lockey RF (1992) A possible role for adhesion molecules in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90:852-865
- [84] Calderon MA, Lozewicz S, Prior A, Jordan S, Trigg CJ, Davies RJ (1994) Lymphocyte infiltration and thickness of the nasal mucous membrane in perennial and seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 93:635-643
- [85] Calenoff E, McMahan JT, Herzon GD, Kern RC, Ghadge GD, Hanson DG (1993) Bacterial allergy in nasal polyposis. A new method for quantifying specific IgE. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119:830-836
- [86] Canonica GW, Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Bagnasco M (1994) Adhesion molecules of allergic inflammation: recent insights into their functional roles. *Allergy* 49: 135-141
- [87] Cantor H, Boyse EA (1975) Functional subclasses of T lymphocytes bearing different Ly antigens. I. The generation of functionally distinct T cell subclasses is a differentiation process independent of antigen. *J Exp Med* 141:1376
- [88] Cassatella MA, Meda L, Bonora S, Ceska M, Constantin G (1993) Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 178:2207-2211
- [89] Caswell EA, Old LJ, Leanel RL, Green S, Fiore N, Williamson B (1975) An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 72: 3666-3670
- [90] Chomarat P, Risoan MC, Banchereau J, Miossec P (1993) Interferon gamma inhibits interleukin 10 production by monocytes. *J Exp Med* 177:523-527
- [91] Chung KF (1992) Mechanisms of bronchial inflammation in asthma: implications for therapy. *Schweiz Med Wochenschr* 122:288-293
- [92] Clark-Lewis I, Aebersold R, Ziltener H, Schrader JW, Hood LE, Kent SBH (1986) Automated chemical synthesis of a protein growth factor for hemopoietic cells, interleukin-3. *Science* 231:134-139
- [93] Cohen S, Bigazzi PE, et al. (1974) Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cell Immunol* 12:150-159
- [94] Collins TL, Kassner PD, Bierer BE, Burakoff SJ (1994) Adhesion receptors in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol* 6:385-393
- [95] Columbo M, Horowitz EM, Botana LM, Mac Glashan Dw Jr., Bochner BS, Gillis S, Zsebo KM, Galli SJ, Lichtenstein LM: (1992) The human recombinant c-kit receptor ligand, rhSCF, induces mediator release from human cutaneous mast cells and enhances IgE-dependent mediator release from both skin mast cells and peripheral blood basophils. *J Immunol* 149:599-608
- [96] Connell IT (1969) Quantitative intranasal pollen challenges. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 43:33-38
- [97] Corbi AL, Vara A, Ursa A, Rodriguez MCG, Fontan G, Sanchez-Madrid F (1992) Molecular basis for a severe case of leukocyte adhesion deficiency. *Eur J Immunol* 22: 1877-1881
- [98] Corrigan CJ, Kay AB (1991) Role of T-lymphocytes and lymphokines. *Br Med Bull* 48:72-84
- [99] Corrigan CJ, Kay AB (1992) T cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Immunol Today* 13:501-507
- [100] Costa JJ, Matossian K, Resnick MB, Beil WJ, Wong DT, Gordon JR, Dvorak AM, Weller PF, Galli SJ (1993) Human eosinophils can express the cytokines tumor necrosis factor-alpha and macrophage inflammatory protein-1 alpha. *J Clin Invest* 91:2673-2684
- [101] Coughlan AF, Hau H, Dunlop LC, Berndt MC, Hancock WW (1994) P-selectin and platelet-activating factor mediate initial endotoxin-induced neutropenia. *J Exp Med* 179:329-334

- [102] Cox G, Ohtoshi T, Vancheri C, Denburg JA, Dolovich J, Gaudie J, Jordana M (1991) Promotion of eosinophil survival by human bronchial epithelial cells and its modulation by steroids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 4:525–531
- [103] Cromwell O, Hamid Q, Corrigan CJ, Barkans J, Meng Q, Collins PD, Kay AB (1992) Expression and generation of interleukin-8, IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor by bronchial epithelial cells and enhancement by IL-1 beta and tumour necrosis factor-alpha. *Immunology* 77:330–337
- [104] Cunningham ET jr, De Souza EB (1993) Interleukin 1 receptors in the brain and endocrine tissues. *Immunol Today* 14:171–176
- [105] Czech W, Krutmann J, Budnik A, Schöpf E, Kapp A (1993) Induction of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression in normal human eosinophils by inflammatory cytokines. *Int J Dermatol* 100:417–423
- [106] D'Andrea A, Aste-Amezaga M, Valiante NM, Ma X, Kubin M, Trinchieri G (1993) Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *J Exp Med* 178:1041–1048
- [107] Dahinden CA, Brunner T, Krieger M, Bischoff SC, de Wck AL (1993) Cytokines in allergic inflammation. *Agents Actions* 43 [Suppl]:189–196
- [108] Dahinden CA, Kurimoto Y, De Weck AL, Lindley I, Dewald B, et al. (1989) The neutrophil-activating peptide NAF/NAP-1 induces histamine and leukotriene release by interleukin 3-primed basophils. *J Exp Med* 170:1787–1792
- [109] Davies RJ, Devalia JL (1992) Asthma. Epithelial cells. *Br Med Bull* 48:85–96
- [110] De Maeyer E, De Maeyer-Guignard J (1992) Interferon-gamma. *Curr Opin Immunol* 4:321–326
- [111] De Maeyer E, De Maeyer-Guignard J (1994) Interferons. In: Thomson AW (ed) *The Cytokine Handbook*. Academic Press, London, pp 265–288
- [112] de Vries JE (1994) Novel fundamental approaches to intervening in IgE-mediated allergic diseases. *J Invest Dermatol* 102:141–144
- [113] de Waal Malefyt R, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H, de Vries JE (1992) Interleukin-10. *Curr Opin Immunol* 4:314–320
- [114] Waal Malefyt R de, Figdor CG, Huijbens R, Mohan-Peterson S, Bennett B, Culpepper J, Dang W, Zurawski G, Vries JE de (1993) Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production, and cytotoxic function of human monocytes. Comparison with IL-4 and modulation by IFN-gamma or IL-10. *J Immunol* 151:6370–381
- [115] Del Prete GF, De Carli M, D'Elis MM, Maestrelli P, Ricci M, Fabbri L, Romagnani S (1993) Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2 cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur J Immunol* 23:1445–1449
- [116] Denburg JA, Dolovich J, Harnish D (1989) Basophil, mast cell and eosinophil growth and differentiation factors in human allergic disease. *Clin Exp Allergy* 19:249–254
- [117] Derynck R (1994) Transforming growth factor-beta. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 319–343
- [118] Desai BB, Quinn PM, Wolitzky AG, Mongini PK, Chizzonite R, Gately MK (1992) IL-12 receptor. II. Distribution and regulation of receptor expression. *J Immunol* 148:3125–3132
- [119] Desreumaux P, Janin A, Colombel JF, Prin L, Plumas J, Emilie D, Torpier G, Capron A, Capron M (1992) Interleukin 5 messenger RNA expression by eosinophils in the intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *J Exp Med* 175:293–296
- [120] Desreumaux P, Janin A, Dubucquoi S, Copin MC, Torpier G, Capron A, Capron M, Prin L (1993) Synthesis of interleukin-5 by activated eosinophils in patients with eosinophilic heart diseases. *Blood* 82:1553–1560
- [121] Dinarello CA (1992) The biology of interleukin-1. *Chem Immunol* 51:1–32
- [122] Dinarello CA (1994) Interleukin-1. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 31–56
- [123] Dinarello CA (1993) Modalities for reducing interleukin 1 activity in disease. *Immunol Today* 14:260–264
- [124] Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM (1993) Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 269:1829–1835
- [125] Dinarello CA, Wolff SM (1993) The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 328:106–113
- [126] Dosquet C, Weill D, Wautier J (1992) Molecular mechanism of blood monocyte adhesion to vascular endothelial cells. *Nouv Rev Fr Hematol* 34:55–59
- [127] Doyle WJ, Skoner DP, Seroky JT, Fireman P, Gwaltney JM (1994) Effect of experimental rhinovirus 39 infection on the nasal response to histamine and cold air challenges in allergic and nonallergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 93:534–542
- [128] Drettner B (1992) Physiologie und Pathologie der Nase. In: Kastenbauer E (Hrsg.) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S 40–45
- [129] Druce HM (1993) Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds) *Allergy – principles and practice*. Mosby, St Louis, S 1433–1453
- [130] Du Buske LM (1993) Introduction: basophil histamine release and the diagnosis of food allergy. *Allergy Proc* 14:243–249
- [131] Dumonde DC, Wolstencroft RA, Panayi GS, Matthew M, Morley J, et al. (1969) „Lymphokines“: Non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. *Nature* 224:38–42
- [132] Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid Q (1992) Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 148:2390–2394
- [133] Ebisawa M, Bochner BS, Georas SN, Schleimer RP (1992) Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines I. Role of endothelial and eosinophil adhesion molecules in IL-1 β -induced transendothelial migration. *J Immunol* 149:4021–4028
- [134] Ebisawa M, Liu MC, Yamada T, Kato M, Lichtenstein LM, Bochner BS, Schleimer RP (1994) Eosinophil transendothelial migration induced by cytokines. II. Potentiation of eosinophil transendothelial migration by eosinophil-active cytokines. *J Immunol* 152:4590–4596
- [135] Eisenstein BI (1990) The polymerase chain reaction. A new method of using molecular genetics for medical diagnosis. *N Engl J Med* 322:178–183
- [136] Elbaz O, Mahmoud LA (1994) Tumor necrosis factor and human acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 12:191–195
- [137] Elias JA, Zheng T, Whiting NL, Trow TK, Merrill WW, Zitnik R, Ray P, Alderman EM (1994) IL-1 and transforming growth factor-beta regulation of fibroblast-derived IL-11. *J Immunol* 152:2421–2429
- [138] Elliott MJ, Finn AH (1993) Interaction between neutrophils and endothelium. *Ann Thorac Surg* 56:1503–1508
- [139] Elovic A, Wong DT, Weller PF, Matossian K, Galli SJ (1994) Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 93:864–986

- [140] Etzioni A, Harlan JM, Pollack S, Phillips LM, Gershoni-Baruch R, Paulson JC (1993) Leukocyte adhesion deficiency (LAD) II: a new adhesion defect due to absence of sialyl Lewis X, the ligand for selectins. *Immunodeficiency* 4:307-308
- [141] Farrar MA, Schreiber RD (1993) The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor. *Annu Rev Immunol* 11:571-611
- [142] Ferrante A, Martin AJ, Bates EJ, Kowanko IC, Harvey DP, Parsons D, Rathjen DA, Russ G, Dayer JM (1994) Interaction of *Staphylococcus aureus* with human neutrophils and the down-regulation of TNF receptors. *J Immunol* 152:3998-4004
- [143] Ferrari NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL (1988) Release of leucotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am J Respir Dis* 137:847-854
- [144] Finter NB, Chapman S, Dowd P, Johnston JM, Manna V, Sarantis N, Sheron N, Scott G, Phua S, Tatum PB (1991) The use of interferon-alpha in virus infections. *Drugs* 42:749-765
- [145] Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR (1989) Two types of mouse T helper cell IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170:2981-2095
- [146] Fokkens WJ, Broekhuis-Fluitsma DM, Rijntes E, Vroom TM, Hoefsmit EC (1991) Langerhans cells in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy. *Immunobiology* 182:135-142
- [147] Fokkens WJ, Holm AF, Rijntjes E, Mulder PG, Vroom TM (1990) Characterization and quantification of cellular infiltrates in nasal mucosa of patients with grass pollen allergy, non-allergic patients with nasal polyps and controls. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 93:66-72
- [148] Fokkens WJ, Vroom TM, Rijntes E, et al. (1989) Fluctuation of the number of CD-1 (T6)-positive dendritic cells, presumably langerhans cells, in the nasal mucosa of patients with an isolated grass pollen allergy before, during, and after the grass pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 84:39-45
- [149] Freedman AS, Munro JM, Rice GE, Bevilacqua MP, Morimoto C, McIntyre BW, Rhyhart K, Pober JS, Nadler LM (1990) Adhesion of human B cells to germinal centers in vitro involves VLA-4 and INCAM-110. *Science* 249:1030-1032
- [150] Frew AJ, Kay AB (1990) Eosinophils and T-lymphocytes in late-phase allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 85:533
- [151] Frishman J, Long B, Knospe W, Gregory S, Plate J (1993) Genes for interleukin 7 are transcribed in leukemic cell subsets of individuals with chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 177:955-964
- [152] Fujihashi K, Kono Y, Kiyono H (1992) Molecular biology and immunology of interleukin-6. *Res Immunol* 143:740-743
- [153] Fung MC, Hapel AJ, Ymer S, Cohen DR, Johnson RM, Campbell HD, Young IG (1984) Molecular cloning of cDNA for murine interleukin-3. *Nature* 307:233-236
- [154] Furukawa M, Yamashita T, Kumazawa T, Satouchi K, Saito K (1992) Evidence of platelet-activating factor in nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 54:29-32
- [155] Gall JG, Pardue ML (1969) Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations. *Proc Natl Acad Sci USA* 63:378-383
- [156] Galli MC, Giardina PJ, Migliaccio AR, Migliaccio G (1993) The biology of stem cell factor, a new hematopoietic growth factor involved in stem cell regulation. *Int J Clin Lab Res* 23:70-77
- [157] Galli SJ (1993) New concepts about the mast cell. *N Engl J Med* 328:257-265
- [158] Galli SJ, Gordon JR, Wershil BK (1993) Mast cell cytokines in allergy and inflammation. *Agents Actions* 43 [Suppl]:209-220
- [159] Galli SJ, Tsai M, Wershil BK (1993) The c-kit receptor, stem cell factor, and mast cells. What each is teaching us about the others. *Am J Pathol* 142:965-974
- [160] Ganzer U, Bachert C (1988) Localization of IgE-Synthesis in immediate-type allergy of the upper respiratory tract. *ORL* 50:257-264
- [161] Gao JL, Kuhns DB, Tiffany HL, McDermott D, Li X, Francke U, Murphy PM (1993) Structure and functional expression of the human macrophage inflammatory protein 1 alpha/RANTES receptor. *J Exp Med* 177:1421-1427
- [162] Garland JM (1991) Colony stimulating factors. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 269-301
- [163] Gauchat JF, Henchoz S, Mazzei G, Aubry JP, Brunner T, Blasey H, Life P, Talabot D, Flores-Romo L, Thompson J, et al. (1993) Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 365:340-343
- [164] Gauldie J, Richards C, Baumann H (1992) IL6 and the acute phase reaction. *Res Immunol* 143:755-759
- [165] Gearing AJ, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ (1992) Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann N Y Acad Sci* 667:324-331
- [166] Gee MH, Albertine KH (1993) Neutrophil-endothelial cell interactions in the lung. *Annu Rev Physiol* 55:227-248
- [167] Gehr G, Braun T, Lesslauer W (1992) Cytokines, receptors, and inhibitors. *Clin Invest* 70:64-69
- [168] Geiser T, Dewald B, Ehrenguber MU, Clark-Lewis I, Baggiolini M (1993) The interleukin-8-related chemotactic cytokines GRO alpha, GRO beta, and GRO gamma activate human neutrophil and basophil leukocytes. *J Biol Chem* 268:15419-1524
- [169] Germann T, Gately MK, Schoenhaut DS, Lohoff M, Mattner F, Fischer S, Jin SC, Schmitt E, Rude E (1993) Interleukin-12/T cell stimulating factor, a cytokine with multiple effects on T helper type 1 (Th1) but not on Th2 cells. *Eur J Immunol* 23:1762-1770
- [170] Gery I, Gershon RK, Waksman BH (1971) Potentiation of cultured mouse thymocyte responses by factors released by peripheral leukocytes. *J Immunol* 107:1778-1780
- [171] Giampiero P, Paolo B, Eleonora N, Domenico S, Giuseppe P, Giuseppina S, Giovanna F, Rita PL (1991) Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Ann Allergy* 67:588-592
- [172] Girasole G, Passeri G, Jilka RL, Manolagas SC (1994) Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *J Clin Invest* 93:1516-1524
- [173] Gleich GJ, Adolphson C (1993) Bronchial hyperreactivity and eosinophil granule proteins. *Agents Actions* 43 [Suppl]:223-230
- [174] Gleich GJ, Adolphson CR, Leiferman KM (1993) The biology of the eosinophilic leukocyte. *Annu Rev Med* 44:85-101
- [175] Gleich GJ, Adolphson TR (1986) The eosinophilic leukocyte: Structure and function. *Adv Immunol* 39:177-253
- [176] Goodall GJ, Bagley CJ, Vadas MA, Lopez AF (1993) A model for the interaction of the GM-CSF, IL-3 and IL-5 receptors with their ligands. *Growth Factors* 8:87-97
- [177] Goodwin RG, Namen AE (1991) Interleukin-7. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 191-200
- [178] Gordon JR, Burd PR, Galli SJ (1990) Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunol Today* 11:458-464

- [179] Gosset P, Malaquin F, Delneste Y, Wallaert B, Capron A, Joseph M, Tonnel AB (1993) Interleukin-6 and interleukin-1 alpha production is associated with antigen-induced late nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 92:878–890
- [180] Gosset P, Tsicopoulos A, Wallaert B, Joseph M, Capron A, Tonnel AB (1992) Tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 production by human mononuclear phagocytes from allergic asthmatics after IgE-dependent stimulation. *Am Rev Respir Dis* 146:768–774
- [181] Gourley DS, Whisman BA, Jorgensen NL, Martin ME, Reid MJ (1990) Allergic Bipolaris sinusitis: clinical and immunopathologic characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 85:583–591
- [182] Greiff L, Andersson M, Akerlund A, Wollmer P, Svensson C, Alkner U, Persson CG (1994) Microvascular exudative hyperresponsiveness in human coronavirus-induced common cold. *Thorax* 49:121–127
- [183] Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, Kamarck ME, McClelland A (1989) The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 56:839–847
- [184] Gundel RH, Wegner CD, Letts LG (1993) Adhesion molecules in a primate model of allergic asthma: clinical implications for respiratory care. *Springer Semin Immunopathol* 15:75–88
- [185] Gundel RH, Wegner CD, Torcellini CA, Clarke CC, Haynes N, Rothlein R, Smith CW, Letts LG (1991) Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mediates antigen-induced acute airway inflammation and late-phase airway obstruction in monkeys. *J Clin Invest* 88:1407–1411
- [186] Haak-Frendscho M, Kaplan AP (1992) Cytokine stimulation of human basophil histamine release. *Immunol Ser* 57:573–586
- [187] Haas H, Schlaak M (1994) Das TH1/TH2-Konzept – seine Bedeutung für die IgE-Regulation. *Immun Infekt* 22:88–93
- [188] Hamaguchi Y, Suzumura H, Arima S, Sakakura Y (1994) Quantitation and immunocytological identification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. *Int Arch Allergy Immunol* 104:155–159
- [189] Hamann A, Andrew DP, Jablonski-Westrich D, Holzmann B, Butcher EC (1994) Role of (4-integrins in lymphocyte homing to mucosal tissues in vitro. *J Immunol* 152:3282–3293
- [190] Hamann A, Jablonski-Westrich D (1993) Integrins and L-selectin in lymphocyte-endothelium interactions and homing into gut-associated tissue. *Behring Inst Mitt* 92:30–35
- [191] Hamawy MM, Mergenhausen SE, Siraganian RP (1994) Adhesion molecules as regulators of mast-cell and basophil function. *Immunol Today* 15:62–66
- [192] Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, Meng Q, Cunningham L, Bean DK, Kay AB, et al. (1993) Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 92:39–48
- [193] Hamilton JA (1993) Colony stimulating factors, cytokines and monocyte-macrophages: some controversies. *Immunol Today* 14:18–24
- [194] Hansel TT, Braun RK, De Vries IJ, Boer C, Boer L, Rihs S, Walker C (1993) Eosinophils and cytokines. *Agents Actions* 43 [Suppl]:197–208
- [195] Harada A, Sekido N, Kuno K, Akiyama M, Kasahara T, Nakanishi I, Mukaida N, Matsushima K (1993) Expression of recombinant rabbit IL-8 in *Escherichia coli* and establishment of the essential involvement of IL-8 in recruiting neutrophils into lipopolysaccharide-induced inflammatory site of rabbit skin. *Int Immunol* 5:681–690
- [196] Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ (1988) A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 81:867–875
- [197] Hashimoto S, Amemiya E, Tomita Y, Kobatashi T, Arai K, Yamaguchi M, Horie T (1993) Elevation of soluble IL-2 receptor and IL-4, and nonelevation of IFN-gamma in sera from patients with allergic asthma. *Ann Allergy* 71:455–458
- [198] Haskill S, Yurochko AD, Isaacs KI (1992) Regulation of macrophage infiltration and activation in sites of chronic inflammation. *Ann NY Acad Sci* 664:93–102
- [199] Hauser-Kronberger C, Hacker GW, Muss W, Saria A, Al-begger K (1993) Autonomic and peptidergic innervation of human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 113:387–393
- [200] Heufler C, Topar G, Grasseger A, Stanzl U, Koch F, Romani N, Namen AE, Schuler G (1993) Interleukin 7 is produced by murine and human keratinocytes. *J Exp Med* 178:1109–1114
- [201] Higuchi M, Aggarwal BB (1994) Differential roles of two types of the TNF receptor in TNF-induced cytotoxicity, DNA fragmentation, and differentiation. *J Immunol* 152:4017–4025
- [202] Hilka MB, Koch T, Laszig R (1992) Late results of endonasal ethmoid bone operation with special reference to polypous sinusitis. *HNO* 40:165–169
- [203] Hirai K, Morita Y, Miyamoto T (1992) Hemopoietic growth factors regulate basophil function and viability. *Immunol Ser* 57:587–600
- [204] Hirano T (1991) Interleukin-6. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 169–190
- [205] Hirano T (1992) Interleukin-6 and its relation to inflammation and disease. *Clin Immunol Immunopathol* 62:S60–S65
- [206] Hirata S, Matsubara T (1993) Cytokines in expression of adhesion molecules by vascular endothelial cells and in angiogenesis. *Ryumachi* 33:260–266
- [207] Hochstrasser K (1992) Biochemische Sekretanalyse der Nase. In: Kastenbauer E (Hrsg.) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S 87–88
- [208] Hofer F, Gruenberger M, Kowalski H, Machat H, Huettlinger M, Kuechler E, Blass D (1994) Members of the low density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minor-group common cold virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:1839–1842
- [209] Hogg N (Ed) (1991) Integrins and ICAM-1 in immune responses. *Chem Immunol*, Basel, Karger 50:1–168
- [210] Hogg N (1992) Roll, roll, roll your leucocyte gently down the vein. *Immunol Today* 13:113–115
- [211] Holgate ST, Church MK (1992) The mast cell. *Br Med Bull* 48:40–50
- [212] Holt PG, Haining S, Nelson DC, Sedgwick JD (1994) Origin and steady-state turnover of class II MHC-bearing dendritic cells in the epithelium of the conducting airway. *J Immunol* 153:256–261
- [213] Hosemann WG, Baenkler HW, Gunther F (1990) ASA-induced release of histamine from nasal mucous membranes in analgesic intolerance and polyposis nasi. *Rhinology* 28:231–238
- [214] Houssiau F, Van Snick J (1992) IL6 and the T-cell response. *Res Immunol* 143:740–743
- [215] Hsia J, Goldstein AL, Simon GL, Szein M, Hayden FG (1990) Peripheral blood mononuclear cell interleukin-2 and interferon-gamma production, cytotoxicity, and antigen-stimulated blastogenesis during experimental rhinovirus infection. *J Infect Dis* 162:591–597
- [216] Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM (1993) Development of TH1 CD4+ T cells

- through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science* 260:547-549
- [217] Huntley JF (1992) Mast cells and basophils: a review of their heterogeneity and function. *J Comp Pathol* 107:349-372
- [218] Igarashi Y, Skoner DP, Doyle WJ, White MV, Fireman P, Kaliner MA (1993) Analysis of nasal secretions during experimental rhinovirus upper respiratory infections. *J Allergy Clin Immunol* 92:722-731
- [249] Ihle JN (1992) Interleukin-3 and hematopoiesis. *Chem Immunol* 51:65-106
- [220] Ihle JN, Keller J, Henderson L, Klein F, Palaszynski EW (1982) Procedures for the purification of interleukin 3 to homogeneity. *J Immunol* 129:2431
- [221] Ihle JN, Pepersack L, Rebar L (1981) Regulation of T cell differentiation: in vitro induction of 20 α -hydroxysteroid dehydrogenase in splenic lymphocytes from athymic mice by a unique lymphokine. *J Immunol* 126:2184-2189
- [222] Ireland DC, Kent J, Nicholson KG (1993) Improved detection of rhinoviruses in nasal and throat swabs by seminested RT-PCR. *J Med Virol* 40:96-101
- [223] Jahnke V (1992) Der feingewebliche Aufbau der Nase und Nasennebenhöhlen. In: Kastenbauer E (Hrsg.) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S 34-39
- [224] Jalkanen S, Salmi M (1993) A novel endothelial cell molecule mediating lymphocyte binding in humans. *Behring Inst Mitt* 92:36-43
- [225] Jenkins MK, Johnson JG (1993) Molecules involved in T-cell costimulation. *Curr Opin Immunol* 5:36136-7
- [226] John HA, Birnstiel ML, Jones KW (1969) RNA-DNA hybrids at the cytological level. *Nature* 223:582-587
- [227] Jones DG (1993) The eosinophil. *J Comp Pathol* 108:317-335
- [228] Jones TC (1993) The effects of rhGM-CSF on macrophage function. *Eur J Cancer* 1:S10-13
- [229] Juliusson S, Bachert C, Klementsson H, Pipkörn U (1991) Macrophages on the nasal mucosal surface in provoked and naturally occurring allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 111:946-53
- [230] Juliusson S, Karlsson G, Bachert C, Enerback L (1994) Metachromatic, IgE-bearing and tryptase-containing cells on the nasal mucosal surface in provoked allergic rhinitis. *APMIS* 102:153-160
- [231] Jurg TTK, Inhu SK, Hwang D, Stewart R (1987) Prostaglandins, leucotrienes and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope* 97:184-189
- [232] Kaliner M, Lemanske R (1992) Rhinitis and asthma. *JAMA* 268:2807-2829
- [233] Kasama T, Strieter RM, Lukacs NW, Burdick MD, Kunkel SL (1994) Regulation of neutrophil-derived chemokine expression by IL-10. *J Immunol* 152:3559-3569
- [234] Kasama T, Strieter RM, Standiford TJ, Burdick MD, Kunkel SL (1993) Expression and regulation of human neutrophil-derived macrophage inflammatory protein 1 alpha. *J Exp Med* 178:63-72
- [235] Kastenbauer E (1992) Diagnostik allergischer Erkrankungen. In: Kastenbauer E (Hrsg.) *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart, S 88-95
- [236] Kawabori S, Denburg JA, Schwartz LB, Irani AA, Wong D, Jordana G, Evans S, Dolovich J (1992) Histochemical and immunohistochemical characteristics of mast cells in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 6:37-43
- [237] Kay AB, Corrigan CJ (1992) Asthma. Eosinophils and neutrophils. *Br Med Bull* 48:51-64
- [238] Kay AB, Ying S, Varney V, Gaga M, Durham SR, Moqbel R, Wardlaw AJ, Hamid Q (1991) Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster, interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Exp Med* 173:775-778
- [239] Keith PK, Conway M, Evans S, Wong DA, Jordana G, Pengelly D, Dolovich J (1994) Nasal polyps: effects of seasonal allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 93:567-574
- [240] Kekow J, Gross WL (1992) [Transforming growth factor beta: its mechanism of action and clinical significance]. *Dtsch Med Wochenschr* 117:228-235
- [241] Kelvin DJ, Michiel DF, Johnston JA, Lloyd AR, Sprenger H, Oppenheim JJ, Wang JM (1993) Chemokines and serpentine: the molecular biology of chemokine receptors. *J Leukoc Biol* 54:604-612
- [242] Kenney JS, Baker C, Welch MR, Altman LC (1994) Synthesis of interleukin-1 alpha, interleukin-6, and interleukin-8 by cultured human nasal epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 93:1060-1067
- [243] Kuniwa M, Gately M, Gubler U, Chizzonite R, Fargeas C, Delespesse G (1992) Recombinant interleukin-12 suppresses the synthesis of immunoglobulin E by interleukin-4 stimulated human lymphocytes. *J Clin Invest* 90:262-266
- [244] Kips JC, Tavernier JH, Joos GF, Peleman RA, Pauwels RA (1993) The potential role of tumour necrosis factor (in asthma. *Clin Exp Allergy* 23:247-250
- [245] Klein B, Lu ZY, Bataille R (1992) Clinical applications of IL6 inhibitors. *Res Immunol* 143:774-776
- [246] Klein CE (1994) Adhesion receptors. *Hautarzt* 45:263-284
- [247] Kleine-Tebbe J, et al. (1994) Wirkungsweise der allergenspezifischen Immuntherapie bei inhalativen Allergien vom Soforttyp. *Allergo J* 3:260-265
- [248] Klementsson H (1992) Eosinophils and the pathophysiology of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 22:1058-1064
- [249] Knol EF, Verhoeven AJ, Roos D (1993) Stimulus secretion coupling in human basophilic granulocytes. *Clin Exp Allergy* 23:471-480
- [250] Kohei M, Dijke PT, Ichijo H, Heldin CH (1994) Receptors for transforming growth factor- β . *Adv Immunol* 55:181-220
- [251] Koike M, Takatsu K (1994) IL-5 and its receptor: which role do they play in the immune response? *Int Arch Allergy Immunol* 104:1-9
- [252] König W, Pfeiffer P, Schönfeld W, Knöllner J (1987) Immunopathologie des oberen Respirationstraktes. *Arch Oto-rhinolaryngol [Suppl]*:1-8
- [253] Kono T, Minami Y, Taniguchi T (1993) The interleukin-2 receptor complex and signal transduction: role of the beta-chain. *Semin Immunol* 5:299-307
- [254] Kotowicz K, Callard RE (1993) Human immunoglobulin class and IgG subclass regulation: dual action of interleukin-4. *Eur J Immunol* 23:2250-2256
- [255] Kozak FK, Mahony JB, Chernesky MA, Newhouse MT, Dolovich J, Hitch DA, Rossman CM (1991) Nasal polyposis: in search of a viral etiology using DNA hybridization. *J Otolaryngol* 20:404-407
- [256] Kroczeck RA, Siebert E (1990) Optimization of northern analysis by vacuum-blotting, RNA-transfer visualization, and ultraviolet fixation. *Anal Biochem* 184:90-95
- [257] Kroegel C, Virchow Jc jr, Kortsik C, Costabel U, Werner P, Matthys H (1993) Eosinophilic granulocyte-associated diseases. Current aspects of pathogenesis and therapy. *Med Monatsschr Pharm* 16:2-13
- [258] Kroegel C, Virchow Jc jr, Kortsik C, Matthys H (1992) Cytokines, platelet activating factor and eosinophils in asthma. *Respir Med* 86:375-389
- [259] Krug N, Schauer U, Wagner TO, Fabel H (1993) Is asthma a disease of the T-helper lymphocytes (TH₂ Cells)? The significance of activated T-cells and eosinophils in chronic

- inflammatory reaction in bronchial asthma. *Med Klin* 88:377–80
- [260] Kubes P (1993) Polymorphonuclear leukocyte-endothelium interactions: a role for pro-inflammatory and anti-inflammatory molecules. *Can J Physiol Pharmacol* 71:88–97
- [261] Kubes P, Kanwar S (1994) Histamine induces leukocyte rolling in post-capillary venules. A P-selectin-mediated event. *J Immunol* 152:3570–2577
- [262] Kuna P, Reddigari SR, Rucinski D, Oppenheim JJ, Kaplan AP (1992) Monocyte chemotactic and activating factor is a potent histamine-releasing factor for human basophils. *J Exp Med* 175:489–493
- [263] Kuna P, Reddigari SR, Schall TJ, Rucinski D, Sadick M, Kaplan AP (1993) Characterization of the human basophil response to cytokines, growth factors, and histamine releasing factors of the intercrine/chemokine family. *J Immunol* 150:1932–1943
- [264] Kuna P, Reddigari SR, Schall TJ, Rucinski D, Viksman MY, Kaplan AP (1992) RANTES, a monocyte and T lymphocyte chemotactic cytokine releases histamine from human basophils. *J Immunol* 149:636–642
- [265] Kunisada T, Ogawa M, Hayashi S, Era T, Nashikawa SI (1992) Interleukin-7 and B lymphopoiesis. *Chem Immunol* 51:205–235
- [266] Kuziel WA, Greene WC (1991) Interleukin-2. In: Thomson AW (eds) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 83–102
- [267] Langley KE, Bennett LG, Wypych J, Yancik SA, Liu XD, Westcott KR, Chang DG, Smith KA, Zsebo KM (1993) Soluble stem cell factor in human serum. *Blood* 81:656–660
- [268] Larsen PL, Tos M (1991) Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 101:305–312
- [269] Lawrence MB, Springer TA (1991) Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 65:859–873
- [270] Lawrence MB, Springer TA (1993) Neutrophils roll on E-selectin. *J Immunol* 151:6338–346
- [271] Le PT, Singer KH (1993) Human thymic epithelial cells: adhesion molecules and cytokine production. *Int J Clin Lab Res* 23:56–60
- [272] Lee CE, Neuland ME, Teaford HG, Villaci BF, Dixon PS, Valtier S, Yeh C-H, Fournier DC, Charlesworth EN (1992) Interleukin-6 is released in the cutaneous response to allergen challenge in atopic individuals. *J Allergy Clin Immunol* 89:1010–1020
- [273] Lee JC, Hapel AJ, Ihle JN (1982) Constitutive production of a unique lymphokine (IL 3) by the WEHI-3 cell line. *J Immunol* 128:2393
- [274] Leeuwenberg JF, Jeunhomme TM, Buurman WA (1994) Slow release of soluble TNF receptors by monocytes in vitro. *J Immunol* 152:4036–4043
- [275] Levandowski RA, Horohov DW (1991) Rhinovirus induces natural killer-like cytotoxic cells and interferon alpha in mononuclear leukocytes. *J Med Virol* 35:116–120
- [276] Levandowski RA, Weaver CW, Jackson GG (1988) Nasal secretion leukocyte populations determined by flow cytometry during acute rhinovirus infection. *J Med Virol* 35:116–120
- [277] Lindemann A, Mertelsmann R (1993) Interleukin-3: structure and function. *Cancer Invest* 11:609–623
- [278] Linden M, Akerlund A, Andersson M, Greiff L, Bende M, Svensson C, Andersson E, Persson CGA (1992) Coronavirus 229E infection increases human airway secretion of interferon-gamma in vivo. *Eur J Respir Dis* 5:52–53
- [279] Liu CM, Shun CT, Hsu MM (1994) Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy* 72:19–24
- [280] Liu Y, Hamaguchi Y, Taya M, Sakakura Y (1993) Quantification of interleukin-1 in nasal polyps from patients with chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 250:123–125
- [281] Lloyd AR, Oppenheim JJ (1992) Poly/Es lament: the neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. *Immunol Today* 13:169–172
- [282] Lopez AF, Begley CG, Williamson DJ, Warren DJ, Vadas MA, Sanderson CJ (1986) Murine eosinophil differentiation factor: An eosinophil-specific colony stimulating factor with activity for human cells. *J Exp Med* 163:1085
- [283] Lopez AF, Elliott MJ, Woodcock J, Vadas MA (1992) GM-CSF, IL-3 and IL-5: cross-competition on human haemopoietic cells. *Immunol Today* 13:495–500
- [284] Lopez AF, Vadas MA, Woodcock JM, Milton SE, Lewis A, Elliott MJ, Gillis D, Ireland R, Olwell E, Park LS (1991) Interleukin-5, interleukin-3, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor cross-compete for binding to cell surface receptors on human eosinophils. *J Biol Chem* 266:24741–4747
- [285] Lorre K, Kasran A, Van Vaeck F, de Boer M, Ceuppens JL (1994) Interleukin-1 and B7/CD28 interaction regulate interleukin-6 production by human T cells. *Clin Immunol Immunopathol* 70:81–90
- [286] Lotze MT (1992) T-cell growth factors and the treatment of patients with cancer. *Clin Immunol Immunopathol* 62:S47–54
- [287] Mac Glashan Dw jr, Hubbard WC (1993) IL-3 alters free arachidonic acid generation in C5a-stimulated human basophils. *J Immunol* 151:6358–6369
- [288] Mackay CR (1993) Homing of naive, memory and effector lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 5:423–427
- [289] Mackay CR, Imhof BA (1993) Cell adhesion in the immune system. *Immunol Today* 14:99–102
- [290] Mackay F, Loetscher H, Stueber D, Gehr G, Lesslauer W (1993) Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)-induced cell adhesion to human endothelial cells is under dominant control of one TNF receptor type, TNF-R55. *J Exp Med* 177:1277–1286
- [291] Manetti R, Barak V, Piccinni M-P, Sampognaro S, Parronchi P, Maggi E, Dinarello CA, Romagnani S (1994) Interleukin-1 favours the in vitro development of type 2 T Helper (Th2) human T-cell clones. *Res Immunol* 145:93–100
- [292] Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, Piccinni MP, Maggi E, Trinchieri G, Romagnani S (1993) Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J Exp Med* 177:1199–204
- [293] Manogue KR, Van Deventer SJH, Cerami A (1991) Tumor necrosis factor alpha or cachectin. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 241–267
- [294] Mantovani A, Bussolino F, Dejana E (1992) Cytokine regulation of endothelial cell function. *FASEB J* 6:2591–2599
- [295] Marini M, Vittori E, Hollemborg J, Mattoli S (1992) Expression of the potent inflammatory cytokines, granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor and interleukin-6 and interleukin-8, in bronchial epithelial cells of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 89:1001–1009
- [296] Marlin SD, Staunton DE, Springer TA, Stratowa C, Sommergruber W, Merluzzi VJ (1990) A soluble form of intercellular adhesion molecule-1 inhibits rhinovirus infection. *Nature* 344:70–72
- [297] Marshall GD jr. (1992) Cytokines: clinical potentials for the allergic patient. *Allergy Proc* 13:311–315

- [298] Martin S, Casanovas JM, Staunton DE, Springer TA (1993) Successful prevention of rhinovirus infections with chimeric ICAM-1 immunoglobulin in vitro. *Med Klin* 88:193-197
- [299] Massague J, Andres J, Attisano L, Cheifetz S, Lopez-Casillas F, Ohtsuki M, Wrana JL (1992) TGF-beta receptors. *Mol Reprod Dev* 32:99-104
- [300] Massion PP, Inoue H, Richman-Eisenstat JB, Jorens PG, Housset B, Nadel JA (1993) *Pseudomonas aeruginosa* is chemotactic for neutrophils by stimulating interleukin-8 (IL-8) synthesis and secretion in human airway epithelial cells. *Clin Res* 41:138A
- [301] Matsushima K, Baldwin ET, Mukaida N (1992) Interleukin-8 and MCAF: novel leukocyte recruitment and activating cytokines. *Chem Immunol* 51:236-265
- [302] Mattoli S, Marini M, Fasoli A (1992) Expression of the potent inflammatory cytokines, GM-CSF, IL6, and IL8, in bronchial epithelial cells of asthmatic patients. *Chest* 101:27S-29S
- [303] Matz J, Williams J, Rosenwasser LJ, Borish LC (1994) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates macrophages to respond to IgE via the low affinity IgE receptor (CD23). *J Allergy Clin Immunol* 93:650-657
- [304] McKenzie AN, Sanderson CJ (1992) Interleukin-5. *Chem Immunol* 51:135-152
- [305] McKnight AJ, Zimmer GJ, Fogelman I, Wolf SF, Abbas AK (1994) Effects of IL-12 on helper T cell-dependent immune responses in vivo. *J Immunol* 152:2172-2179
- [306] McNiece IK, Zsebo KM (1993) The role of stem cell factor in the hematopoietic system. *Cancer Invest* 11:724-729
- [307] Melewicz FM, Zeiger RS, Mellon MH (1981) Increased peripheral blood monocytes with Fc receptors for IgE in patients with severe allergic disorders. *J Immunol* 126:1592-1597
- [308] Mertens J, Wellbrock M, Feidert F (1991) Correlation between nasal polyposis and perennial allergy exemplified by house dust mite and house dust allergy. *HNO* 39:307-310
- [309] Metcalf D (1993) Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety? *Blood* 82:3515-3523
- [310] Mettner F, Fischer S, Guckes S, Jin S, Kaulen H, Schmitt E, Rude E, German T (1993) The interleukin-12 subunit p40 specifically inhibits effects of the interleukin-12 heterodimer. *Eur J Immunol* 23:2202-2208
- [311] Meurer R, Van Riper G, Feeney W, Cunningham P, Hora D jr, Springer MS, Mac Intyre DE, Rosen H (1993) Formation of eosinophilic and monocytic intradermal inflammatory sites in the dog by injection of human RANTES but not human monocyte chemoattractant protein 1, human macrophage inflammatory protein 1 alpha, or human interleukin 8. *J Exp Med* 178:1913-1921
- [312] Miadonna A, Roncarolo MG, Lorini M, Tedeschi A (1993) Induction and enhancing effects of IL-3, IL-5, and -6 and GM-CSF on histamine release from human basophils. *Clin Immunol Immunopathol* 67:210-215
- [313] Michie SA, Streeter PR, Bolt PA, Butcher EC, Picker LJ (1993) The human peripheral lymph node vascular addressin. An inducible endothelial antigen involved in lymphocyte homing. *Am J Pathol* 143:1688-1698
- [314] Miller MD, Krangel MS (1992) Biology and biochemistry of the chemokines: a family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit Rev Immunol* 12:17-46
- [315] Minami Y, Kono T, Miyazaki T, Taniguchi T (1993) The IL-2 receptor complex: its structure, function, and target genes. *Annu Rev Immunol* 11:245-268
- [316] Miyajima A, Mui AL, Ogorochi T, Sakamaki K (1993) Receptors for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-3, and interleukin-5. *Blood* 82:1960-1974
- [317] Mizel SB, Farrar JJ (1979) Revised nomenclature for antigen-nonspecific T-cell proliferation and helper factors. *Cell Immunol* 48 433-436
- [318] Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremmel KE, Fung VP, Madani H, Widmer MB (1993) Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 151:1548-1561
- [319] Möller P, Eichelmann A, Mechtersheimer G, Koretz K (1991) Expression of (1-integrins, H-CAM (CD44) and LE-CAM-1 in primary gastro-intestinal B-cell lymphomas as compared to the adhesion receptor profile of the gut-associated lymphoid system, tonsil and peripheral lymph node. *Int J Cancer* 49:846-855
- [320] Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y (1990) Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy* 64:513-518
- [321] Montefort S, Feather IH, Wilson SJ, Haskard DO, Lee TH, Holgate ST, Howarth PH (1992) The expression of leukocyte-endothelial adhesion molecules is increased in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7:393-398
- [322] Monto AS, Schwartz SA, Albrecht JK (1989) Ineffectiveness of postexposure prophylaxis of rhinovirus infection with low-dose intranasal alpha 2b interferon in families. *Antimicrob Agents Chemother* 33:387-390
- [323] Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR (1993) Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 11:165-190
- [324] Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R (1976) Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science* 193:1007-1008
- [325] Morris SC, Madden KB, Adamovicz JJ, Gause WC, Hubbard BR, Gately MK, Finkelman FD (1994) Effects of IL-12 on in vivo cytokine gene expression and Ig isotype selection. *J Immunol* 152:1047-1056
- [326] Mosmann TR (1994) Interleukin-10. In: Thomson AW (Hrsg.) *The Cytokine Handbook*. Academic Press, London, S 223-238
- [327] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136:2348-2357
- [328] Mosmann TR, Coffman RL (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7:145-173
- [329] Mukaida N, Matsushima K (1992) Regulation of IL-8 production and the characteristics of the receptors for IL-8. *Cytokines* 4:41-53
- [330] Mullarkey MF, Leiferman KM, Peters MS, Caro I, Roux ER, Hanna RK, Rubin AS, Jacobs CA (1994) Human cutaneous allergic late-phase response is inhibited by soluble IL-1 receptor. *J Immunol* 152:2033-2041
- [331] Mullberg J, Oberthur W, Lottspeich F, Mehl E, Dittrich E, Graeve L, Heinrich PC, Rose-John S (1994) The soluble human IL-6 receptor. Mutational characterization of the proteolytic cleavage site. *J Immunol* 152:4958-4968
- [332] Muller WA, Weigl SA, Deng X, Phillips DM (1993) PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 178:449-460
- [333] Mulligan MS, Jones ML, Bolanowski MA, Baganoff MP, Deppeler CL, Meyers DM, Ryan US, Ward PA (1993) Inhibition of lung inflammatory reactions in rats by an anti-human IL-8 antibody. *J Immunol* 150:5585-5595

- [334] Mullis KB, Faloona FA, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H (1986) Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: The polymerase chain reaction. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 51:263–273
- [335] Muzio M, Re F, Sironi M, Polentarutti N, Minty A, Caput D, Ferrara P, Mantovani A, Colotta F (1994) Interleukin-13 induces the production of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and the expression of the mRNA for the intracellular (keratinocyte) form of IL-1ra in human myelomonocytic cells. *Blood* 83:1738–1743
- [336] Mygind N (1990) Nasal polyposis [editorial]. *J Allergy Clin Immunol* 86:827–829
- [337] Naclerio RM, Adkinson NF jr, Creticos PS, Baroody FM, Hamilton RG, Norman PS (1993) Intranasal steroids inhibit seasonal increases in ragweed-specific immunoglobulin E antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 92:717–721
- [338] Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka, Hendley JO, Sorrentino J, Gwaltney JM (1988) Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 157:133–142
- [339] Naclerio RM, Proud D, Togias A, Adkinson Nf Jr., Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Plaut M, Norman PS, Lichtenstein LM (1985) Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 313:65–70
- [340] Nadal D, Albini B, Cheu C, Schläpfer E, Bernstein JM, Ogra PC (1991) Distribution of human tonsillar mononuclear cells and immunoglobulin-secreting cells in mice in severe combined immunodeficiency: role of the Epstein-Barr-Virus. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 95:341–351
- [341] Narazaki M, Yasukawa K, Saito T, Ohsugi Y, Fukui H, Kishihara Y, Yancopoulos GD, Taga T, Kishimoto T (1993) Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood* 82:1120–1126
- [342] Naume B, Gately MK, Desai BB, Sundan A, Espevik T (1993) Synergistic effects of interleukin 4 and interleukin 12 on NK cell proliferation. *Cytokine* 5:38–46
- [343] Nelson PJ, Kim HT, Manning WC, Goralski TJ, Krensky AM (1993) Genomic organization and transcriptional regulation of the RANTES chemokine gene. *J Immunol* 151:2601–2612
- [344] Nemunaitis J (1993) Colony-stimulating factors: a new step in clinical practice. Part II. *Ann Med* 25:25–29
- [345] Nemunaitis J (1993) Macrophage function activating cytokines: potential clinical application. *Crit Rev Oncol Hematol* 14:153–171
- [346] Nicod LP (1992) Therapeutic perspectives of cytokines in respiratory allergy conditions. *Allerg Immunol* 24:197–198
- [347] Nielsen BW, Mukaida N, Matsushima K, Kasahara T (1994) Macrophages as producers of chemotactic proinflammatory cytokines. *Immunol Ser* 60:131–142
- [348] Noble NA, Harper JR, Border WA (1992) In vivo interactions of TGF-beta and extracellular matrix. *Prog Growth Factor Res* 4:369–382
- [349] Noelle R, Snow EC (1992) T helper cells. *Curr Opin Immunol* 4:333–337
- [350] Nolte H (1993) The clinical utility of basophil histamine release. *Allergy Proc* 14:251–254
- [351] Norlander T, Fukami M, Westrin KM, Stierna P, Carlsoo B (1993) Formation of mucosal polyps in the nasal and maxillary sinus cavities by infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 109:522–529
- [352] Nourshargh S (1993) Mechanisms of neutrophil and eosinophil accumulation in vivo. *Am Rev Respir Dis* 148:S60–64
- [353] Novick D, Cohen B, Rubinstein M (1994) The human interferon alpha/beta receptor: characterization and molecular cloning. *Cell* 77:391–400
- [354] O'Garra A, Murphy K (1994) Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Curr Opin Immunol* 6:458–466
- [355] Obara T, Vodian MA, Kung PC (1992) Clinical significance of soluble interleukin 2 receptor for monitoring the diseases associated with activated lymphocytes and viral infections. *J Clin Lab Anal* 6:423–436
- [356] Oberg F, Botling J, Nilsson K (1993) Macrophages and the cytokine network. *Transplant Proc* 25:2044–2047
- [357] Ogino S, Irifune M, Harada T, Kikumori H, Matsunaga T (1993) Arachidonic acid metabolites in human nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 501 [Suppl]:85–87
- [358] Ohnishi T, Kita H, Weiler D, Sur S, Sedgwick JB, Calhoun WJ, Busse WW, Abrams JS, Gleich GJ (1993) IL-5 is the predominant eosinophil-active cytokine in the antigen-induced pulmonary late-phase reaction. *Am Rev Respir Dis* 147:901–907
- [359] Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, Gaudie J, Jordana M (1991) Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 5:505–510
- [360] Ohno I, Lea RG, Flanders KC, Clark DA, Banwatt D, Dolovich J, Denburg J, Harley CB, Gaudie J, Jordana M (1992) Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF beta 1). *J Clin Invest* 89:1662–1668
- [361] Ohtoshi T, Tsuda T, Vancheri C, Abrams JS, Gaudie J, Dolovich J, Denburg JA, Jordana M (1991) Human upper airway epithelial cell-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces histamine-containing cell differentiation of human progenitor cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 95:376–384
- [362] Okayama H, Fushimi T, Shimura S, Sasaki H, Shirato K (1994) Allergens, IgE, mediators, inflammatory mechanisms. Glucocorticoids suppressed production and gene expression of interleukin-5 by peripheral blood mononuclear cells in atopic patients and normal subjects. *J Allergy-Clin Immunol* 93:1006–1012
- [363] Okayama Y, Begishvili TB, Church MK (1993) Comparison of mechanisms of IL-3 induced histamine release and IL-3 priming effect on human basophils. *Clin Exp Allergy* 23:901–910
- [364] Oppenheim JJ, Neta R (1994) Pathophysiological roles of cytokines in development, immunity, and inflammation. *FASEB J* 8:158–162
- [365] Otsuka H, Ohkubo K, Seki H, Ohnishi M, Fujikura T (1993) Mast cell quantitation in nasal polyps, sinus mucosa and nasal turbinate mucosa. *J Laryngol Otol* 107:418–422
- [366] Ouellet S, Muller E, Rola-Pleszczynski M (1994) IFN-gamma up-regulates platelet-activating factor receptor gene expression in human monocytes. *J Immunol* 152:5092–5099
- [367] Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML (1993) Adhesion molecules in immunity and inflammation. *Allerg Immunol* 25:4–9
- [368] Parekh T, Saxena B, Reibman J, Cronstein BN, Gold LI (1994) Neutrophil chemotaxis in response to TGF-beta isoforms (TGF-beta 1, TGF-beta 2, TGF-beta 3) is mediated by fibronectin. *J Immunol* 152:2456–2466
- [369] Paul SR, Bennett F, Calvetti JA, Kelleher K, Wood CR, O'Hara RM Jr., Leary AC, Sibley B, Clark SC, Williams DA, Yang YC (1990) Molecular cloning of a cDNA encoding interleukin 11, a stromal cell-derived lymphopoietic and

- hematopoietic cytokine. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:7512-7516
- [370] Pennica D, Lam VT, Mize NK, Weber RF, Lewis M, Fendly BM, Lipari MT, Goeddel DV (1992) Biochemical properties of the 75-kDa tumor necrosis factor receptor. Characterization of ligand binding, internalization, and receptor phosphorylation. *J Biol Chem* 267:21172-21178
- [371] Petry H, Bodemer W, Hunsmann G (1994) Die Polymerase Kettenreaktion (PCR) in der HIV-Diagnostik. *Lab Med* 18:1-4
- [372] Philipp A, Koch T, Becker Soudah B (1991) Diagnostic value of the prick test and tissue RAST in allergic nasal polyposis. *HNO* 39:185-187
- [373] Picker LJ (1994) Control of lymphocyte homing. *Curr Opin Immunol* 6:394-406
- [374] Pilewski JM, Albelda SM (1993) Adhesion molecules in the lung. An overview. *Am Rev Respir Dis* 148:S31-37
- [375] Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Naclerio RM (1987) Inhibition of mediator release in allergic rhinitis by pretreatment with topical glucocorticosteroids. *N Engl J Med* 316:1506-1510
- [376] Plendl J, Sinowatz F, Auerbach R (1992) [The heterogeneity of the vascular endothelium]. *Anat Histol Embryol* 21:256-262
- [377] Ploemacher RE, Soest PL van, Boudewijn A, Neben S (1993) Interleukin-12 enhances interleukin-3 dependent multilineage hematopoietic colony formation stimulated by interleukin-11 or steel factor. *Leukemia* 7:1374-1380
- [378] Plotkowski MC, Bajolet-Laudinat O, Puchelle E (1993) Cellular and molecular mechanisms of bacterial adhesion to respiratory mucosa. *Eur Respir J* 6:903-916
- [379] Poulter LW, Janossy G, Power Camillus, Sreenan S, Burke C (1994) Immunological/physiological relationships in asthma: potential regulation by lung macrophages. *Immunol Today* 15:258-261
- [380] Powrie F, Coffman RL (1993) Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Immunol Today* 14:270-274
- [381] Prem B, Bachert C (1993) Aktivierte Makrophagen und T-Lymphozyten in Nasenpolypen. *Eur Archs Otorhinolaryngol, Suppl II*, 130-131
- [382] Prem B, Hauser U, Behrendt H, Bachert C (1992) Charakterisierung von antigen-präsentierenden Zellen in der menschlichen Nasenschleimhaut. *Allergologie* 15:173-175
- [383] Proud D, Gwaltney Jm Jr., Hendley JO, Dinarello CA, Gillis S, Schleimer RP (1994) Increased levels of interleukin-1 are detected in nasal secretions of volunteers during experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 169:1007-1013
- [384] Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO (1990) Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis* 161:120-123
- [385] Proud D, Reynolds CJ, Lacopra S, Kagey-Sobotha A, Lichtenstein CM, Naclerio RM (1987) The response to nasal provocation with bradykinin. *J Allergy Clin Immunol* 79:254
- [386] Punnonen J, de Waal Malefyt R, van Vlasselaer P, Gauchat JF, de Vries JE (1993) IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4-induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. *J Immunol* 151:1280-1289
- [387] Quesniaux VF (1992) Interleukins 9, 10, 11 and 12 and kit ligand: a brief overview. *Res Immunol* 143:385-400
- [388] Rak S (1993) Effects of immunotherapy on the inflammation in pollen asthma. *Allergy* 48:125-128
- [389] Rak S, Hallden G, Sorenson S, Margari V, Scheynius A (1993) The effect of immunotherapy on T-cell subsets in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid in pollen-allergic patients. *Allergy* 48:460-465
- [390] Rand TH, Cruikshank WW, Center DM, Weller PF (1991) CD4-mediated stimulation of human eosinophils: lymphocyte chemoattractant factor and other CD4-binding-ligands elicit eosinophil migration. *J Exp Med* 173:1521-1528
- [391] Rasp G, Hochstrasser K (1992) Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis. *Allergy* 48:72-74
- [392] Rautiainen M, Nuutinen J, Kiukaanniemi H, Collan Y (1992) Ultrastructural changes in human nasal cilia caused by the common cold and recovery of ciliated epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:982-987
- [393] Reddigari SR, Kuna P, Miragliotta GF, Kornfeld D, Baeza ML, Castor W, Kaplan AP (1992) Connective tissue-activating peptide-III and its derivative, neutrophil-activating peptide-2, release histamine from human basophils. *J Allergy Clin Immunol* 89:666-672
- [394] Renauld JC, Houssiau F, Louahed J, Vink A, Snick J van, Uyttenhove C (1993) Interleukin-9. *Adv Immunol* 54:79-97
- [395] Renauld JC, Van Snick J (1994) Interleukin-9. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 209-221
- [396] Renz H (1994) Neue experimentelle Therapieansätze bei der Typ-I-Allergie. *Immun Infekt* 22:113-120
- [397] Resnick MB, Weller PF (1993) Mechanisms of eosinophil recruitment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 8:349-355
- [398] Rich AR, Lewis MR (1932) *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:115-131
- [399] Richman-Eisenstat JB, Jorens PG, Hebert CA, Ueki I, Nadel JA (1993) Interleukin-8: an important chemoattractant in sputum of patients with chronic inflammatory airway diseases. *Am J Physiol* 264:L413-418
- [400] Riegel JS, Corthesy B, Flanagan WM, Crabtree GR (1992) Regulation of the interleukin-2 gene. *Chem Immunol* 51:266-298
- [401] Rifkin DB, Kojima S, Abe M, Harpel GJ (1993) TGF-beta: structure, function, and formation. *Thromb Haemost* 70:177-179
- [402] Robinson DS, Hamid Q, Jacobson M, Ying S, Kay AB, Durham SR (1993) Evidence for Th2-type T helper cell control of allergic disease in vivo. *Springer, Semin Immunopathol* 15:17-27
- [403] Römagnani S, Del Prete G, Maggi E, et al. (1989) Role of interleukins in induction and regulation of human IgE synthesis. *Clin Immunol Immunopathol* 50:513-518
- [404] Röseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C (1995) Elevated levels of interleukins IL-1, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Archs Otorhinolaryngol* 252 (Suppl 1) S 61-S 63
- [405] Rosen SD (1993) Cell surface lectins in the immune system. *Semin Immunol* 5:237-247
- [406] Rosen SD (1993) Robert Feulgen Lecture 1993. L-selectin and its biological ligands. *Histochemistry* 100:185-191
- [407] Rossi B (1993) IL-1 transduction signals. *Eur Cytokine Netw* 4:181-187
- [408] Rot A (1992) Endothelial cell binding of NAP-1/IL-8: role in neutrophil emigration. *Immunol Today* 13:291-294
- [409] Rot A, Krieger M, Brunner T, Bischoff SC, Schall TJ, Dahinden CA (1992) RANTES and macrophage inflammatory protein 1 alpha induce the migration and activation of normal human eosinophil granulocytes. *J Exp Med* 176:489-495
- [410] Rudack C, Wagenmann M, Bachert C (1994) A comparison of adhesion cell receptors on mature B-lymphocytes in nasal mucosa and tonsils. *J Allergy Clin Immunol* 93:642
- [411] Ruddle NH (1992) Tumor necrosis factor (TNF-alpha) and lymphotoxin (TNF-beta). *Curr Opin Immunol* 4:327-332

- [412] Ruddle NH, Turetskaya RL (1991) Tumor necrosis factor beta. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 257–269
- [413] Ruhno J, Howie K, Anderson M, Andersson B, Vanzieleg-hem M, Hitch D, Lapp P, Denburg J, Dolovich J (1990) The increased number of epithelial mast cells in nasal polyps and adjacent turbinates is not allergy-dependent. *Allergy* 45:370–374
- [414] Ruscetti F, Varesio L, Ochoa A, Ortaldo J (1993) Pleiotropic effects of transforming growth factor-beta on cells of the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 685:488–500
- [415] Saiki RK, Scharf SJ, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N (1985) Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230:1350–1354
- [416] Saito Y (1992) Function, molecular structure and gene expression of IL-2 and the receptors. *Nippon Rinsho* 50: 1776–1780
- [417] Sallerfors B (1994) Endogenous production and peripheral blood levels of Granulocyte-Macrophage (GM-) and Granulocyte (G-) Colony-Stimulating Factors. *Leuk Lymphoma* 13:235–247
- [418] Sampson HA, MacDonald SM (1993) IgE-dependent histamine-releasing factors. *Springer Semin Immunopathol* 15:89–98
- [419] Sandberg K, Gobl AE, Funa K, Alm GV (1989) Characterisation of the blood mononuclear leukocytes producing alpha interferon after stimulation with herpes simplex virus in vitro by means of combined immunohistochemical staining and in situ RNA-RNA hybridization. *Scand J Immunol* 29:651
- [420] Sanderson CJ (1991) Interleukin-5. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 149–167
- [421] Sanderson CJ (1992) Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 79:3101–3109
- [422] Schall TJ (1994) The chemokines. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 419–460
- [423] Schall TJ, Bacon K, Camp RD, Kaspari JW, Goeddel DV (1993) Human macrophage inflammatory protein alpha (MIP-1 alpha) and MIP-1 beta chemokines attract distinct populations of lymphocytes. *J Exp Med* 177:1821–1826
- [424] Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV (1990) Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 347:669–671
- [425] Scheid C, Young R, McDermott R, Fitzsimmons L, Scarffe JH, Stern PL (1994) Immune function of patients receiving recombinant human interleukin-6 (IL-6) in a phase I clinical study: induction of C-reactive protein and IgE and inhibition of natural killer and lymphokine-activated killer cell activity. *Cancer Immunol Immunother* 38:119–126
- [426] Schrader JW (1991) Interleukin-3. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 103–118
- [427] Schwartz BR, Wayner EA, Carlos TM, Ochs HD, Harlan JM (1990) Identification of surface proteins mediating adherence of CD11/CD18-deficient lymphoblastoid cells to cultured human endothelium. *J Clin Invest* 85:2019–2022
- [428] Schwartz L, Huff R (1993) Biology of mast cells and basophils. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (ed) *Allergy Principles and practice*. Mosby, St Louis, pp 135–168
- [429] Schwartz LB (1992) Cellular inflammation in asthma: neutral proteases of mast cells. *Am Rev Respir Dis* 145: S18–21
- [430] Schwietz LA, Gourley DS (1992) Allergic fungal sinusitis. *Allergy Proc* 13:3–6
- [431] Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT (1993) Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 178:2123–2130
- [432] Seder RA, Gazzinelli R, Sher A, Paul WE (1993) Interleukin 12 acts directly on CD4+ T cells to enhance priming for interferon gamma production and diminishes interleukin 4 inhibition of such priming. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:10188–10192
- [433] Sehgal PB (1992) Regulation of IL6 gene expression. *Res Immunol* 143:724–734
- [434] Sehmi R, Cromwell O, Wardlaw AJ, Moqbel R, Kay AB (1993) Interleukin-8 is a chemo-attractant for eosinophils purified from subjects with a blood eosinophilia but not from normal healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 23: 1027–1036
- [435] Sempowski GD, Beckmann MP, Derdak S, Phipps RP (1994) Subsets of murine lung fibroblasts express membrane-bound and soluble IL-4 receptors. Role of IL-4 in enhancing fibroblast proliferation and collagen synthesis. *J Immunol* 152:3606–3614
- [436] [3] Settiple GA (1987) Nasal polyps: Epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1: 119–126
- [437] Sherry B, Horii Y, Manogue KR, Widmer U, Cerami A (1992) Macrophage inflammatory proteins 1 and 2: an overview. *Cytokines* 4:117–130
- [438] Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S (1992) Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 13:106–112
- [439] Shute J (1994) Interleukin-8 is a potent eosinophil chemo-attractant. *Clin Exp Allergy* 24:203–206
- [440] Sim TC, Grant JA, Hilsmeier KA, Fukuda Y, Alam R (1994) Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 149:339–344
- [441] Skoner DP, Whiteside TL, Wilson JW, Doyle WJ, Herberman RB, Fireman P (1993) Effect of rhinovirus 39 infection on cellular immune parameters in allergic and nonallergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 92:732–743
- [442] Sloper KS, Brook CGD, Kingston D, Pearson JR, Shiner M (1981) Eczema and atopy in early childhood: low IgA plasma cell counts in the jejunal mucosa. *Arch Dis Child* 56:939–942
- [443] Smart SJ, Casale TB (1994) Pulmonary epithelial cells facilitate TNF-alpha-induced neutrophil chemotaxis. A role for cytokine networking. *J Immunol* 152:4087–4094
- [444] Smith CA, Farrah T, Goodwin RG (1994) The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. *Cell* 76:959–962
- [445] Smith CW (1993) Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 71:76–87
- [446] Smith KA (1992) Interleukin-2. *Curr Opin Immunol* 4:271–276
- [447] Smith WB, Gamble JR, Clark-Lewis I, Vadas MA (1991) Interleukin-8 induces neutrophil transendothelial migration. *Immunology* 72:65–72
- [448] Soiffer RJ, Robertson MJ, Murray C, Cochran K, Ritz J (1993) Interleukin-12 augments cytolytic activity of peripheral blood lymphocytes from patients with hematologic and solid malignancies. *Blood* 82:2790–2796
- [449] Southern EM (1975) Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 98:503–517
- [450] Sperber SJ, Levine PA, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG (1989) Ineffectiveness of recombinant interferon-beta

- serine nasal drops for prophylaxis of natural colds. *J Infect Dis* 160:700-705
- [451] Spits H, de Waal Malefyt R (1992) Functional characterization of human IL-10. *Int Arch Allergy Immunol* 99:8-15
- [452] Spooner CE, Markowitz NP, Saravolatz LD (1992) The role of tumor necrosis factor in sepsis. *Clin Immunol Immunopathol* 62:S11-17
- [453] Sporn MB, Roberts AB (1992) Transforming growth factor-beta: recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 119:1017-1021
- [454] Springer TA (1990) Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 346:425-434
- [455] Stammberger H, Posawetz W (1990) Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 247:63-76
- [456] Staunton DE, Gaur A, Chan PY, Springer TA (1992) Internalization of a major group human rhinovirus does not require cytoplasmic or transmembrane domains of ICAM-1. *J Immunol* 148:3271-3274
- [457] Steinmann GG, Rosenkaimer F, Leitz G (1993) Clinical experiences with interferon-alpha and interferon-gamma. *Int Rev Exp Pathol* 34:193-207
- [458] Stoop AE, Heijden HA van der, Biewenga J, Baan S van der (1991) Lymphocytes and nonlymphoid cells in human nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 87:470-475
- [459] Stoop AE, Heijden HA van der, Biewenga J, Baan S van der (1992) Clinical aspects and distribution of immunologically active cells in the nasal mucosa of patients with nasal polyps after endoscopic sinus surgery and treatment with topical corticosteroids. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249:313-317
- [460] Stoop AE, Heijden HA van der, Biewenga J, Baan S van der (1993) Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 91:616-622
- [461] Straetmans N, Ma DD (1993) Cell adhesion molecules and their role in haemopoiesis and in haematological diseases. *Aust NZJ Med* 23:504-514
- [462] Strauch UG, Holzmann B (1993) Triggering of L-selectin (gp90 MEL-14) induces homotypic lymphocyte adhesion by a mechanism independent of LFA-1. *Int Immunol* 5:393-398
- [463] Strieter RM, Chensue SW, Basha MA, Standiford TJ, Lynch JP, Baggiolini M, Kunkel SL (1990) Human alveolar macrophage gene expression of interleukin-8 by tumor necrosis factor-alpha, lipopolysaccharide, and interleukin-1 beta. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2:321-326
- [464] Summers QA, Higgins PG, Barrow IG, Tyrrell DA, Holgate ST (1992) Bronchial reactivity to histamine and bradykinin is unchanged after rhinovirus infection in normal subjects. *Eur Respir J* 5:313-317
- [465] Svanborg C, Agace W, Hedges S, Linder H, Svensson M (1993) Bacterial adherence and epithelial cell cytokine production. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 278:359-364
- [466] Svensson M, Hansen MB, Heegaard P, Abell K, Bendtzen K (1993) Specific binding of interleukin 1 (IL-1) beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) to human serum. High-affinity binding of IL-1ra to soluble IL-1 receptor type I. *Cytokine* 5:427-435
- [467] Swerlick RA, Lawley TJ (1993) Role of microvascular endothelial cells in inflammation. *J Invest Dermatol* 100:111S-115S
- [468] Swieter M, Mergenhausen SE, Siraganian RP (1992) Microenvironmental factors that influence mast cell phenotype and function. *Proc Soc Exp Biol Med* 199:22-33
- [469] Takatsu K (1992) Interleukin-5. *Curr Opin Immunol* 4:299-306
- [470] Tanaka Y, Adams DH, Hubscher S, Hirano H, Siebenlist U, Shaw S (1993) T-cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine MIP-1 beta. *Nature* 361:79-82
- [471] Tanaka Y, Adams DH, Shaw S (1993) Proteoglycans on endothelial cells present adhesion-inducing cytokines to leukocytes. *Immunol Today* 14:111-115
- [472] Taniguchi T, Minami Y (1993) The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. *Cell* 73:5-8
- [473] Tavernier J, Devos R, Cornelis S, Tuypens T, Van der Heyden J, Fiers W, Plaetinck (1991) A human high affinity interleukin-5 receptor (IL5R) is composed of an IL5-specific alpha chain and a beta chain shared with the receptor for GM-CSF. *Cell* 66:1175-1184
- [474] Teramura M, Kobayashi S, Hoshino S, Oshimi K, Mizoguchi H (1992) Interleukin-11 enhances human megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 79:327-331
- [475] Tertian G, Yung YP, Guy-Grand D, Moore MAS (1981) Long-term in vitro culture of murine mast cells. I. Description of a growth factor-dependent culture technique. *J Immunol* 127:788
- [476] Thelen M, Dewald B, Baggiolini M (1993) Neutrophil signal transduction and activation of the respiratory burst. *Physiol Rev* 73:797-821
- [477] Thomson AW, Lotze MT (1994) Interleukin-13, 14 and 15. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 257-263
- [478] Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW (1994) Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 83:113-118
- [479] Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarello CA, Mier JW (1993) Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. *J Exp Med* 178:1629-1636
- [480] Tohma S, Hirohata S, Lipsky PE (1991) The role of CD11a/CD18-CD54 interactions in human T cell-dependent B cell activation. *J Immunol* 146:492-499
- [481] Tonnel AB, Lassalle P, Delneste Y (1993) Role of endothelial cells in the pathogenesis of bronchial asthma. *Ann Allergy* 71:306-311
- [482] Tos M, Sasaki Y, Ohnishi R, Larsen P, Drabe-Lee AB (1992) Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 14 [Suppl]: S181-185
- [483] Tracey UJ (1994) Tumor Necrosis Factor-alpha. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 289-318
- [484] Trembleau A, Roche D, Calas A (1993) Combination of non-radioactive in situ hybridization with immunohistochemistry: A new method allowing the simultaneous detection of two mRNAs and one antigen in the same brain tissue section. *J Histochem Cytochem* 41:489-498
- [485] Triggiani M, Casolaro V, Genovese A, Spadaro G, Marone G (1993) Heterogeneity of human Fc epsilon RI-bearing cells. *Ann Allergy* 71:133-138
- [486] Trinchieri G (1993) Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol Today* 14:335-338
- [487] Trinchieri G, Wysocka M, D'Andrea A, Rengaraju M, Aste-Amezaga M, Kubin M, Valiante NM, Chehimi J (1992) Natural killer cell stimulatory factor (NKSF) or interleukin-12 is a key regulator of immune response and inflammation. *Prog Growth Factor Res* 4:355-368
- [488] Tripp CS, Wolf SF, Unanue ER (1993) Interleukin 12 and tumor necrosis factor alpha are costimulators of interferon gamma production by natural killer cells in severe combi-

- ned immunodeficiency mice with listeriosis, and interleukin 10 is a physiologic antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:3725–3729
- [489] Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM (1982) Shedding of infected ciliated epithelial cells in rhinovirus colds. *J Infect Dis* 145:849–853
- [490] Uckun FM, Gesner TG, Song CW, Myers DE, Mufson A (1989) Leukemic B-cell precursors express functional receptors for human interleukin-3. *Blood* 73:533–542
- [491] Valent P (1994) The riddle of the mast cell: kit(CD117)-ligand as the missing link? *Immunol Today* 15:111–114
- [492] Valent P, Spanblochl E, Sperr WR, Sillaber C, Zsebo KM, Agis H, Strobl H, Geissler K, Bettelheim P, Lechner K (1992) Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture. *Blood* 80:2237–2245
- [493] Van Cauwenberge P, van Haver K (1993) Immunological aspects and inflammatory mechanisms of allergic reactions. *Acta Otolaryngol* 113:383–386
- [494] Van Damme J (1991) Interleukin-8 and related molecules. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 201–214
- [495] Van Damme J (1994) Interleukin-8 and related chemotactic cytokines. In: Thomson AW (ed) *The cytokine handbook*. Academic Press, London, pp 186–208
- [496] Winkel JG van de, Capel PJ (1993) Human IgG Fc receptor heterogeneity: molecular aspects and clinical implications. *Immunol Today* 14:215–221
- [497] Van Oosterhout AJ, Ladenius AR, Savelkoul HF, Van Ark I, Delsman KC, Nijkamp FP (1993) Effect of anti-IL-5 and IL-5 on airway hyperreactivity and eosinophils in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 147:548–552
- [498] Vancheri C, Ohtoshi T, Cox G, Xaubet A, Abrams JS, Gauldie J, Dolovich J, Denburg J, Jordana M (1991) Neutrophilic differentiation induced by human upper airway fibroblast-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). *Am J Respir Cell Mol Biol* 4:11–17
- [499] Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ, Kay AB, Durham SR (1993) Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 92:644–651
- [500] Vellenga E, Dokter W, Halie RM (1993) Interleukin-4 and its receptor; modulating effects on immature and mature hematopoietic cells. *Leukemia* 7:1131–1141
- [501] Venge P (1993) The eosinophil granulocyte in allergic inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 4:19–24
- [502] Venge P (1994) Soluble markers of allergic inflammation. *Allergy* 49:1–8
- [503] Vercelli D, Jabara HH, Arai K, Yokota T, Geha RS (1989) Endogenous interleukin 6 plays an obligatory role in interleukin 4-dependent human IgE synthesis. *Eur J Immunol* 19:1419–1424
- [504] Verdegaal EM, Beekhuizen H, Blokland I, Furth R van (1993) Increased adhesion of human monocytes to IL-4-stimulated human venous endothelial cells via CD11/CD18, and very late antigen-4 (VLA-4)/vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)-dependent mechanisms. *Clin Exp Immunol* 93:292–298
- [505] Vestweber D (1992) Selectins: cell surface lectins which mediate the binding of leukocytes to endothelial cells. *Semin Cell Biol* 3:211–220
- [506] Vollger LW, Uittenbogaart CH (1993) Interleukin-7 promotes the generation of phenotypically mature CD45RA positive human thymocytes in vitro. *Cytokine* 5:157–168
- [507] Andrian UH von, Arfors KE (1993) Neutrophil-endothelial cell interactions in vivo: a chain of events characterized by distinct molecular mechanisms. *Agents Actions* 41 [Suppl]: 153–64
- [508] Von Andrian UH, Berger EM, Ramezani L, Chambers JD, Ochs HD, Harlan JM, Paulson JC, Etzioni A, Arfors KE (1993) In vivo behavior of neutrophils from two patients with distinct inherited leukocyte adhesion deficiency syndromes. *J Clin Invest* 91:2893–2897
- [509] Vonderheide RH, Springer TA (1992) Lymphocyte adhesion through very late antigen 4: evidence for a novel binding site in the alternatively spliced domain of vascular cell adhesion molecule 1 and an additional (4 integrin counter-receptor on stimulated endothelium. *J Exp Med* 175: 1433–1442
- [510] Voss SD, Hong R, Sondel PM (1994) Severe combined immunodeficiency, interleukin-2 (IL-2), and the IL-2 receptor: experiments of nature continue to point the way. *Blood* 83:626–635
- [511] Wahl SM (1992) Transforming growth factor beta (TGF-beta) in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol* 12:61–74
- [512] Wahl SM, Costa GL, Mizel DE, Allen JB, Skaleric U, Mangan DF (1993) Role of transforming growth factor beta in the pathophysiology of chronic inflammation. *J Periodontol* 64:450–455
- [513] Waldmann TA (1993) The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention. *Immunol Today* 14:264–270
- [514] Walker CL (1992) Allergic rhinitis: a review. *Compr Ther* 18:11–13
- [515] Walsh GM, Hartnell A, Wardlaw AJ, Kurihara K, Sanderson CJ, Kay AB (1990) IL-5 enhances the in vitro adhesion of human eosinophils, but not neutrophils, in a leukocyte integrin (CD11/18)-dependent manner. *Immunology* 71:258–265
- [516] Wang JM, McVicar DW, Oppenheim JJ, Kelvin DJ (1993) Identification of RANTES receptors on human monocytic cells: competition for binding and desensitization by homologous chemotactic cytokines. *J Exp Med* 177:699–705
- [517] Wardlaw AJ (1993) Eosinophil adhesion receptors. *Behring Inst Mitt* 92:178–183
- [518] Warringa RA, Schweizer RC, Maikoe T, Kuijper PH, Bruijnzeel PL, Koendermann L (1992) Modulation of eosinophil chemotaxis by interleukin-5. *Am J Respir Cell Mol Biol* 7:631–636
- [519] Wegner CD, Gundel RH, Churchill L, Letts LG (1993) Control of inflammatory processes by adhesion glycoproteins. *Agents Actions* 41 [Suppl]:47–57
- [520] Wegner CD, Gundel RH, Reilly P, Haynes N, Letts LG, Rothlein R (1990) Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science* 247:456–459
- [521] Wegner CD, Rothlein R, Gundel RH (1991) Adhesion molecules in the pathogenesis of asthma. *Agents Actions* 34 [Suppl]:529–544
- [522] Wei S, Liu JH, Blanchard DK, Djeu JY (1994) Induction of IL-8 gene expression in human polymorphonuclear neutrophils by recombinant IL-2. *J Immunol* 152:3630–636
- [523] Wein M, Bochner BS (1993) Adhesion molecule antagonists: future therapies for allergic diseases?. *Eur Respir J* 6:1239–1242
- [524] Welbourn CR, Young Y (1992) Endotoxin, septic shock and acute lung injury: neutrophils, macrophages and inflammatory mediators. *Br J Surg* 79:998–1003
- [525] Weller PF (1992) Cytokine regulation of eosinophil function. *Clin Immunol Immunopathol* 62:S55–59

- [526] Weller PF (1992) Roles of eosinophils in allergy. *Curr Opin Immunol* 4:782-787
- [527] Werner GH (1992) Chemoprophylaxis and chemotherapy of common colds caused by rhinoviruses: overview and outlook. *Bull Acad Natl Med* 176:669-681
- [528] White MV, Kaliner MA (1992) Mediators of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 90:699-704
- [529] Wierenga EA, Backx B, Snoek M, Koenderman L, Kapsenberg ML (1993) Relative contributions of human types 1 and 2 T-helper cell-derived eosinophilotropic cytokines to development of eosinophilia. *Blood* 82:1471-479
- [530] Wierenga EA, Snoek M, de Groot C, Chretien I, Bos JD, Jansen HM, Kapsenberg ML (1990) Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD2+ T lymphocytes in atopic patients. *J Immunol* 144:4651-4656
- [531] Williams J, Johnson S, Mascali JJ, Smith H, Rosenwasser LJ, Borish L (1992) Regulation of low affinity IgE receptor (CD23) expression on mononuclear phagocytes in normal and asthmatic subjects. *J Immunol* 149:2823-2829
- [532] Williams TJ, Hellewell PG (1992) Endothelial cell biology. Adhesion molecules involved in the microvascular inflammatory response. *Am Rev Respir Dis* 146:S45-50
- [533] Winther B, Brofeldt S, Christensen B, Mygind N (1984) Light and scanning electron microscopy of nasal biopsy material from patients with naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol* 97:309-318
- [534] Winther B, Farr B, Turner RB, Hendley JO, Gwaltney JM, Mygind N (1984) Histopathologic examination and enumeration of polymorphonuclear leukocytes in the nasal mucosa during experimental rhinovirus colds. *Acta Otolaryngol* 413 [Suppl]:19-24
- [535] Winther B, Kawana R, Saito H (1992) Fireside conference 11. Common cold. *Rhinol* 14 [Suppl]:228-232
- [536] Wolf HM, Fischer MB, Puhlinger H, Samstag A, Vogel E, Eibl MM (1994) Human serum IgA downregulates the release of inflammatory cytokines (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6) in human monocytes. *Blood* 83:1278-1288
- [537] Yamaguchi Y (1992) Function, molecular structure and gene expression regulation of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Nippon Rinsho* 50:1932-1938
- [538] Yanagida T, Kato T, Igarashi O, Inoue T, Nariuchi H (1994) Second signal activity of IL-12 on the proliferation and IL-2R expression of T helper cell-1 clone. *J Immunol* 152:4919-4928
- [539] Yang YC (1992) Human interleukin-9: a new cytokine in hematopoiesis. *Leuk Lymphoma* 8:441-447
- [540] Yang YC, Ying T (1992) Interleukin-11 and its receptor. *Biofactors* 4:15-21
- [541] Ying S, Robinson DS, Varney V, Meng Q, Tsicopoulos A, Moqbel R, Durham SR, Kay AB, Hamid Q (1991) TNF alpha mRNA expression in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 21:745-750
- [542] Zabel P, Schade FU (1993) Therapiestrategien gegen Mediatoren beim septischen Schock. *Immun Infekt* 21:45-50.
- [543] Zenner HP (1987) Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen des oberen Respirationstraktes. *Acta Oto-Rhino-Laryngol Suppl*:85-166
- [544] Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM (1992) Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 13:93-100
- [545] Zurawski G, de Vries JE (1994) Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today* 15:19-26
- [546] Zwahlen R, Walz A, Rot A (1993) In vitro and in vivo activity and pathophysiology of human interleukin-8 and related peptides. *Int Rev Exp Pathol* 34:27-42