

Die Organisierung einer lokalen Immunantwort in der Lunge von Tuberkulosepatienten

G. A. Kosmiadi

Zentrales Tuberkulose-Forschungsinstitut, CTRI,
Russische Akademie der Medizinischen Wissenschaften,
Moskau

T. Ulrichs

Koch-Metschnikow-Forum, Berlin

Die Mechanismen der Effektor- und Immunantwort und immunologische Korrelate bleiben bei Tuberkulose trotz der zahlreichen Untersuchungen auf diesem Gebiet unklar. Es scheint, dass die Erforschung der lokalen Immunantwort auf die Mikrobakterien der Tuberkulose Licht in diese Mechanismen bringen kann.

Das Ziel der Arbeit war es, die morphologischen Strukturen und die funktionalen Eigenschaften des Infiltrats der Immunzellen in der Lunge mit der chronischen Infektion *Mycobacterium tuberculosis* zu untersuchen. Es wurden die phänotypische Zugehörigkeit und einige biologische Funktionen der Zellen untersucht, wie die Fähigkeit zu proliferativer und zytokiner Antwort, Antigenpräsentation und die Antikörperproduktion in vitro bei einer Stimulation durch mykobakterielle Antigene. Die wechselseitige Anordnung der Zellen um das Granulationsgeschwülst herum im Gewebe der infizierten Lunge wurde immunologisch mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern an Querschnitten ermittelt. Zahlenmäßig wurden die Mykobakterien und die die Lunge infiltrierenden Entzündungszellen bestimmt, in den Zytospins wurde zytologisch das Verhältnis der makrophagen und der lymphozytären Zelltypen bestimmt.

Es wurde festgestellt, dass die infiltrierenden Lymphozyte verschiedener Phänotypen (CD3, CD4, CD8, CD19) und auch die Makrophage und die antigenpräsentierenden Zellen im Gewebe nicht willkürlich, sondern streng geordnet sind. Sie tragen Aktivierungs- und Differenzierungsmarker, und sind in vitro fähig zu proliferieren und IFN-gamma, TNF und spezifische Antikörper der Klassen IgG, IgA und IgM als Antwort auf die Stimulation durch mykobakterielle Antigene zu produzieren.

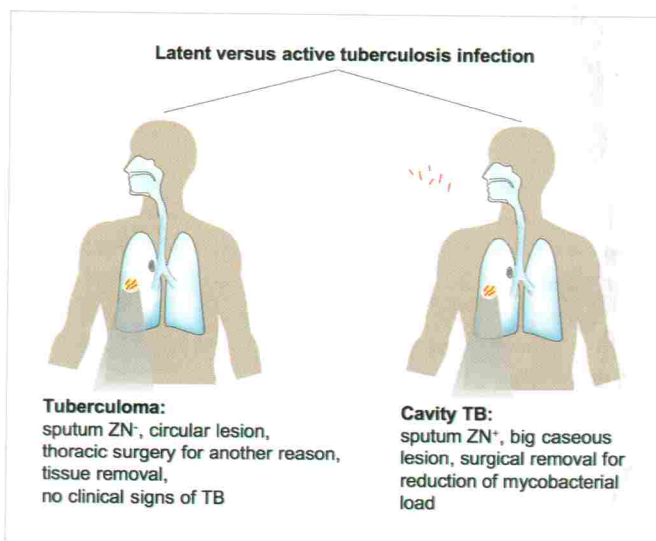
Es wurde nachgewiesen, dass die infiltrierenden Zellen sich auch in Form von kompakten follikelähnlichen Anhäufungen von zahlreichen B-Zellen unterschiedlicher Reifestufen (CD19, CD20, CD23, CD27) und auch von CD4+, CD8+ und CD68+ Zellen, die den Stoff M. tuberculosis beinhalten, einrichten können. Die aktivierten (Ki 67+) follikelähnlichen lymphati-

Организация локального иммунного ответа в легком больных с туберкулезом

Космиади Г. А., Ульрихс Т.

Механизмы эффекторного иммунного ответа и иммунологические корреляты при туберкулезе остаются неясными несмотря на большое количество исследований в этой области. Представляется, что изучение проявлений локального иммунного ответа на микобактерии туберкулеза может пролить свет на эти механизмы. Цель работы состояла в исследовании морфологической структуры и функциональных свойств инфильтрата иммунных клеток в легком человека при хронической инфекции *Mycobacterium tuberculosis*. Исследовали фенотипическую принадлежность и некоторые биологические функции клеток: способность к пролиферативному и цитокиновому ответу, презентации антигена и выработке антител in vitro при стимуляции микобактериальными антигенами. Взаиморасположение клеток вокруг гранулемы в ткани инфицированного легкого определяли на срезах иммуногистологически с помощью моноклональных антител. Количественно определяли содержание микобактерий и инфильтрирующих легкие клеток воспаления, цитологически в цитоспинах определяли соотношение клеток макрофагального и лимфоцитарного типов.

Установлено, что инфильтрирующие лимфоциты различных фенотипов (CD3, CD4, CD8, CD19) а также макрофаги и антигенпрезентирующие клетки располагаются в гранулематозной ткани не хаотично, а строго упорядоченно. Они несут маркеры активации и дифференцировки, а in vitro способны пролиферировать, продуцировать IFN-gamma,



schen Anhäufungen vereinigten sich mit der günstigeren, produktiven Entwicklung der Antwort auf die Infektion (Tuberkulose) und nicht mit der aktiven fibrokavernösen Tuberkulose.

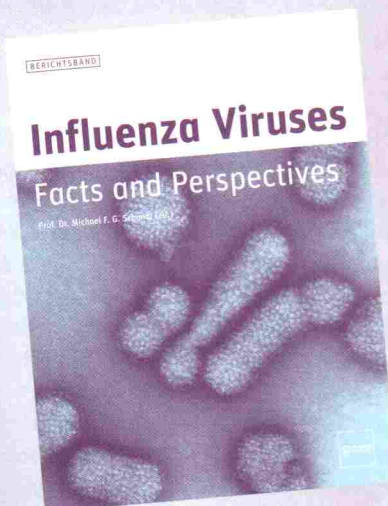
Die gewonnenen Daten zeugen davon, dass bei einer chronischen Entzündung, die durch die Mykobakterien hervorgerufen wurde, die Zellen der Immunantwort sich selbst in einem morphologisch sichtbaren follikelähnlichen Organ organisieren, welches Merkmale tertiärer Lymphorgane aufweist. Diese tertiären Lymphorgane können ektopisch im Gewebe bei anderen chronischen Entzündungsprozessen nachgewiesen werden (zum Beispiel bei den Autoimmunerkrankungen). Es wird angenommen, dass diese Bildungen eine lokale immunologische Antwort in der Lunge bei Tuberkulose organisieren.

KONTAKT:

Dr. med. Timo Ulrichs
Timo.ulrichs@bmg.bund.de

TNF и специфические антитела классов IgG и IgA и IgM в ответ на стимуляцию микобактериальными антигенами. Обнаружено, что инфильтрирующие клетки могут располагаться также в виде плотных фолликулоподобных скоплений состоящих из большого количества В клеток различной степени зрелости (CD19, CD20, CD23, CD27) а также CD4⁺, CD4⁺ и CD68⁺ клеток, содержащих материал *M. tuberculosis*. Активированные (Ki 67⁺) фолликулоподобные лимфоидные скопления ассоциировались с более благоприятным, продуктивным развитием ответа на инфекцию (туберкулома) но не с активным фиброзно-кавернозным туберкулёзом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при хроническом воспалении, вызванном микобактериями, клетки иммунного ответа самоорганизуются в морфологически различимый фолликулоподобный орган, имеющий признаки третичных лимфоидных органов, обнаруживаемых эктопически в тканях при других хронических воспалительных процессах (например, аутоиммунных заболеваниях). Предполагается, что эти образования организуют локальный иммунный ответ в легких при туберкулёзе.



This book includes most of the lectures held at the Berlin Influenza Conference, written by some of the leading virologists in the world. The articles are top class and up-to-date.

CONTENTS:

Scholtissek's 75th Birthday + Aspects of Protein Structures of Borna Disease Virus + The Looming Danger: Avian influenza in wild birds + The sialic acid binding activity of the porcine transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV) + Stability of the HA-Ectodomain + Reverse Genetics with Influenza Viruses + Rapid generation of influenza virus vaccines + 100 years of influenza history + Influenza Pandemic Preparedness + Proteolytic cleavage of the influenza virus haemagglutinin and other viral glycoproteins + The risk for a world-wide influenza pandemic is a national and international challenge + Influenza viruses and MAP kinase cascades – Novel targets for an antiviral intervention? + Lipid rafts in immune cell signalling and viral infection + Receptor specificity, host range and cellular tropism of influenza viruses + Influenza virus budding: the role of host and virus components + Membrane accumulation and lipid-raft-association of influenza A virus haemagglutinin triggers signalling and nuclear export of the viral genome + Glycosylation – lessons from viruses and protozoa + Dissecting the influenza virus genome + Molecular

biology of the pathogenesis of Sendai virus host range mutant + F1-R, Recent structural studies of influenza haemagglutinin

+ A new approach of a live virus vaccine by modification of the cleavage site of the Influenza virus haemagglutinin by reverse genetics + Cell entry of Influenza virus by membrane fusion + The outbreak of H5N1 highly pathogenic avian Influenza in asia and pandemic preparedness + Influenza – The role of migrating birds in past and future influenza pandemics

Influenza Viruses – Facts and Perspectives

Prof. Dr. Michael F. G. Schmidt (ed.)

Size: 280 x 210 mm

120 pages with many tables and images

ISBN 3-9810221-3-0, Price: € 99,00

grosse

Grosse Verlag

Brandenburgische Straße 18, 10707 Berlin

Telefon: 0 30 / 88 67 49-30, Fax: 0 30 / 88 67 49-99

info@grosse-verlag.de, www.grosse-verlag.de