

**A kemotaxis kiváltására
specializálódott
molekula-család:**

Cytokinek

Cytokinek - definíció

- "Cytokin" (*Cohen 1974*):
- Sejtek közötti kémiai kommunikációra alkalmas anyagok; legtöbbször növekedési vagy differenciációs faktor; az embryogenesis, haematopoiesis, szöveti 'repair', gyulladásos és immunfunkciók szabályozói. Pl. a normális növekedés és fejlődés, sebgyógyulás.
- Lymphokinek, monokinek, chemokinek

Cytokinek jellemzése

Összefoglalás

- Proteinek / glycoproteinek
- Oldott állapot
- Alacsony M.S.
- Indukálhatóság
- Hatás alacsony conc.-
ón
- Szűk hatókör
- Specifikus receptorok
- Hálózat
- Multifunkcionalitás
- Szinergia
- Progressziós faktor
- Competencia faktor

Csoportosítás funkció szerint

- **Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban részt vevők**
(IFN, TNF, IL-1, IL-6, kemokinek)
- **Lymphocyták aktivációját, differenciációját szabályozók**
(IL-2, IL-5, IL-6)
- **Immunsejtekérésére hatók**
(IL-3, GM-CSF)

Jellemzők

- **Alacsony M.S.** 15-25kDa
- **Fehérvérsejtek termékei** – azonban más sejtek is termelhetik
- **Indukálhatóság**
 - keletkezésüket előidézhetik
 - fertőző anyagok és azok toxinjai (pl. LPS)
 - szöveti sérülés/ trauma (thrombocytá aggregáció)
 - immun stimulusk (hyperszenzitivitási állapotok)
 - egyéb cytokinek pl. IL-1 (pro-inflammatorikus cytokinek)
- **Constitutív** – pl. IL-16, IL-18, EPO, M-CSF

Jellemzők

- **A legtöbb cytokint a sejtek szecernálják**
AZONBAN vannak
 - membránhoz kötöttek (TNF),
 - vesiculumokban i.c. raktározottak (hízósejtek vagy thrombocytá)
 - az extra-cellularis matrixban raktározottak (TGF-beta) – gyors felszabadulás lehetősége
- **Szűk hatókör**
 - autocrin hatás – a sejt által termelt cytoklin anyag hat ugyanazon sejt működéseire
 - paracrin hatás – a termelt cytokin a környező sejtekre hat
 - endocrin hatás – a termelt cytokin távoli sejtekre hat

IL-1 a **sérülés** helyéről a **thalamusra** – testhőmérséklet szab.

IL-6 a **sérülés** helyéről a **májra** – acut phasis reakció

Erythropoetin a **veséből** a **csontvelőre** – vvs. differenciálódás

Jellemzők

- **Hatás alacsony koncentráción :**

$$10^{-9} - 10^{-12} \text{ M}$$

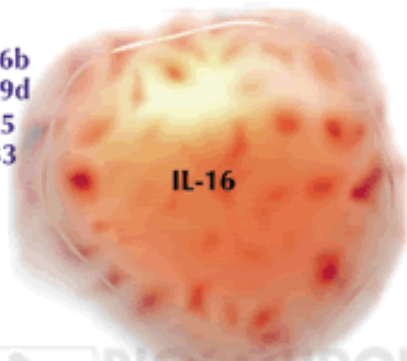
! 10 IL-1 molekula elegendő T sejtek IL-2
termelésének kiváltásához !

! 50 IFN gamma molekulaelegendő a 'vírus-ellenes'
hatás eléréséhez !

Citokin termelés (1)

Eosinophil

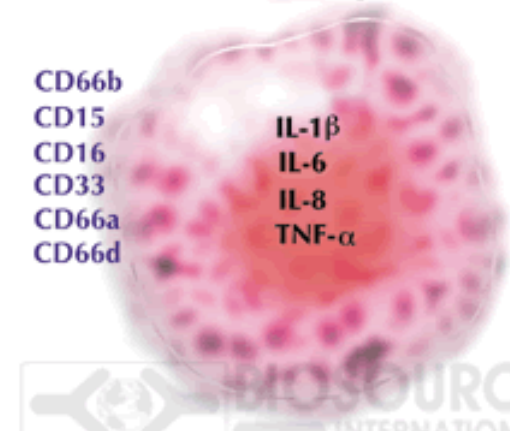
CD66b
CD49d
CD15
CD33



Neutrophil

CD66b
CD15
CD16
CD33
CD66a
CD66d

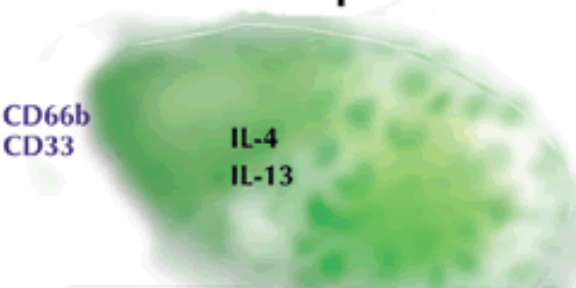
IL-1 β
IL-6
IL-8
TNF- α



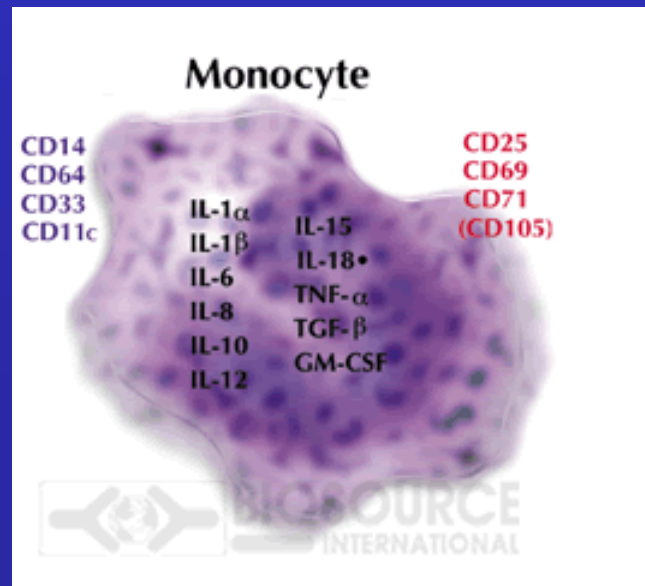
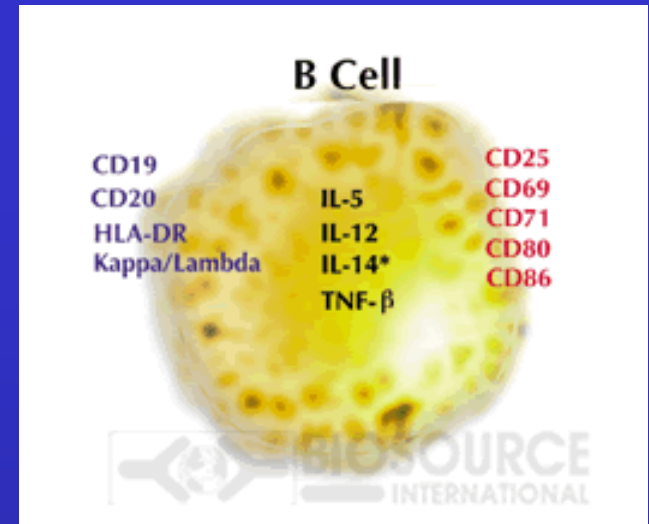
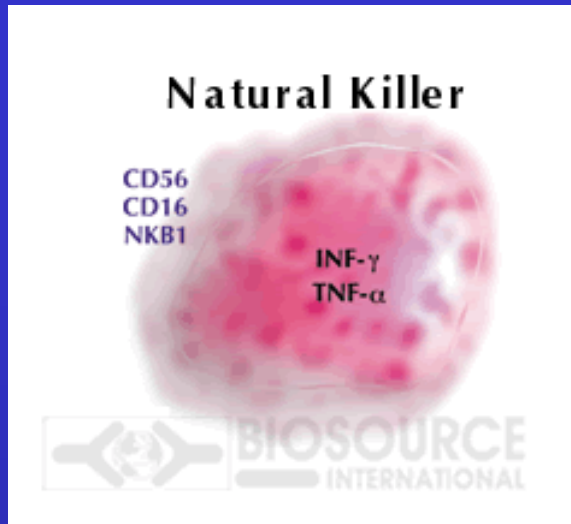
Basophil

CD66b
CD33

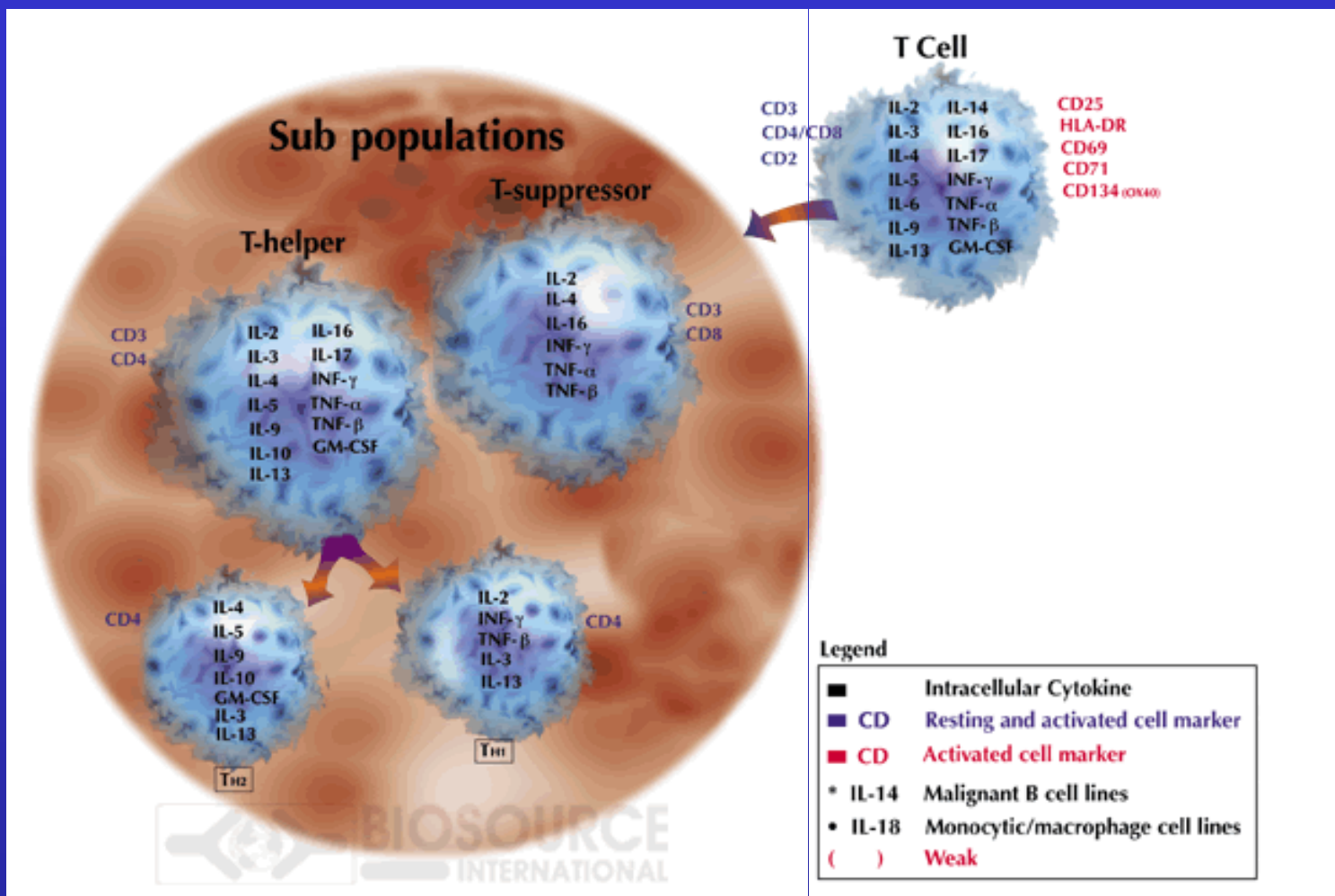
IL-4
IL-13



Citokin termelés (2)

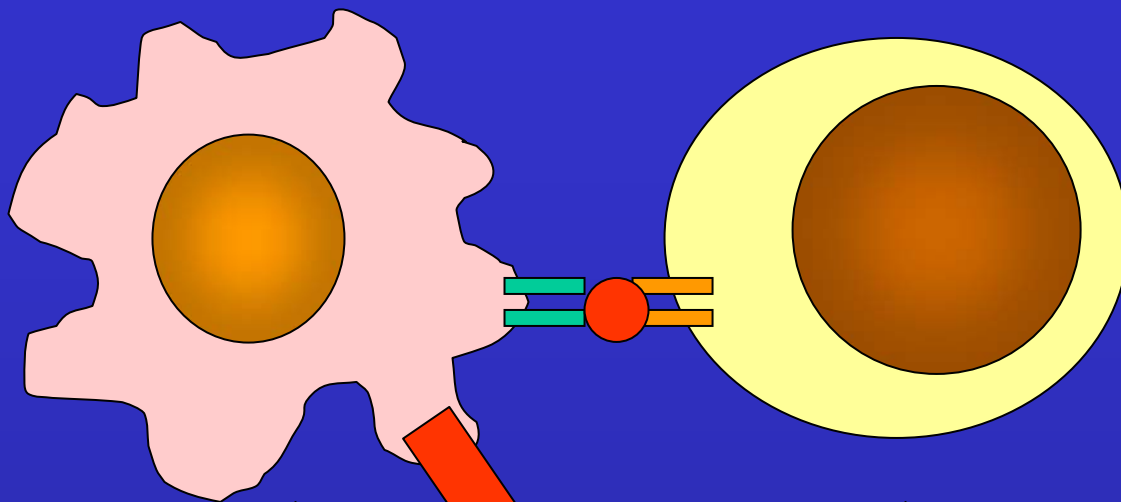


Citokin termelés - T sejt



Makrofág

T sejt



Citotoxicitás ^
Monokin term. ^
Adhéziós mol. ^

Autokrin

IL-1

Parakrin

Aktiváció ^
IL-2R ^
Lymphokinek ^





Endokrin




AGY

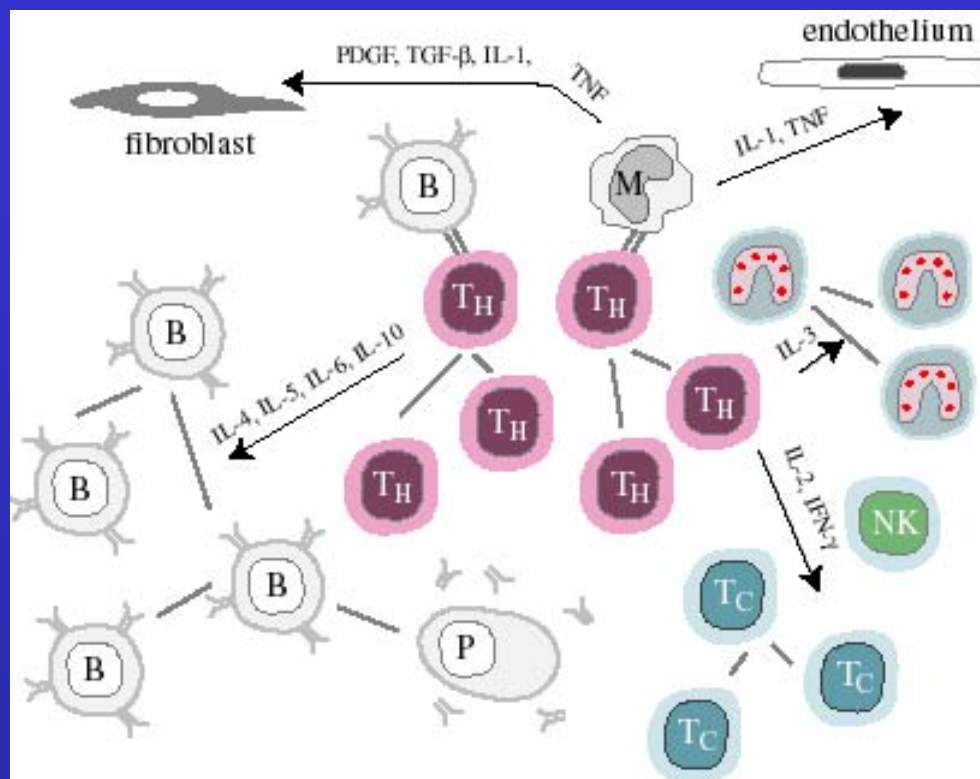
Prostaglandinok
Fájdalomküszöb
Láz

Receptorok

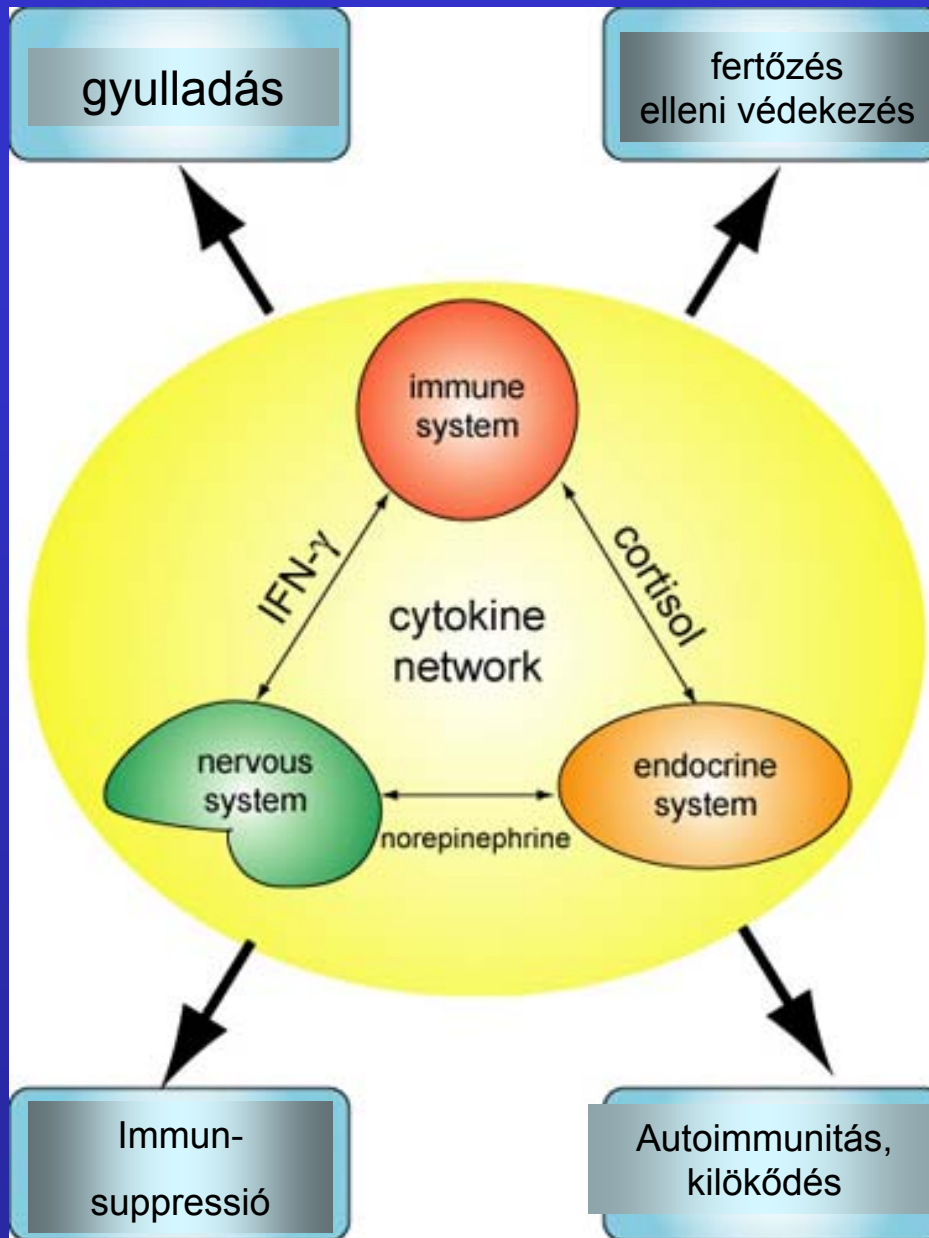
- **Specifikus receptorok** : nagy affinitás, indukálhatóság, specifikus intracelluláris szignál-transzdukciós és másodlagos hírvivő útvonalak.

			
Ig type	cytokine R, (I)	cytokine R, (II)	TNF-R type
(IL-1, MCSF)	(IL-2, IL-3, IL-4 IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL12)	(IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IL-10)	(TNF- α , TNF- β , CD40, FAS)

IL-3	IL-5	GM-CSF
		
α	α	α
β	β	β



- **Cytokin hálózat** : a cytokinek sohasem termelődnek izoláltan, pozitív és negatív szignálok együttese szabályozza termelődésüket.



Jellemzők

- **Synergia** : két cytokin együttes hatása nagyobb mint a egyedi hatásaik összegzése
- **Antagonizmus** : cytokinek gátolhatják egymás hatását
pl.: IL-4 és IFN- γ .
- **Multifunkcionális** : (pluripotens , pleiotróp)
a legtöbb cytokin több, eltérő hatással bír a különböző sejteken.
- **Progresszív faktor**:
cytokinek **proliferációt** kiváltó hatása
(IL-2, IL-3, IL-5)
- **Kompetencia factor**:
cytokin **differenciálódást** előidéző hatása
(IL-1, IL-4, IL-6)

Nevezéktan

Faktorok (nevek) melyek a funkciót írják le - Történeti

- colony stimulating factor-ok CSF
- tumor necrosis factor-ok TNF
- transforming growth factor-ok TGF

Sajátos gén-szekvencián alapuló osztályozás – Megállapodás szerint

- IL-1 – IL-24

Szerkezetet és funkciót leíró nevek

- chemotaktikus faktorok - '**chemokinek**'.

Szabályozás

- DNS-szint
 - állandóan 'bekapcsolt' gének pl.: M-CSF, G-CSF, SCF, IL-6, Epo génjei
 - a többi cytokin gén alap állapotban 'kikapcsolt'
 - koordinált expresszió pl.: IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF génjei az 5. Krsz. hosszú (q) karján
- Post-transcriptiós szint
- Post-secretiós szint
 - rövid fél-életidő szérumban pl.: TNF = 15 perc
 - solubilis cytokin receptorok, sTNF-R
- Célsejt
 - receptorok up- és down-regulációja
 - gyulladás indukciója vagy amplifikációja pl. pro-inflammatorikus cytokinokkal

Néhány példa

IL-1 - az összes sejtmaggal rendelkező sejt termelheti, biológiai hatásspektruma széles, számos célsejten.

In vivo hatások: hypotensio, láz, testsúly vesztés, neutropoenia és acut phasis reakció.

Fő funkcióját mint a dendritikus sejtekből származó faktor játssza, T lymphocyták proliferációját segíti elő.

IL-3 – egy haematopoetikus növekedési faktor, amely stimulálja az erythroid, megakaryocyta, neutrophil, eosinophil, basophil, hízósejt és monocyta sejtvonalak colonia formációját.

Néhány példa

IL-6 – egy multifunkcionális cytokin, melyet lymphoid és nem-lymphoid sejtek egyaránt szecernálnak. Szabályozza a B-sejt funkciókat, a haematopoesist és az acut phasis reakciót.

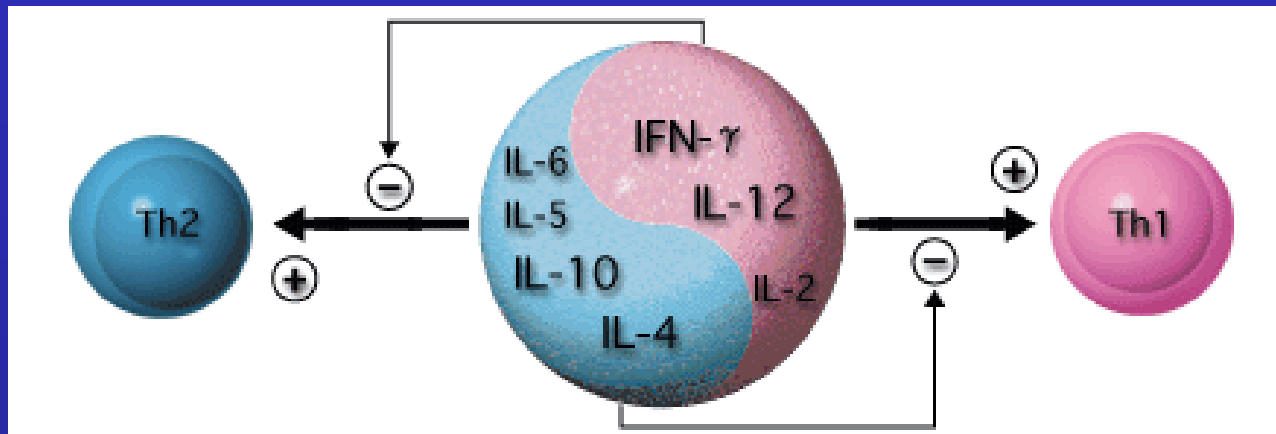
IL-8 - egy gyulladás során felszabaduló cytokin, számos sejt termeli, a neutrophileken chemoattractánsként hat és aktiváló faktor. A basophilekre és egyes lymphocyta szubpopulációkra is hatással van. Hatásos angiogen (érvövedés) faktor.

Néhány példa

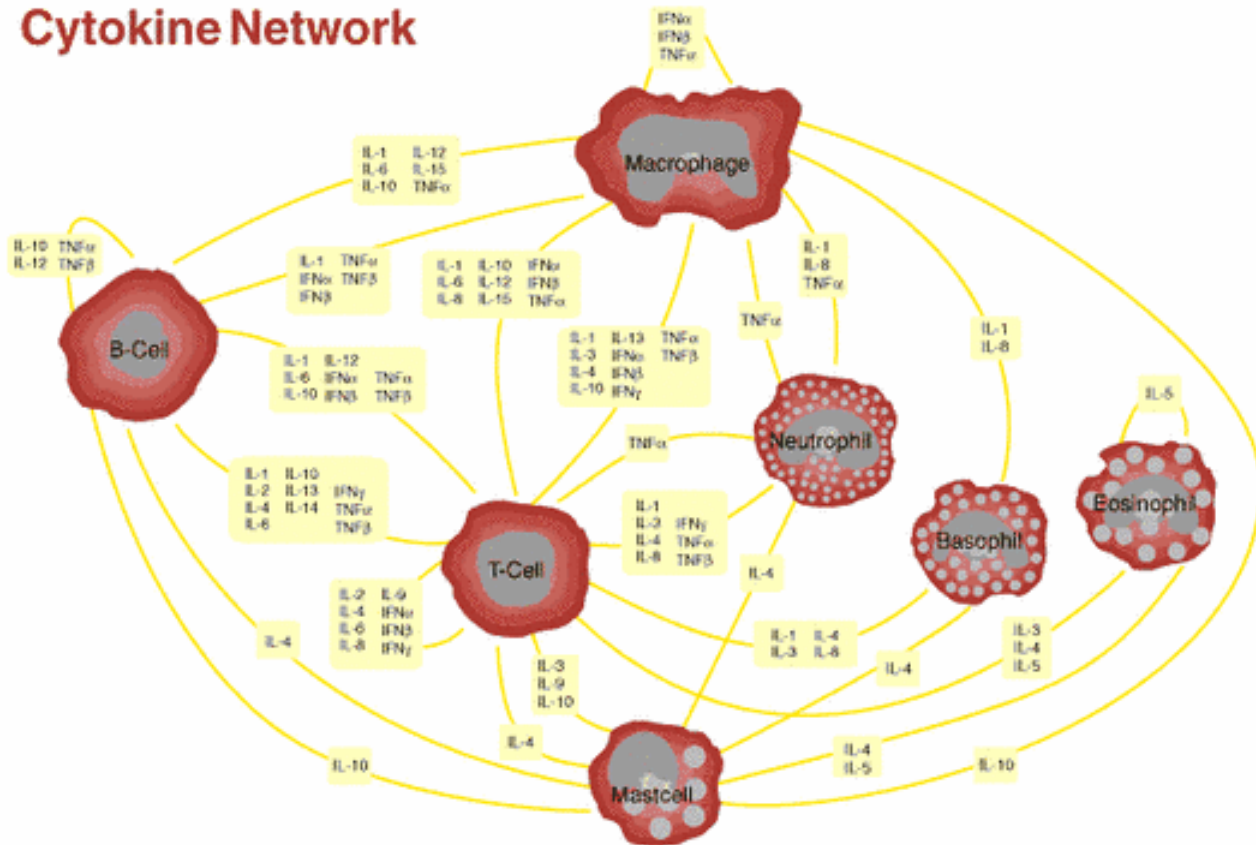
IL-12 – fontos az intracellularis pathogenek ellen.

Indukálja az IFN gamma képződését T-sejtekben és NK sejtekben, valamint fokozza az NK és ADCC aktivitást.

Stimulálja a Th1 CD4 sejtek proliferációját és differenciálódását.



Cytokine Network



Klinikai jelentőség

- auto-immun betegségek
- fertőzések
- immun-deficienciák
- rosszindulatú daganatok