

# Sitokinler

## CYTOKINES

İnci GÜNER\*, Dilek ÖZMEN\*\*, Oya BAYINDIR\*\*\*

\* Uzm.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya BD,  
\*\* Doç.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya BD,  
\*\*\* Prof.Dr.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya BD, İZMİR

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (1).

Sitokinlere başlangıçta , sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından Lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin ismi kullanılmıştır. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi daha çok kullanılmaya başlanmıştır.

### SİTOKİNLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır (1,2,5).

1) Sitokinler naturel ve spesifik immunitenin etkötör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtın oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyarak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

2) Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.

3) Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da

monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.

4) Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe *pleiotropizm* denir.

5) Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).

6) Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.

7) Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini etkiler; şöyle ki, ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir.

8) Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder veya additif etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.

9) Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanırlar ve sağlarlar.

Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (*Otokrin etki*) veya komşu hücre olabilir (parakrin etki) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaşıma salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (*Endokrin etki*).

Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı aşırı affinite gösterirler. Dissosiasyon katsayıları (Kd) 10<sup>-10</sup>-10<sup>-12</sup> M arasındadır. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir.

10) Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.

11) Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

12) Bir çok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

Geliş Tarihi: 31.07.1996

Yazışma Adresi: Dr.Oya BAYINDIR  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya ABD  
35100 Bornova, İZMİR

**Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması**

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar.

**1) Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.**

- Tip I interferonlar (IFN)
- Tümör nekrotizan faktör (TNF)
- İnterlökin-1 (IL-1)
- İnterlökin-6 (IL-6)
- Kemokinler

**2) Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanımlarına yanıtı temin eden sitokinler.**

- İnterlökin-2 (IL-2) ( T-hücresi büyüme faktörü )
- İnterlökin-4 (IL-4) ( IgE sentez regülatörü )
- Transforming büyüme faktörü-β (TGF-β)

**3) Bağışıklık aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler. Bu grup sitokinler antijenle uyarılmış CD<sub>4</sub><sup>+</sup> ve CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T lenfositler tarafından uyarılırlar ve enflamatuvar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini sağlarlar.**

- İnterferon γ (IFN-γ) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- İnterlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)

- İnterlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)
- İnterlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)
- 4) İmmatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracılık eden mediatörler.
  - c-kit-ligand
  - İnterlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)
  - Granulosit-makrofaj koloni simulatör faktör (GM-CSF))
  - Monosit-makrofaj koloni uyaran faktör (M-CSF)
  - Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)
  - İnterlökin-7 (IL-7)..
  - İnterlökin-9 (IL-9)
  - İnterlökin-11 (IL-11)

**Doğal Bağışıklığı düzenleyen sitokinler**

Bu grup sitokinler viral enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan sitokinler ile bakterilere karşı korumayı sağlamak için enflamatuvar reaksiyonları başlatan sitokinlerdir (Tablo 1).

**TİP I İNTERFERONLAR**

İki farklı gruptan proteinleri kapsar. Birinci grup; genel olarak IFN-α adını alır. Yaklaşık 18 kD'lık birbirleriyle yapısal olarak ilgili 20 polipeptidin meydana getirdiği gruptur. Her biri ayrı bir genle kodlanır. Bazı araştırmacılar

**Tablo 1. Doğal bağışıklığın mediatörleri**

Sitokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücresel kaynak	Hedef hücre	Hedef hücredeki primer etki
Tip I-İnterferon	~20 IFN-α:1IFN β	18 KD (monomer)	Mononükleer fagositler, diğerleri (α) fibroblast ve diğ. (β)	HepsiNK hüç. ↓...	Antiviral, antiproliferatif sınıf I MHC ekspresyon + aktivasyon
Tümör nekroz faktör	1	17 KD (homotrimer)	Mononükleer fagositler, T hücresi	Nötrofil endotel h. Hipotalomus Karaciğer Kas, yağ timosit	İnflamasyonu Aktivasyon- Aktivasyon(inf., Koagulasyon) Ateş Akut Faz. reak. (serum maoid A Pr. Katabolizma (Kaşeksi) Kostimülatör
İnterlökin-1	2 (IL-1a, IL-1b)	17 KD (monomer)	Mononükleer fagositler ve diğerleri	Timosit, Endotel H. Hipotalama Karaciğer Kas, yağ	Kostimüdatör Aktivasyon (Inf. koa.) Ateş Akut F. Reak. (Serum amiloid A pro. Katabolizma(Kaşeksi)
İnterlökin-6	1	26 KD (homodimer)	Mononükleer fagositler, Endotel H, T hüç.	Timosit, Matür B h. Karaciğer	Kostimülatör Büyüme Akut faz. reak. (Fibrinojen)
Kemokinler	20+ ilgili genler	8-10 KD (monomer)	Mononükleer fagositler, Endotel H. fibroblast T hüç.trombosit	Lökositler	Lökosit kemotaksisi ve aktivasyon

IFN- $\alpha$  grubunu 2 alt gruba ayırırlar; IFN- $\alpha_1$  ve IFN- $\alpha_2$  / IFN $_{\omega}$ . Bu ayırım grup içindeki aminoasit sıralamasının farklılığına dayanır (1,3). IFN- $\alpha$ 'nın esas kaynağı mononükleer fagositler olup, *Lökosit Interferon* da denilmektedir (4).

İkinci grup; tek gen ürününden oluşan, 20 kD'lık bir glikoprotein olan IFN- $\beta$  dir. IFN- $\beta$ 'nin kaynağı fibroblastlardır ve *Fibroblast Interferon* da denir. Bunun yanında birçok hücre hem IFN- $\alpha$  hem de IFN- $\beta$ 'yi üretirler ve antijenlere karşı bağışıklık yanıtında hem IFN- $\alpha$  hem de IFN- $\beta$  salgırlar. IFN- $\alpha$  ve IFN- $\beta$  yapısal olarak çok az benzerlik göstermesine rağmen, bütün Tip I IFN molekülleri aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve benzer hücre yanıtlarını tetiklerler. Tip I IFN reseptörü tek zincirli bir polipeptit olup, Tip II IFN reseptörüne homologdur.

Tip I IFN'nin 4 temel biyolojik etkisi vardır (5).

1) Tip I IFN, viral replikasyonu inhibe eder. IFN, viral RNA veya DNA replikasyonunu engelleyen 2'-5' oligoadenilat sentetaz gibi enzimlerin sentezine neden olur. Tip I IFN'nin antiviral etkisi parakrin tarzdadır ve viral enfeksiyona maruz kalan hücreler komşu hücreleri korumak için IFN salgırlar.

2) Tip I IFN, hücrelere etki ederek hücre proliferasyonunu önler. Bu etki viral replikasyonu inhibe eden aynı enzimlerin salınımına bağlı olduğu kadar, amino asit sentezini, özellikle triptofan gibi esansiyel aminoasitlerin sentezini önlemesinde de bağlıdır.

3) Tip I IFN Naturel killer hücrelerin (NK) litik potansiyelini artırır. NK hücrelerinin temel işlevi virüsle enfekte olan hücreleri öldürmektir.

4) Tip I IFN, Class I MHC molekül ekspresyonunu artırır. Class II MHC moleküllerinin ekspresyonunu ise inhibe eder.

Tip I IFN , tüm bu etkileri viral enfeksiyonları yok etmek için oluşturur.

### TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR (TNF)

Ev sahibi hücrelerin gram (-) bakterilere karşı esas mediatörüdür. Diğer infeksiyöz organizmalara karşı yanıta da rol oynar. TNF'nin hücresel kaynağı lipopolisakkarit (LPS) ile aktive olan mononükleer fagositlerdir. T hücreleri, aktive NK hücreleri ve aktive mast hücreleri de bu proteini salgırlar. İnsan TNF'si nonglikolize bir transmembran protein olup, molekül ağırlığı 17 kD'dır. İki çeşit TNF vardır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$  (orjinal olarak kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- $\beta$  (Lenfotoksin)dır (1,2,5,7).

İki tip TNF reseptörü vardır. Bunlar, sitotoksik aktiviteyi ve fibroblast proliferasyonunu arttıran TNFR Tip I (75-80 kDa) ile T hücre proliferasyonuna neden olan TNFR-Tip II (55-60 kDa)'dır. Buna ek olarak TNF reseptörlerinin çözünebilen formları (sTNFR)da mevcuttur ve bunlar hücre yüzeyindeki TNF reseptörlerinin yıkımı sonucu proteinlerden kaynaklanırlar. sTNFR'lerin biyolojik önemi TNF ile yarışıp onun etkilerini bloke etmesidir (1,2,5,7).

TNF düşük yoğunluklarda (yaklaşık  $10^{-9}$ M'da) lökosit ve endotel hücreleri için lokal olarak parakrin ve otokrin düzenleyicidir. Düşük yoğunluklarda biyolojik etkileri şunlardır:

1) TNF, lökositlere karşı endotel hücre yüzeyini adezyon molekülleri (ICAM-1, NCAM-1 ELAM-1 gibi) aracılığı ile daha yapışkan hale getirerek damar endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörlerini ekspresye etmelerine neden olur. TNF aynı zamanda nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini artırır.

2) TNF, inflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri mikropları öldürecek şekilde aktive eder.

3) TNF, IL-1, IL-6, kemokinler ve TNF'nin kendisini üretmek üzere mononükleer fagositleri ve diğer hücre tiplerini uyarır. IL-6 ile sinerjik etki gösterir.

4) TNF, viruslara karşı interferon benzeri koruyucu etki gösterir.

TNF'nin bu etkileri mikroplara karşı verilen inflamatuvar yanıtta önemlidir.

**TNF'nin enfeksiyonlara karşı temel sistemik etkileri aşağıdaki gibidir.**

1) TNF, endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir. Bu etkiyi IL-1 ile yapar. Ateşin TNF ve IL-1'e yanıt olarak yükselmesi sitokinle uyarılmış hipotalamus hücreleri tarafından arttırılan prostaglandin E<sub>2</sub> senteziyle olur. Aspirin gibi prostaglandin sentez inhibitörleri, ateşi TNF ya da IL-1'in bu etkilerini bloke ederek düşürürler.

2) TNF, mononükleer fagositler ve vasküler endotel hücrelere etki ederek IL-1 ve IL-6'nın dolaşıma salınmasını uyarır.

3) TNF, hepatositlere etki ederek serum amyloid A ve P proteini, kompleman faktör 3 haptoglobulin, C-reaktif protein,  $\alpha_1$  - asid glikoprotein, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezini artırır (2,5).

4) TNF, damar endotelinin prokoagulan ve antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive eder.

5) TNF, kemik iliğini baskılayarak ana hücre bölünmesini engeller. Sürekli TNF verilmesi lenfopeni ve immün yetmezliğe neden olur.

6) TNF, deney hayvanlarına uzun süre verildiğinde kaşektik metabolik değişikliklere neden olur. Kaşeksi, TNF ile uyarılan iştah azalması sonucu oluşur. TNF lipoprotein lipaz aktivitesini artırır. TNF'nin bizzat kendisi deney hayvanlarında kaşeksiye neden olurken, IL-1 gibi sitokinler Tbc ve kanser gibi kronik hastalıklarda kaşektik duruma katkıda bulunurlar.

Gram negatif bakteriyel sepsis durumlarında çok yüksek miktarda TNF üretilir ve serum TNF yoğunluğu artar. Bu yoğunlukta TNF, dolaşımda kollaps ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC)'a neden olur. Yani TNF, septik ve endotoksik şokun önemli bir mediatörüdür. Yüksek düzeyde infüzyonu ölümcüldür ve şok benzeri bir sendrom oluşturur.

**TNF'nin birçok özel etkileri, aşırı yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkan öldürücü etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bunlar;**

1) TNF, myokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır. Bu etki, kardiak myositteki Nitrik Oksid Sintaz (NOS) adlı enzimin etkisiyle argininin, sitrülün ve NO'ya dönüştürülmesi ve NO'nun myokard kasılabilirliğini azaltmasıyla oluşur.

2) TNF, damar düz kaslarını gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır. TNF bu etkileri, düz kas hücrelerine direkt etki ederek ve damar endotel hücreleri tarafından salgılanan prostasiklin ve NO gibi damar genişleticileri uyarak indirekt yoldan yapar.

3) TNF, intravasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır.

4) TNF ağır metabolik bozukluklara neden olabilir (örn: yaşamı sonlandıracak düşük kan glukoz düzeyinin oluşması. Bu etki, glikozun kas tarafından aşırı kullanımına ve karaciğer tarafından glukozun yerine koyulmasına bağlıdır).

TNF'nin birçok fizyolojik etkisi IFN- $\gamma$  tarafından artırılır. Bu etki; TNF reseptör sayısının IFN- $\gamma$  ile uyarılarak artırılması ile sağlanabilir (1,3,5,6 )

### İNTERLÖKİN-1 (IL-1)

Timosit yanıtını yükseltgeyen, poliklonal aktivatör olarak mononükleer fagositlerden türeyen bir polipeptid-dir (1,8,9,10).

IL-1'in temel kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. TNF gibi IL-1'de endokrin hormon gibi etki ederek gram (-) bakteriyel sepsisten sonra dolaşımda görülür.

IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan 2 temel polipeptidten oluşur. Bunlardan biri IL-1 $\alpha$  diğeri IL-1 $\beta$ 'dir. Bu ikisi iki farklı genin ürünüdür. Fakat her ikisi de aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve biyolojik etkileri temelde özdeştir. IL-1 ailesinin 3.cü üyesine IL-1 reseptör antagonisti denir. IL-1 moleküllerinin çeşitli şekillerdeki fibroblast büyüme faktörü ile de yapısal ilişkisi vardır.

Dolaşımdaki IL-1 aktivitesinin çoğu IL-1 $\beta$ 'dir. İnterlökün 1 için iki farklı reseptör belirlenmiştir. Bunların her ikisi de Ig üst familyasının üyeleridir (1,2,5,11).

IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunlukta bölgesel inflamatuvar olaylara aracılık eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle IL-1'in daha sonraki sentezini artırır ve IL-6'nın sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF'nin bir çok inflamatuvar özelliğini de paylaşır. Örneğin; IL-1 endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı artırır. Lökositlerin biraraya yapışmasına aracılık eden yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-1 direkt olarak nötrofil gibi inflamatuvar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur.

IL-1 daha yüksek miktarlarda salgılandığında, kan dolaşımına girer ve endokrin etkiler gösterir. Sistemik IL-

1 TNF ile birlikte ateşin oluşumuna neden olur. Karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve metabolik zayıflamanın başlatılmasına neden olur (2,5).

IL-1, hipotalamusa etki ederek CRF'ün salınmasına neden olur. CRF'de adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını artırır. Kortikosteroidlerde IL-1 ve TNF'nin salınımını inhibe eder. Bu özellik TNF ve IL-6'da da mevcuttur.

IL-1, kollajen doku üzerine etki ederek osteoklastik aktiviteyi artırır ve böylece kemik turnoverinin artmasına neden olur. Osteoblastlarda ise alkalen fosfataz aktivitesini artırır. Fibroblastların ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu sağlar. IL-1, kemik iliğinde hemopoetik hücrelere etki ederek yüksek proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşumunu sağlar, TNF ile birlikte nötrofiliye neden olur. IL-1 etkileri ile TNF etkileri büyük benzerlik gösterir.

Yine de bu iki sitokin arasında bir çok önemli farklar vardır:

1) IL-1'in kendisi doku zararı oluşturmaz ve TNF'nin neden olduğu doku zararını potansiyalize eder. Çok yüksek sistemik yoğunluklarda ölümcül değildir.

2) IL-1, TNF'nin inflamatuvar ve prokoagulan özelliklerini taklit etse de Schwartzman reaksiyonunda mediatör olarak TNF'nin yerini alamaz ve tümörlerin hemorajik nekrozuna neden olmaz.

3) Birçok tümör hücresi IL-1 tarafından invitro olarak eritilemez.

4) IL-1'in MHC meloküllerinin ekspresyonunu artırıcı yeteneği yoktur.

5) IL-1, CSF'lerin kemik iliği hücrelerine etkilerini engellemekten çok güçlendirir.

IL-1, doğal olarak var olan inhibitörler içinde günümüzde bilinen tek sitokindir. Bu inhibitörlerin iyi tanımlanmasının nedeni insan mononükleer fagositleri tarafından üretilmeleridir. Doğal olarak var olan inhibitörler, yapısal olarak IL-1'e benzerler ve IL-1 reseptörlerine bağlanırlar. Biyolojik olarak inaktiftirler. Bu şekilde IL-1'i kompetitif olarak engelleyici etkileri vardır ve bu nedenle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1-ra) olarak adlandırılırlar.

Septik şok gibi sitokinlerin aşırı ve düzensiz üretildiği durumlarda, sitokin inhibitörleri biyolojik yanıt düzenleyicileri olarak kullanılabilirler.

Birçok hücre kültürü çalışması, mezenşial ve glomerül epitel hücrelerinin IL-1 ve TNF ürettiğini göstermiştir. Bu sitokinler parakrin ve otokrin etkiyle glomerül hücrelerinde uyarıcı etki yaparak ve mezenşial hücreleri uyarak prostaglandin E<sub>2</sub> üretimi ve tip IV kollajenaz üretimi sağlarlar. IL-1 ve TNF mezenşial hücrelere etkiyle IL-6, IL-8 ve kollajen sentezini başlatırlar. IL-1 böbrek epitel hücrelerine etkiyle hücre kültürlerinde tip IV kollajenin üretimine etki eder. Bu invitro veriler IL-1 ve TNF'nin yaralanma sonrası glomeruler inflamasyonun patogeneizindeki olası rollerini işaret etmektedir (1,12).

**Tablo 2.** Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmanın mediatörleri

Sitokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücre kaynak	Hedef hücre	Hedef hücredeki primer etki
İnterlökin-2	1	14-17 KD(Monomer)	T hüç.	T. hüç. NK hüç. B hüç.	Büyüme, sitokin yapımı büyüme, aktivasyonbüyüme, antikor sent.
İnterlökin-4	1	20 KD (monomer)	CD4+T hüç. Mast H.	B hüç. Mononükleer fag T hüç.	IgE zincir üretimi İnhibisyon akt.Büyüme
Transforming growth faktör $\beta$	Çok	14 KD (homodimer)	T hücreleri, mononükleer fagositler, diğerleri	T hüç.Mononükleer fago-sit ve diğer h. tip.	İnh. Aktivasyon ve proliferasyon İnh. akt. Büyüme regülasyonu

### İTERLÖKİN-6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kD'luk sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilirler (1,5).

IL-6'nın reseptörü 60 kD'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kD'luk sinyal ileten alt birimden oluşur.

IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir.

1) IL-6 ,fibrinojen, hemopeksin,sistein proteinaz inhibitör,  $\alpha_1$  - antikimotripsin,  $\alpha_2$  - makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (1,13).

2) IL-6, B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerinin ayrışım sıralamasının geç dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar. Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6'yı salgılar (14,15 ).

Bunlara ilaveten yapılan invitro çalışmalarda, IL-6'nın T hücreleri ve timositlerin kostimulatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir (14).

### KEMOKİNLER

Sitokinler dünyasında son zamanlarda yaklaşık 8-10 kD büyüklüğünde yapısal olarak birbirine benzeyen büyük bir ailenin varlığı keşfedilmiştir. Bu moleküller, lökosit hareketini (kemokinez) ve yönlendirilmiş hareketi (kemotoksis) uyarırlar ve monositler ve fibroblastlar için kemoatraktandırılar. Bundan dolayı **kemokinler** adını alırlar. Bu moleküller 2 internal disülfid ilmiği içerirler. Bazı araştırmacılar bu faktörleri  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere 2 alt gruba ayırırlar ve bu ayrımı iki amino sonlanımındaki sistin artıklarının komşu olması (c-c)( $\alpha$ ) veya aralarında bir amino asid bulunması (c-x-c)( $\beta$ ) durumuna göre yaparlar (1,2,5 ).

$\alpha$  alt grubuna dahil sitokinler geniş miktarda aktive mononükleer fagositler, doku hücreleri (endotel, fibroblastlar) ve megakaryositler tarafından oluşturulur. Bu moleküller akut inflamasyon aracısı olarak nötrofillere etki ederler. Bu ailenin en iyi tanımlanmış olanı *interlökin-8*'dir.  $\beta$  alt grubu ise aktive T hücreleri tarafından üretilir ve bu moleküller mononükleer inflamatuvar hücrelerin alt gruplarına etki ederler. Örneğin RANTES isimli kemokin, hafıza CD4+ T hücreleri ile monosit, eozinofil ve bazofillere etki eder (5,15).

Birçok kemokin reseptörü yeni bulunmuştur. Bunların hepsi yedi transmembran a-heliks reseptör ailesine dahildir. Ligand bağlanmasından sonra bu reseptörlerin GTP'nin GDP'ye dönüşümünü katalize ettiği düşünülmektedir. GTP bağlayan proteinler üzerinden kemokinlerle aktive olan enzimlerden iki tanesi; fosfatidil inozitol spesifik fosfalipaz C izoformudur (PI-PL C,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$ ) (5).

### Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinler (Tablo 2)

#### İTERLÖKİN-2 (IL-2)

T hücresi büyüme faktörü de denilen (TCGF) interlökin-2, T lenfositlerinin hücre siklüsünün G1 fazından S fazına ilerlemesinden sorumlu olan sitokindir. IL-2, CD4+T hücreleri tarafından üretilir daha az olarak CD8+T hücreleri tarafından üretilir. IL-2, kendisini üreten hücrelere etki edip kendi oluşumunu sağlar,bu onun otokrin büyüme faktörü işlevini gösterir.Ayrıca parakrin büyüme faktörü olarak da etkisi mevcuttur (2,5,16).

IL-2 insanların 4. kromozomunda bulunan tek genle kodlanan 14-17 kD'luk glikoproteindir. IL-2'nin temel etkisi lenfositler üzerinedir.

1) IL-2, T lenfositleri için otokrin büyüme faktörüdür. IL-2, IFN- $\gamma$  ve lenfotoksin gibi T hücresinden kökenini alan sitokinlerin sentezini uyarır. IL-2 reseptörü iki polipeptid zincirinden meydana gelir. İlk saptanan IL-2R $\alpha$  olup 55 kD'luk bir polipeptittir ve T hücresi aktivasyonunda rol oynar. Buna önceleri Tac (T aktivasyonu için) antijeni denmiştir. IL-2R $\alpha$ , IL-2'ye yaklaşık Kd 10<sup>-8</sup> M ile bağlanır. İkincisi IL-2R $\beta$ 'dir. 70-75 kD'luk kısmıdır. IL-

2'nin bu reseptöre bağlanma eğilimi IL-2R $\alpha$ 'dan yüksektir ve Kd'si yaklaşık  $10^{-9}$  M'dir. IL-2R $\beta$  koordine olarak 64 kD'luk polipeptid olarak eksprese edilir, buna da IL-2R $\gamma$  denir. IL-2 sadece IL-2R $\beta\gamma$ 'yı ifade eden hücrelerin büyümesine neden olur. IL-2'nin ilk önce IL-2R $\alpha$ 'ya hızla bağlandığı ve bunun IL-2R $\beta\gamma$  ile birleşmeyi hızlandırdığı düşünülmektedir.

Tirozin kinazın IL-2 aracılığıyla T hücresi büyümesinin uyarılmasında yer aldığına dair bulgular vardır. Ancak bunun nasıl olduğu tam olarak belli değildir.

2) IL-2, NK hücrelerinin büyümesini uyarır ve onların sitolitik fonksiyonlarını artırır. Bunu lenfokinle aktive edilmiş öldürücü hücreler (LAK) üretir. IL-2, diğer sitokinlerle sinerjik etkiyle NK hücreleri tarafından IFN- $\gamma$  salgısını artırır.

3) IL-2 insan B lenfositlerine etki ederek hem büyüme faktörü olarak hem de antikor sentezi uyarıcı olarak etki gösterir.

Diğer hücre topluluklarına IL-2'nin etkisi daha az tanımlanmıştır.

### İNTERLÖKİN-4 (IL-4)

20 kD ağırlığında bir glikoproteindir. Temel fizyolojik etkisi allerjik olayları düzenlemektir. Antijenle stimüle olmuş CD4<sup>+</sup> T lenfositlerinden özellikle TH<sub>2</sub> alt grubundan kaynaklanırlar ve B ve T lenfositlerinin büyüme, etkinlik ve farklılaşmasından sorumludurlar. 130 kD'luk reseptörü vardır.

Aktive mast hücreleri, bazofil hücreler ve bazı CD8+ T hücreleri de IL-4 üretirler. IL-4'ün çeşitli hücre tipleri üzerine önemli etkileri vardır (2,5,17).

1) IL-4, IgE üretimi için gereklidir. B hücrelerinin bu ağır zincir izotipine değişimini uyarıcı temel sitokindir. IgE ani hipersensitivite (allerjik) reaksiyonlarının aracısındır ve IL-4 üretiminin artışına allerjilerin gelişiminin de merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. IgE antikorları helmantik enfeksiyonlara karşı savunmada da rol oynar.

2) IL-4, makrofaj aktivasyonunu inhibe eder ve IL-1 gibi sitokinler ile nitrik oksit ve prostoglandinlerin üretimindeki artış dahil IFN $\gamma$ 'nın birçok makrofaj aktive edici etkilerini bloke eder.

3) IL-4 özellikle TH<sub>2</sub> alt grubu olmak üzere T hücrelerinin, büyüme ve ayrışımında rol oynar.

4) IL-4, endotel hücreleri üzerine etki ederek, lenfosit, monosit ve özellikle eosinofillerin artmış bağlanmasına neden olan Damar Hücresi Adezyon Molekülü-1'in (VCAM) ekspresyonunu uyarır. IL-4'e maruz kalan endotel hücreleri bir kemokin olan Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1)'i ve özellikle eosinofillere etki eden henüz tanımlanmamış bir kemokini (Eotaksin) salgırlar. Yani yüksek lokal konsantrasyonlarda IL-4 monosit ve eosinofilden zengin inflamatuvar reaksiyonları başlatır.

5) IL-4 mast hücrelerinin büyüme faktörüdür ve interlökin-3 (IL-3) ile birlikte mast hücre proliferasyonunu artırır.

IL-4, IgE ve eosinofil aracılığıyla gelişen inflamatuvar reaksiyonlarda kritik rol oynar.

### TRANSFORMİNG BÜYÜME FAKTÖRÜ- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

TGF- $\beta$ 'nin özgün tanımı tümör biyolojisi alanında yapılmıştır. TGF- $\beta$  birbiriyle ilişkili moleküllerden oluşur ve çeşitli genler tarafından kodlanır. TGF ailesinde 5 üye vardır ( $\beta$ 1 -  $\beta$ 5 denir) (1,5). Memelilerde TGF $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\beta$ 3 olmak üzere 3 izoformu saptanmıştır. TGF- $\beta$ 1, T hücreleri ve monositler tarafından sentez edilir. Bazı bölgeler (örn: merkezi sinir sistemi) yüksek miktarda TGF- $\beta$ 3 içerir. Doğal TGF, yaklaşık 28 kD'luk bir homodimer proteindir. TGF- $\beta$ 1 proteazlarla aktive olan etkisiz latent bir formda sentez edilir. Hem antijenle aktive olan T hücreleri hem de LPS ile aktive olan mononükleer fagositler aktif TGF- $\beta$  salgırlar (1,5,18).

TGF- $\beta$  hemen hemen bütün hücrelerde bulunan yüksek affiniteli hücre yüzey reseptörlerine bağlanır. 3 tip TGF- $\beta$  reseptörü vardır, bunlar tip I (65 kDa), tip II (85-90 kDa) ve tip III (280 kDa) olarak isimlendirilirler.

TGF- $\beta$  çok yönlü bir sitokindir.  $\beta$  Hücre proliferasyonu, başkalaşımı ve diğer işlevlerini modüle etmede rolü vardır. TGF- $\beta$ 'nin immun etkisi inhibisyon şeklindedir. B lenfositlerin immun globulin üretimini suprese eder.

Hücre tipine bağlı olarak TGF- $\beta$  hücre proliferasyonunda inhibitör ya da stimülatör etkilidir. TGF- $\beta$ , epitel hücreleri, endotel hücreleri, fibroblastlar, T ve B lenfositleri üzerine hücre proliferasyonu inhibe edici etki gösterir.

TGF- $\beta$ 'nin insan mezenseyal hücre kültürlerindeki etkisi bifaziktir. Yüksek konsantrasyonda TGF- $\beta$  hücre büyümesini önlerken, düşük konsantrasyonlarda mitojenik etki yapmaktadır.

Renal hastalıkların ilerlemesiyle ilgili olarak, TGF- $\beta$ 'nin en önemli biyolojik etkisi, ekstrasellüler matrikste üretim ve döngüyü düzenlemesidir. TGF- $\beta$ 'nin birincil etkisi bütün temel matriks proteinlerinin sentezini arttırmaktır. Bunlar fibronektin, proteoglikanlardan decorin, biglikan ve Tip IV kollajen olup, ekstrasellüler matrikste birikirler (1,18,19).

TGF- $\beta$  proteazları modüle ederek matriks yıkımını inhibe eder. TGF- $\beta$  proteaz salgılanımını azaltır ve plazminojen aktivatörlerinin aktivitesini inhibe eden inhibitörlerin üretimini artırır.

TGF- $\beta$ , Metaloproteinazların Doku İnhibitörü (TIMP-1) ve Tip IV kollajenazın aktivitesini artırır. TGF- $\beta$  hücre adezyonunu, protein reseptörlerinin ekspresyonunu uyarır. İntegrinlerin renal ekspresyonunda da regülatör rol oynar.

### **Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler**

Nonspesifik efektör hücrelerinin işlevlerini aktive eden antijenle aktive olmuş CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinden türeyen sitokinlerdir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Bağışıklık aracılığıyla inflamasyonu düzenleyen sitokinler

Sitokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücre kaynak	Hedef hücre	Hedef hücredeki primer etki
g-interferon	1	21-24 KD (homodimer)	T hüç.NK hüç.	Mononükleer fagü. Endotel h. NK hü.hepsi	Aktivasyon Aktivasyon Aktivasyon Klas I ve II MHC mol. Artışı
Lemfotoksin	1	24 KD (homodimer)	T hüç.	Natrofil	Aktivasyon
İnterlökin-10	1	18 KD (homodimer)	T hüç.	Mononükleer fagosit	İnhibisyon Aktivasyon
İnterlökin-5	1	40 KD (homodimer)	T hüç.	Eosinofil B hüç.	Aktivasyon Büyüme ve aktivasyon
İnterlökin-12	2	25-40 KD (heterodimer)	Makrofaj	NK hüç. T. hüç.	Aktivasyon Aktivasyon (büyüme ve farklılaşma)
Migrasyon ihibisyon faktör	?	?	T hüç.	Mononükleer fagosit	Mortaliteyi önler

### **γ-INTERFERON (İmmun ya da Tip II interferon)**

21-24 kD'luk subünitelerden oluşan homodimer glikoproteindir. IFN- $\gamma$ , hem TH0, TH1 CD4+ yardımcı T hücreleri hem de tüm CD8+ T hücreleri tarafından üretilir. IFN- $\gamma$ , öldürücü hücreler (NK) tarafından da üretilir (2,5,20).

IFN- $\gamma$ , Tip I IFN ile birçok etkinliği paylaşır. IFN- $\gamma$ , antiviral etkiyi artırır, antiproliferatif etkiyi aktive eder. IFN- $\gamma$  tek hücre yüzey reseptörüne bağlanır, bu reseptör Tip I IFN tarafından tüketilen reseptörle yapısal bir ilişki içindedir, ancak farklı bir reseptördür.

Tip I IFN'den işlevsel olarak farklı birçok özelliği vardır:

1) IFN- $\gamma$  mononükleer fagositlerin güçlü bir aktivatörüdür. IFN- $\gamma$ , temel Makrofaj Aktive edici Faktör (MAF) dır ve T hücrelerinin makrofajları aktive etmesini sağlar. Diğer MAF'lar ise GM-CSF ve daha az olarak da IL-1 ve TNF'dir.

2) IFN- $\gamma$ , class- I MHC molekül ekspresyonunu artırır.

3) IFN- $\gamma$  direkt olarak T ve B lenfositlerine etkiyle onların farklılaşmasına yardımcı olur.

4) IFN- $\gamma$  nötrofilleri aktive eder.

5) Tip I IFN'den daha fazla miktarda NK hücrelerinin sitolitik aktivitesini uyarır.

6) IFN- $\gamma$  damar endotel hücrelerinin aktivatörüdür. Ayrıca TNF'nin endotel hücrelerine olan etkilerini güçlendirir.

### **LENFOTOKSİN (LT)**

Lenfotoksin 21-24 kD'luk bir glikoproteindir. Yaklaşık %30 oranında TNF'ye homologdur (1,2,5,7).

TNF ile aynı hücre yüzey reseptörüne bağlanmak için yarışır. İnsanlarda LT ve TNF-genleri arka arkaya al-

tıncı kromozomda class-III MHC içinde yer alır. LT, aktive T hücreleri tarafından üretilir. İnsan LT'si, TNF'nin aksine bir ya da iki N bağı oligosakkarid içerir.

Birçok çalışmada TNF ile LT'nin biyolojik etkileri arasında önemli bir fark olmadığı gösterilmiştir. İkisi arasındaki en önemli fark, LT'nin daha çok T hücreleri, TNF'nin ise yine T hücreleri tarafından yapılmakla birlikte, daha çok mononükleer fagositler tarafından üretilmesidir (6,7,21).

Genel olarak T hücreleri tarafından sentez edilen LT miktarı, LPS ile uyarılmış mononükleer fagositler tarafından üretilen TNF'den çok daha azdır ve LT henüz dolaşımda saptanamamıştır. Bu nedenle LT genellikle lokal etki gösteren parakrin faktördür ve sistemik inflamasyonun aracısı değildir. LT, nötrofillerin ve damar endotel hücrelerinin aktivatörü olup aynı zamanda, lökosit adezyonu, sitokin üretimi ve lökosit ekstrasvazyonunu kolaylaştırıcı morfolojik değişikliklerin artmasına da neden olmaktadır.

### **İTERLÖKİN-10 (IL-10)**

18 kD'luk bir sitokin olup CD4+ yardımcı hücrelerinin TH2 alt grubu tarafından üretilir. Ayrıca bazı aktive B hücreleri, bazı TH1 hücreleri, aktive makrofajlar ve bazı non-lenfositik hücre tipleri (keratinositler) tarafından üretilir. IL-10'un iki önemli etkisi vardır. Birincisi; makrofajlar tarafından sitokinlerin (örn: TNF, IL-1, IL-12, kemokin) üretimini engellemek, ikincisi ise makrofajların T hücreleri aktivasyonundaki işlevlerini engellemektir. Bu ikinci etkiyi; class II MHC moleküllerinin ve bazı ko-stimulatörlerin ekspresyonunu azatarak yapar. Bu etkilerin sonucunda, T hücreleri aracılığı ile gelişen bağışıklık yanıtı inhibe edilir. Makrofajlar üzerine inhibitör etkilerine ek olarak, IL-10'nun B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri vardır. İnsanlarda IgG4 üretimi için dönüştürücü faktör olabileceği düşünülmektedir (1,5,22).

İlginç olarak, Epstein-Barr virus genomu IL-10'a homologdur ve viral IL-10 invitro olarak T hücrelerinden

türeyen sitokinin aktivitesini paylaşır. Bu durumda virusun kazanılmış insan geni antiviral bağışıklığını inhibe ettiği olasılığı akla gelmektedir.

### İTERLÖKİN-5 (IL-5)

IL-5 yaklaşık 40 KD'luk homodimerik bir sitokindir. CD4+T hücrelerinin TH2 alt grubu ve aktive mast hücreleri tarafından üretilir (2,5,23).

IL-5'in temel etkisi eozinofillerin büyüme ve farklılaşmasını uyarmak ve olgun eozinofilleri helmintleri öldürecek şekilde aktive etmektir. Eskiden IL-5'e B hücre- si büyüme faktörü 2 veya T hücre- si yer değiştirme faktörü deniyordu. IL-5 diğer sitokinlerle sinerjik olarak işlev görür. B hücrelerine etkiyle özellikle Ig A olmak üzere im- munglobulin sentezinde artışa neden olur.

### İTERLÖKİN-12 (IL-12)

70 KD'luk heterodimer olup, kovalent bağlı iki polipeptid zincirinden oluşur. Bunlardan biri 35 KD (P35), diğeri 40 KD (P40)'dır. P35 alt grubu, T ve B lenfositleri, NK hücreleri ve monositler dahil birçok hücre tarafından üretilir. P40 zinciri, aktive monositler ve B hücreleri tarafından üretilir. IL-12'nin P40 komponenti IL-6 reseptörü ile homologdur. Bağlama çalışmaları, IL-12'nin olağan reseptörünün aktive T ve NK hücrelerinde eks- presse edildiğini göstermiştir, fakat bu reseptör tam olarak karakterize edilememiştir (1,5).

NK hücreleri ve T lenfositlerine etkisi nedeniyle IL-12 hücre- sel bağışıklık yanıtının önemli bir düzenleyici- sidir. Özellikleri:

1) IL-12 bilinen en güçlü NK hücre- si uyarandır. NK hücreleri tarafından IFN- $\gamma$ 'nin transkripsiyonunu tetikler ve IL-2 ile kuvvetli bir sinerjizm gösterir. IFN- $\gamma$  üretiminin uyarılmasına ek olarak, NK hücrelerinin sitotoksik ak- tivitesini artırır ve bu hücrelerin büyüme faktörü olarak rol oynar.

2) IL-12, olgunlaşmamış CD4+ T hücrelerinin TH1 alt grubunun farklılaşmasını uyarır.

3) IL-12, CD8+T hücrelerinin, olgun işlevsel olarak aktif sitolitik T lenfositlere farklılaşmasını uyarır. Bu etki nedeniyle dissemine kanser tedavisinde etkilidir.

### MİGRASYON İNHİBİSYON FAKTÖR (MIF)

Hücre aracılığıyla oluşan bağışıklık yanıtıyla ilgili es- ki görüşlerden birisine göre motiliteyi engelleyen ve lokal olarak üretilen bir sitokindir.

Bugün için tek bir sitokin olarak saptanamamıştır. Günümüzde MIF'ın biokimyasal kimliği ve biyolojik önemi açık değildir.

### İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasına neden olan sitokinler

Bunlar hematopoezi uyarayan sitokinlerdir (Tablo 4).

Doğal ve spesifik immün yanıt sırasında üretilen birçok sitokinin kemik iliği progenitor hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasında güçlü uyarıcı etkileri vardır. Lökositleri tüketen bağışıklık ve inflamatuvar reaksiyonlar aynı zamanda enflamatuvar hücrelerin yerini alacak olan yeni lökositleri üretirler. Kemik iliği progenitor hücrelerinin genişleme ve farklılaşmasını uyarayan sitokinlere toplu olarak Koloni Uyarayan Faktörler (CSFs) denir.

CSF'lerin bazı etkileri diğer sitokinlerden etkilenir. Örneğin TNF, LT, IFN- $\gamma$  ve TGF- $\beta$ 'nin hepsi kemik iliği progenitor hücrelerin büyümesini engeller. Buna karşılık IL-1 ve IL-6 CSF'ye karşı yanıtları artırır.

### C-Kit Ligand

C-kit ligandı kemik iliği, stroma hücreleri tarafından sentez edilen 24 KD'luk bir monomerdur. Aynı zamanda ana hücre faktörü (stem cell factor) olarak da isimlendirilir (24).

Direkt analiz için çok sayıda ana hücreyi saflaştır- mak henüz mümkün değildir. c-kit ligandı ve diğer erken etki eden CSF'lerle ilgili kavramlar, kültür içindeki sitokin- lerle etkileşen ana hücrelerden zenginleştirilmiş ortamlar- daki deneylerden ve oluşan kolonilerin analizinden elde

**Tablo 4.** İmmatür lökositlerin büyüme ve farklılaşmasını sağlayan mediatörler

Sitokin	Gen sayısı	Polipeptid büyüklüğü	Hücre- sel kaynak	Hedef hücre	Hedef hücredeki primer etki
C-Kit Ligand	1	24 KD (monomer)	Kemik iliği	Potent ana hücreler	Aktivasyon
İnterlökin-3	1	20-26 KD (dimer)	T hü- c.	İmmatür progenitor	Büyüme ve farklılaşma bütün h.de
Granülosit-makrofaj (CSF)	1	22 KD (dimer)	T hü- c. mononükleer fagosit Endotel h. fibroblast	İmmatür progemitor tüm hücre prog. Mononükleer fagosit	Granülasit ve mononükleer fagosit farklılaş. Aktivasyon
Makrofaj CSF	1	40 KD (dimer)	Mononükleer fagosit, endotel h., fibroblast	Tüm hücre progemitoru	Mononükleer h.nin farklılaşması
Granülosit CSF	1	19 KD (dimer)	Mononükleer fagosit, endotel h., fibroblast	Tüm hücre progemitoru	Granülositlerin farklılaşması
İnterlökin-7	1	25 KD (monomer)	Fibroblast, kemik i. stromal hücreleri	İmmatür progenitor	B lenf.nin büyüme ve farklılaşması



edilmiştir. Bu tür deneyler sonucu; c-kit ligandın ana hücrelerin diğer CSF'lere yanıt verecek hale gelmesi için gerekli olduğu, ancak kendisinin koloni oluşumuna neden olmadığı anlaşılmıştır.

### İnterlökin-3 (IL-3)

Çok nesilli koloni uyaran faktör (Multi CSF) olarak da bilinir. CD4+ T hücrelerinden oluşur. 20-26 KD'luk bir dimerdir. İmmatür kemik iliği progenitor hücrelerine etki eder ve bütün bilinen olgun hücre tiplerine farklılaşan hücrelerin büyümesine yardımcı olur (5).

### GRANÜLOSİT-MAKROFAJ KOLONİ UYARAN FAKTÖR (GM-CSF)

22 KD'luk bir glikoproteindir. Aktive T hücreleri, aktive mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından yapılır. Bütün hücrelerin büyüme ve farklılaşmasına yardımcı olur (25).

GM-CSF dolaşımında bulunmaz ve üretim bölgesine lokal olarak etki eder. Böylece periferik dokulardan T hücreleri ve makrofajlardan türeyen GM-CSF immün inflamatuvar yanıt bölgelerinde olgun lökositleri aktive eder. Hemopoetik etkileri, T hücreleri, endotel hücreleri ve kemik iliğindeki stromal fibroblastların ürettiği GM-CSF aracılığıyla olur. Rekombinant GM-CSF hemotopoz yetersizliği olan hastalarda kemik iliğini uyarmak için ve sitotoksik kemoterapi ya da kemik iliği transplantasyonu sonrasında kemik iliğinin iyileşmesini uyarmak için kullanılmaktadır (1,5).

### MONOSİT-MAKROFAJ KOLONİ UYARAN FAKTÖR (M-CSF)

Buna CSF-1 de denir. Makrofajlar, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından yapılır. 40 KD'luk bir dimerdir. M-CSF reseptörü C-kit ligant ile yapısal olarak ilişkilidir.

M-CSF reseptör geni, başlangıçta viral onkojen v-fms'nin normal hücresele kopyası olarak bulunmuştur.

M-CSF, daha olgun monositlere dönüşecek olan monosit progenitorlara etki eder. GM-CSF'de olduğu gibi MCSF'de dolaşımında bulunmaz ve esas koloni uyaran etkisi, ilik boşluğundaki lokal üretiminden kaynaklanmaktadır (1,5).

### GRANÜLOSİT-KOLONİ UYARAN FAKTÖR (G-CSF)

GCSF, GM-CSF'yi yapan aynı hücrelerce yapılır. 19 KD'luk bir dimerdir. G-CSF dolaşımında bulunur. Özellikle granülositlere dönüşecek progenitorlara etki eder. G-CSF uzağa etki edebildiği için, nötrofil olgunlaşması ve kemik iliğinden serbestleşmesi, kemik iliği dışında oluşan inflamatuvar reaksiyonlardan oldukça fazla etkilenir (1).

### İnterlökin-7 (IL-7)

IL-7, 25 KD'luk bir monomer olup, B lenfositlerine dönüşecek olan hemopoetik progenitorlara etki eder ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından salgılanır.

Fibroblastlar tarafından da üretilir.

Son zamanlarda yapılan invitro çalışmalar, IL-7'nin timusta immatür CD4<sup>+</sup> CD8<sup>-</sup> T hücre prekürsörlerinin büyüme ve olgunlaşmasını uyardığını göstermiştir. Timusta IL-7'nin hücresele kaynağı bilinmemektedir (5).

### DiğER KOLONİ UYARAN SİTOKİNLER

**IL-9:** 30-40 KD'luk protein olup, T hücrelerinin ve kemik iliğinden köken almış mast hücresi progenitorlarının büyümesini destekler. Aynı zamanda kemik iliği kökenli diğer öncül hücrelerinde gelişimini uyarır. Bununla birlikte IL-9'un normal lenfositlere ve hematopoeze etki edip etmediği bilinmemektedir.

**IL-11:** ~ 20 KD'luk bir sitokin olup özellikle aktivasyondan sonra kemik iliği hücreleri tarafından üretilir. IL-11 megakaryopoezi uyarır ve böylece trombosit yeter-sizliği olan hastalarda tedavi edici fayda sağlayabilir (1,5).

**IL-13:** Hücresele kaynağı TH2 hücreleri olup, birçok özellikleri IL-4 ile ortaktır. IgE sentezi yönünden B hücrelerine yardımcı olur, monosit adezyonuna katkısı vardır (26).

**IL-14:** T hücrelerinden kaynaklanır. Aktive B hücrelerinin proliferasyonunu indükler. Mutajenle stimüle olmuş B hücrelerinden Ig yapımını inhibe eder (26).

### KAYNAKLAR

1. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: Nephrol Dial Transplant 1995, 10: 775-786.
2. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In : Stites DP, Terr AI, ed. Basic and Clinical Immunology 1994:105-123.
3. Farrar MA, Schreiber RD. The molecular cell biology of interferon-gamma and its receptor: Ann Review of Immunology 1993, 11:571-611.
4. Sen GC, Lengyel P. The interferon system. A bird's eye view of its biochemistry: J of Biological Chem 1992, 267:5017-5020.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. Cellular and Molecular Immunology Philadelphia : WB Saunders Company. 1994 : 240-261.
6. Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors : Ann Review of Immunology 1992, 10:411-452
7. Jaatela M. Biologic activities and mechanism of action of tumor necrosis factor -a/cachectin : Lab Invest 1991, 64:724-742.
8. Dinarello CA. Interleukin-1 in infectious diseases Immunological Reviews 1992, 127:119-146
9. Fanslow WC, Sims JE, Sassenfeld H. Regulation of alloreactivity in vivo by soluble form of the interleukin -1 receptor: Science 1990, 248: 739-742.
10. Dinarello CA. Interleukin -1 and the pathogenesis of the acute phase response : N Engl J Med 1984, 311: 1413-1418.
11. Dinarello CA. IL -1 and IL -1 antagonism: Blood 1991, 77 : 1627.
12. Pereira O B.J.G. Implication of cytokine measurements during in vitro and clinical haematodialysis : Nephrol Dial Transplant 1995, 10 ( suppl ) : 18-26.

13. Kishimoto T. The biology of interleukin - 6 :Blood 1989, 74 : 1-10.
14. Horii y, Muraguchi A, Iwano M. involvement of IL -1 in mesengial proliferative glomerulonephritis : J Immunol 1989, 143 : 3949-3955.
15. Stahl RAK. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury: Nephrol Dial Transplant 1995 ,10: 307-319.
16. Smith KA. Low-dose IL-2 immunotherapy: Blood 1993, 81: 1402.
17. Smith KA. Interleukin -2 :Inception, impact and implications: Science 1988,240 :1169-1176
18. Mackoy K, Striker LJ, Tauffer JW, Doi T, Agodoa LY, Striker GE. Transforming Growth Factor - B : Murine glomerular receptors and responses of isolated glomerular cells : J Clin Invest 1989, 83 : 1160-1167.
19. Tikkanen I, Uhlenius N, Tikkanen T, Miettinen A, Törnroth T, Fyhraust F , Holthöfer H. Increased renal expression of cytokines and growth factors induced by DOCA-NaCl treatment in Heymann nephritis : Nephrol Dial Transplant 1995 ,10 : 2192-2198.
20. Müftüoğlu E. Sitokinler. İmmünoloji. İzmir :Saray Tıp Kitabevleri. 1993 : 77-97.
21. Deng MC, Erren M, Kammerling L, Gunther F, Kerber S, Fahrenkamp A, Assman G, Breithardt G, Scheld HH . The relation of interleukin-6, Tumor Necrosis Factor -  $\alpha$ , IL - 2 and IL -2 receptor levels to cellular rejection, allograft dysfunction and clinical events early after cardiac transplantation : Transplantation 1995, 60 :1118-1124.
22. Moore KW, O' Gosna A, Malefyt RW, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin 10 : Ann Review of Immunology : 1993 , 111 : 165-190.
23. Sanderson CF. Interleukin-5, eosinophils and disease : Blood 1992; 7 :3101.
24. Kılıçturgay K. Sitokinler. İmmünolojiye giriş. İstanbul : Güneş-Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 72-83.
25. Heaney ML, Golde DW. Soluble Cytokine Receptors : Blood 1996, 87: 847-857.
26. Pollmacher T, Korth C, Mullington J, Schreiber W, Sauer J, Vedder H, Galanos C, Holsber W. Effects of Granulocyte Colony- Stimulating Factor on plasma cytokine and cytokine receptor levels and on the in vivo host response to endotoxin in healthy men : Blood 1996; 87: 900-905.