

SİTOKİNLER

Ayşen YARAT

43.1. Sitokinlerin Tanımı

Sitokinler bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerin fonksiyonlarını yönlendiren düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Mikroorganizmalara ya da antijenlere yanıt olarak üretilirler. Hedef hücrede spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu değiştiren sinyal iletim yollarını tetiklerler. Hücre aktivasyonu, bölünme ve farklılaşmanın kontrolü, enflamasyon, bağışıklık, hemostatik sisteminin regülasyonu, kemik oluşumu, yara iyileşmesi, doku tamiri, morfogenez gibi biyolojik olayları düzenlerler.

Önceleri monositler tarafından üretilen moleküllere monokin, lenfositler tarafından üretilenlere lenfokin, lökositler (örn. makrofajlar ya da T lenfositleri) tarafından üretilenlere ise interlökin denilirken, sonraları lenfosit, monosit, makrofajlar, lökositler ya da epitelyal hücreleri tarafından üretilen tüm moleküllere yani monokin, lenfokin ve interlökinlerin hepsine genel olarak sitokin adı verilmiştir.

Sitokinler, doğuştan kazanılmış bağışıklıkta makrofajlar ve doğal öldürücü (NK:Natural killer) hücreler tarafından üretilir ve mikroplara karşı erken enflamatuar yanıtı başlatırken, sonradan kazanılmış bağışıklıkta antijenle uyarılmış lenfositlerin proliferasyonunu, farklılaşmasını uyarırlar, makrofaj gibi özelleşmiş hücreleri aktive ederler. Genel olarak doğuştan ve sonradan kazanılmış bağışıklıkta sitokinler farklı hücreler tarafından üretilir. Farklı hedef hücrelere etki ettikleri halde benzer etki gösterebilir. Örneğin interferon gama (IFN- γ) doğuştan ve sonradan edinilmiş bağışıklıkta önemli rol oynar.

43.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Farklı sınıflandırmalar mevcuttur.

43.2.1. Fonksiyonlarına Göre Olan Sınıflandırma

Doğal bağışıklıkta rol alan, kazanılmış bağışıklıkta rol alan, ve hematopoezde rol alan sitokinler olmak üzere başlıca üç sınıfa ayrılır. Buna göre:

Doğal bağışıklıkta rol alan sitokinler: Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), İnterlökin (IL) ler (IL-1, IL-12, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18), İnterferon (IFN) ve kemokinlerdir. Bu gruba dahil edilen diğer sitokinler de, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-21, IL-23'dür. Kemokinler (kemotaktik sitokinler), lökositleri uyarıcı ve birbiriyle yapısal benzerlik gösteren, dokulara lökosit göçünü düzenleyen büyük bir sitokin ailesidir. Dışsal uyarılara verilen cevapta lökositlerin neden olduğu enflamatuar reaksiyonlarda rol alırlar ve dokulardaki farklı hücreler tarafından sentezlenerek lenfosit ve diğer lökositlerin dokular arası hücre trafiğini düzenlerler. Konak savunmasında hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçünde önemlidirler. Non-lenfoid organların gelişiminde rol oynarlar.

Kazanılmış bağışıklıkta rol alan sitokinler: IL-2, IL-4, IL-5, IFN γ , dönüştürücü büyüme faktörü beta (Transforming growth factor Beta:TGF-B), lenfotoksin (LT), IL-13'dür. Bu gruba dahil edilen diğer sitokinler de IL-16, IL-17, IL-25'dir.

Hematopoezde rol alan sitokinler: Kök hücre faktörü (c-kit), IL-7, IL-3, granülosit-monosit koloni uyarıcı (stimulan) faktör (GM-CSF), monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) dir.

43.2.2. Diğer Bir Sınıflandırma

Buna göre sitokinler 6 sınıfa ayrılır:

1. Büyüme faktörleri [Epidermal büyüme faktörü (EGF); trombosit kaynaklı büyüme faktörü

2. Bakteriyel toksik şok: Çok çeşitli antijenler T lenfositleri etkileyerek, sitokin salınımını uyarırlar.
3. Lenfoid ve miyeloid kanserler, bazı kanserler sitokin salgırlar
4. Enfeksiyon hastalıkları: Chagas (Bir tropikal parazit) hastalığı: IL-2 reseptör üretimi baskılanır.
Virüsler, sitokinleri ve sitokin reseptörlerini taklit ederler:
Leporipox virus (myxoma virüs), çeşitli pox virüsler, çözünür IFN- γ reseptörüne homolog olan;

Vaccinia, smallpox virüs, IL-1 β reseptörüne homolog olan;
Epstein-Barr virüsü, IL-10 homologu olan;
Human herpes virüs-8, IL-6 homologu olan, kemokin homologu olan;
Sitomegalovirüs, kemokin reseptör homologu olan ürünleri oluştururlar.

43.10. Kaynaklar

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Medical illustrator, Baker A. Cellular and Molecular Immunology, Philadelphia PA, Elsevier, 2018.
- Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2018, Cilt 3, Sayı 1, 36-45.
- Alcami A. Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors. Nature reviews. Immunology 2003; 3(1): 36-50.
- Barret K, Brooks H, Boitano S, Barman S. Immunity, infection and inflamation. In Ganong's Review of Medical Physiology. 23rd edition. ISBN: 978-0-07-160568-7, Mc Graw Hill, Lange, Chapter 3, 2010.
- Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. Essential Immunology, 11st edition, Blackwell Publishing, 2006.
- Goldsby RA, Kindt TJ, Kuby J, Osborne BA. Immunology 5th ed. 2002.
- Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. T Klin J Med Sci 1997; 1:65-74.

- Kurzrock R, Talpaz M. Cytokines: Interleukins and their receptors. Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London, 1995.
- Mayer G. İmmünoloji- Bölüm 13: Sitokinler ve immüno-regülasyon. Çeviri: Doç. Dr. Erkan Yula (İzmir, Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji),31, 2016.
- Shaikh PZ. Cytokines and their physiologic and pharmacologic functions in inflammation: A review. International Journal of Pharmacy and Life Sciences 2011; 2(11):1247-1263.
- Soysöz M, Özçelik N. TGF- β (Transforming Growth Factor- β) ve Sinyal İletimi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27:426-433.
- Tuğlu C, Hakan Kara S. Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003; 13:142-150.
- Preedy VR, Hunter RJ. Cytokines. CRC press Taylor and Francis Group. 2011.