

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Ε. Ι. Παπαρέλλης - Μπουρμπουίλης

**ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:**

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

**ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:**

Καθηγητής Γ. Δημόσιος  
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος  
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλάκου  
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου

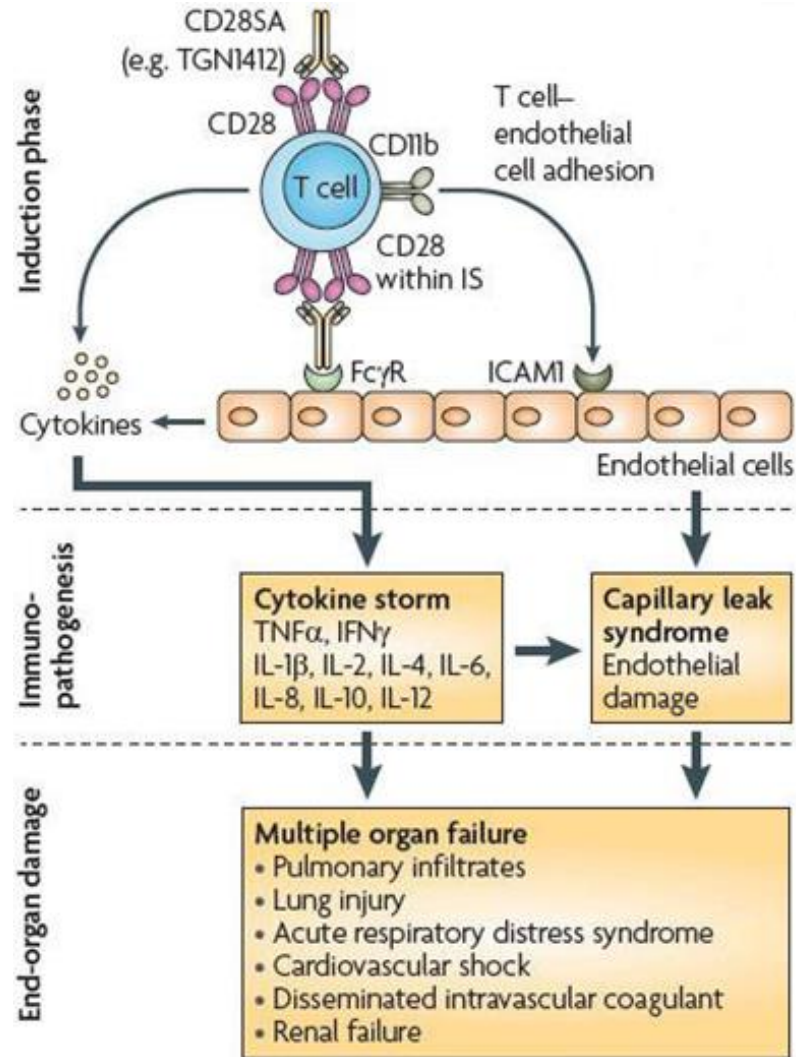
ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ Α' ΕΞΑΜΗΝΟΥ  
ΑΘΗΝΑ 2019

**ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ**  
**ΠΜΣ «Λοιμωξιολογία»**  
**11 Φεβρουαρίου 2020**

**Μ. Σαμάρκος**  
**Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Λοιμώξεων**  
**Α' Παθολογική Κλινική**



Γιατί οι κυτταροκίνες είναι τόσο σημαντικές  
ώστε να τους αφιερώσουμε ένα μάθημα;





# Into the Eye of the Cytokine Storm

Microbiol Mol Biol Rev 2012; DOI 10.1128/MMBR.05015-11



Τι είναι οι κυτταροκίνες;

Γενικά χαρακτηριστικά των κυτταροκινών

Οι υποδοχείς των κυτταροκινών

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

# Τι είναι οι κυτταροκίνες;



- Γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται από κύτταρα του συστήματος της φυσικής και της επίκτητης ανοσίας και διεκπεραιώνουν τη μεταξύ τους επικοινωνία είτε άμεσα ή μέσω έκκρισης άλλων διαλυτών μεσολαβητών.
- Παράγονται σε απόκριση σε μικροοργανισμούς και άλλα αντιγόνα
- Έχουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη, τη διατήρηση και την τελική καταστολή και τερματισμό της ανοσολογικής απόκρισης



## COMMENTARY

### Similarities of T Cell Function In Cell-Mediated Immunity and Antibody Production <sup>1</sup>

STANLEY COHEN, PIERLUIGI E. BIGAZZI, AND TAKESHI YOSHIDA

*Departments of Microbiology and Pathology, State University of New York at Buffalo,  
Buffalo, New York 14214*

*Received November 12, 1973*

which may play a role in various aspects of host defense. Thus, such mediator substances should be more properly called "cytokines." Lymphokines represent a restricted set of cytokines made by one class of cells (lymphocytes) activated in certain unique ways. In this view, the lymphocyte has acquired some specialized means for triggering such production, not available to other cells.

includes all the immunologic reactions which are mediated by sensitized lympho-

# Ονοματολογία κυτταροκινών



- Ο όρος κυτταροκίνη περιλαμβάνει μόρια πολύ διαφορετικά μεταξύ τους τόσο δομικά όσο και λειτουργικά
- Οι κυτταροκίνες παράγονται από κύτταρα διαφόρων κυτταρικών σειρών (λεμφική και μη λεμφική σειρά)
- **Λεμφοκίνες:** ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε αρχικά για μόρια που παράγονται από τα λεμφοκύτταρα
- Cohen (1974): προτείνεται ο όρος «κυτταροκίνη» αντί «λεμφοκίνη»
- **Ιντερλευκίνες:** ο όρος χρησιμοποιήθηκε για να τονίσει τη σημασία των μορίων αυτών στην επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων
  - Αν και πλέον γνωρίζουμε ότι ορισμένες ιντερλευκίνες παράγονται και από άλλα κύτταρα, ο όρος συνεχίζει να χρησιμοποιείται
- **Αυξητικοί παράγοντες:** Ορισμένοι δεν περιλαμβάνουν στις κυτταροκίνες τους αυξητικούς παράγοντες που δρουν σε κύτταρα εκτός της αιμοποιητικής σειράς
- **Κυτταροκίνες vs ορμόνες:** οι ορμόνες εκκρίνονται από εξειδικευμένα κύτταρα και δρουν σε συγκεκριμένο είδος κυττάρων στόχων, τα οποία βρίσκονται σε απομακρυσμένες θέσεις.

## CYTOKINES

Interleukins  
Interferons  
Tumour necrosis factors  
Growth factors  
Colony stimulating factors  
Chemokines

From Roitt, Immunology, 6<sup>th</sup> Ed (2001)



# Ταξινόμηση κυτταροκινών



- Δύσκολη λόγω των πολλαπλών λειτουργιών, των διαφορετικών μοριακών δομών και των διαφορετικών κυττάρων προέλευσης και δράσης
- Πολλαπλά σχήματα ταξινόμησης
  - Δομή
  - Φυσικής vs Επίκτητης ανοσίας vs Αιμοποιητικές
  - Προφλεγμονώδεις vs αντιφλεγμονώδεις
  - Ανάλογα με το κύτταρο παραγωγής ή δράσης
- Το περισσότερο αποδεκτό σχήμα ταξινόμησης βασίζεται στο είδος του υποδοχέα με τον οποίο συνδέονται
  - Type I (hematopoietin family) cytokine receptors
  - Type II (interferon family) cytokine receptors,
  - Tumor necrosis factor (TNF) family receptors,
  - Interleukin (IL)-1 receptor and the related Toll-like receptors (TLRs),
  - IL-17 receptors,
  - Receptor tyrosine kinases,
  - Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) family receptor serine kinases



**TABLE 342-9 Cytokine Families Grouped by Structural Similarity**

Hematopoietins	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-23, EPO, LIF, GM-CSF, G-CSF, OSM, CNTF, GH, and TPO TNF- $\alpha$ , LT- $\alpha$ , LT- $\beta$ , CD40L, CD30L, CD27L, 4-1BBL, OX40, OPG, and FasL
IL-1	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-18, bFGF, aFGF, and ECGF
PDGF	PDGF A, PDGF B, and M-CSF
TGF- $\beta$	TGF- $\beta$ and BMPs (1, 2, 4, etc.)
C-X-C chemokines	IL-8, Gro- $\alpha/\beta/\gamma$ , NAP-2, ENA78, GCP-2, PF4, CTAP-3, MIG, and IP-10
C-C chemokines	MCP-1, MCP-2, MCP-3, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES

# Ταξινόμηση των κυτταροκινών



**TABLE 4-2** Six Cytokine Families

Family name	Representative members of family	Comments
Interleukin 1 family	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18, IL-33	IL-1 was the first noninterferon cytokine to be identified. Members of this family include important inflammatory mediators.
Hematopoietin (Class I cytokine) family	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-13, IL15, IL-21, IL-23, GM-CSF, G-CSF, Growth hormone, Prolactin, Erythropoietin/hematopoietin	This large family of small cytokine molecules exhibits striking sequence and functional diversity.
Interferon (Class II cytokine) family	IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24	While the IFNs have important roles in anti-viral responses, all are important modulators of immune responses.
Tumor Necrosis Factor family	TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , CD40L, Fas (CD95), BAFF, APRIL, LT $\beta$	Members of this family may be either soluble or membrane bound; they are involved in immune system development, effector functions, and homeostasis.
Interleukin 17 family	IL-17 (IL17-A), IL17B, C, D, and F	This is the most recently discovered family; members function to promote neutrophil accumulation and activation, and are proinflammatory.
Chemokines (see Appendix III)	IL-8, CCL19, CCL21, RANTES, CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ )	All serve chemoattractant function.

# Γενικά χαρακτηριστικά των κυτταροκινών



- Πολυπεπτίδια ή γλυκοπρωτεΐνες με μέγεθος μέχρι 30 kDa (120-190 αμινοξέα)
  - Η ομάδα υδατάνθρακα μπορεί να είναι απαραίτητη για τη σύνδεση με τον υποδοχέα
  - Μπορεί να σχηματίζουν ομοδιμερή ή ομοτριμερή ή ετεροδιμερή (IL-12)
- Η ιδιοσυστασιακή παραγωγή κυτταροκινών είναι συνήθως χαμηλή ή απύσασ. Η παραγωγή τους ρυθμίζεται από ερεθίσματα που δρουν στο επίπεδο της μεταγραφής ή της μετάφρασης
- Η παραγωγή κυτταροκινών είναι παροδική και η ακτίνα δράσης τους είναι συνήθως μικρή.
- Δρουν μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υψηλής συγγένειας υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας.
- Οι περισσότερες δράσεις τους οφείλονται σε αλλαγή στην έκφραση γονιδίων στα κύτταρα-στόχους. Φαινοτυπικά οι κυτταροκίνες οδηγούν σε αύξηση (ή μείωση) της ταχύτητας κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλαγή στο επίπεδο διαφοροποίησης ή/και αλλαγή στην έκφραση ορισμένων λειτουργιών.

# Η δράση των κυτταροκινών είναι σύντομη

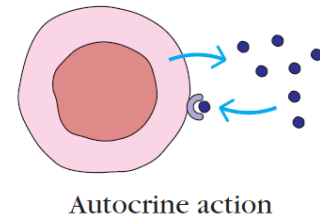
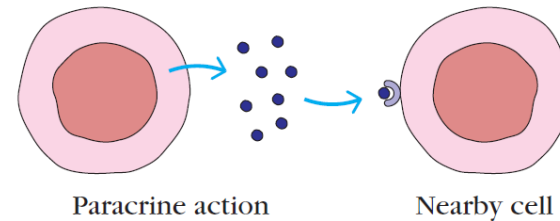
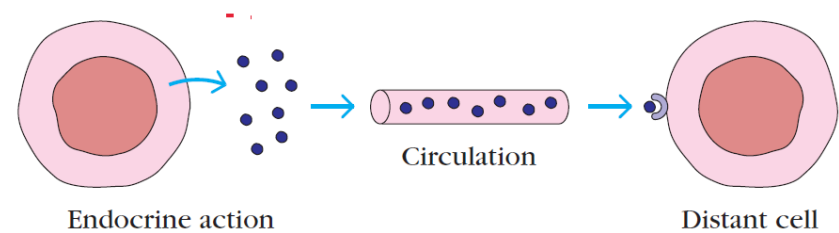


- Η έκκριση κυτταροκινών αποτελεί ένα σύντομο, αυτοπεριοριζόμενο γεγονός
- Η σύνθεσή τους αρχίζει με την ενεργοποίηση του κυττάρου που οδηγεί σε μεταγραφή γονιδίου
- Το mRNA των κυτταροκινών είναι ασταθές και έτσι η σύνθεσή τους είναι παροδική
- Η σύνθεσή τους μπορεί να ελέγχεται από επεξεργασία του RNA και από μετα-μεταγραφικούς μηχανισμούς πχ πρωτεόλυση με παραγωγή ενεργού μορίου: TNF- $\alpha$ , IL-1, TGF- $\beta$
- Οι κυτταροκίνες συνήθως δεν αποθηκεύονται σαν προσχηματισμένα μόρια και εκκρίνονται αμέσως μόλις συντεθούν
- Οι κυτταροκίνες έχουν μικρό χρόνο ημιζωής (~30 min)

# Οι κυτταροκίνες δρουν τοπικά αλλά και συστηματικά



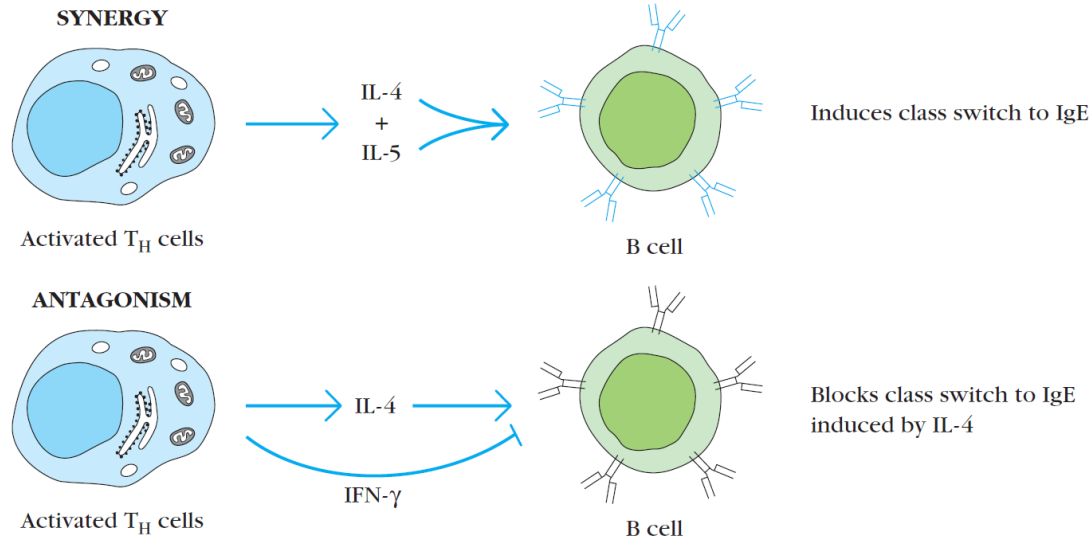
- **Αυτοκρινής δράση:** δρουν στο κύτταρο που τις παράγει
  - Η IL-2 παράγεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που την παράγουν
- **Παρακρινής δράση:** δρουν σε γειτονικά κύτταρα
  - Οι IFN τύπου I (α & β) επάγουν «αντιϊική προστασία» σε γειτονικά κύτταρα
- **Ενδοκρινής δράση:** δρουν σε απομακρυσμένα κύτταρα
  - Ο TNF, η IL-1 και η IL-6 μπορεί να έχουν συστηματικές δράσεις και να ανιχνεύονται στην κυκλοφορία κατά την αντίδραση οξείας φάσεως.

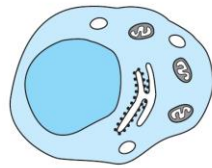


# Συνέργεια ή ανταγωνισμός



- Οι κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάζουν τη δράση άλλων κυτταροκινών:
- **Συνέργεια:** Η IFN- $\gamma$  και ο TNF έχουν συνεργική δράση στην αύξηση της έκφρασης των μορίων MHC τάξεως I σε πολλά είδη κυττάρων
- **Ανταγωνισμός:** Η IFN- $\gamma$  και η IL-10 TNF έχουν ανταγωνιστική δράση στην ενεργοποίηση των μακροφάγων





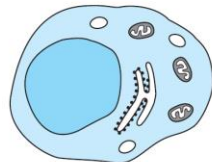
Activated T<sub>H</sub> cells

↓  
IFN-γ



Macrophage

↓  
IL-12



Activated T<sub>H</sub> cells

↓  
IFN-γ, TNF, IL-2, and  
other cytokines

# Καταρράκτες δράσης



- Οι κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάζουν τη σύνθεση άλλων κυτταροκινών
  - Καταρράκτες κυτταροκινών: μια κυτταροκίνη δρα σε ένα κύτταρο-στόχο και επάγει την παραγωγή μιας άλλης κυτταροκίνης από το κύτταρο αυτό
- Ο TNF δρα στα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα και διεγείρει την παραγωγή IL-1 η οποία με τη σειρά της έχει πολλαπλές δράσεις σε πολλούς τύπους κυττάρων (βλ προηγουμένως)



# Molecular aspects of primary immunodeficiencies: lessons from cytokine and other signaling pathways



Defects leading to primary immune deficiency

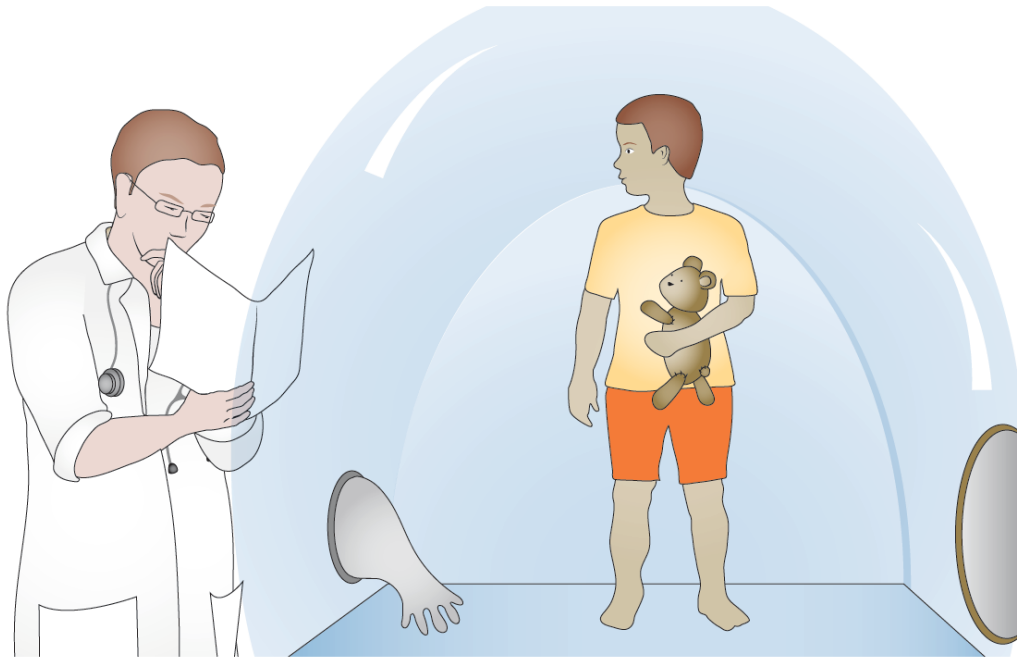
Class of defect	Gene	Disease
Disorders of cytokines and cytokine signaling	$\gamma_c$ , Jak3, IL-7R	T-B <sup>+</sup> SCID

Class of defect	Gene	Disease
Disorders of cytokines and cytokine signaling	$\gamma_c$ , Jak3, IL-7R	T-B <sup>+</sup> SCID
	IL-2R $\alpha$	Lymphoproliferative disease
	IFN- $\gamma$ R1, IFN- $\gamma$ R2, IL-12p40, IL-12R $\beta$ 1, Stat1	Atypical mycobacterial infection
	TNFR1	TRAPS
	Fas, caspase-10	ALPS
	CD40, CD40L, AID	HIGM
	IKK $\gamma$	Hypohidrotic ectodermal dysplasia
	FOXP3	IPEX

Accessory and adhesion molecules	CD3 $\gamma$ , CD3 $\epsilon$ , Lck	T cell deficiency SCID
	Zap70	CD8 <sup>+</sup> T cell deficiency
	CD45	SCID
	WASP	WAS
	CD18 ( $\beta$ 2 integrin)	LAD I
Metabolic	GDP-fucose transporter	LAD II
	SH2D1A	XLP
	ADA	SCID
	PNP	CID

## | 'Bubble boy disease'

Severe combined immunodeficiency (SCID) became widely known during the 1970s and 1980s as 'bubble boy disease' (see the illustration), when the world learned of David, a boy with X-linked SCID who lived for 12 years in a plastic-enclosed, protected environment before he died. Nowadays, bone marrow transplantation and in some instances gene therapy or enzyme replacement therapy are offered, providing a normal immune system that affords a full healthy life. Although protective isolation is sometimes still required (for example, for patients receiving T cell-depleted transplants or gene therapy), practices have changed over time, and now include particulate air filtration and prophylactic antimicrobial therapy.



# Severe Combined Immunodeficiency



- Πλήρης έλλειψη λειτουργικών Τ λεμφοκυττάρων εξαιτίας διαταραχής σε πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ωρίμανση και τη διαφοροποίησή τους
- Επίπτωση 1:58.000 γεννήσεις
- Γενετικά ετερογενές νόσημα
- **Μεταξύ των συχνότερων μεταλλάξεων SCID είναι αυτή του *IL2RG* : οι ασθενείς εμφανίζουν ελλείματα στην κοινή υπομονάδα γ του υποδοχέα, η οποία υπάρχει στους υποδοχείς των κυτταροκινών IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 & IL-15**



# David Vetter 1971-84



- Έπασχε από SCID
- Έζησε 12 χρόνια σε στείρο περιβάλλον
- Υποβλήθηκε σε μεταμόσχευση μυελού από μερικά συμβατό δότη (αδελφή)
- Το μόσχευμα εγκαταστάθηκε αλλά εμφάνισε λοίμωξη από EBV (από το μόσχευμα) και πέθανε από λέμφωμα Burkitt

# Τροφή για σκέψη

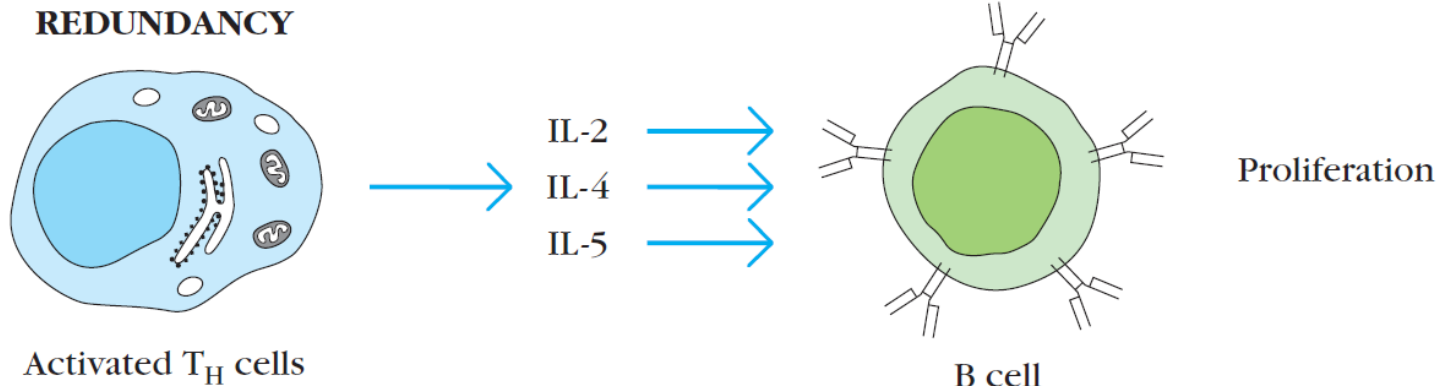


Γιατί δεν υπάρχουν ανοσοανεπάρκειες από έλλειψη μιας κυτταροκίνης αλλά υπάρχουν σοβαρές ανοσοανεπάρκειες από έλλειψη ή διαταραχή της λειτουργίας υποδοχέων κυτταροκινών;

# Πλεονασμός (Redudancy)



- Η ιδιότητα δομικά διαφορετικών κυτταροκινών να προκαλούν το ίδιο λειτουργικό βιολογικό αποτέλεσμα
- Ανταγωνισμός στη δράση μιας κυτταροκίνης ή έλλειψη μιας κυτταροκίνης ή μετάλλαξη στο γονίδιο μιας κυτταροκίνης μπορεί να μην έχει ουσιαστικό βιολογικό αποτέλεσμα επειδή άλλες κυτταροκίνες μπορούν να υποκαταστήσουν τη δράση αυτής που λείπει.
  - Πρακτικά δεν υπάρχουν ανοσοανεπάρκειες που να οφείλονται **στην έλλειψη του μορίου** μιας κυτταροκίνης.
  - Αντίθετα **ελλείματα στους υποδοχείς** ή στις ενδοκυττάριας οδούς μεταγωγής σήματος των κυτταροκινών προκαλούν σοβαρή ανοσοανεπάρκεια



# Τροφή για σκέψη

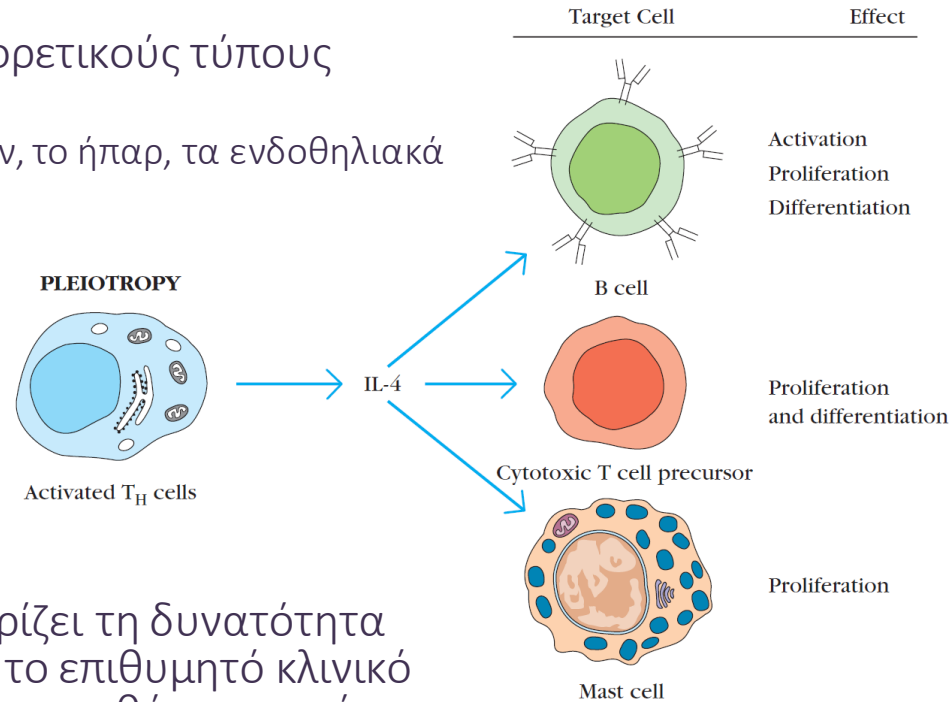


Γιατί δεν χρησιμοποιούμε θεραπευτικά τις  
κυτταροκίνες;

# Πλειοτροπισμός



- Μία κυτταροκίνη μπορεί να δρα σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων
  - IL-1: δρα στον εγκέφαλο, το μυελό των οστών, το ήπαρ, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα
- Οι κυτταροκίνες διαμεσολαβούν σε πολύ διαφορετικές βιολογικές διαδικασίες
  - IL-21: μεταστροφή ισοτύπου, διαφοροποίηση πλασματοκυττάρων, ενίσχυση αποκρίσεων CD8 και κυττάρων NK, προαγωγή της διαφοροποίησης των κυττάρων Th17 cell
- Το φαινόμενο του πλειοτροπισμού περιορίζει τη δυνατότητα θεραπευτικής χρήσης των κυτταροκινών: το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα θα συνοδεύεται από πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες
  - Θεραπευτική χρήση IL-2: σοβαρή πολυοργανική τοξικότητα με υπόταση, πνευμονικό οίδημα, πυρετό, μεταβολική οξέωση, οίδημα (αυξημένη τριχοειδική διαβατότητα), νευροτοξικότητα, νεφροτοξικότητα και εξάνθημα

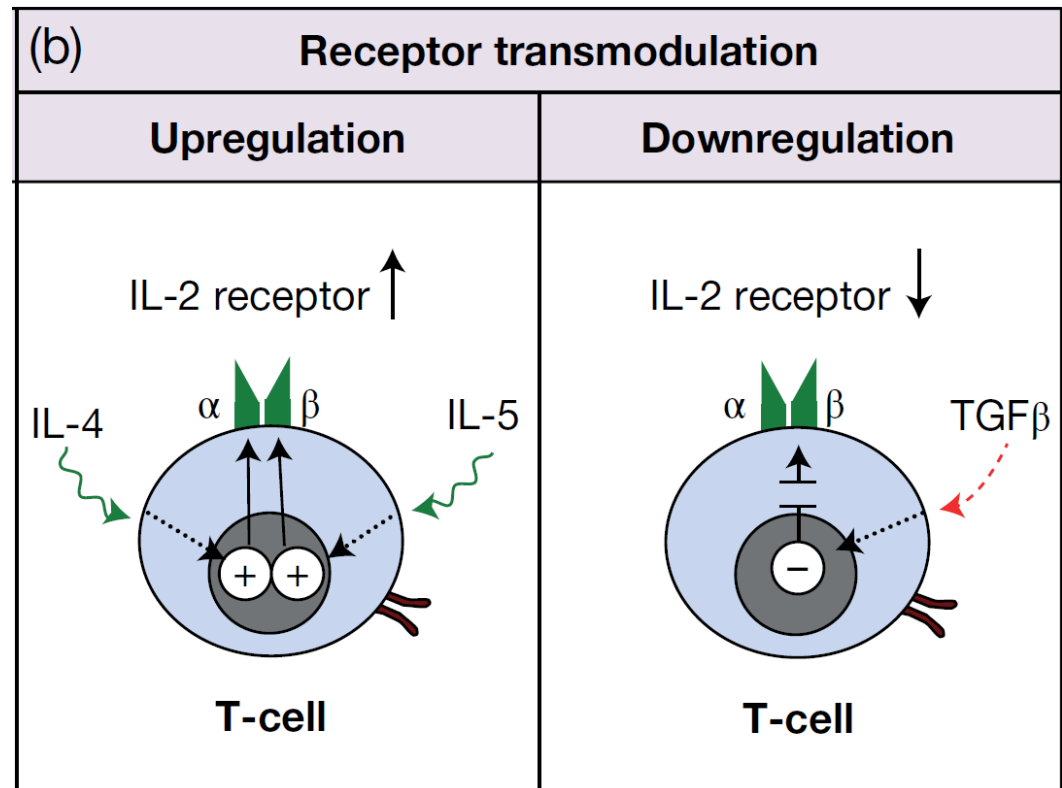




# Τροποποίηση υποδοχέως



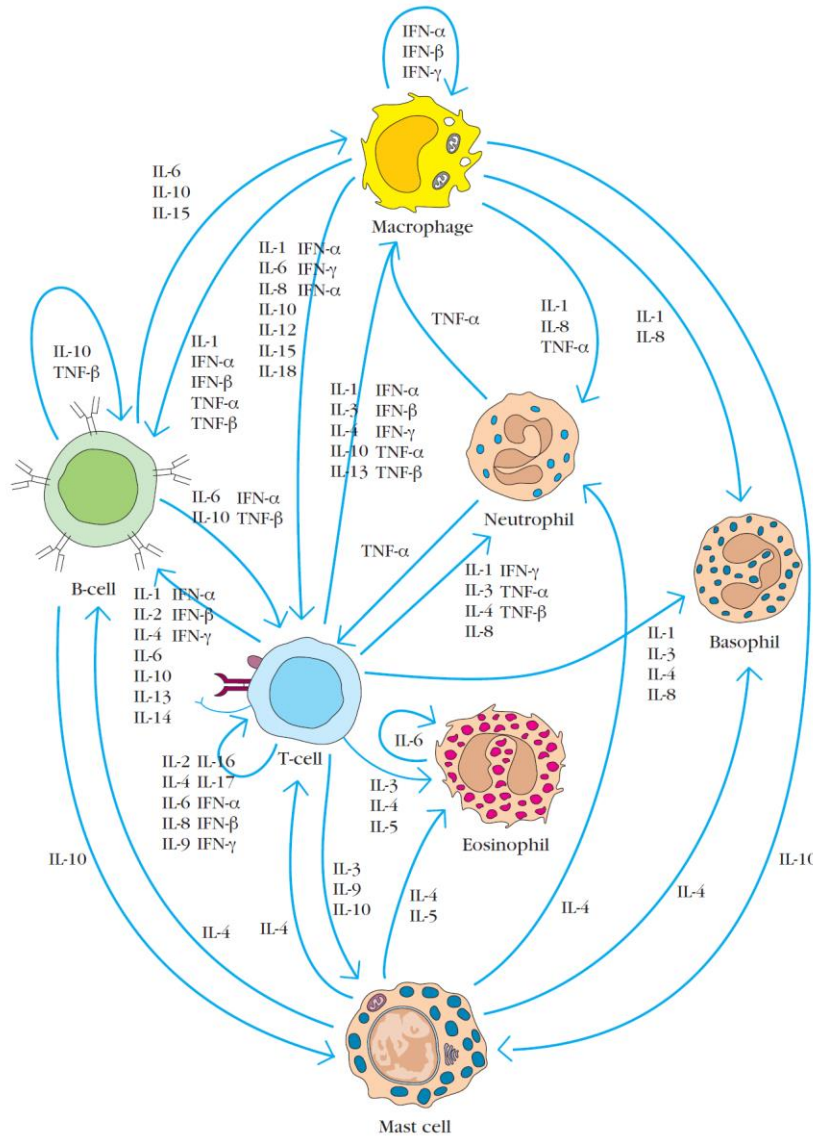
- Μια κυτταροκίνη μπορεί να αυξήσει ή να ελαττώσει την έκφραση των υποδοχέων μιας άλλης κυτταροκίνης



# Molecular philosophy of cytokines



- **Pleiotropy:** Cytokines often have multiple target cells and multiple actions
- **Redundancy:** Different cytokines may have similar actions
- **Synergism/Antagonism:** Exposure of cells to two or more cytokines at a time may lead to qualitatively different responses
- **Cytokine cascade:** A cytokine may increase (or decrease) the production of another cytokine
- **Receptor transmodulation:** A cytokine may increase (or decrease) the expression of receptors for another cytokine or growth factor
- **Receptor trans-signalling:** A cytokine may increase (or decrease) signaling by receptors for other cytokines or growth factors



The cells of the immune system are subject to control by a network of cytokine actions

# Υποδοχείς κυτταροκινών



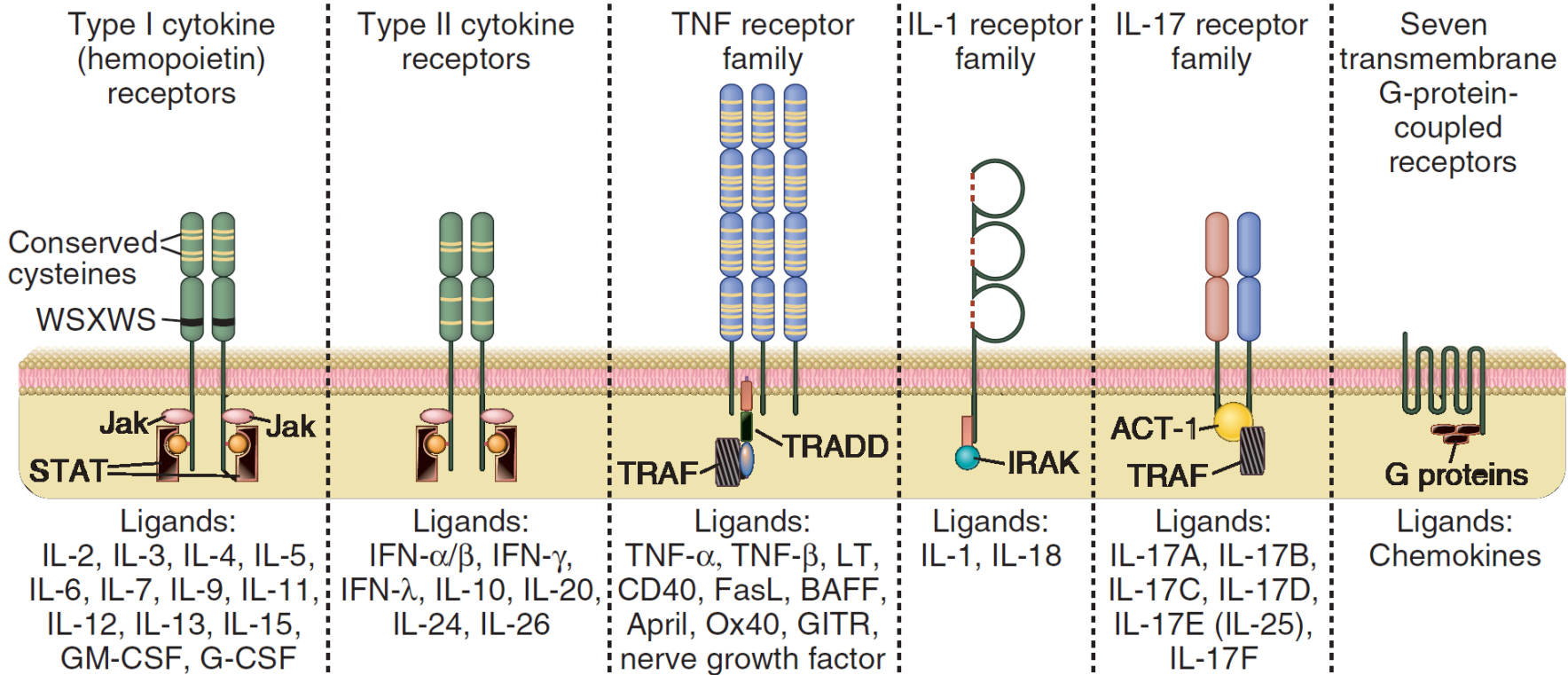
- Οι κυτταροκίνες δρουν μέσω σύνδεσης σε μεμβρανικούς υποδοχείς των κυττάρων στόχων
- Η συγγένεια (affinity) των κυτταροκινών προς τους υποδοχείς τους είναι εξαιρετικά υψηλή
  - $K_d$  κυτταροκίνης-υποδοχέα:  $10^{-10}$  -  $10^{-12}$  M
  - $K_d$  αντισώματος-αντιγόνου:  $10^{-7}$  -  $10^{-11}$  M
  - $K_d$  TCR-MHC:  $10^{-5}$  -  $10^{-7}$  M
- Τα περισσότερα κύτταρα εκφράζουν μικρό αριθμό υποδοχέων κυτταροκινών: 100-1000 υποδοχείς ανά κύτταρο
- Η έκφραση των υποδοχέων ρυθμίζεται από εξωτερικά σήματα
  - Η αντιγονική διέγερση των T και B λεμφοκυττάρων οδηγεί σε αυξημένη έκφραση υποδοχέων κυτταροκινών – τα κύτταρα που «βλέπουν» αντιγόνο αποκρίνονται εντονότερα στις κυτταροκίνες
  - Μηχανισμός διατήρησης της ειδικότητας της ανοσολογικής απόκρισης
  - Η έκφραση των υποδοχέων μπορεί επηρεάζεται από τις ίδιες τις κυτταροκίνες με τις οποίες συνδέονται: θετικοί ή αρνητικοί βρόγχοι ανάδρασης (feedback)

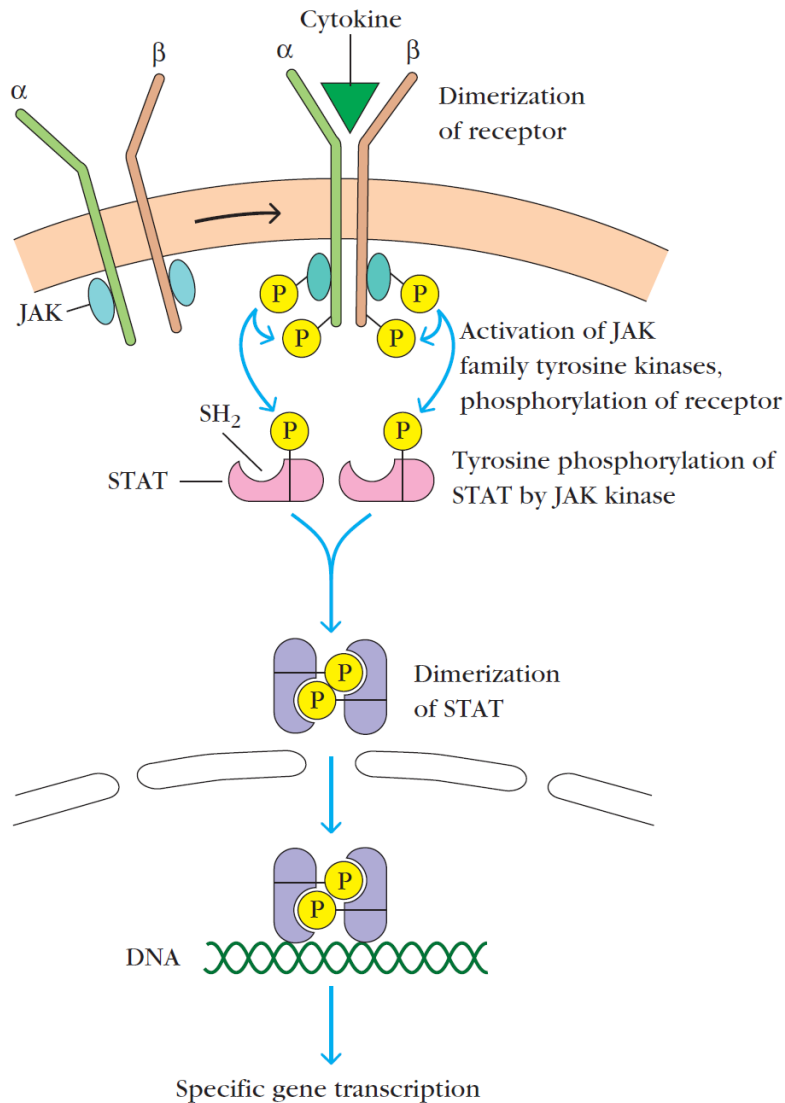
# Τροφή για σκέψη



Γιατί οι κυτταροκίνες που αποτελούν **γενικούς διαμεσολαβητές** της ανοσολογικής απόκρισης, συνδέονται με τους υποδοχείς τους πολύ ισχυρότερα απ' ό,τι τα αντισώματα με τα αντιγόνα και οι TCR με το σύμπλεγμα MHC-πεπτιδίου, δηλαδή οι κατεξοχήν **ειδικές αλληλεπιδράσεις** της ανοσολογικής απόκρισης;

# Υποδοχείς κυτταροκινών





## General model of signal transduction mediated by Class I and Class II cytokine receptors



- Binding of a cytokine induces dimerization of the receptor subunits, which leads to the activation of receptor subunit-associated JAK tyrosine kinases by reciprocal phosphorylation.
- Subsequently, the activated JAKs phosphorylate various tyrosine residues, resulting in the creation of docking sites for STATs on the receptor and the activation of one or more STAT transcription factors.
- The phosphorylated STATs dimerize and translocate to the nucleus, where they activate transcription of specific genes.



## CLINICAL RELEVANCE



### *Type I and II Cytokine Receptors*

- Mutations of genes encoding interleukin (IL)-7R,  $\gamma_c$ , and Janus kinase 3 (JAK3) cause severe combined immunodeficiency (SCID).
- TYK2 and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) mutations cause hyper-IgE syndrome (HIES).
- STAT1 mutations cause autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) with increased susceptibility to mycobacterial and viral infections.
- Mutations of genes encoding IL-12, IL-12R, and interferon- $\gamma$  receptor (IFN- $\gamma$ R) are associated with susceptibility to intracellular infections.
- Polymorphisms of IL-2R and IL-7R are associated with multiple sclerosis (MS).
- Polymorphisms of IL-23R are associated with inflammatory bowel disease (IBD).
- Polymorphisms of STAT4 are associated with rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE).
- Erythropoietin (EPO), granulocyte–colony-stimulating factor (G-CSF), and thrombopoietin (TPO) are used to treat cytopenias.
- Anticytokine and/or cytokine receptor monoclonal antibodies (mAbs) are used to prevent transplant rejection and treat several autoimmune and inflammatory diseases.



Άνδρας 18 ετών. Προσήλθε στο ΕΙ Λοιμών της Α΄  
Παθολογικής Κλινικής (Ιανουάριος 2020) εξαιτίας εμμένουσας  
τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας (από τον Δεκέμβριο 2018).



Νοσοκομείο	ΛΑΙΚΟ	Ηλικία :	19 ετών
Ιατρός			
Ημερομηνία	23/11/2020 - 0020		
Υλικό Προς Εξέταση ΙΣΤΟΤΕΜΑΧΙΟ ΛΕΜΦ			
Πλήθος/ Είδος Δειγμάτων			
<b>Χρώση ZIEHL - NEEL SEN</b>			
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΑΡΝΗΤΙΚΗ			
<b>Καλλιέργεια Lowenstein Jensen ( L.J.)</b>			
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΘΕΤΙΚΗ 50 - 100 ΑΠΟΙΚΙΕΣ M.abcessus subsp.boletti ΑΚΟΛΟΥΘΕΙ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ			
<b>Καλλιέργεια MGIT (Μέθοδος Φθορισμού)</b>			
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΘΕΤΙΚΗ			

Gene	Inheritance	Defect	Protein
<i>IL12RB1</i>	AR	C	E-
	AR	C	E+
<i>IL12B</i>	AR	C	E-
<i>IL23R</i>	AR	C	E+
<i>IL12RB2</i>	AR	C	E-
<i>SPPL2A</i>	AR	C	E- or E+
<i>IRF8<sup>a</sup></i>	AD	P	E+
<i>IFNGR1</i>	AR	C	E+
	AR	P	E+ of mutant protein
	AR	P	E+ of WT protein
	AD	P	E+
<i>STAT1<sup>a</sup></i>	AD	P	E+P-
	AD	P	E+B-
	AD	P	E+P-B-
<i>NEMO (IKBKG)<sup>a</sup></i>	XR	P	E+
<i>CYBB<sup>a</sup></i>	XR	P	E+
<i>TYK2 P1104A</i>	AR	P	E+

**Μπορεί να υπάρχει μερική ή πλήρης έλλειψη της πρωτεΐνης Κληρονομείται συχνότερα με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τύπο**

## Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD)



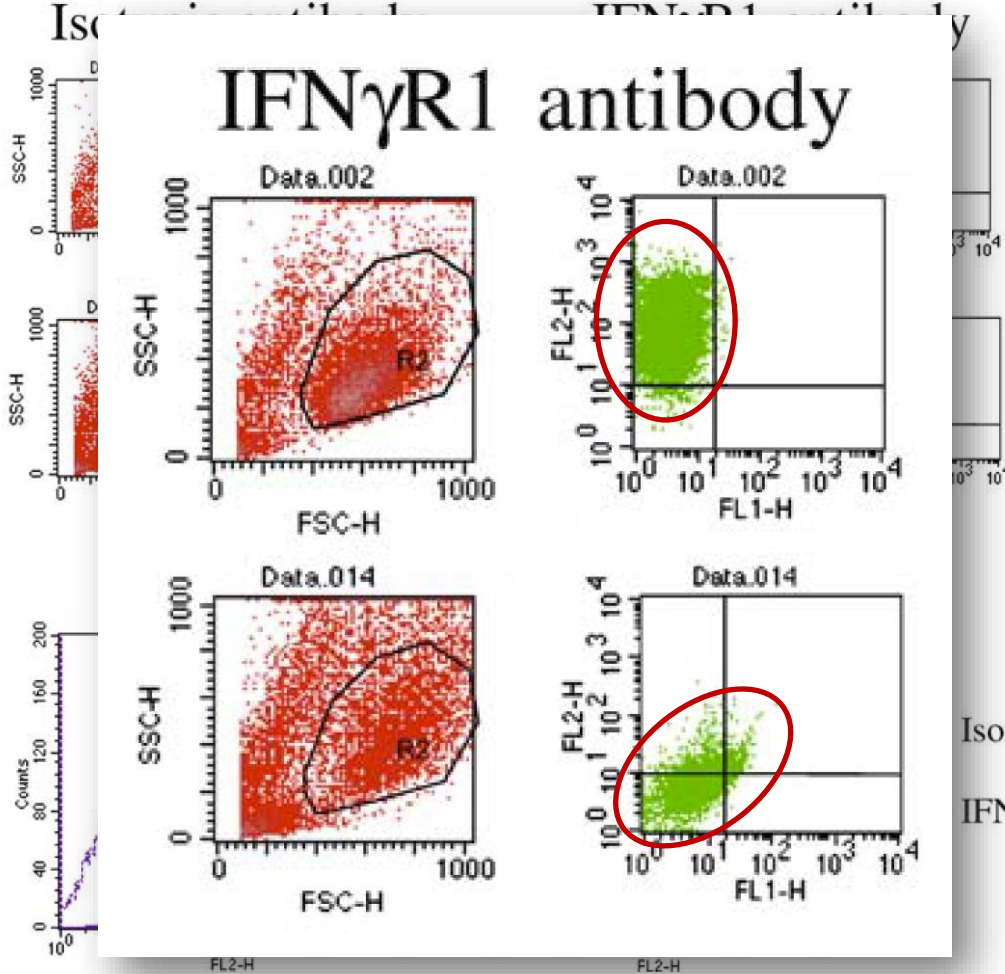
- Σύνολο κληρονομικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από επιλεκτική προδιάθεση για κλινική νόσο από μυκοβακτηρίδια χαμηλής λοιμογόνου ικανότητας,
- Μειωμένη Παραγωγή IFN-γ: βλάβη στον IL-12R
- Αυτοαντισώματα έναντι IFN-γ (επικτητη βλάβη)
- Μειωμένη απόκριση σε IFN-γ:
  - Βλάβη IFN-γR
  - Βλάβη STAT1: ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος
  - Βλάβη IRF8: Interferon-regulatory factor 8
  - Βλάβη NEMO: nuclear factor kappa B essential modulator
  - Βλάβη CYBB (gp91phox): υπομονάδα NADPH οξειδάσης – Chronic granulomatous disease

AR autosomal recessive, AD autosomal dominant, XR X linked recessive, C complete, P partial, E expression of protein, WT wild type, B binding, P phosphorylation

# Expression of IFN $\gamma$ R1 by the patient's lymphocytes



Control



Isotypic antibody

IFN $\gamma$ R1 antibody

# Οι δράσεις των κυτταροκινών



- Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες: TNF-α, IL-1, IL-6
- Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες: IL-10, IL-1ra, TGF-β
- Αντι-ικές κυτταροκίνες: IFN-α, IFN-β
- Κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τα μακροφάγα: IFN-γ
- Κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τα Β λεμφοκύτταρα: IL-4, IL-5, IL-6, IL-21
- Κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τα Τ λεμφοκύτταρα: IL-2, IL-4, IL-12, IFN-Γ
- Κυτταροκίνες που ενεργοποιούν τα ηωσινόφιλα ή/και τα σιτευτικά κύτταρα: IL-3, IL-4, IL-13, IL-5



Ποια ερεθίσματα πυροδοτούν τη φλεγμονή;

Ποιοι υποδοχείς συμμετέχουν;

Πως παράγονται οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες;

## Η ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ



Ποιος είναι ο σκοπός της ύπαρξης του  
ανοσοποιητικού συστήματος;



# TOLERANCE, DANGER, AND THE EXTENDED FAMILY\*

*Polly Matzinger*

Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Building 10, Room 111, Bethesda, Maryland 20892

KEY WORDS: antigen presentation, immunity, T cells, dendritic cells, viruses

non-self. I believe that it is time to change viewpoints and, in this essay, I discuss the possibility that the immune system does not care about self and non-self, that its primary driving force is the need to detect and protect against danger, and that it does not do the job alone, but receives positive

against danger, and that it does not do the job alone, but receives positive and negative communications from an extended network of other bodily tissues.

*Annu. Rev. Immunol. 1994. 12:991–1045*

# The Danger Model: A Renewed Sense of Self

Polly Matzinger

SCIENCE VOL 296 12 APRIL 2002



For over 50 years immunologists have based their thoughts, experiments, and clinical treatments on the idea that the immune system functions by making a distinction between self and nonself. Although this paradigm has often served us well, years of detailed examination have revealed a number of inherent problems. This Viewpoint outlines a model of immunity based on the idea that the immune system is more concerned with entities that do damage than with those that are foreign.



# Ποια είναι τα σήματα κινδύνου;



- Pathogen-associated molecular patterns (PAMP's)
- Danger-associated molecular patterns (DAMP's)
  - ATP
  - Χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωση  $K^+$
  - Κρύσταλλοι ουρικού, πυροφωσφορικού
  - Υπεριώδης ακτινοβολία
  - Ερεθιστικές ουσίες του δέρματος

# Πως αναγνωρίζονται τα σήματα κινδύνου;



- Τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας (μακροφάγα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα) αναγνωρίζουν τα σήματα κινδύνου («πρότυπα») με ειδικούς υποδοχείς
  - Υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων [Pattern recognition receptors (PRRs)]

# Υποδοχείς αναγνώρισης δομικών προτύπων

## Pattern recognition receptors (PRRs)



- Εκφράζονται από όλα τα κύτταρα ενός συγκεκριμένου τύπου (πχ φαγοκύτταρα)
- Δεν έχουν κλωνική κατανομή
- Κωδικοποιούνται στο αρχέγονο γονιδίωμα (germline)
- Πυροδοτούν άμεση απάντηση
- Αναγνωρίζουν ομάδες παθογόνων και όχι συγκεκριμένους μικροοργανισμούς

# Comparison of the characteristics of recognition molecules of the innate and adaptive immune systems



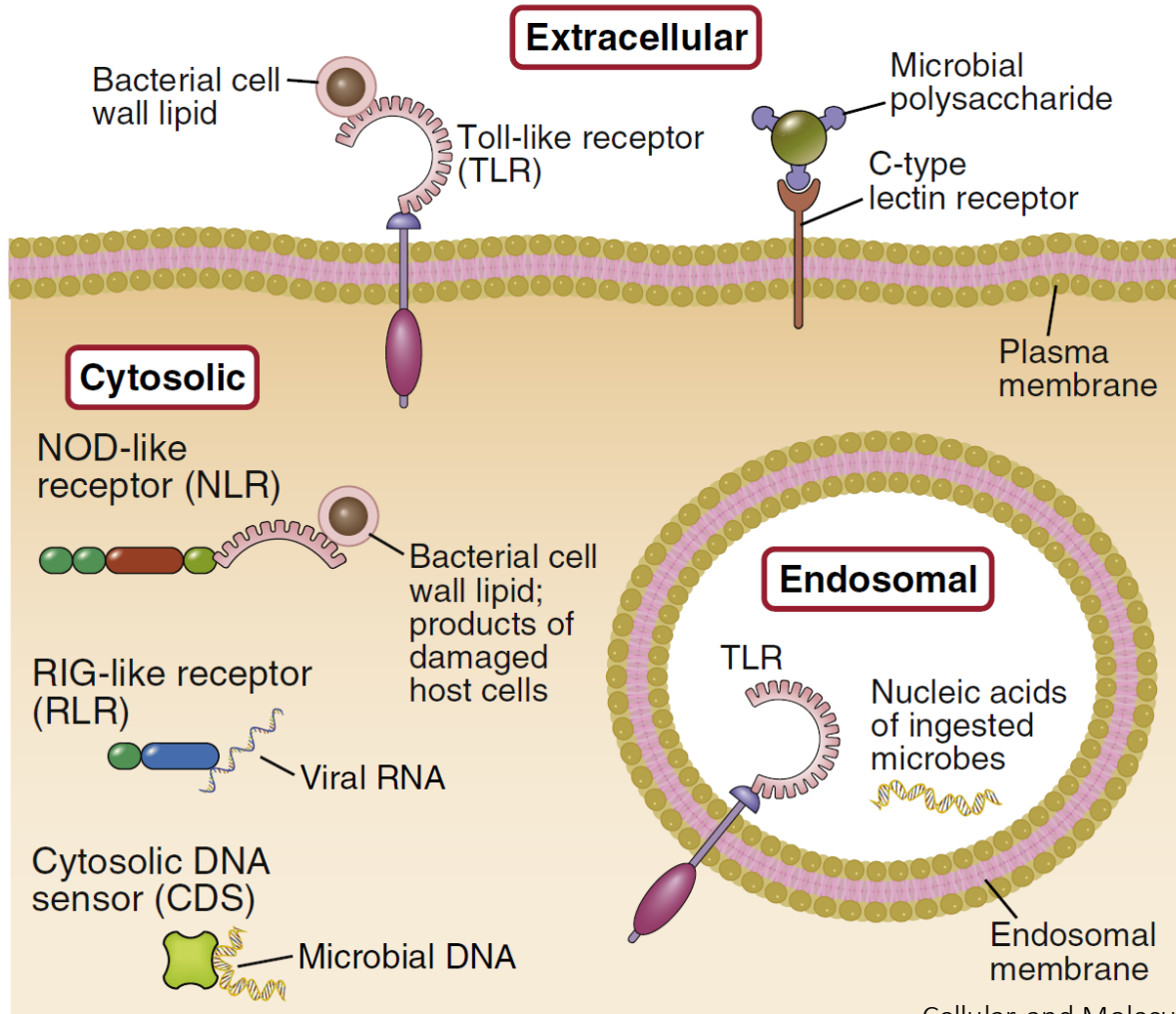
Receptor characteristic	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity inherited in the genome	Yes	No
Expressed by all cells of a particular type (e.g., macrophages)	Variable	No
Triggers immediate response	Yes	No
Recognizes broad classes of pathogens	Yes	No
Interacts with a range of molecular structures of a given type	Yes	No
Encoded in multiple gene segments	No	Yes
Requires gene rearrangement	No	Yes
Clonal distribution	No	Yes
Able to discriminate between even closely related molecular structures	Yes	Yes

# Υποδοχείς της φυσικής ανοσίας



- Toll-like receptors (TLRs): μεμβρανικοί υποδοχείς
- Nucleotide-binding oligomerization domain, leukine-rich repeat family (Nod-like receptors - NLRs): κυτταροπλασματικοί υποδοχείς
- C-type lectin receptors (CLRs): μεμβρανικοί υποδοχείς
- RIG-1-like receptors (RLRs): κυτταροπλασματικοί υποδοχείς
- Οι υποδοχείς της εγγενούς ανοσίας αναγνωρίζουν:
  - Εξωγενή σήματα κινδύνου: Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)
  - Ενδογενή σήματα κινδύνου: τοξικές ουσίες, ελαττωματικά πυρηνικά οξέα, ενδοκυττάρια πρωτεΐνες (Alarmins)

# Κυτταρική εντόπιση υποδοχέων φυσικής ανοσίας



## ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΔΟΜΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΣΥΝΔΕΤΗΣ	ΔΡΑΣΗ
TLR2	Κυτταρική μεμβράνη	Λιποτειχοϊκό οξύ, πεπτιδογλυκάνη, βακτηριακές λιποπρωτεΐνες	Ενεργοποίηση μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων, έναρξη αντιδράσεων επίκτητης ανοσίας
TLR4	Κυτταρική μεμβράνη	Λιποπολυσακχαρίτη	Όμοια με τον TLR2
CD14	Κυτταρική μεμβράνη	Λιποπολυσακχαρίτη, λιποτειχοϊκό οξύ, πεπτιδογλυκάνη	Συνυποδοχέας του TLR-4
Υποδοχέας ρακοσυλλέκτης	Κυτταρική μεμβράνη	Αρνητικά φορτισμένα πολυμερή βακτηρίων και μυκήτων	Ευοδώνει τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα
Υποδοχείς μαννόζης	Κυτταρική μεμβράνη	Πολυμερή βακτηρίων και ιών που περιέχουν μαννόζη	Ευοδώνουν τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα

## ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΔΟΜΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΠΑΘΟΓΟΝΩΝ

ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ	ΣΥΝΔΕΤΗΣ	ΔΡΑΣΗ
TLR9	Ενδοσώματα	DNA βακτηρίων και ιών	Όμοια με τον TLR3
NLRC1, NLRC2 (NOD1, NOD2)	Κυτταρόπλασμα	Πεπτιδογλυκάνη βακτηρίων	Ενεργοποίηση μακροφάγων και επιθηλιακών κυττάρων με παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών
NLRC3, NLRC4	Κυτταρόπλασμα	Μαστίγια βακτηρίων	Επαγωγή έκκρισης IL-1β (σχηματισμός φλεγμονοσώματος)
NLRP1, NLRP2 και NLRP3	Κυτταρόπλασμα	Βακτηριακές τοξίνες RNA βακτηρίων και ιών Κρύσταλλοι ουρικού οξέος	Όμοια με τους NLRC3, NLRC4
Λεκτίνη που δεσμεύει τη μαννόζη (MBL)	Διαλυτός	Πολυμερή βακτηρίων και ιών που περιέχουν μαννόζη	Ενεργοποίηση του συμπληρώματος, οψωνινοποίηση
Αμυλοειδές A του ορού	Διαλυτός	Βακτηριακό τοίχωμα	Οψωνινοποίηση, ενεργοποίηση του συμπληρώματος
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	Διαλυτός	Φωσφορυλχολίνη βακτηρίων	Οψωνινοποίηση, ενεργοποίηση του συμπληρώματος



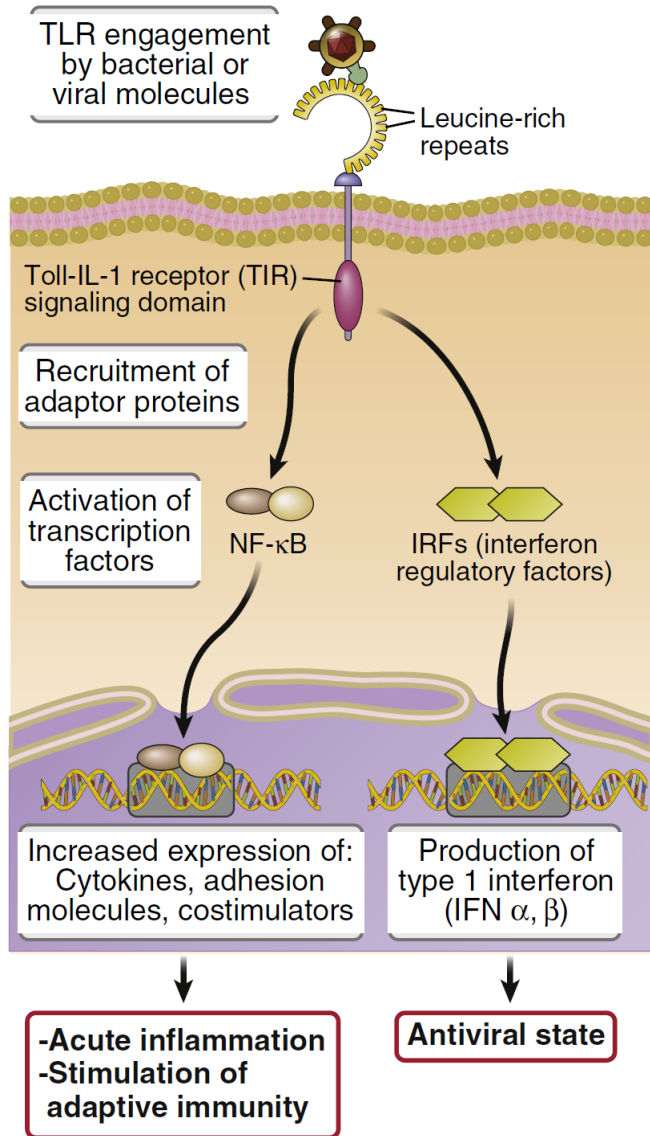
# Toll-like receptors - TLR



- Ομόλογοι με τον υποδοχέα toll της *Drosophila melanogaster*
  - Γονίδιο που καθορίζει τον ορθό κοιλιο-ραχιαίο προσανατολισμό του εμβρύου της *Drosophila*
  - Στις ενήλικες *Drosophila* η σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων toll οδηγεί στην παραγωγή μορίων που εμπλέκονται στην άμυνα του ξενιστή πχ αντιβακτηριδιακά πεπτίδια
  - Άνθρωπος: 10 διαφορετικοί TLR
- Μεμβρανικοί υποδοχείς
  - Αυτοί που αναγνωρίζουν πυρηνικά οξέα βρίσκονται στη μεμβράνη των ενδοσωμάτων
- Αναγνωρίζουν πολλά βασικά συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των μικροοργανισμών (PAMPs)
  - Λιποπολυσακχαρίτη των Gram(-) βακτηρίων
  - Λιποτειχοϊκό οξύ των Gram(+) βακτηρίων,
  - Μόρια μαννόζης γλυκοπρωτεϊνών
  - Διάφορες βακτηριακές λιποπρωτεΐνες (διάκυλο- και τριάκυλο-λιποπεπτίδια) και φλαγκελίνη.
  - ssRNA, CpG DNA



## Σηματοδότηση μέσω TLRs



- Η σύνδεση των TLR με τους συνδέτες τους οδηγεί στην επιστράτευση πρωτεϊνών προσαρμογής και στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων
- NF- $\kappa$ B: ρύθμιση παραγωγής κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης και συνδιεγερτικών μορίων
- IRFs: ρύθμιση παραγωγής IFN- $\alpha/\beta$



Ποιοι είναι οι υποδοχείς τους;

Ποιες οδούς μεταγωγής σήματος χρησιμοποιούν ;

Τι συμβαίνει σε χορήγηση ανταγωνιστών των προφλεγμονωδών κυτταροκινών;

Υπάρχουν γενετικές καταστάσεις έλλειψης ή διαταραχής στις οδούς των προφλεγμονωδών κυτταροκινών;

## ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

# Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας



- Η έκκριση κυτταροκινών από ιστικά κύτταρα μετά από λοίμωξη και ιστική βλάβη αποτελεί ένα από τα πρώτα γεγονότα στην απόκριση της φυσικής ανοσίας
- Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας παράγονται κυρίως από τα ιστικά μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα αν και μπορεί να παραχθούν και από άλλα κύτταρα όπως τα ενδοθηλιακά
- Οι περισσότερες από τις κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας έχουν παρακρινή δράση – όμως σε σοβαρές λοιμώξεις μπορεί να παραχθούν μεγάλες ποσότητες κυτταροκινών και να εισέλθουν στη συστηματική κυκλοφορία
- Οι κυτταροκίνες της φυσικής ανοσίας έχουν διάφορες λειτουργίες: επάγουν τη φλεγμονή, αναστέλλουν τον ιικό πολλαπλασιασμό, προάγουν τις αποκρίσεις των Τ λεμφοκυττάρων και περιορίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις



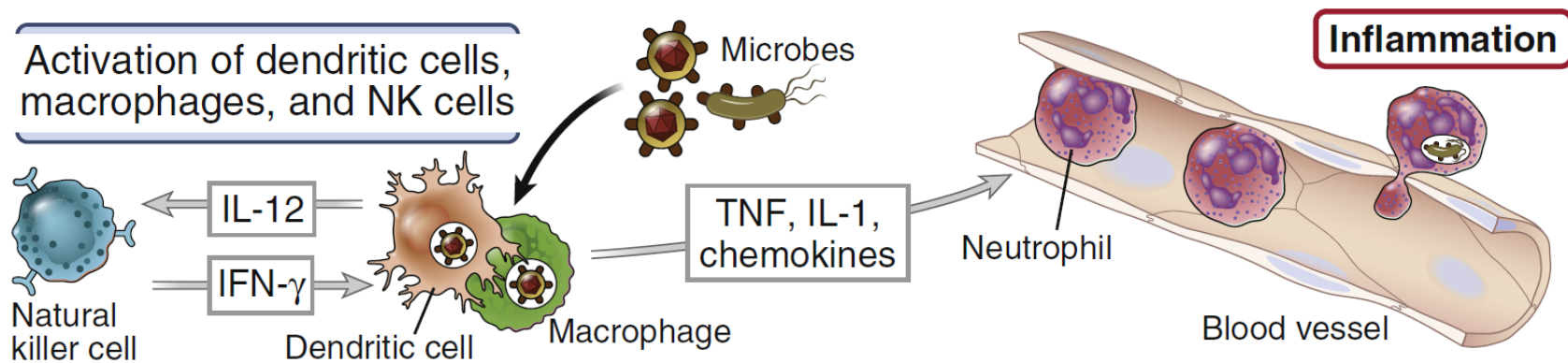
**TABLE 4-1** Functional groups of selected cytokines\*

Cytokine	Secreted by <sup>†</sup>	Targets and effects
SOME CYTOKINES OF INNATE IMMUNITY		
Interleukin 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, endothelial cells, epithelial cells	Vasculature (inflammation); hypothalamus (fever); liver (induction of acute phase proteins)
Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Macrophages, monocytes, neutrophils, activated T cells and NK cells	Vasculature (inflammation); liver (induction of acute phase proteins); loss of muscle, body fat (cachexia); induction of death in many cell types; neutrophil activation
Interleukin 12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells; influences adaptive immunity (promotes T <sub>H</sub> 1 subset)
Interleukin 6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, and T <sub>H</sub> 2 cells	Liver (induces acute phase proteins); influences adaptive immunity (proliferation and antibody secretion of B-cell lineage)
Interferon- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) (this is a family of molecules)	Macrophages dendritic cells, virus-infected cells	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC Class I expression; activates NK cells
Interferon $\beta$ (IFN- $\beta$ )	Macrophages, dendritic cells, virus-infected cells	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC Class I expression; activates NK cells

# Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες



- Οι κύριες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι ο TNF- $\alpha$ , η IL-1 και η IL-6.
- Η δράση των κυτταροκινών οδηγεί στην κλινική έκφραση της φλεγμονής



# Παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α)

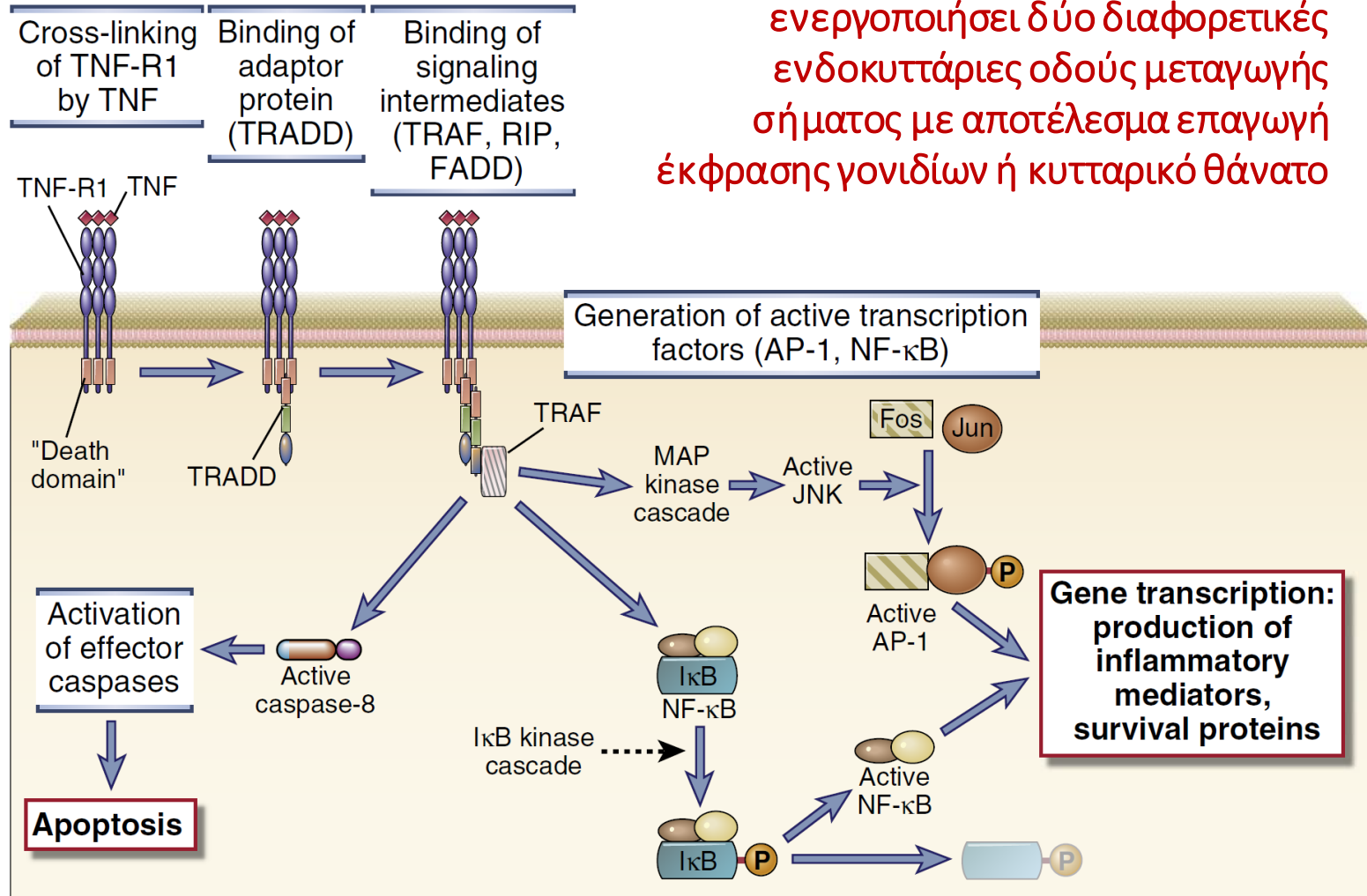


- Γλυκοπρωτεΐνη, 185 AA. Κωδικοποιείται μέσα στο γενετικό τόπο του MHC.
- Ανήκει στην υπεροικογένεια TNF: το άλλο κύριο μέλος είναι η λεμφοτοξίνη-α (ή TNF-β)
  - Η υπεροικογένεια TNF περιέχει 18 συνδέτες και 29 υποδοχείς
  - Έχει παρόμοια προφλεγμονώδη δράση με CD30 ligand, CD40 ligand, FAS ligand, TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)
- Αποτελεί τον κύριο μεσολαβητή της οξείας φλεγμονώδους απόκρισης σε βακτήρια [κυρίως gram(-)] και ευθύνεται για πολλές από τις επιπλοκές των συστηματικών λοιμώξεων
- Εκκρίνεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα φαγοκύτταρα αλλά και από ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, κύτταρα NK και σιτευτικά κύτταρα.

Το κυριότερο ερέθισμα για την έκκριση του TNF είναι η σύνδεση λιποπολυσακχαρίτη (LPS) ή άλλων μικροβιακών προϊόντων (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) ή «σημάτων κινδύνου» (Danger-associated molecular patterns) στους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας (TLRs, NLRs, & RLRs) οι οποίοι επάγουν την έκφραση του γονιδίου του TNF με ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ.



Η σύνδεση των TNF-R μπορεί να ενεργοποιήσει δύο διαφορετικές ενδοκυττάριας οδούς μεταγωγής σήματος με αποτέλεσμα επαγωγή έκφρασης γονιδίων ή κυτταρικό θάνατο





# Βιολογικές δράσεις του TNF - I

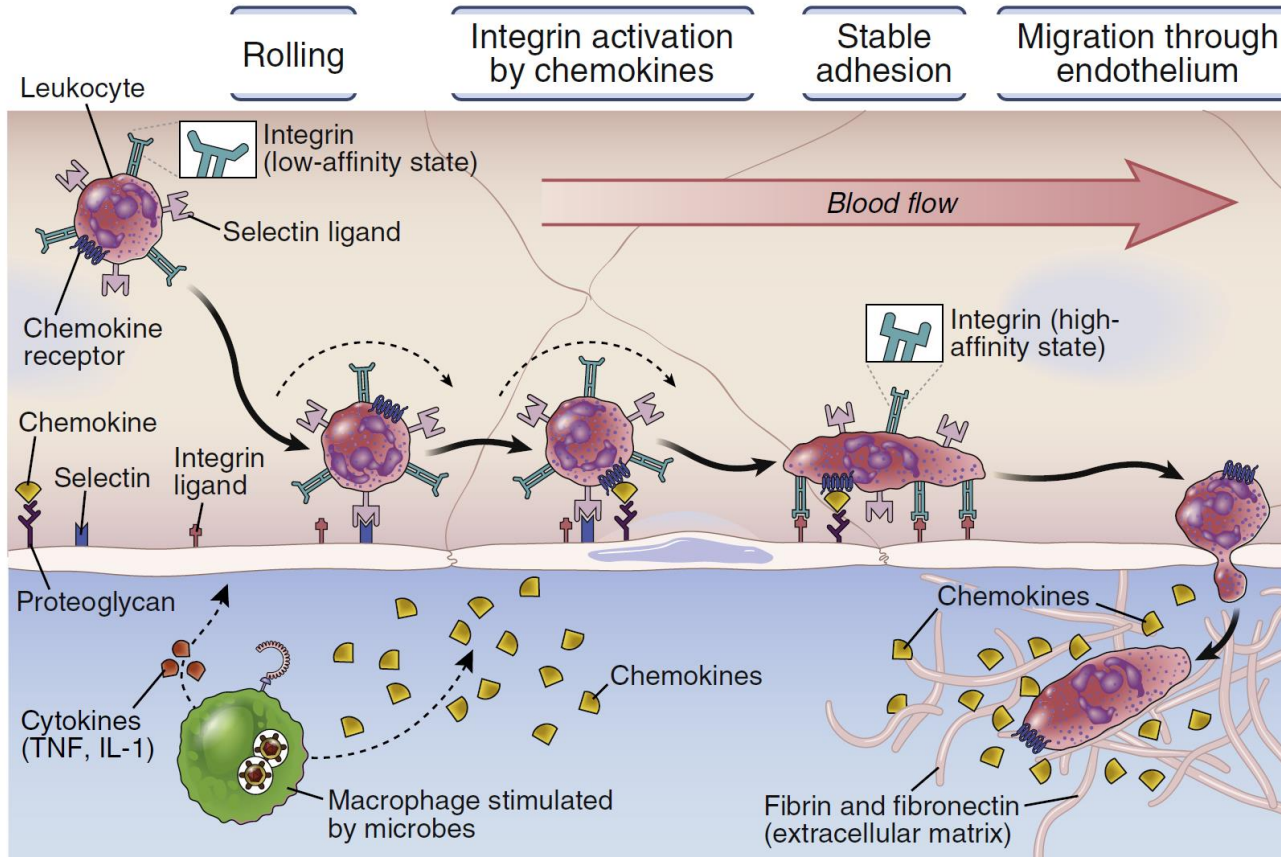


## ■ Χαμηλές συγκεντρώσεις (αυτοκρινής/ παρακρινής δράση)

- Έκφραση μορίων προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο (e-selectin), αύξηση της προσκολλητικότητας των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Ενεργοποίηση λευκοκυττάρων ώστε να φονεύσουν μικροοργανισμούς
- Διέγερση της παραγωγής κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF) από τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα και άλλα κύτταρα
- Επαγωγή έκφρασης MHC τάξεως I

**Φυσιολογική λειτουργία TNF: επιστράτευση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων στις εστίες φλεγμονής και ενεργοποίηση των κυττάρων αυτών ώστε να εκριζώσουν τυχόν μικροοργανισμούς**

# Ο TNF διευκολύνει και προάγει τη μετακίνηση φλεγμονωδών κυττάρων στη θέση της φλεγμονής



TNF + IL-17: προάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης (σελεκτίνες) και χημειοκινών (CXCL1, CXCL2, CXCL5) στο ενδοθήλιο, διευκολύνοντας τη διαπίδυση των ουδετεροφίλων προς την εστία της φλεγμονής

# Βιολογικές δράσεις του TNF - II



## ■ Υψηλές συγκεντρώσεις (ενδοκρινής δράση)

- Πυρετός (ενδογενές πυρετογόνο, δράση στο θερμορρυθμιστικό κέντρο του υποθαλάμου μέσω προσταγλανδινών).
- Διέγερση παραγωγής κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF) από τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα και το αγγειακό ενδοθήλιο
- Αυξηση της σύνθεσης των πρωτεϊνών οξείας φάσεως (πχ αμυλοειδές Α του ορού, ινωδογόνο) από τα ηπατοκύτταρα
- Ενεργοποίηση του συστήματος της πήξης
- Καταστολή του μυελού των οστών
- Καχεξία: καταστολή της όρεξης, καταστολή της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης

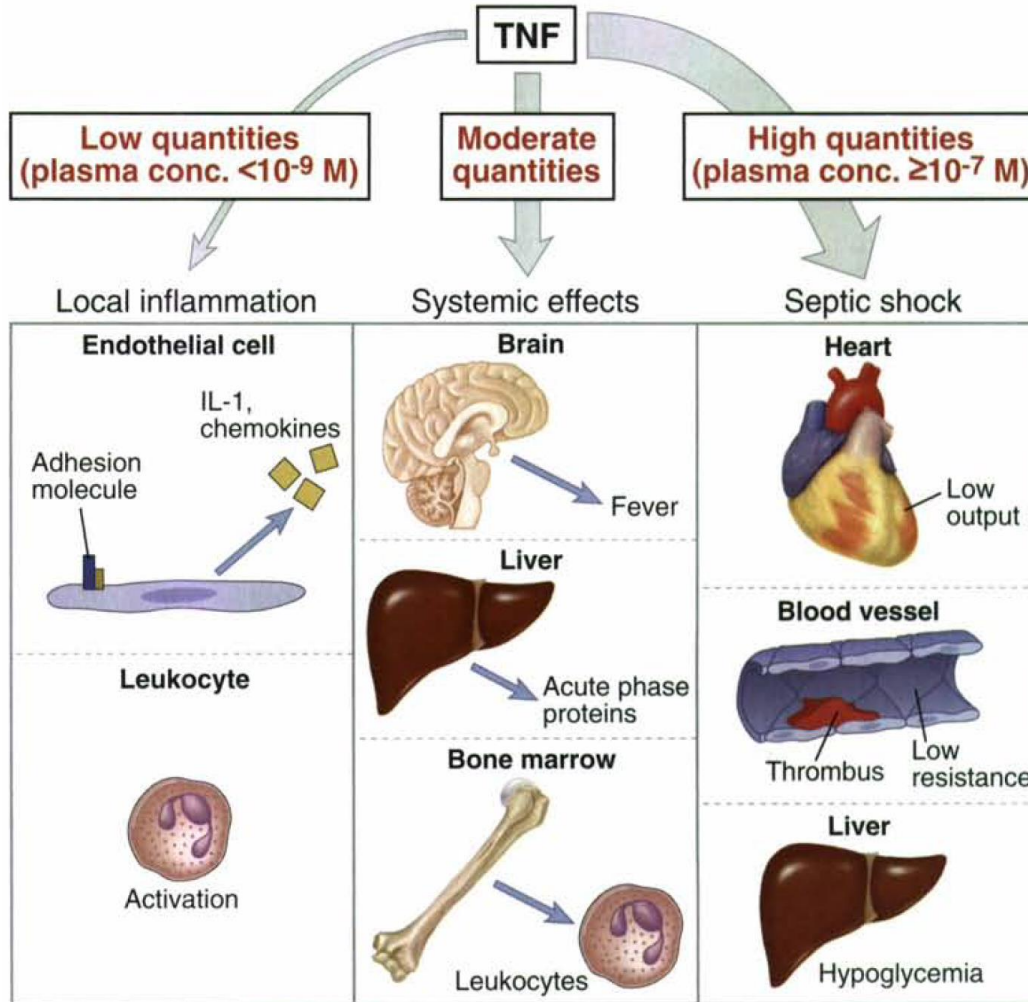
# Βιολογικές δράσεις του TNF - III



## ■ Εξαιρετικά υψηλές συγκεντρώσεις

- Καταστολή της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου (μέσω της επαγωγής της συνθετάσης του NO)
- Αγγειοδιαστολή (άμεση δράση στο αγγειακό ενδοθήλιο ή μέσω μεσολαβητών όπως η προστακυκλίνη ή το NO)
- Μείωση της αιμάτωσης των περιφερικών ιστών
- Ενδαγγειακή θρόμβωση: διέγερση της έκφρασης ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αναστολή της έκφρασης της θρομβομοντουλίνης. Στο μηχανισμό θρόμβωσης συμμετέχει και η απόφραξη των αγγείων από τα συσσωρευμένα ουδετερόφιλα. Η νέκρωση των όγκων οφείλεται κατά κύριο λόγο σε απόφραξη των αγγείων τους
- Μεταβολικές διαταραχές (πχ υπογλυκαιμία εξαιτίας της υψηλής κατανάλωσης γλυκόζης από τους μύς)

**Ο TNF αποτελεί έναν από τους κύριους μεσολαβητές της σηπτικής καταπληξίας**



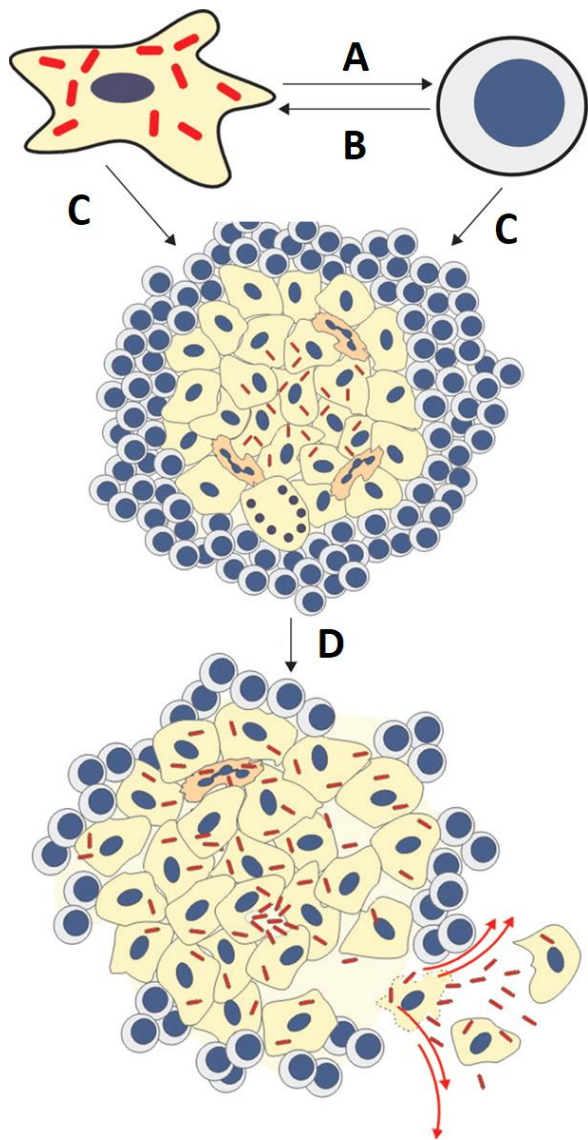


## CLINICAL RELEVANCE

### ***Tumor Necrosis Factor Receptor (TNFR) Superfamily Cytokines and Receptors and Disease***

- Dominant mutations of in the gene encoding TNFR1 are associated with autosomal dominant periodic fever syndromes, known as TNFR1-associated periodic syndromes (TRAPS).
- Loss-of-function mutations in the gene encoding CD40L are associated with X-linked hyper-IgM syndrome (X-HIM).
- Dominant interfering mutations in *TNFRSF6*, encoding the Fas receptor are associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS).
- Rheumatoid arthritis (RA) often responds to therapeutic use of TNF antagonists.

# TNF in *Mycobacterium tuberculosis* infection



- A. Macrophage-derived TNF acts as a co-stimulus for T-cells.
- B. T-cell-derived TNF primes macrophages for mycobactericidal activity.
- C. Macrophage- and T-cell-derived TNF (together with interferon (IFN)- $\gamma$  and chemokines) induce recruitment and organised accumulation of mononuclear cells into highly structured granulomas. TNF and IFN- $\gamma$  also regulate excessive inflammation by inducing apoptosis of T-cells.
- D. TNF antagonist therapy results in granuloma breakdown and dissemination of mycobacteria.

# Interleukin-1



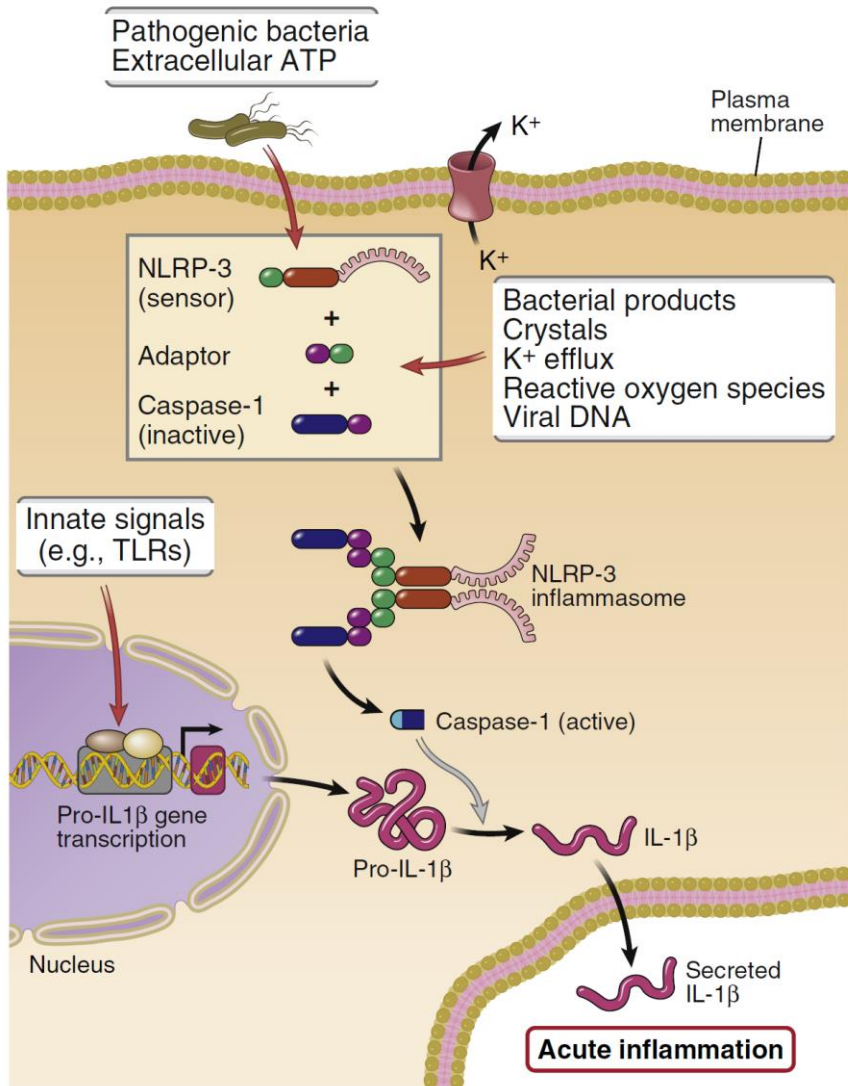
- Εκκρίνεται σε πολύ πρώιμα στάδια της ανοσολογικής απόκρισης
- Παράγεται κυρίως από τα ενεργοποιημένα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα (μονοκύτταρα & μακροφάγα) και από τα δενδριτικά κύτταρα
- Οικογένεια IL-1: IL-1 $\alpha$  & IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, IL-1Ra (IL-1 Receptor antagonist)
  - Η IL-1 είναι η μοναδική κυτταροκίνη με φυσικό αναστολέα: IL-1RA
- IL-1 $\alpha$  & IL-1 $\beta$ : ομολογία 30%, συνδέονται στους ίδιους υποδοχείς
- Η μεταγραφή του γονιδίου της IL-1 $\beta$  επάγεται από ενεργοποίηση του NF- $\kappa$ B μέσω TLR και NLR ενώ η διάσπαση της pro-IL-1 $\beta$  γίνεται από την κασπάση-1 η οποία ενεργοποιείται μέσα στο φλεγμονόσωμα.
- Οι υποδοχείς της IL-1 έχουν ομοιότητες στη μεταγωγή σήματος με τους TLRs
  - TIR, My88, MAP kinase, NF- $\kappa$ B



# Nod-like receptors - NLR



- Οικογένεια ενδοκυτταρίων υποδοχέων με 22 μέλη
  - Κυτταροπλασματικό ισοδύναμο των TLR's
  - Ενεργοποιούν μεταβολικές οδούς αποκρινόμενοι σε πλειάδα ερεθισμάτων, αντιστοιχών με αυτά που ενεργοποιούν τους TLR's
  - Περιέχουν ένα τμήμα NOD (nucleotide oligomerization domain)
- NOD1/2: περιέχουν τμήμα κασπάσης (Caspase-related domain – CARD)
  - Αναγνωρίζουν βακτηριακές πεπτιδογλυκάνες
  - Ενεργοποιούν τον παράγοντα NF-κβ
- NLRP3: περιέχει τμήμα πυρίνης
  - Αναγνωρίζει PAMPs και DAMPs: ATP, κρυστάλλους ουρικού οξέος, ελεύθερα λιπαρά οξέα κλπ
  - Η ενεργοποίησή του οδηγεί στην ενίσχυση της παραγωγή της προφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-1β.



## Σηματοδότηση μέσω NLRs

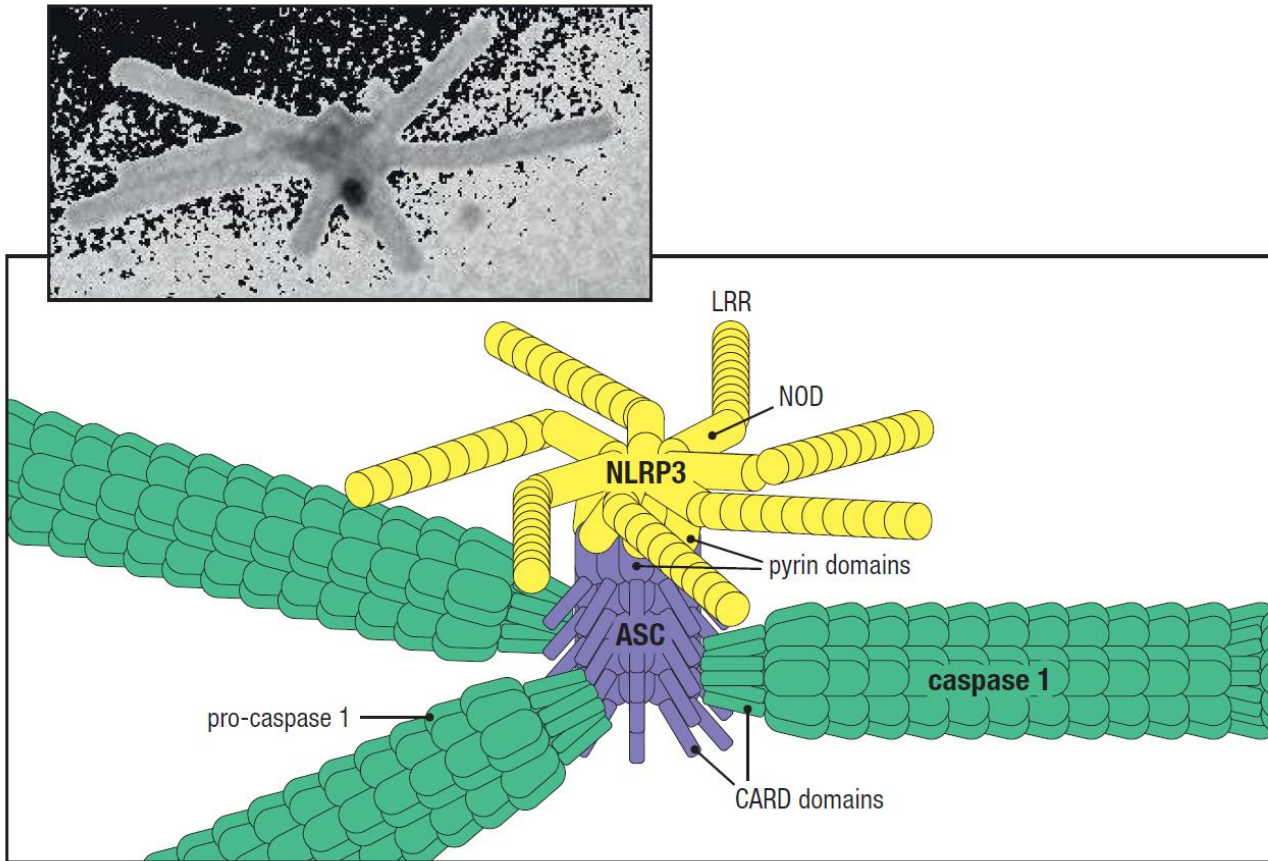
- Μετά την αναγνώριση του συνδέτη της η NLRP3 πολυμερίζεται με μια πρωτεΐνη προσαρμογής και μια κασπάση
- Ο πολυμερισμός οδηγεί σε ενεργοποίηση της κασπάσης
- Η ενεργοποιημένη κασπάση μετατρέπει την ανενεργό pro-IL-1β σε δραστική IL-1β

# Inflammasomes (Φλεγμονοσώματα;)



- Μεγάλα κυτταροπλασματικά συμπλέγματα που περιλαμβάνουν NLRs
- Μπορούν να αναγνωρίσουν τόσο μικροβιακά όσο και μη-μικροβιακά σήματα κινδύνου
- Ενεργοποιούν την κασπάση-1 η οποία διασπά προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1 $\beta$  και IL-18).
- Ονομάζονται ανάλογα με το είδος του NLR που περιέχουν πχ “NLRP3 inflammasome”

# Inflammasome structure



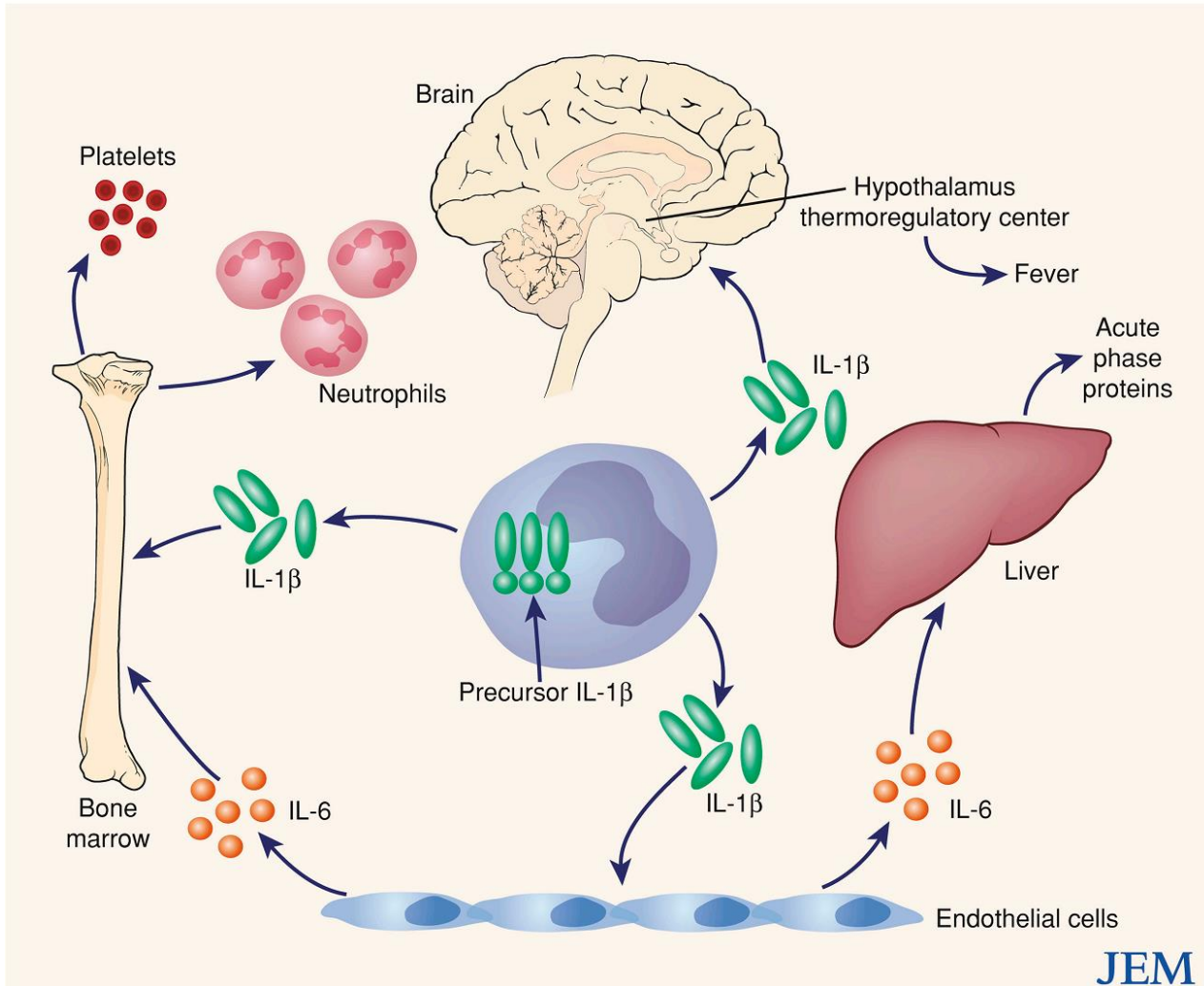
The adaptor ASC translates aggregation of nLRP3 into aggregation of pro-caspase 1.

# Βιολογικές δράσεις IL-1



- Οι βιολογικές δράσεις της IL-1 είναι παρόμοιες με αυτές του TNF
- Σε χαμηλές συγκεντρώσεις δρα σαν τοπικός μεσολαβητής της φλεγμονής: αύξηση μορίων προσκόλλησης και συνδετών των ιντεγκρινών
- Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις έχει συστηματική δράση
  - Πυρετός
  - Επαγωγή έκκρισης IL-6 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων
  - Επαγωγή της σύνθεσης πρωτεϊνών οξείας φάσεως: άμεση και μέσω της IL-6
  - Ουδετεροφιλία, θρομβοκυττάρωση
  - Αναιμία

# Πλειοτροπικές δράσεις της IL-1β





## ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΝF & IL-1

- Ο TNF παράγεται από μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί από LPS ενώ η IL-1 από μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί από T λεμφοκύτταρα
- Ο TNF παράγεται από μακροφάγα, B και T λεμφοκύτταρα, θυμοκύτταρα και κύτταρα NK, ενώ η IL-1 παράγεται επιπλέον και από ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα, αστροκύτταρα, οστεοβλαστες και κερατινοκύτταρα
- Η IL-1:
  - Δεν προκαλεί απόπτωση και άμεση ιστική βλάβη
  - Δεν είναι θανατηφόρος ακόμα και σε εξαιρετικά υψηλές δόσεις
  - Δεν προκαλεί τις εκδηλώσεις της σηπτικής καταπληξίας
  - Δεν προκαλεί νέκρωση των όγκων
  - Δεν επηρεάζει την έκφραση MHC.
  - Ενισχύει τη δράση των αυξητικών παραγόντων (CSFs) στο μυελό των οστών.

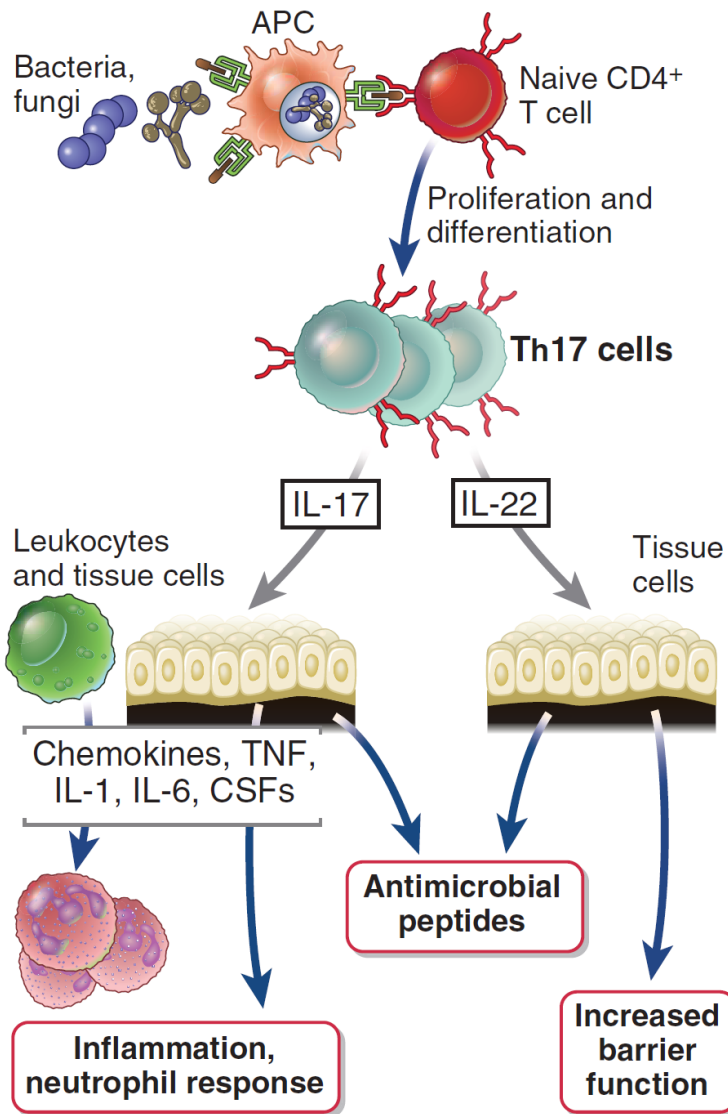
# Ιντερλευκίνη-6



- Γλυκοπρωτεΐνη 26 kDa: παράγεται από τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα, τα T λεμφοκύτταρα, τα σιτευτικά κύτταρα και τις ινοβλάστες μετά από διέγερση από IL-1 & TNF.
- Υποδοχέας: IL-6R ):
  - α-αλυσίδα (CD126), 60 kDa: σύνδεση με την IL-6.
  - β-αλυσίδα (CD130/gp 130), 130 kDa: μεταγωγή σήματος.
- Βιολογικές δράσεις:
  - Αυξάνει τη σύνθεση πρωτεϊνών στα ηπατοκύτταρα (πχ ινοδωγόνο, CRP, στοιχεία του συμπληρώματος)
  - Αυξητικός παράγοντας για τα ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα
  - Αυξητικός παράγοντας για τα κακοήθη πλασματοκύτταρα και τα κύτταρα του σαρκώματος Kaposi
  - Αυξητικός παράγοντας για τα κύτταρα του μεσαγγείου του νεφρού (πχ μεσαγγειακή υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα)

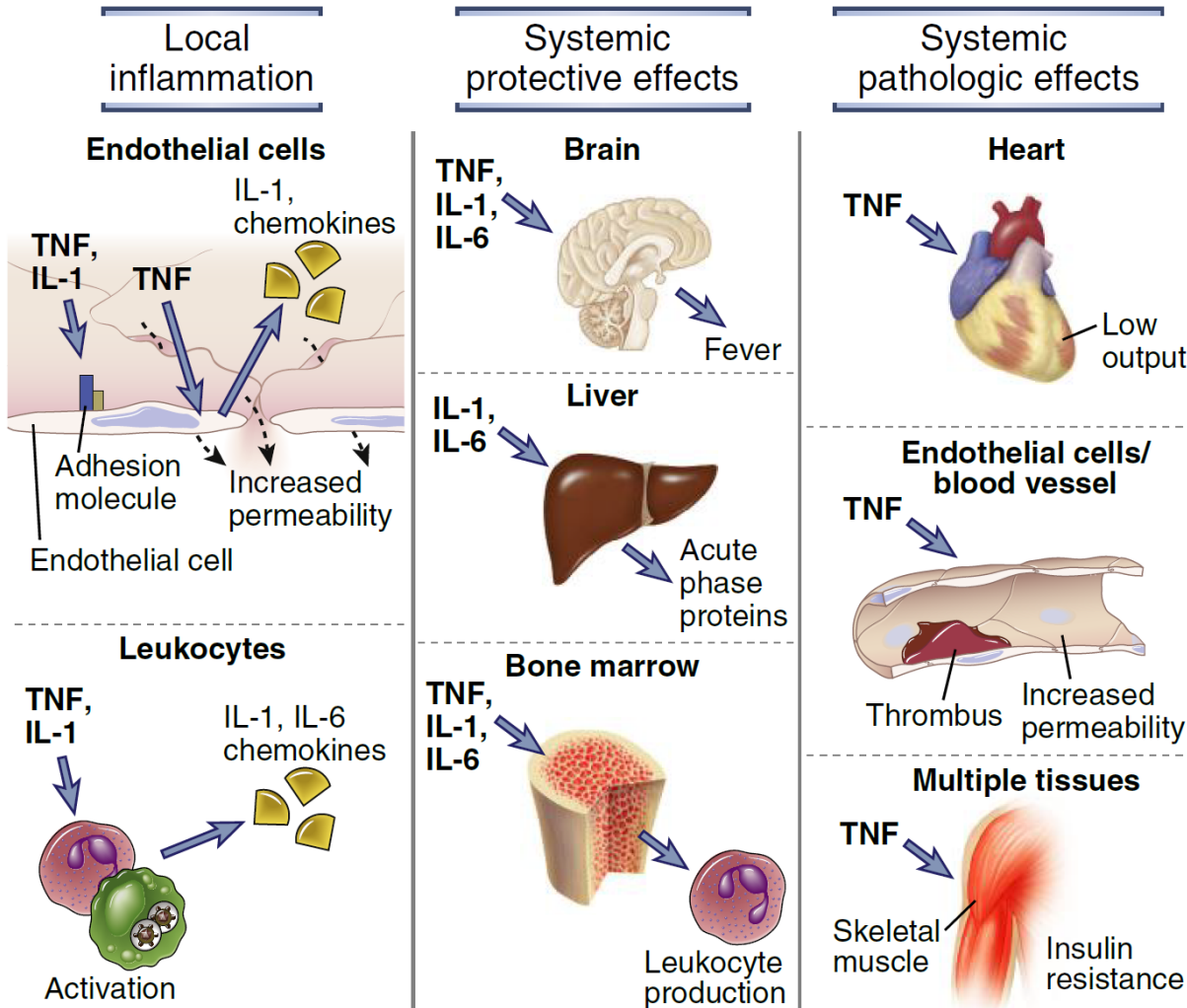


# Ιντερλευκίνη-17



- Οικογένεια IL-17: 17A, 17B, 17C, 17D, and 17F. Μοναδική αλληλουχία και μοναδικοί υποδοχείς.
- Ισχυρά προφλεγμονώδης κυτταροκίνη – ο «συνδετικός κρίκος» μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας.
- Παράγεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και διεγείρει την παραγωγή παραγόντων με προφλεγμονώδη δράση όπως η IL-6, η CXCL8, και ο G-CSF.
  - Τα λεμφοκύτταρα που παράγουν την IL-17 αποτελούν μια νέα υποομάδα τα κύτταρα Th17.
- Υποδοχείς στα ουδετερόφιλα, τα κερατινοκύτταρα και άλλα μη λεμφικά κύτταρα.
- Βιολογικές δράσεις
  - Επιστράτευση ουδετεροφίλων
  - Παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων

# Local and systemic actions of cytokines in inflammation



# Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες



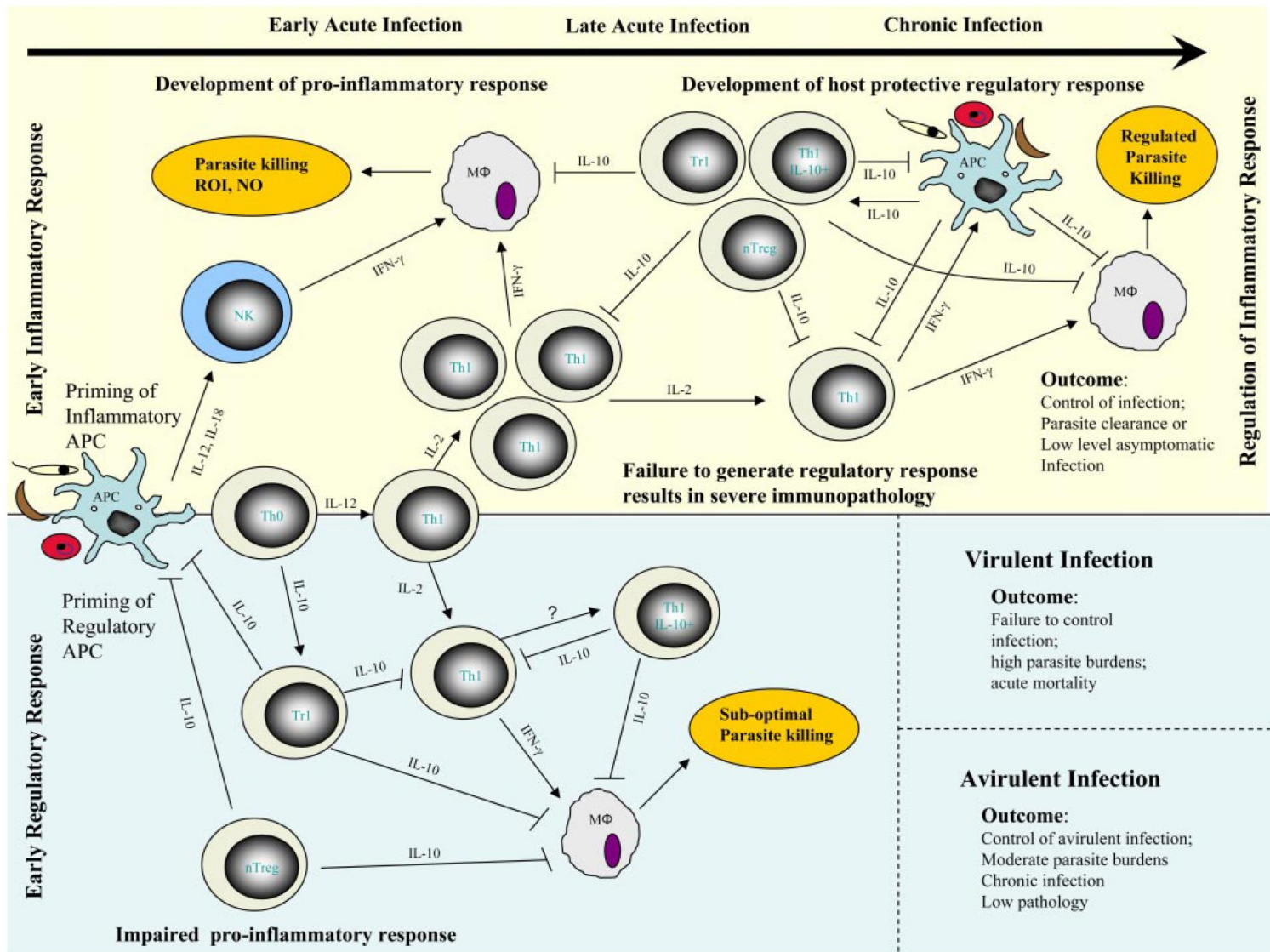
- Η φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες για τον οργανισμό λόγω υπερβολικά μεγάλης έντασης ή παρατεταμένης διάρκειας
  - Τοπική ιστική βλάβη μέχρι σηπτική καταπληξία
- Απαραίτητη η ύπαρξη μηχανισμών που καταστέλλουν και τερματίζουν τη φλεγμονώδη απόκριση
  - Πολλοί από τους μηχανισμούς αυτούς πυροδοτούνται από τα PAMPs και τα DAMPs

# Ιντερλευκίνη-10

*“The master regulator of immunity to infection”*



- Η IL-10 παράγεται από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα και αναστέλλει την ενεργοποίησή τους (αυτοκρινής δράση)
  - Μπορεί επίσης να παραχθεί από μη λεμφοειδή κύτταρα (πχ κερατινοκύτταρα)
- Αναστέλλει την παραγωγή διαφόρων κυτταροκινών από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα όπως η IL-1, ο TNF και η IL-12.
  - Τυπικό παράδειγμα ρυθμιστή αρνητικής ανάδρασης
- Δρά απευθείας στα δραστικά T κύτταρα αναστέλλοντας το πολλαπλασιασμό και τη λειτουργία τους
- Προάγει τη διαφοροποίηση των παρθένων T λεμφοκυττάρων προς ρυθμιστικά κύτταρα
- Παράγεται επίσης από τα ρυθμιστικά T κύτταρα (TH2) στα πλαίσια των αποκρίσεων της επίκτητης ανοσίας.
  - Η πρώιμη πόλωση προς φλεγμονώδη ή προς ρυθμιστική απόκριση μπορεί να καθορίσει την έκβαση της λοίμωξης
  - Η ρυθμιστική απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο ή χρόνια λοίμωξη ανάλογα με τη λοιμογόνο ικανότητα του παθογόνου.
- Ανωμαλίες του υποδοχέα της IL-10 με απώλεια λειτουργικότητας συνδέονται με σοβαρή κολίτιδα που εμφανίζεται στη βρεφική ηλικία.

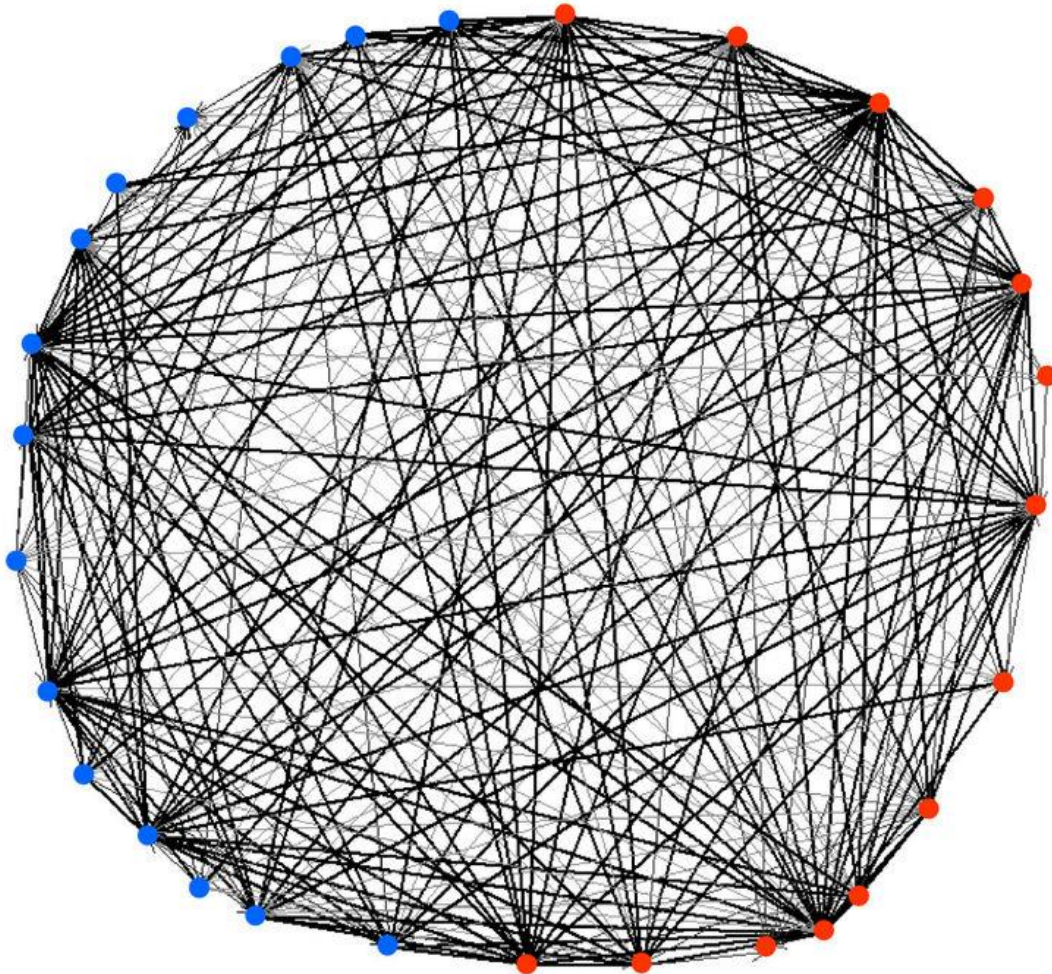


# Transforming growth factor $\beta$



- Ομοδιμερές 28 kDa, συντίθεται σε λανθάνουσα μορφή και ενεργοποιείται από πρωτεάσες
- Παράγεται από μονοπύρρηνα κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί από LPS και από T λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί από αντιγόνο.
- Βιολογικές δράσεις:
  - Εξαιρετικά πλειοτροπικές ακόμα και στο ίδιο κύτταρο
  - Σύνθεση πρωτεϊνών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (πχ κολλαγόνο) και κυτταρικών υποδοχέων για πρωτεΐνες του στρώματος
  - Αγγειογένεση
  - Επάγει την παραγωγή Tregs (T ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων)
  - Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων μετά από διέγερση από μιτογόνα
  - Αναστολή της ωρίμανσης των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων
  - Αναστολή της ενεργοποίησης της δράσης των μακροφάγων

# The cytokine network



1. Macrophages (MPhi)
2. B cells (BC)
3. T helper 1 (Th1) cells
4. T helper 2 (Th2) cells;
5. T regulatory cells
6. Dendritic cells (DC)
7. Dendritic Epidermal T cell
8. Mast cells (MAST)
9. Natural Killer T cells (NK-T)
10. Neutrophils (NEUT)
11. Eosinophils (EOS)
12. Basophils (BAS)
13. Natural Killer cells (NK)
14. Cytotoxic T cell (CTL)

● Κύτταρα ανοσοποιητικού

● Άλλα κύτταρα

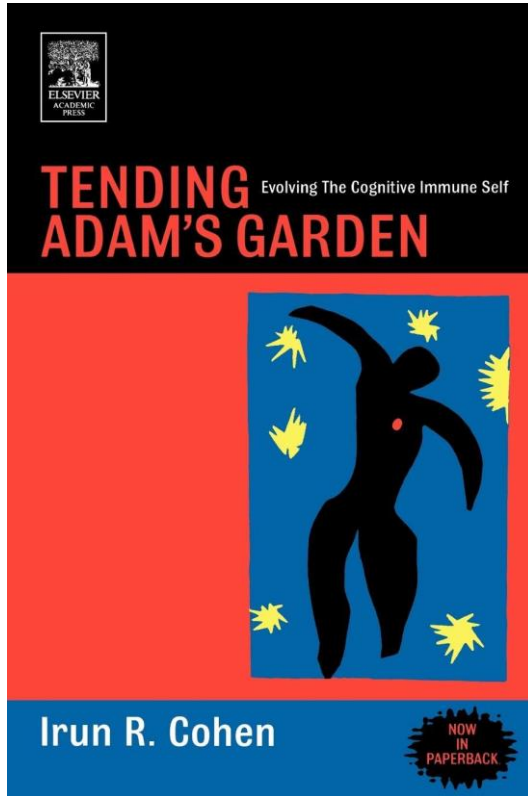
# Cytokine chaos



“the network of interacting cytokines and cytokine receptors is of such staggering complexity that the long-term behaviour of the system is essentially unpredictable”







If we consider all the immune agents that can, by co-responsiveness, reinforce, oppose and feed back on each other, both positively and negatively, and we multiply their points of connection through the degeneracy of signalling and the pleiotropism of response, then we can begin to appreciate the complexity of the networks that constitute the immune system.

The immune system, in its basic reality, is a collection of more-or-less connected networks distributed over the entire body.

**The complexity alone inspires awe.**