

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

3^η ΕΚΔΟΣΗ

ΠΜΣ «Λοιμωξιολογία»
15 Φεβρουαρίου 2022

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

Εκπαιδευτικά αντικείμενα



- Ταξινόμηση κυτταροκινών
- Γενικές ιδιότητες των κυτταροκινών
- Γενικές δράσεις των κυτταροκινών
- Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες
- Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες



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 την επικοινωνία μεταξύ αυτών των κυττάρων, 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

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

Ιντερλευκίνες: ο όρος χρησιμοποιήθηκε για να τονίσει τη σημασία των μορίων αυτών στην επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων

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.

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
- Το περισσότερο αποδεκτό σχήμα ταξινόμησης βασίζεται στο είδος του υποδοχέα με τον οποίο συνδέονται

Ταξινόμηση των ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ



TABLE 4-2 Six Cytokine Families

Family name	Representative members of family	Comments
Interleukin 1 family	IL-1 α , IL-1 β , 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- α , IFN- β , IFN- γ , 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- α , TNF- β , CD40L, Fas (CD95), BAFF, APRIL, LT β	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 α)	All serve chemoattractant function.

Γενικά χαρακτηριστικά των κυτταροκινών



- Πολυπεπίδια ή γλυκοπρωτεΐνες με μέγεθος μέχρι 30 kDa (120-190 αμινοξέα) - Μπορεί να σχηματίζουν ομοδιμερή ή ομοτριμερή ή ετεροδιμερή (IL-12)
- Συνήθως παράγονται παροδικά / κατά ώσεις, μετά από ερέθισμα.
- 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.

Η δράση των κυτταροκινών είναι σύντομη

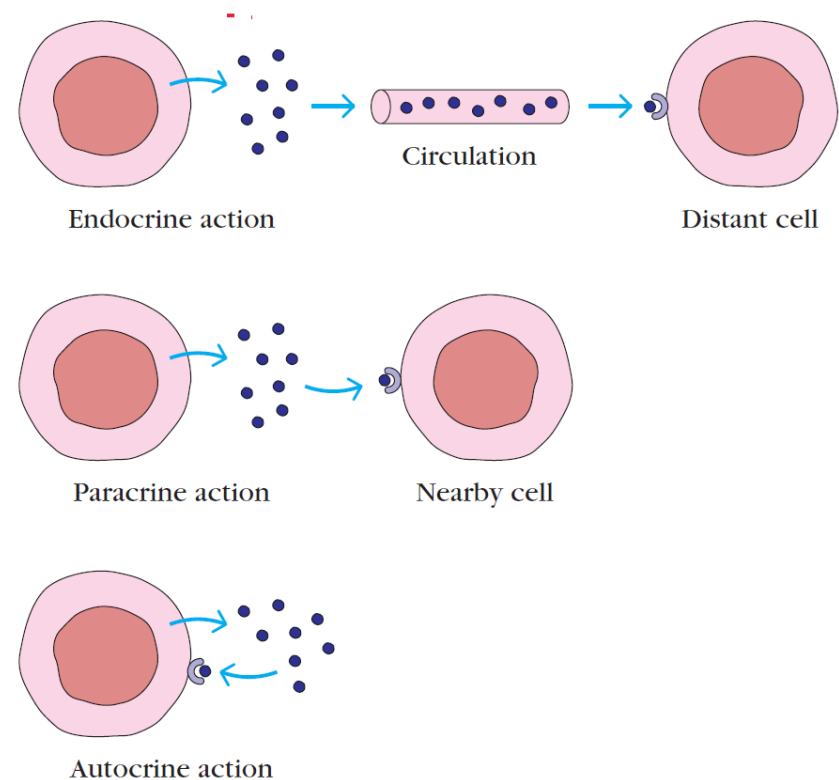


- Η έκκριση κυτταροκινών αποτελεί ένα σύντομο, αυτοπεριοριζόμενο γεγονός
- Η σύνθεσή τους αρχίζει με την ενεργοποίηση του κυττάρου που οδηγεί σε μεταγραφή γονιδίου
- Το mRNA των κυτταροκινών είναι ασταθές και έτσι η σύνθεσή τους είναι παροδική
- Οι κυτταροκίνες συνήθως **δεν αποθηκεύονται σαν προσχηματισμένα μόρια** και εκκρίνονται αμέσως μόλις συντεθούν
- Οι κυτταροκίνες έχουν μικρό χρόνο ημιζωής (~30 min)

Οι κυτταροκίνες δρουν τοπικά αλλά και συστηματικά



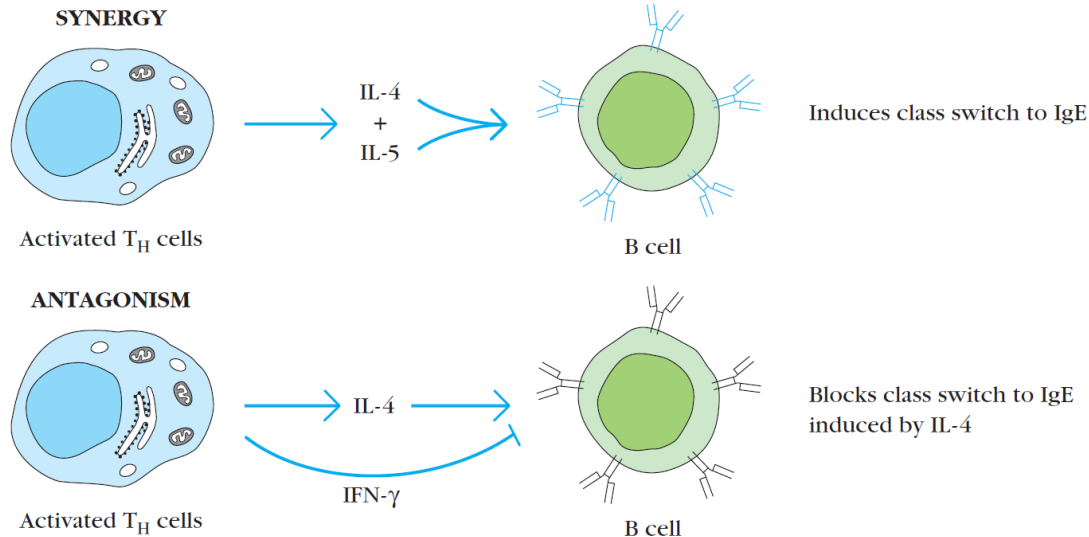
- **Αυτοκρινής δράση:** δρουν στο κύτταρο που τις παράγει
 - Η IL-2 παράγεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα και επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που την παράγουν
- **Παρακρινής δράση:** δρουν σε γειτονικά κύτταρα
 - Οι IFN τύπου I (α & β) επάγουν «αντιϊική προστασία» σε γειτονικά κύτταρα
- **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.

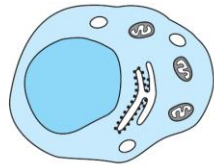


Συνέργεια ή ανταγωνισμός

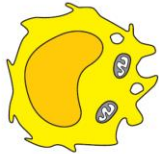


- Οι κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάζουν τη δράση άλλων κυτταροκινών:
- **Συνέργεια:** Η IFN- γ και ο TNF έχουν συνεργική δράση στην αύξηση της έκφρασης των μορίων MHC τάξεως I σε πολλά είδη κυττάρων
- **Ανταγωνισμός:** Η IFN- γ και η IL-10 έχουν ανταγωνιστική δράση στην ενεργοποίηση των μακροφάγων

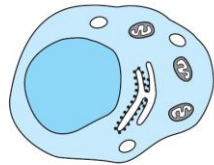




Activated T_H cells



Macrophage



Activated T_H cells



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

Καταρράκτες δράσης

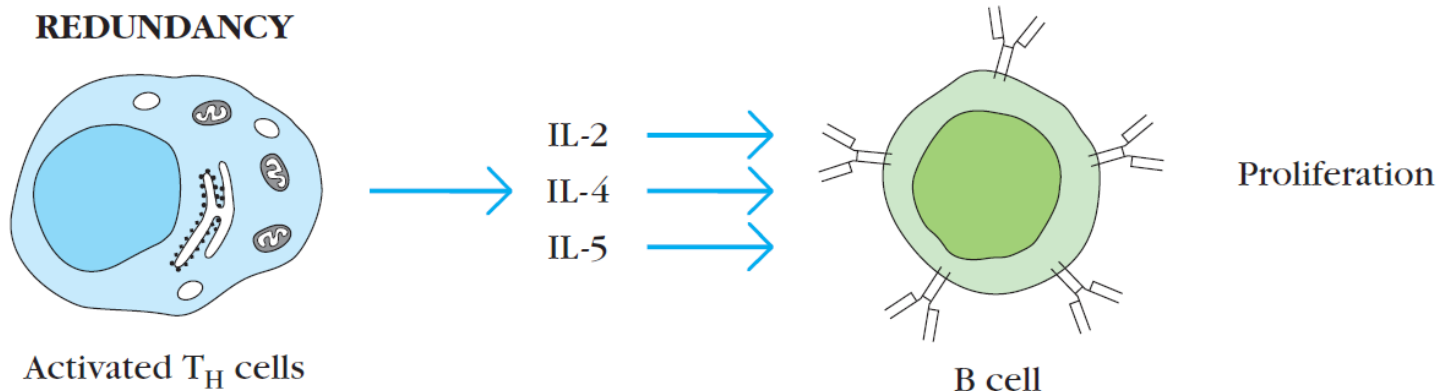


- Οι κυτταροκίνες μπορούν να επηρεάζουν τη σύνθεση άλλων κυτταροκινών
 - Καταρράκτες κυτταροκινών: μια κυτταροκίνη δρα σε ένα κύτταρο-στόχο και επάγει την παραγωγή μιας άλλης κυτταροκίνης από το κύτταρο αυτό
- Ο TNF δρα στα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα και διεγείρει την παραγωγή IL-1 η οποία με τη σειρά της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

Πλεονασμός (Redudancy)



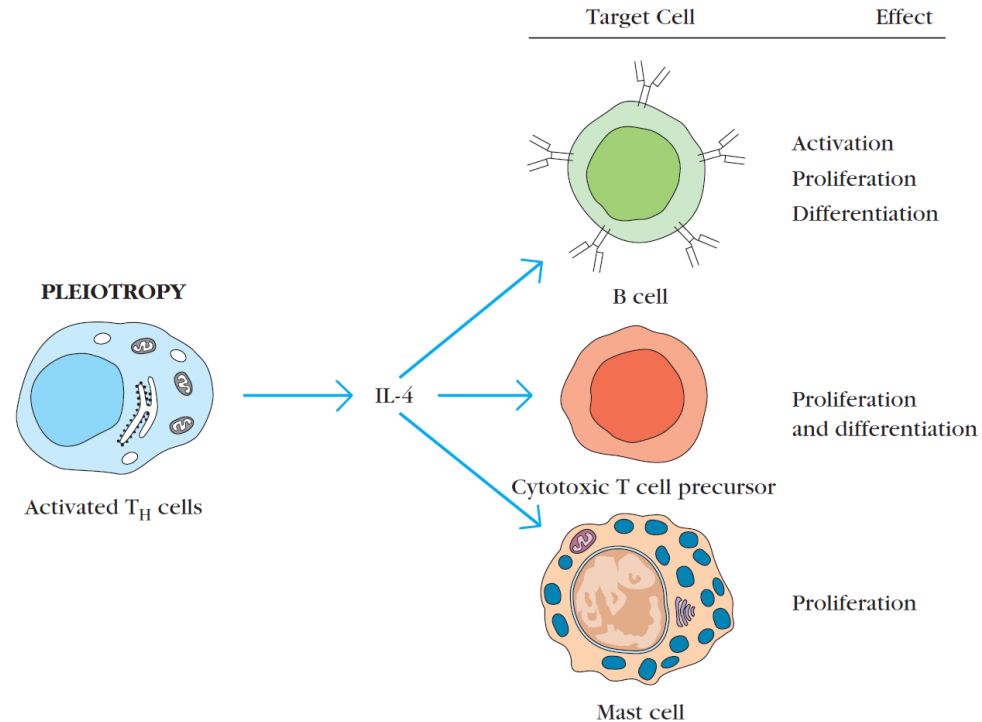
- Η ιδιότητα δομικά διαφορετικών κυτταροκινών να προκαλούν το ίδιο λειτουργικό βιολογικό αποτέλεσμα
- Ανταγωνισμός στη δράση μιας κυτταροκίνης ή έλλειψη μιας κυτταροκίνης ή μετάλλαξη στο γονίδιο μιας κυτταροκίνης μπορεί να μην έχει ουσιαστικό βιολογικό αποτέλεσμα επειδή άλλες κυτταροκίνες μπορούν να υποκαταστήσουν τη δράση αυτής που λείπει.



Πλειοτροπισμός



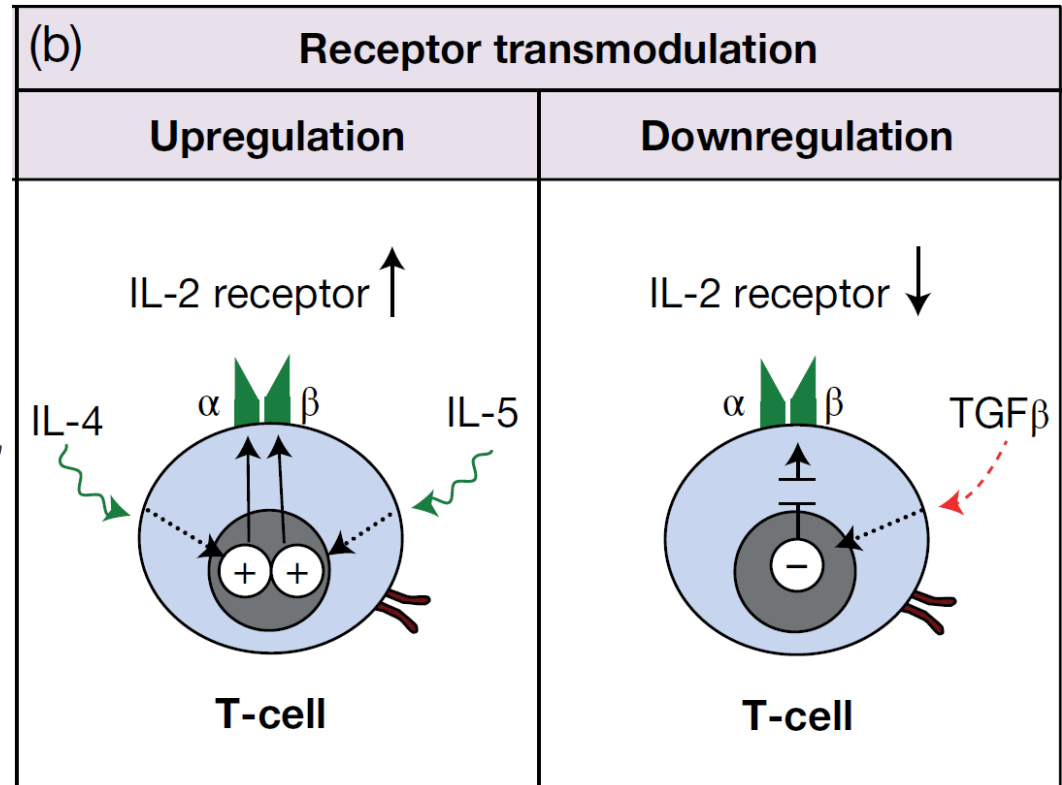
- Μία κυτταροκίνη μπορεί να δρα σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων
 - IL-1: δρα στον εγκέφαλο, το μυελό των οστών, το ήπαρ, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα
- Οι κυτταροκίνες διαμεσολαβούν σε πολύ διαφορετικές βιολογικές διαδικασίες
 - IL-21: μεταστροφή ισοτύπου, διαφοροποίηση πλασματοκυττάρων, ενίσχυση αποκρίσεων CD8 και κυττάρων NK, προαγωγή της διαφοροποίησης των κυττάρων Th17 cell



Τροποποίηση υποδοχέως



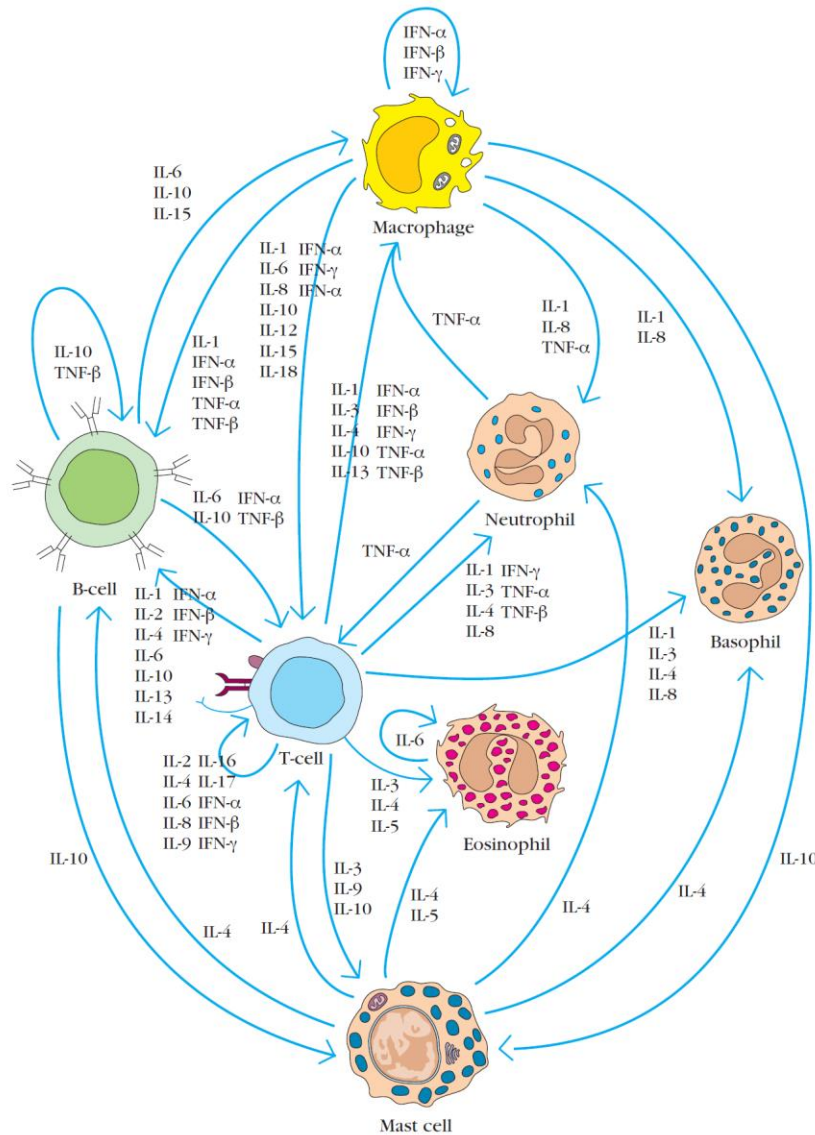
- Μια κυτταροκίνη μπορεί να αυξήσει ή να ελαττώσει την έκφραση των υποδοχέων μιας άλλης κυτταροκίνης
- Μια κυτταροκίνη μπορεί να ευοδώσει την ενδοκυττάρια μεταγωγή σήματος από τους υποδοχείς μιας άλλης κυτταροκίνης



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) signalling by receptors for other cytokines or growth factors



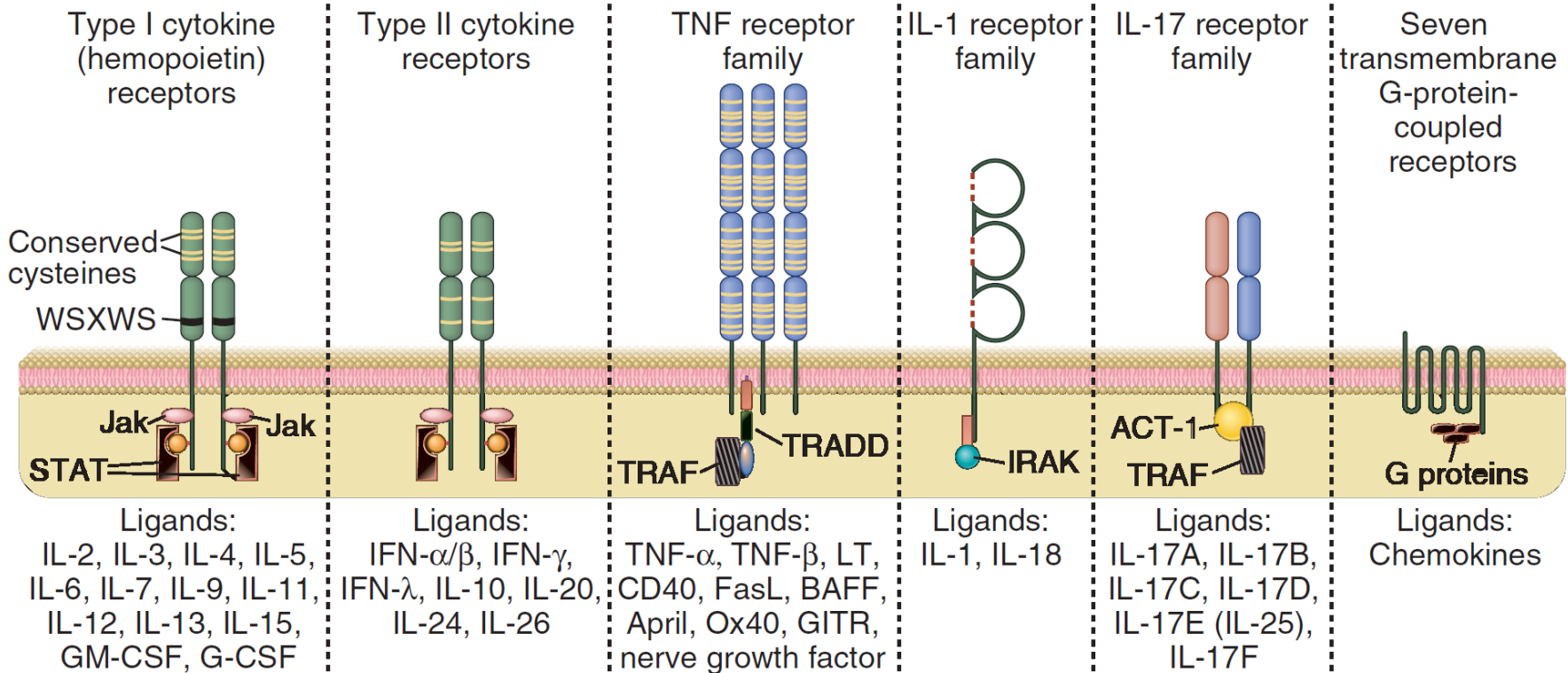
The cells of the immune system are subject to control by a network of cytokine actions

Υποδοχείς κυτταροκινών

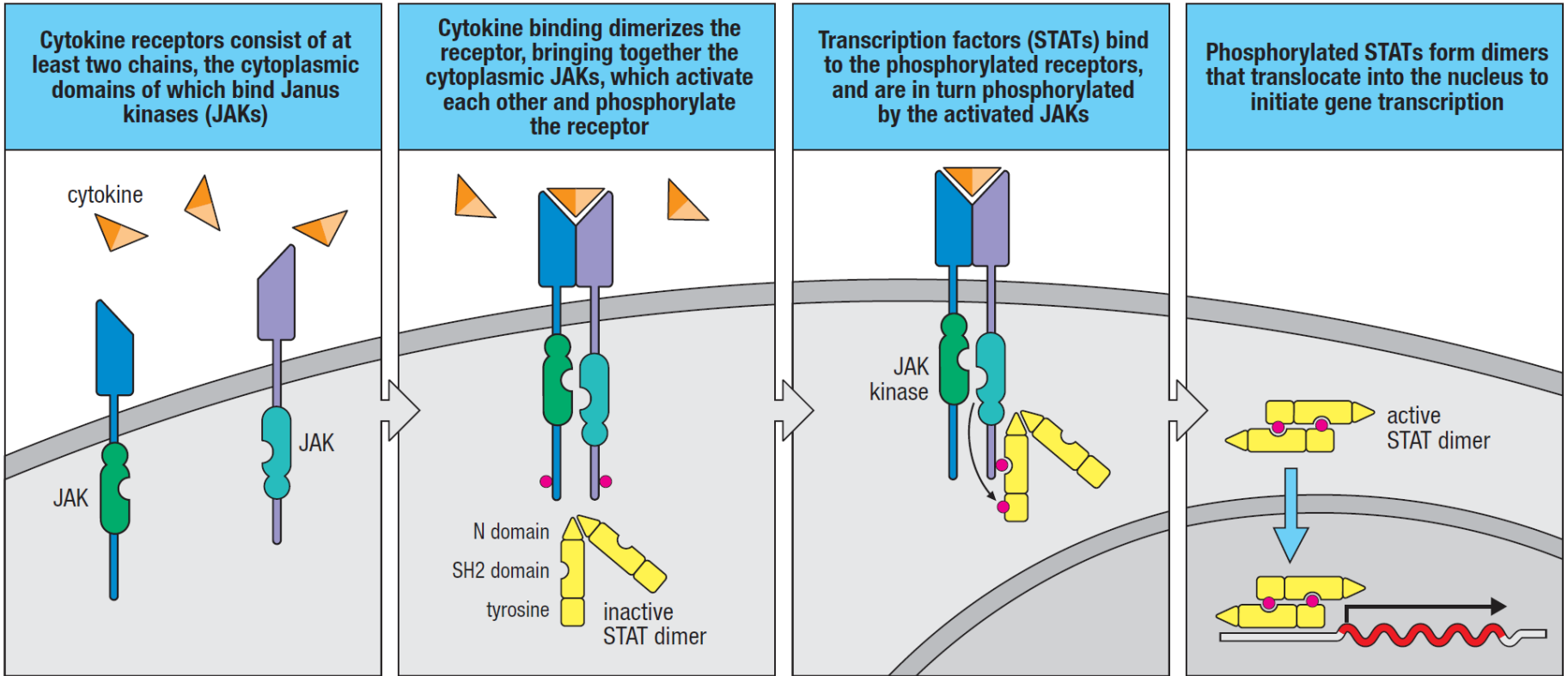


- Οι κυτταροκίνες δρουν μέσω σύνδεσης σε μεμβρανικούς υποδοχείς των κυττάρων στόχων
- Η συγγένεια (affinity) των κυτταροκινών προς τους υποδοχείς τους είναι εξαιρετικά υψηλή
 - K_d κυτταροκίνης-υποδοχέα: 10^{-10} - 10^{-12} M
 - K_d αντισώματος-αντιγόνου: 10^{-7} - 10^{-11} M
 - K_d TCR-MHC: 10^{-5} - 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)

Υποδοχείς κυτταροκινών



Η οδός μεταγωγής σήματος JAK-STAT





CLINICAL RELEVANCE



Type I and II Cytokine Receptors

- Mutations of genes encoding interleukin (IL)-7R, γ_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- γ receptor (IFN- γ 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.

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	γ_c , Jak3, IL-7R	T-B ⁺ SCID

Class of defect	Gene	Disease
Disorders of cytokines and cytokine signaling	γ_c , Jak3, IL-7R	T-B ⁺ SCID
	IL-2R α	Lymphoproliferative disease
	IFN- γ R1, IFN- γ R2, IL-12p40, IL-12R β 1, Stat1	Atypical mycobacterial infection
	TNFR1	TRAPS
	Fas, caspase-10	ALPS
	CD40, CD40L, AID	HIGM
	IKK γ	Hypohidrotic ectodermal dysplasia
	FOXP3	IPEX

Accessory and adhesion molecules	CD3 γ , CD3 ϵ , Lck	T cell deficiency SCID
	Zap70	CD8 ⁺ T cell deficiency
	CD45	SCID
	WASP	WAS
	CD18 (β 2 integrin)	LAD I
Metabolic	GDP-fucose transporter	LAD II
	SH2D1A	XLP
	ADA	SCID
	PNP	CID

Τροφή για σκέψη



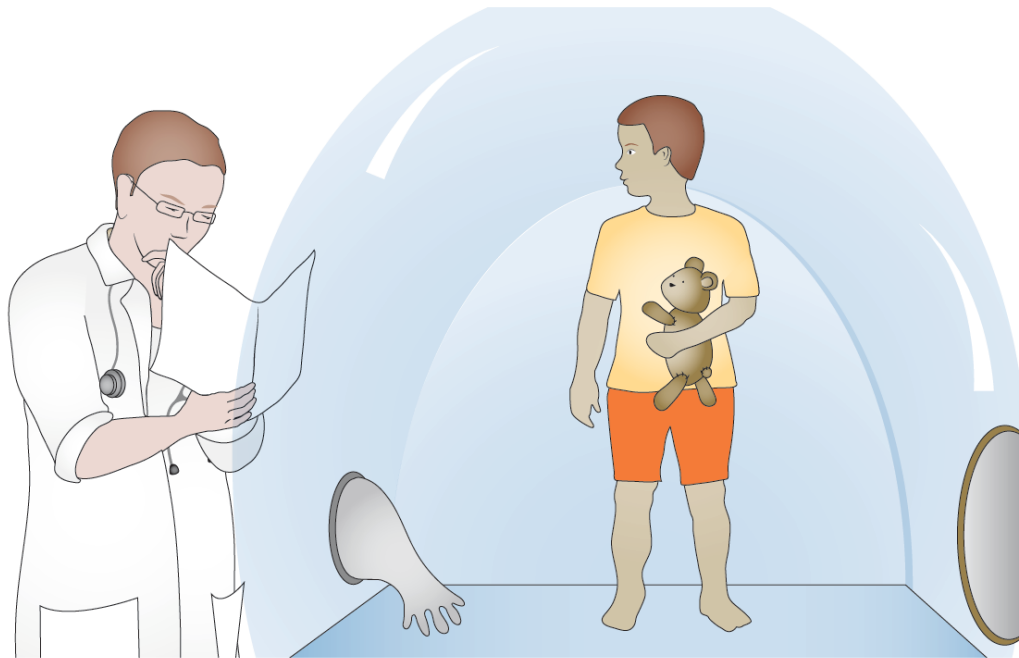
Γιατί δεν υπάρχουν ανοσοανεπάρκειες από έλλειψη μιας κυτταροκίνης αλλά υπάρχουν σοβαρές ανοσοανεπάρκειες από έλλειψη ή διαταραχή της λειτουργίας υποδοχέων κυτταροκινών;



- **Πλεονασμός (Redudancy):** 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

| '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



Άνδρας 18 ετών. Πλήρης έλλειψη του τύπου 1 υποδοχέα της
ιντερφερόνης-γ.



Προσήλθε στο ΕΙ Λοιμώξεων της Α΄ Παθολογικής Κλινικής
εξαιτίας εμμένουσας τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας.

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

Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD)



- Σύνολο κληρονομικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από επιλεκτική προδιάθεση για κλινική νόσο από μυκοβακτηρίδια χαμηλής λοιμογόνου ικανότητας, όπως ο βάκιλλος Calmette-Guérin (BCG) vaccines και τα μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια του περιβάλλοντος (EM/NTMB), σε κατά τα άλλα υγιή άτομα, χωρίς εμφανείς ανωμαλίες στο συνήθη αιματολογικό και ανοσολογικό έλεγχο
- Εκτός από τα μυκοβακτηρίδια χαμηλής λοιμογονικότητας, οι ασθενείς εμφανίζουν λοιμώξεις από
 - *Mycobacterium tuberculosis*.
 - Μη τυφοειδικά στελέχη *Salmonella* (και σπάνια από τυφοειδικά στελέχη)
 - Βακτήρια που παραμένουν εντός των μακροφάγων: *Listeria* spp, *Nocardia* spp, *Klebsiella* spp.
 - Μύκητες: ιστοπλάσμωση, παρακοκκιδιοειδομύκωση, κοκκιδιοειδομυκωση
 - Παράσιτα: λειϊσμανίαση, τοξοπλάσμωση.
 - Ιογενείς λοιμώξεις: CMV, HHV8, parainfluenza virus type 3 (PRV-3), RSV, VZV

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^a</i>	AD	P	E+
<i>IFNGR1</i>	AR	C	E+
	AR	C	E-
	AD	P	E+++
	AR	P	E+ of mutant protein
	AR	P	E+
<i>IFNGR2</i>	AR	C	E+
	AR	C	E-
	AR	P	E+ of mutant protein
	AR	P	E+ of WT protein
<i>STAT1^a</i>	AD	P	E+B-
<i>NEMO</i>	AR	C	E+
<i>CYBB^a</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 (επικήτητη 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

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

Τροφή για σκέψη



Γιατί δεν χρησιμοποιούμε θεραπευτικά τις κυτταροκίνες, παρά το ότι έχουν τόσες δράσεις;



- 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



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



- Φυσική ανοσία: έκκριση κυτταροκινών από τα ιστικά μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα μετά από λοίμωξη και ιστική βλάβη
 - 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 T λεμφοκυττάρων και περιορίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις

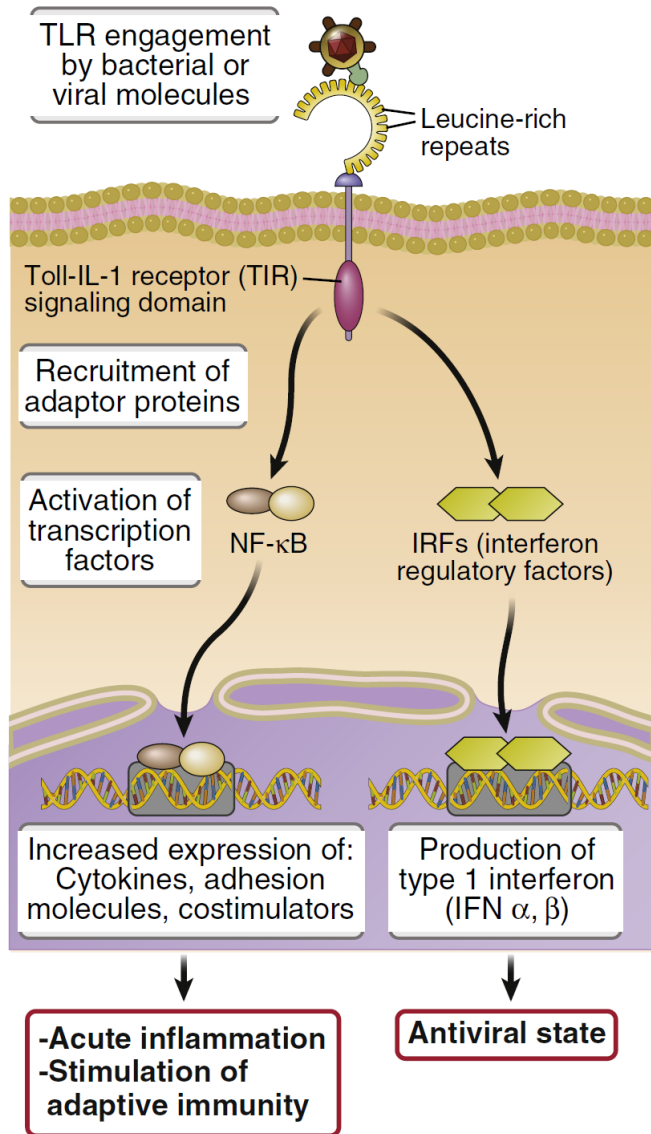


TABLE 4-1 Functional groups of selected cytokines*

Cytokine	Secreted by [†]	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- α (TNF- α)	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 _H 1 subset)
Interleukin 6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, and T _H 2 cells	Liver (induces acute phase proteins); influences adaptive immunity (proliferation and antibody secretion of B-cell lineage)
Interferon- α (IFN- α) (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 β (IFN- β)	Macrophages, dendritic cells, virus-infected cells	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC Class I expression; activates NK cells



Σηματοδότηση μέσω TLRs

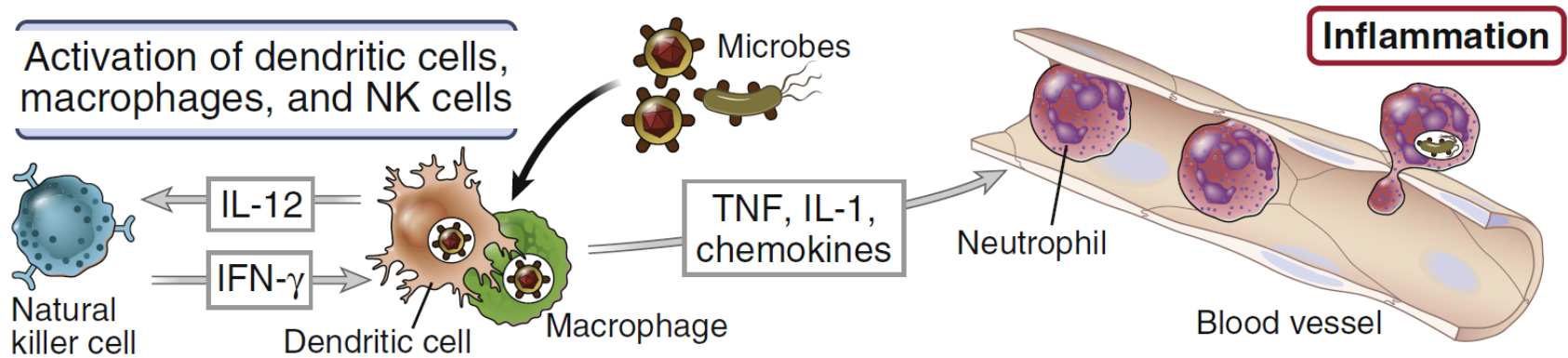


- Η σύνδεση των TLR με τους συνδέτες τους οδηγεί στην επιστράτευση πρωτεϊνών προσαρμογής και στην ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων
- NF- κ B: ρύθμιση παραγωγής κυτταροκινών, μορίων προσκόλλησης και συνδιεγερτικών μορίων
- IRFs: ρύθμιση παραγωγής IFN- α / β

Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες



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



Παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α)



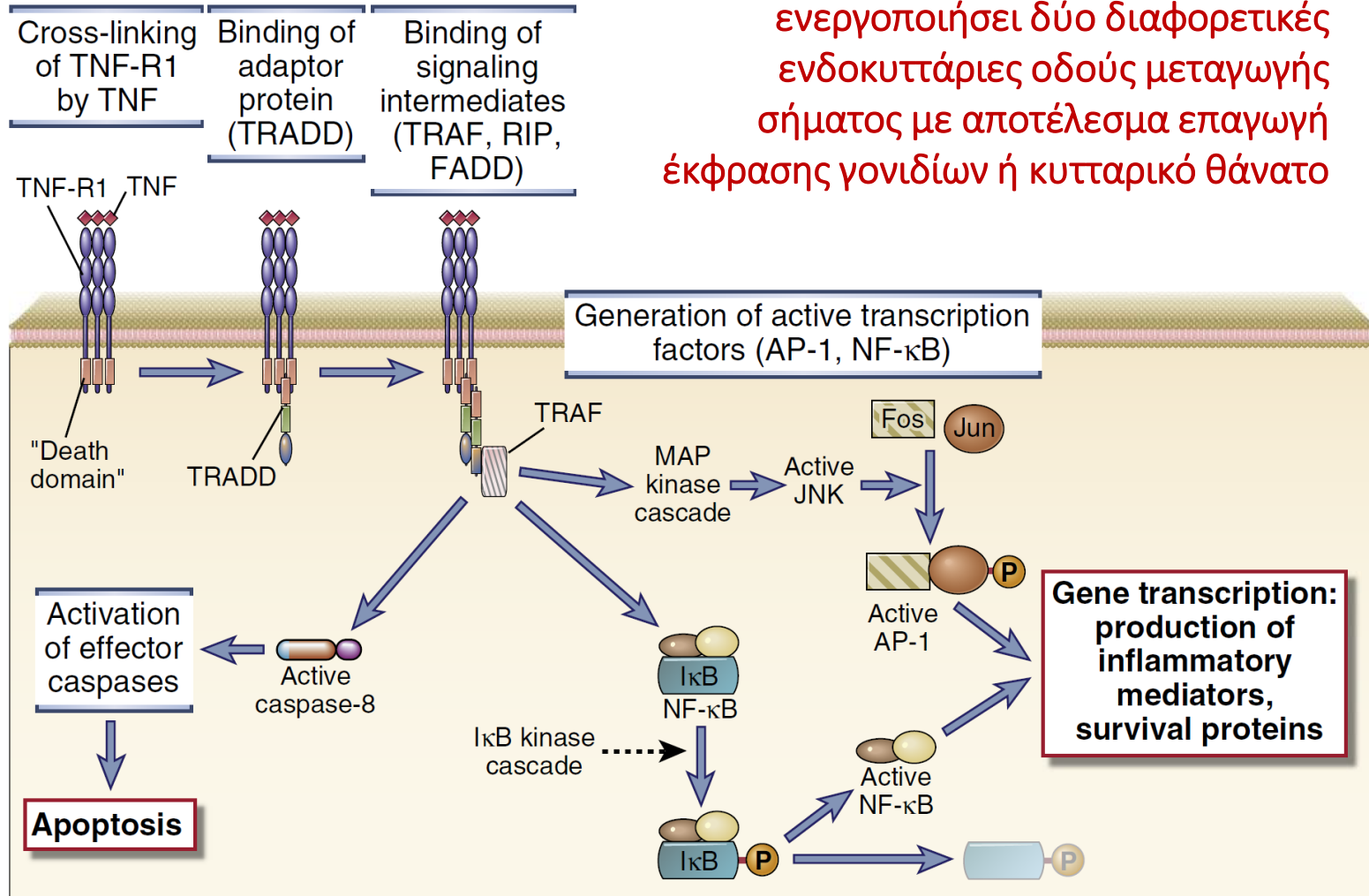
- Γλυκοπρωτεΐνη, 185 ΑΑ. Κωδικοποιείται μέσα στο γενετικό τόπο του ΜΗC.
- Ανήκει στην υπεροικογένεια TNF: το άλλο κύριο μέλος είναι η λεμφοτοξίνη-α (ή TNF-β)
 - Η υπεροικογένεια TNF περιέχει 18 συνδέτες και 29 υποδοχείς
 - Έχει παρόμοια προφλεγμονώδη δράση με CD30 ligand, CD40 ligand, FAS ligand, TNF-related 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 μονοπύρρηνα 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) 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 ενδοκυττάρειες οδούς μεταγωγής σήματος με αποτέλεσμα επαγωγή έκφρασης γονιδίων ή κυτταρικό θάνατο



Βιολογικές δράσεις του TNF

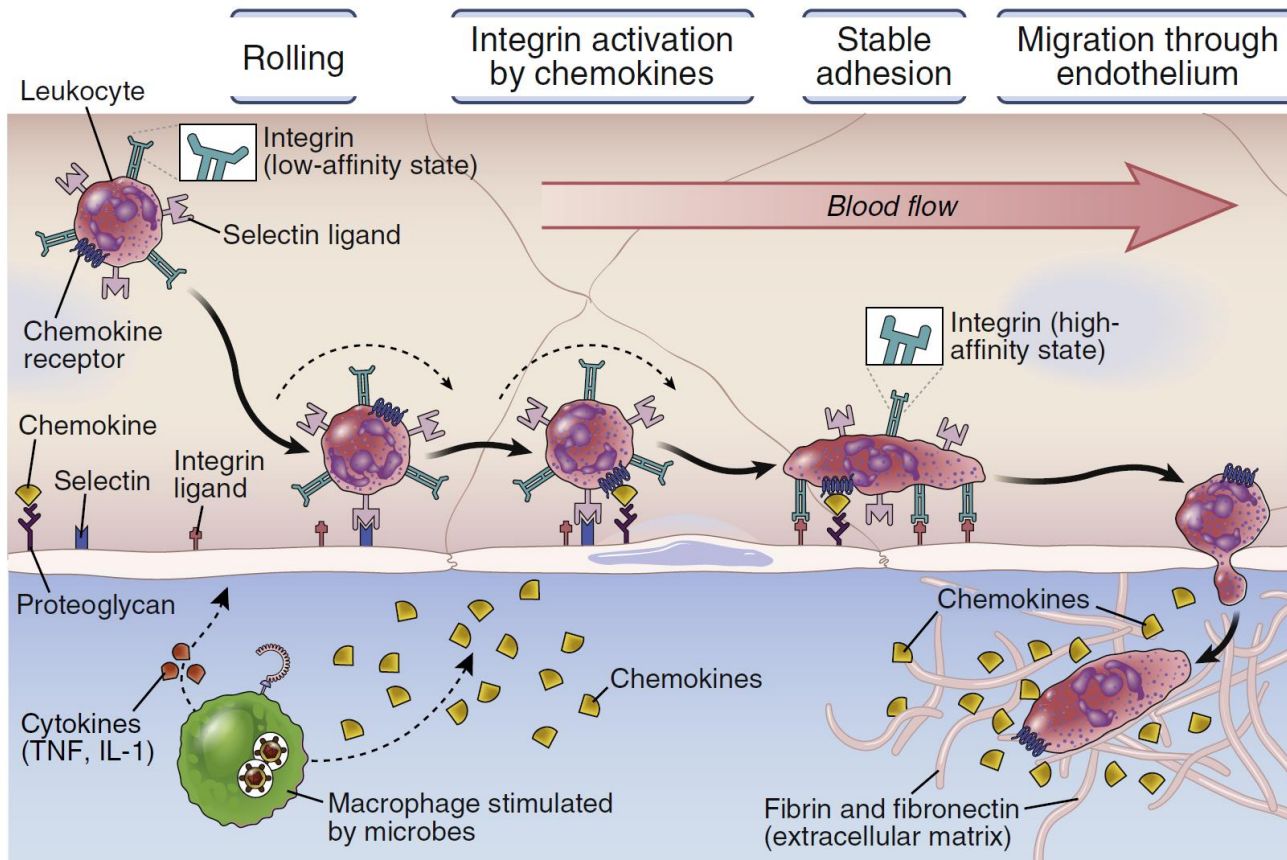


■ Χαμηλές συγκεντρώσεις (αυτοκρινής/ παρακρινής δράση)

- 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



■ 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

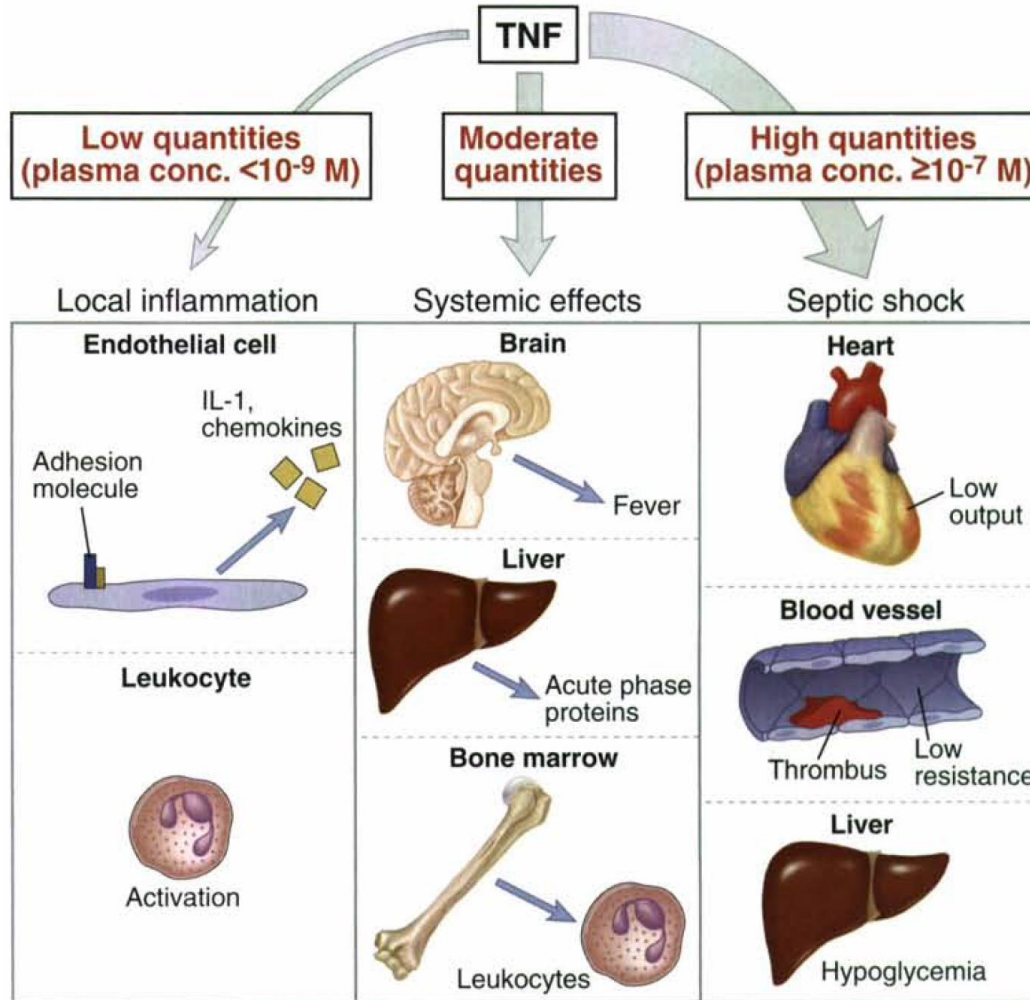
Βιολογικές δράσεις του TNF



■ 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



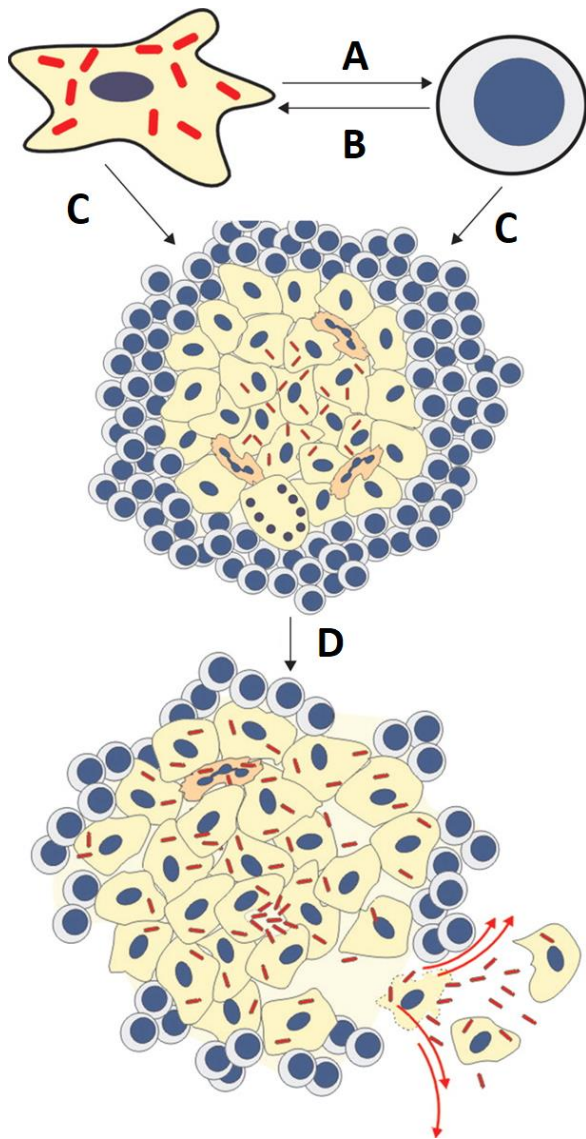


CLINICAL RELEVANCE

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

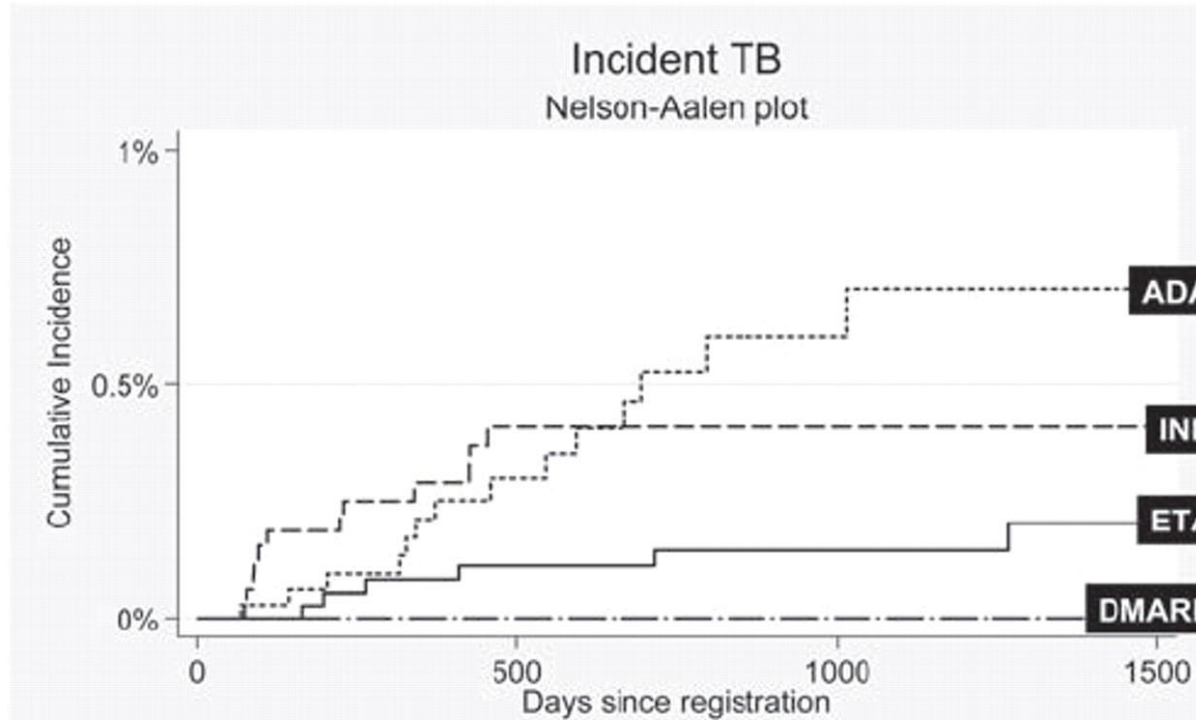
- Dominant mutations of in the gene encoding TNFR1 are associated with autosomal dominant periodic fever syndromes, known as TNFR1-associated periodic syndromes (TRAPS).
- Loss-of-function mutations in the gene encoding CD40L are associated with X-linked hyper-IgM syndrome (X-HIM).
- Dominant interfering 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 IFN- γ and chemokines) induce recruitment and organised accumulation of mononuclear cells into highly structured granulomas..
- D. TNF antagonist therapy results in granuloma breakdown and dissemination of mycobacteria.

Anti- TNF και φυματίωση

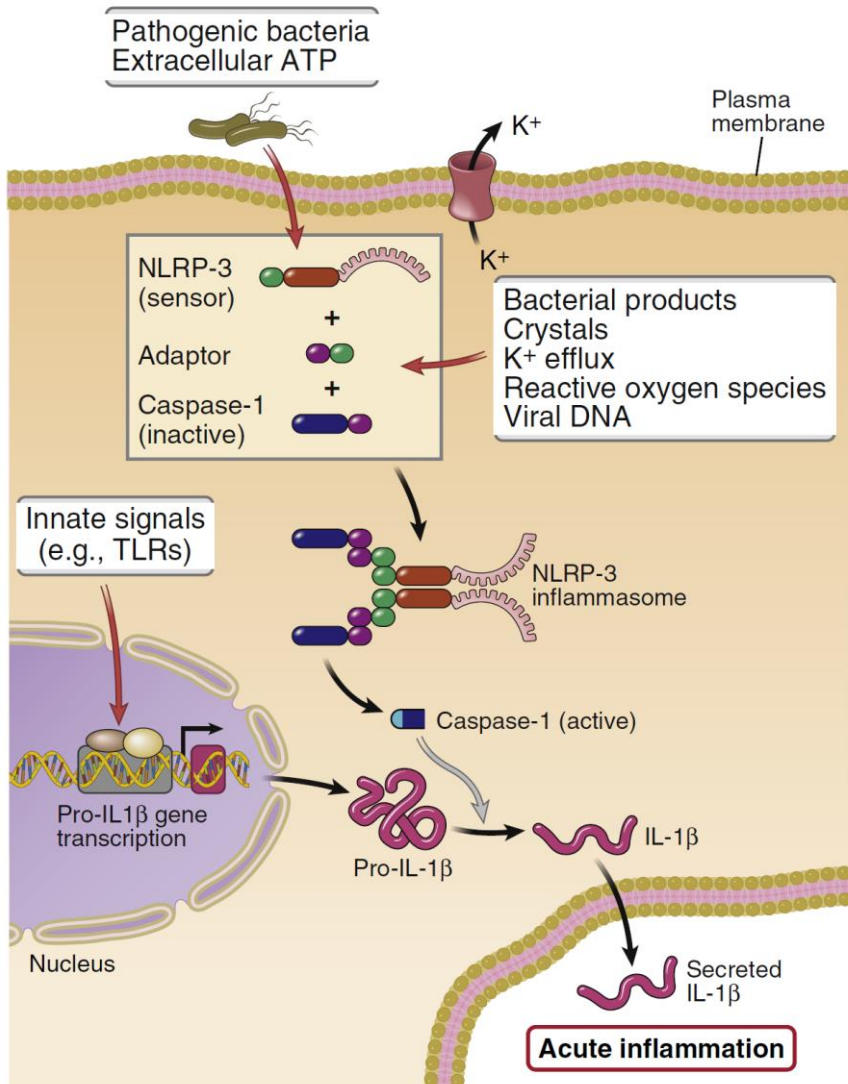


Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247

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 α & IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-1Ra (IL-1 Receptor antagonist)
 - Η IL-1 είναι η μοναδική κυτταροκίνη με φυσικό αναστολέα: IL-1RA
- IL-1 α & IL-1 β : ομολογία 30%, συνδέονται στους ίδιους υποδοχείς
- Η μεταγραφή του γονιδίου της IL-1 β επάγεται από ενεργοποίηση του NF- κ B μέσω TLR και NLR ενώ η διάσπαση της pro-IL-1 β 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- κ B



Σηματοδότηση μέσω NLRs

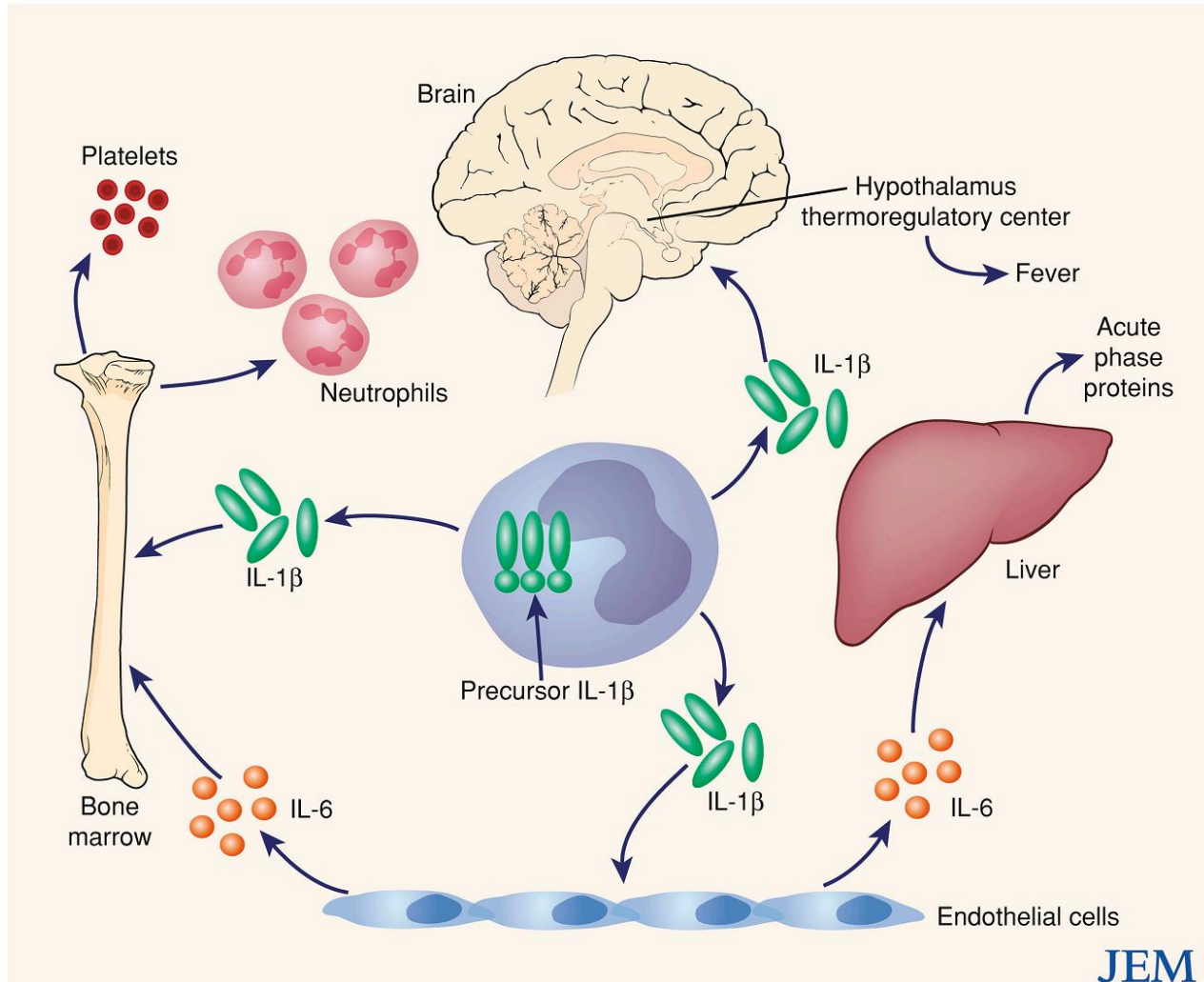
- Μετά την αναγνώριση του συνδέτη της η NLRP3 πολυμερίζεται με μια πρωτεΐνη προσαρμογής και μια κασπάση
- Ο πολυμερισμός οδηγεί σε ενεργοποίηση της κασπάσης
- Η ενεργοποιημένη κασπάση μετατρέπει την ανενεργό pro-IL-1β σε δραστική IL-1β

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 TNF & 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.

Θεραπευτική τροποποίησης της δράσης της IL-1



ARTICLES

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>

nature
medicine



OPEN

Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial

Evdoxia Kyriazopoulou¹, Garyfallia Poulakou², Haralampos Milionis³, Simeon Metallidis⁴, Georgios Adamis⁵, Konstantinos Tsiakos⁶, Archontoula Fragkou⁷, Aggeliki Rapti⁶, Christina Damoulari¹, Massimo Fantoni⁸, Ioannis Kalomenidis⁹, Georgios Chrysos¹⁰, Andrea Angheben¹¹, Ilias Kainis¹², Zoi Alexiou¹³, Francesco Castelli¹⁴, Francesco Saverio Serino¹⁵, Maria Tsilika¹, Petros Bakakos¹⁶, Emanuele Nicastrì¹⁷, Vassiliki Tzavara¹⁸, Evangelos Kostis¹⁹, Lorenzo Dagna²⁰, Panagiotis Koufargyris¹, Katerina Dimakou²¹, Spyridon Savvanis⁷, Glykeria Tzatzagou²², Maria Chini²³, Giulio Cavalli²⁰, Matteo Bassetti²⁴, Konstantina Katrini¹, Vasileios Kotsis²⁵, George Tsoukalas²⁶, Carlo Selmi²⁷, Ioannis Bliziotis²⁸, Michael Samarkos²⁹, Michael Dumas³⁰, Sofia Ktena¹, Aikaterini Masgala³¹, Ilias Papanikolaou³², Maria Kosmidou³, Dimitra-Melia Myrodia², Aikaterini Argyraki³³, Chiara Simona Cardellino¹¹, Katerina Koliakou³⁴, Eleni-Ioanna Katsigianni³⁴, Vassiliki Rapti², Efthymia Giannitsioti¹⁰, Antonella Cingolani⁸, Styliani Micha³⁴, Karolina Akinosoglou³⁵, Orestis Liatsis-Douvitsas³⁴, Styliani Symbardi³⁶, Nikolaos Gatselis³⁷, Maria Mouktaroudi^{1,34}, Giuseppe Ippolito¹⁷, Eleni Florou³⁴, Antigone Kotsaki¹, Mihai G. Netea^{38,39}, Jesper Eugen-Olsen⁴⁰, Miltiades Kyprianou³⁴, Periklis Panagopoulos⁴¹, George N. Dalekos³⁷ and Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^{1,34} ✉

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)

Tocilizumab



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19

DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

242

Patients with confirmed
SARS-CoV-2 infection

Tocilizumab



N=161

Placebo



N=81

Mechanical ventilation
or death within 28 days

10.6%

12.5%

HR, 0.83; 95% CI, 0.38 to 1.81; P=0.64

Clinical worsening
of disease within 28 days

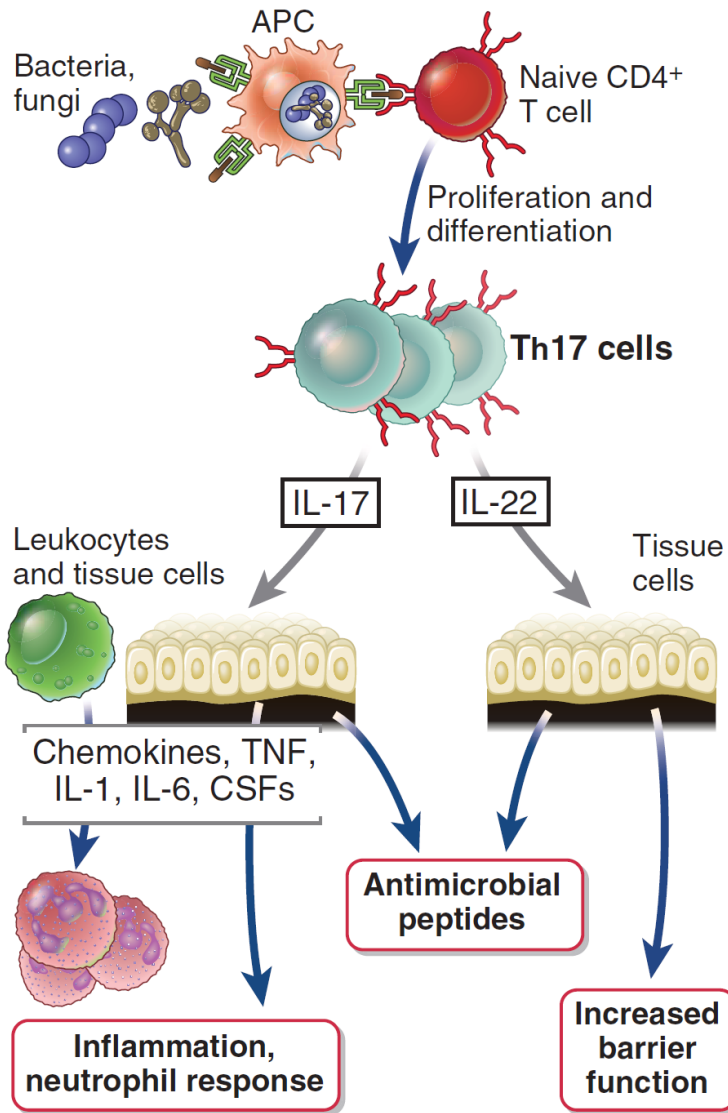
19.3%

17.4%

HR, 1.11; 95% CI, 0.59 to 2.10; P=0.73

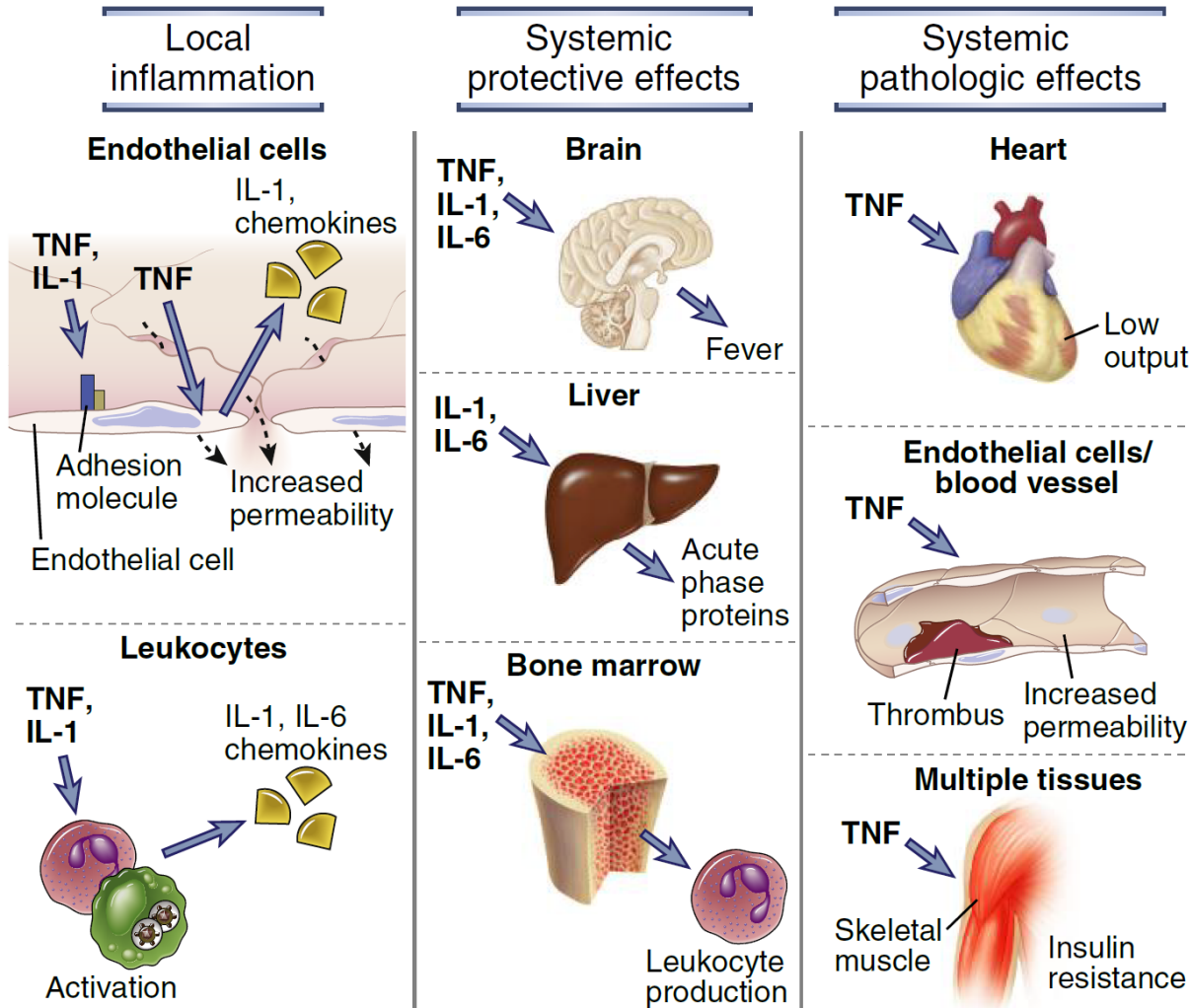
Tocilizumab was not effective for preventing mechanical ventilation or death among moderately ill patients hospitalized with Covid-19

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)
- 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
- Δρα 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 πρόωγη πόλωση προς φλεγμονώδη ή προς ρυθμιστική απόκριση μπορεί να καθορίσει την έκβαση της λοίμωξης (πχ πρωτοζωϊκής)
 - Η ρυθμιστική απόκριση μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο ή χρόνια λοίμωξη ανάλογα με τη λοιμογόνο ικανότητα του παθογόνου.

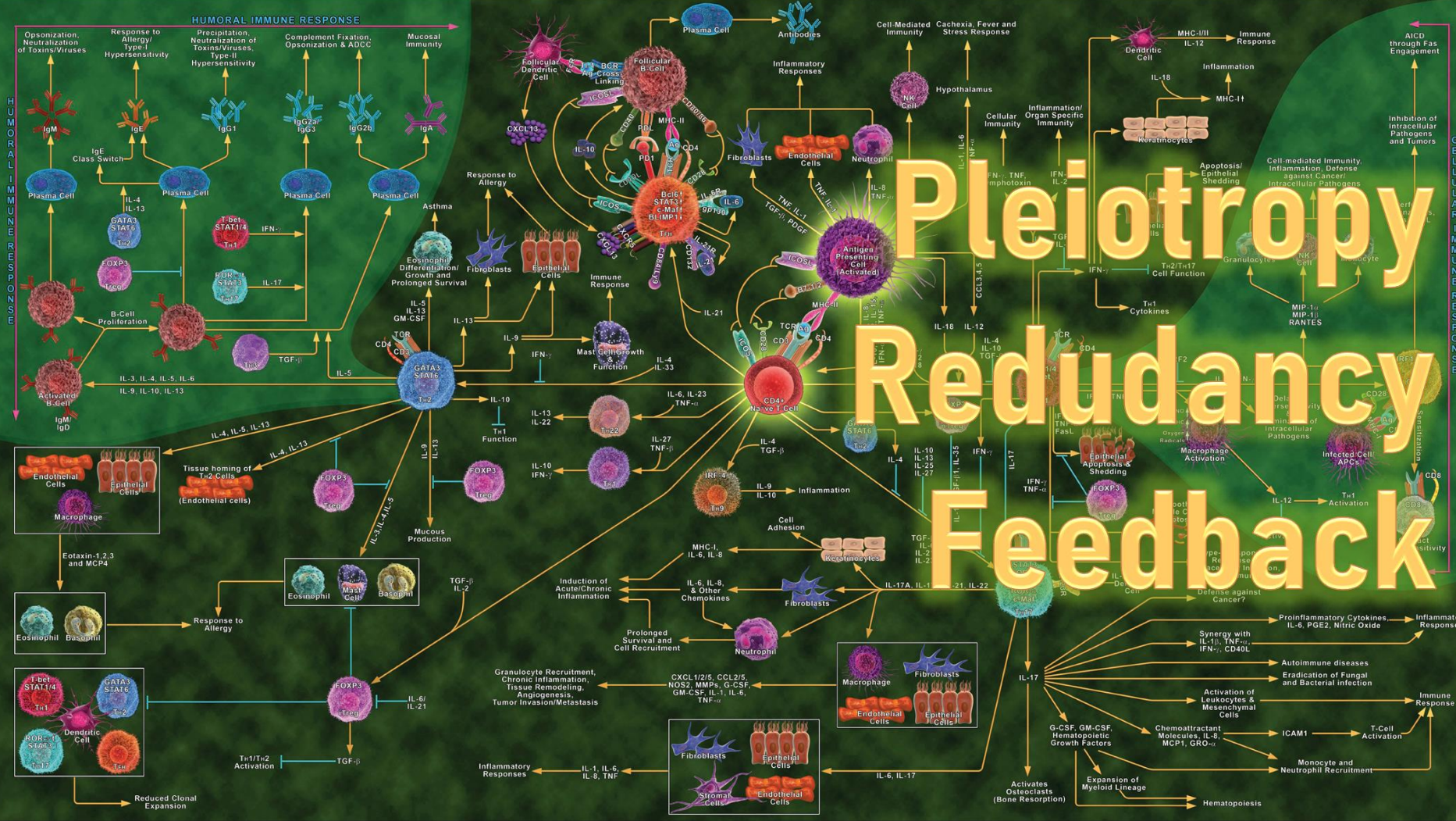
Transforming growth factor β



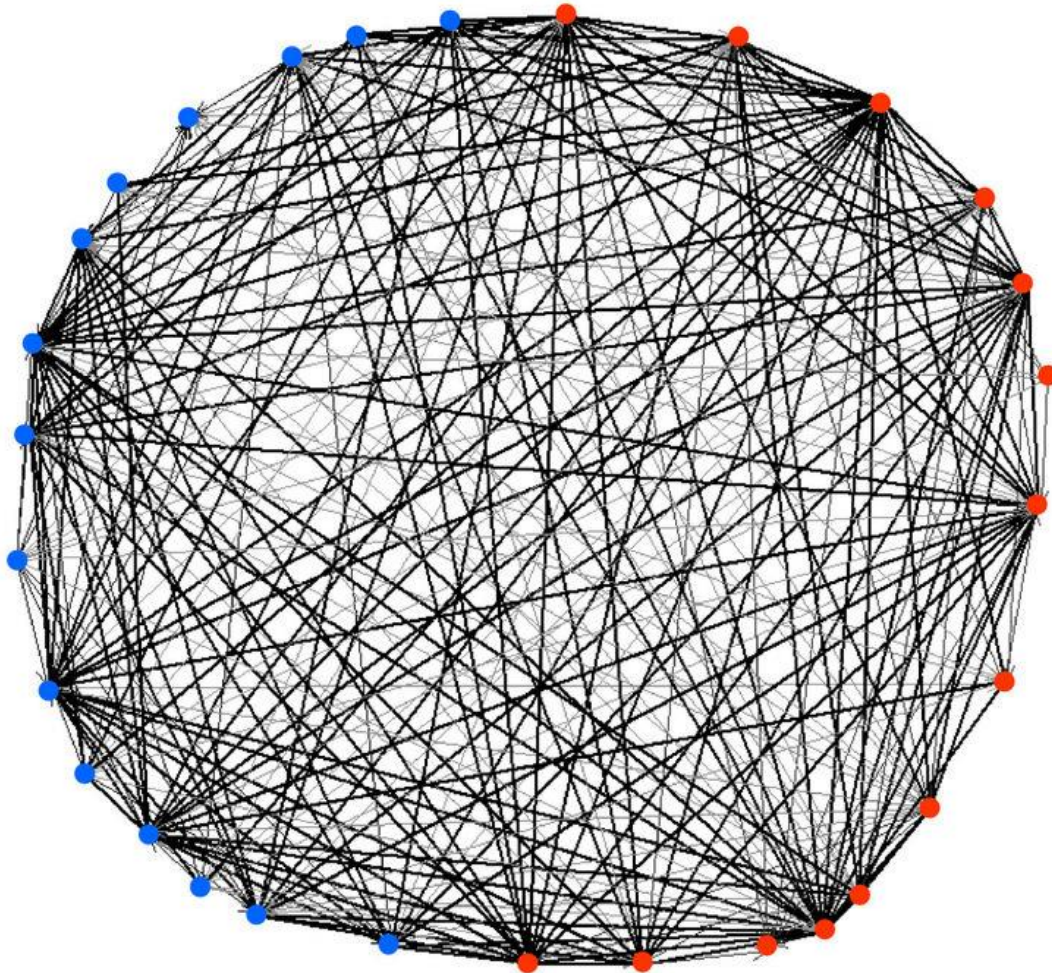
- Ομοδιμερές 28 kDa, συντίθεται σε λανθάνουσα μορφή και ενεργοποιείται από πρωτεάσες
- Παράγεται από μονοπύρρηνα κύτταρα που έχουν ενεργοποιηθεί από LPS και από T λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί από αντιγόνο.
- Βιολογικές δράσεις:
 - Εξαιρετικά πλειοτροπικές ακόμα και στο ίδιο κύτταρο
 - Σύνθεση 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



ΕΠΙΛΟΓΟΣ



The cytokine network



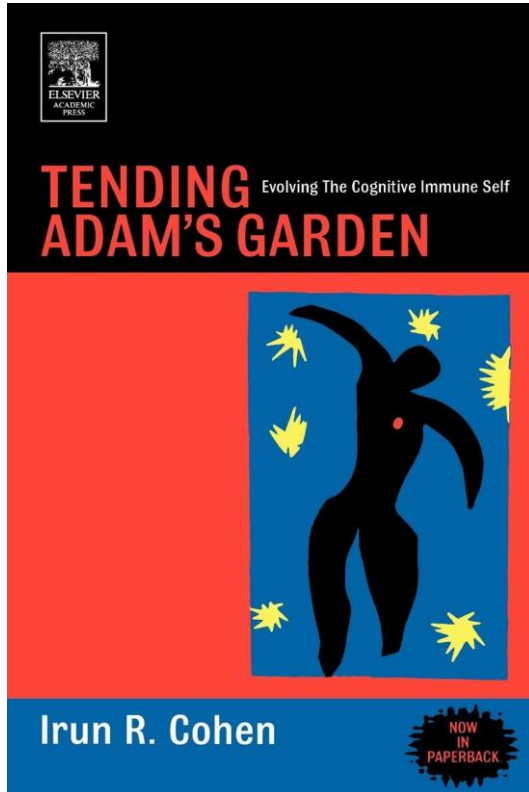
1. Macrophages (MPhi)
2. B cells (BC)
3. T helper 1 (Th1) cells
4. T helper 2 (Th2) cells;
5. T regulatory cells
6. Dendritic cells (DC)
7. Dendritic Epidermal T cell
8. Mast cells (MAST)
9. Natural Killer T cells (NK-T)
10. Neutrophils (NEUT)
11. Eosinophils (EOS)
12. Basophils (BAS)
13. Natural Killer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