

Immunológia alapjai

8. előadás

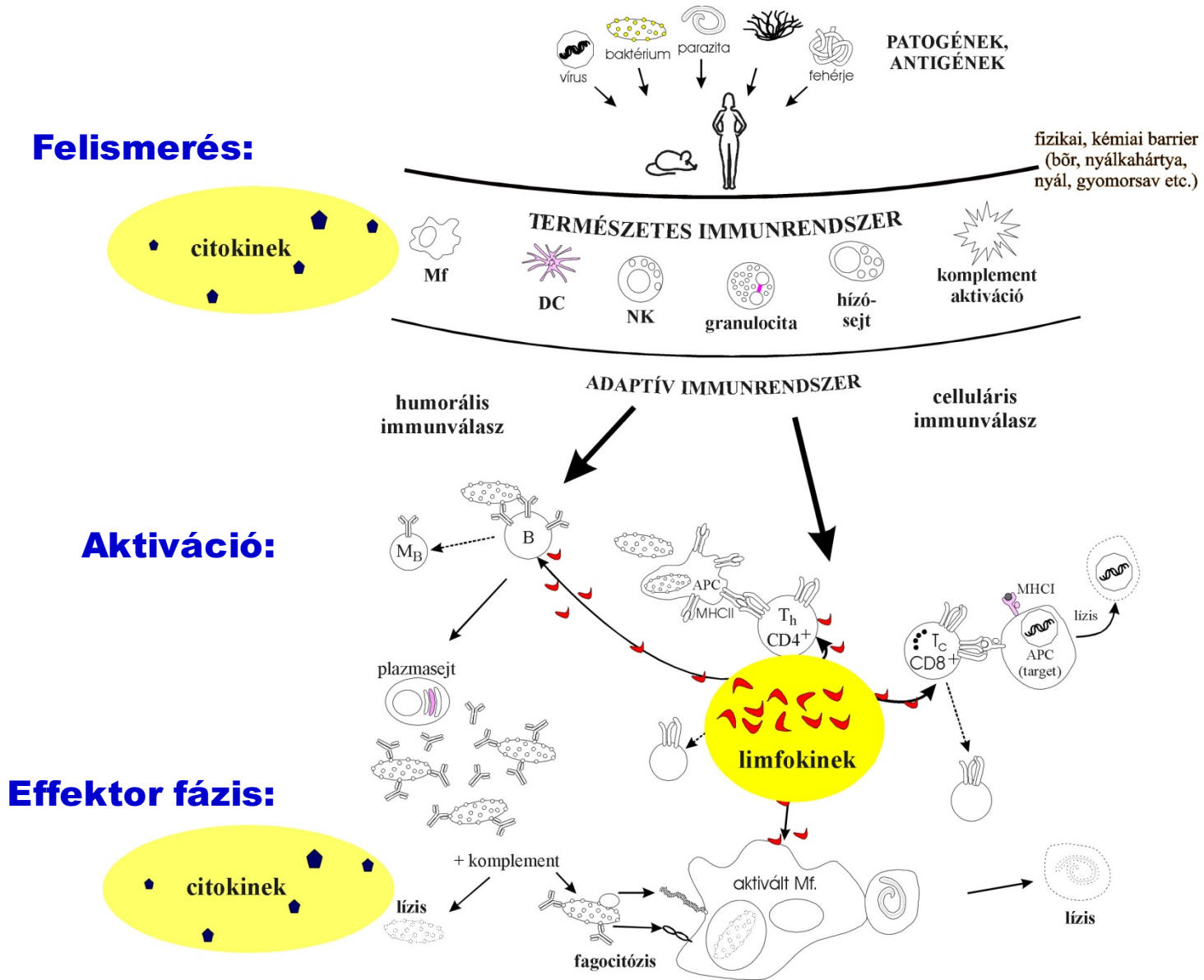
Citokinek, citokin receptorok

Dr. Berki Timea

Az immunválasz sejtjeinek párbeszéde 2 mechanizmussal zajlik:

- 1. Közvetlen sejt-sejt kapcsolódás útján: adhéziós molekulák összekapcsolódásával
- 2. Szekretált fehérjék, un. „citokinek” és receptoraik útján

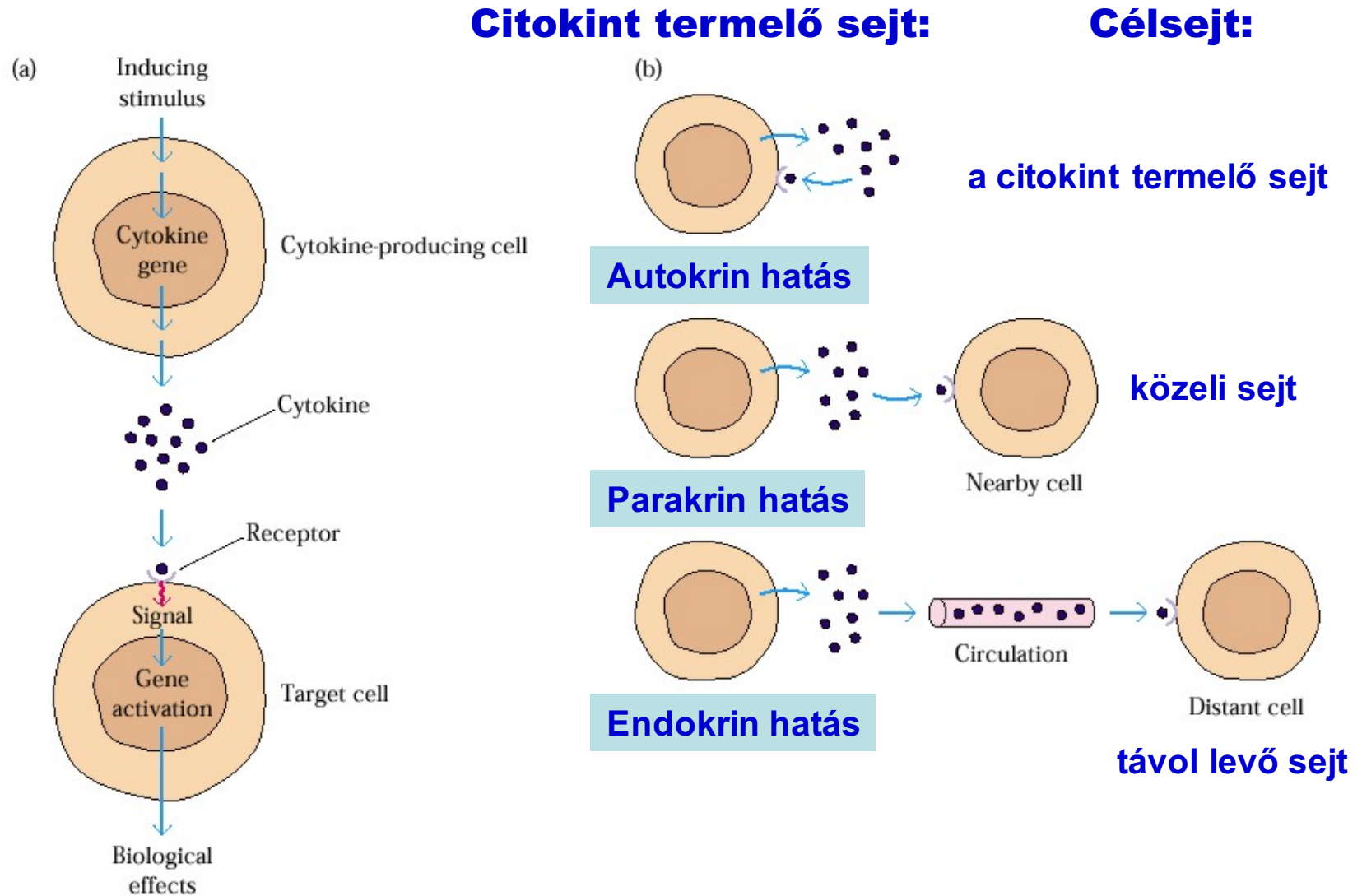
A citokinek az immunválasz minden fázisában hatnak:



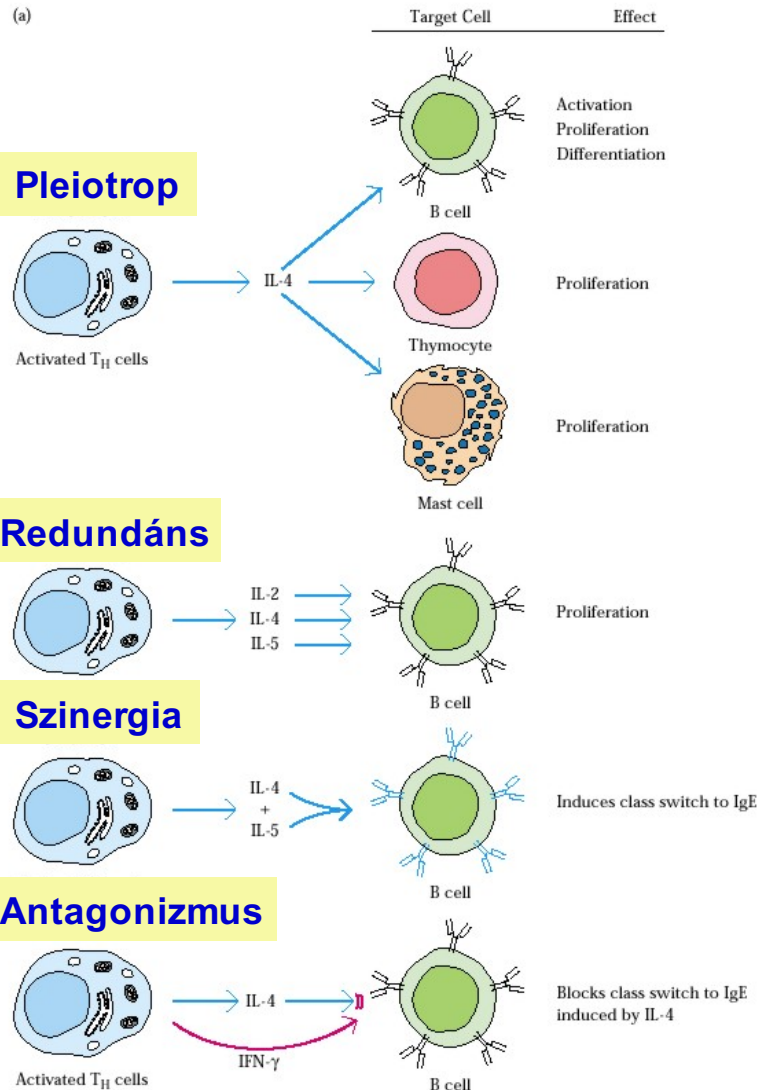
A citokinek általános jellemzői:

- Kis molekulasúly (10-40 kDa)
- Glikoproteinek
- Izolált sejtek termelik aktiváció hatására
- Sejtek közötti kapcsolatokat közvetítik:
 - információ továbbítás
 - immunválasz szabályozása
- Hatásmód:
 - átmeneti génaktiváció termékei
 - receptorokon keresztül
 - nagy affinitás
 - pikomoláris cc.-ban

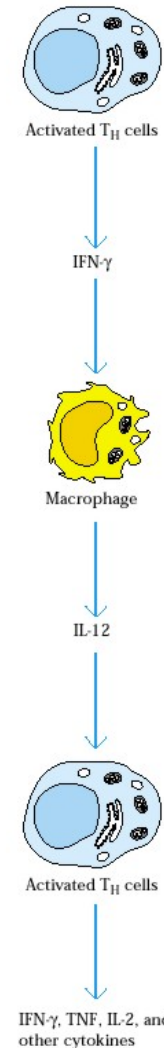
A citokinek hatásmódja I.:



A citokinek hatásmódja II.:



Kaszkádelindítása



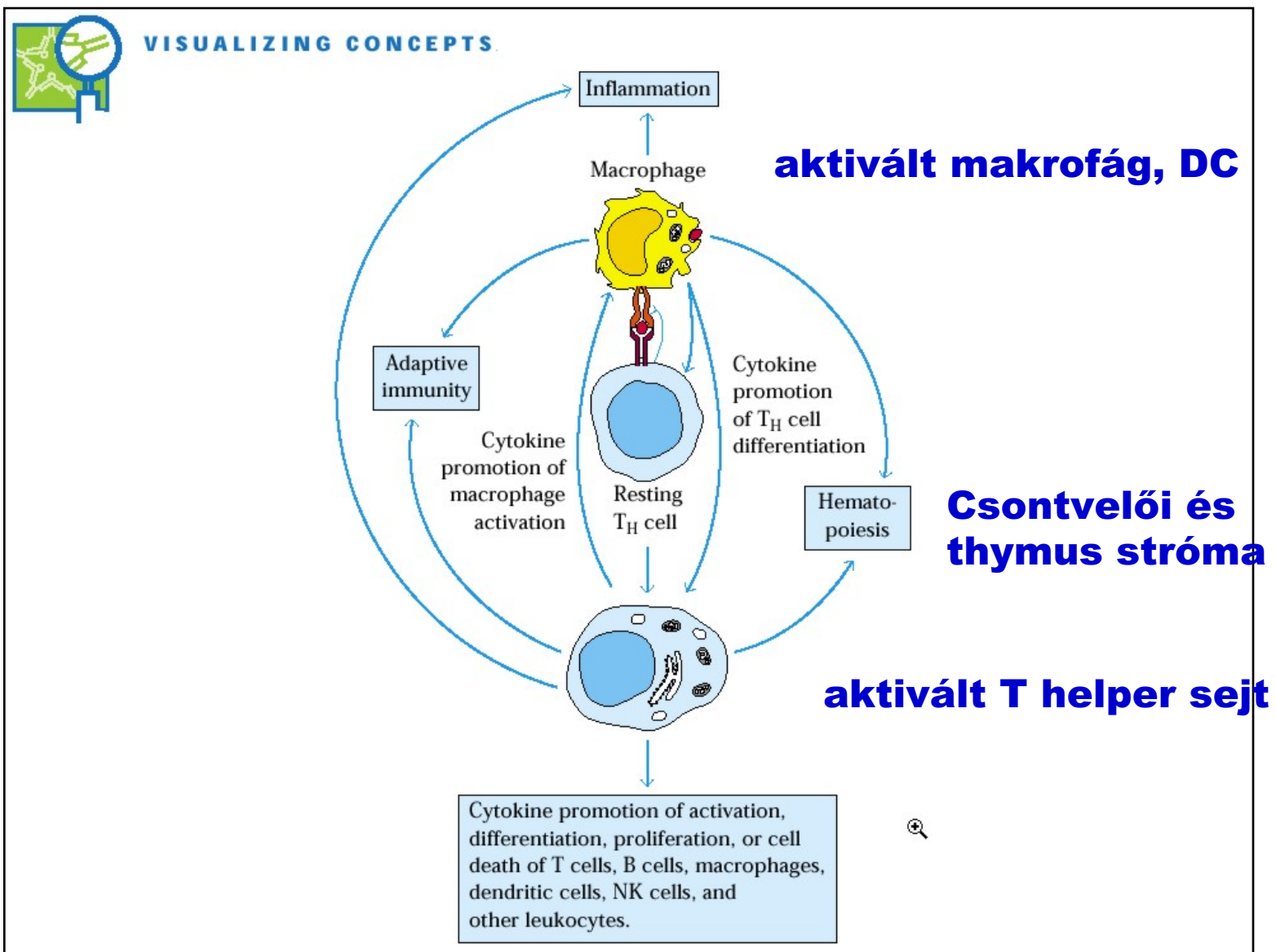
Egy citokin különböző célsejten, különböző hatást vált ki

Több citokin hatása a célsejten azonos

Két citokin együttes hatása nagyobb a célsejten additív hatásuknál

A célsejten egyik citokin gátolja a másik hatását

Citokin termelő sejtcsoportok

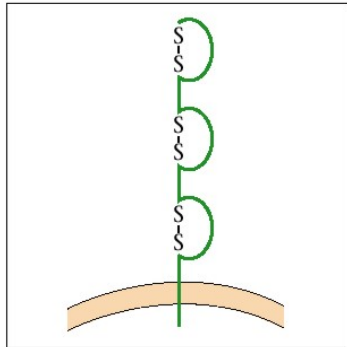


Citokin receptorok

Citokine receptorok

RECEPTOR FAMILY

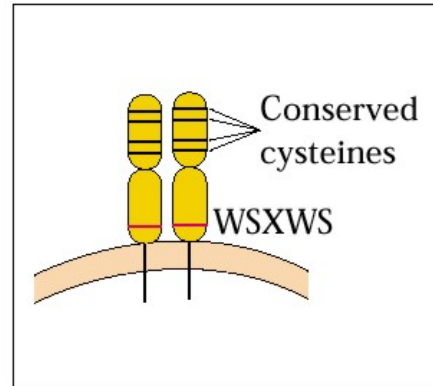
(a) Immunoglobulin superfamily receptors



LIGANDS

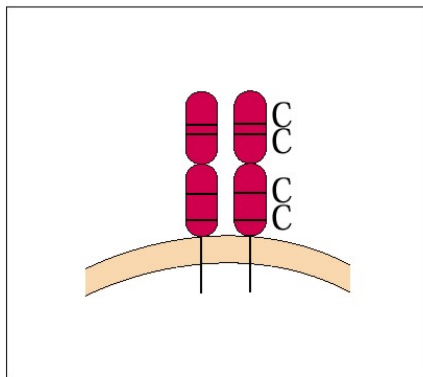
IL-1
M-CSF
C-Kit

(b) Class I cytokine receptors (hematopoietin)



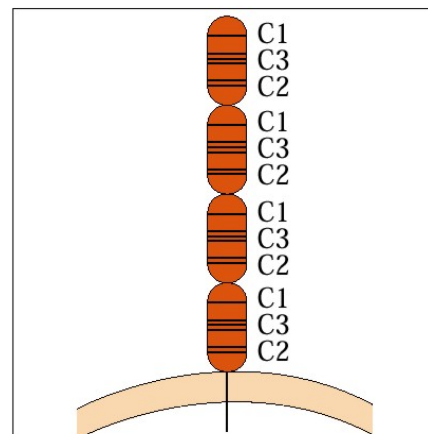
IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

(c) Class II cytokine receptors (interferon)



IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

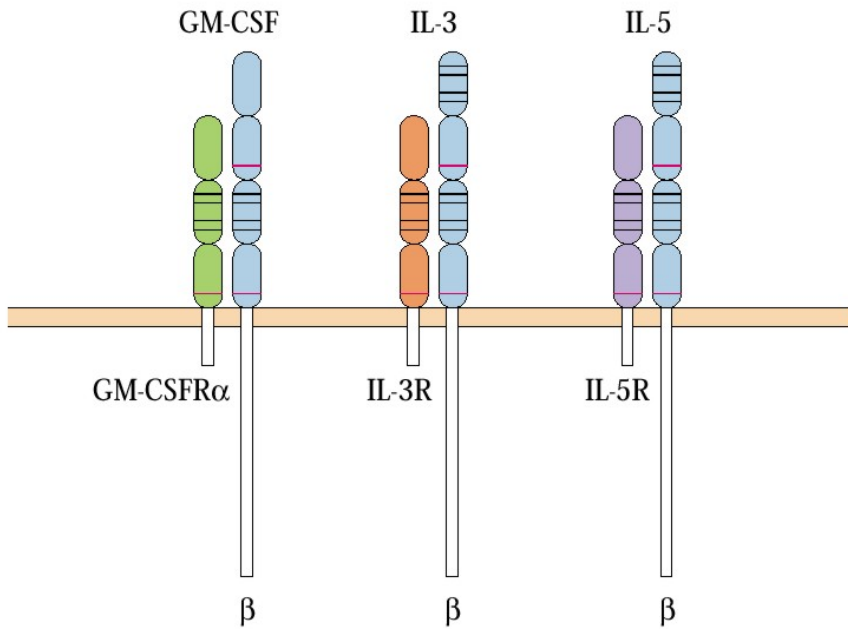
(d) TNF receptors



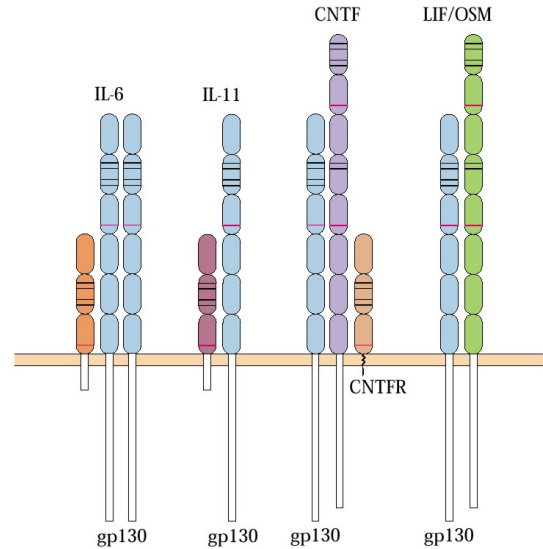
TNF- α
TNF- β
CD40
Nerve growth factor (NGF)
FAS

A többláncú citokin receptorok jellemzői

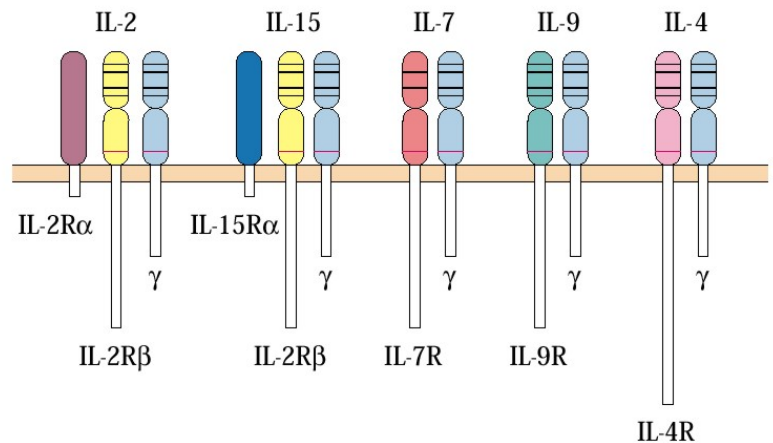
(a) GM-CSF receptor subfamily (common β subunit)



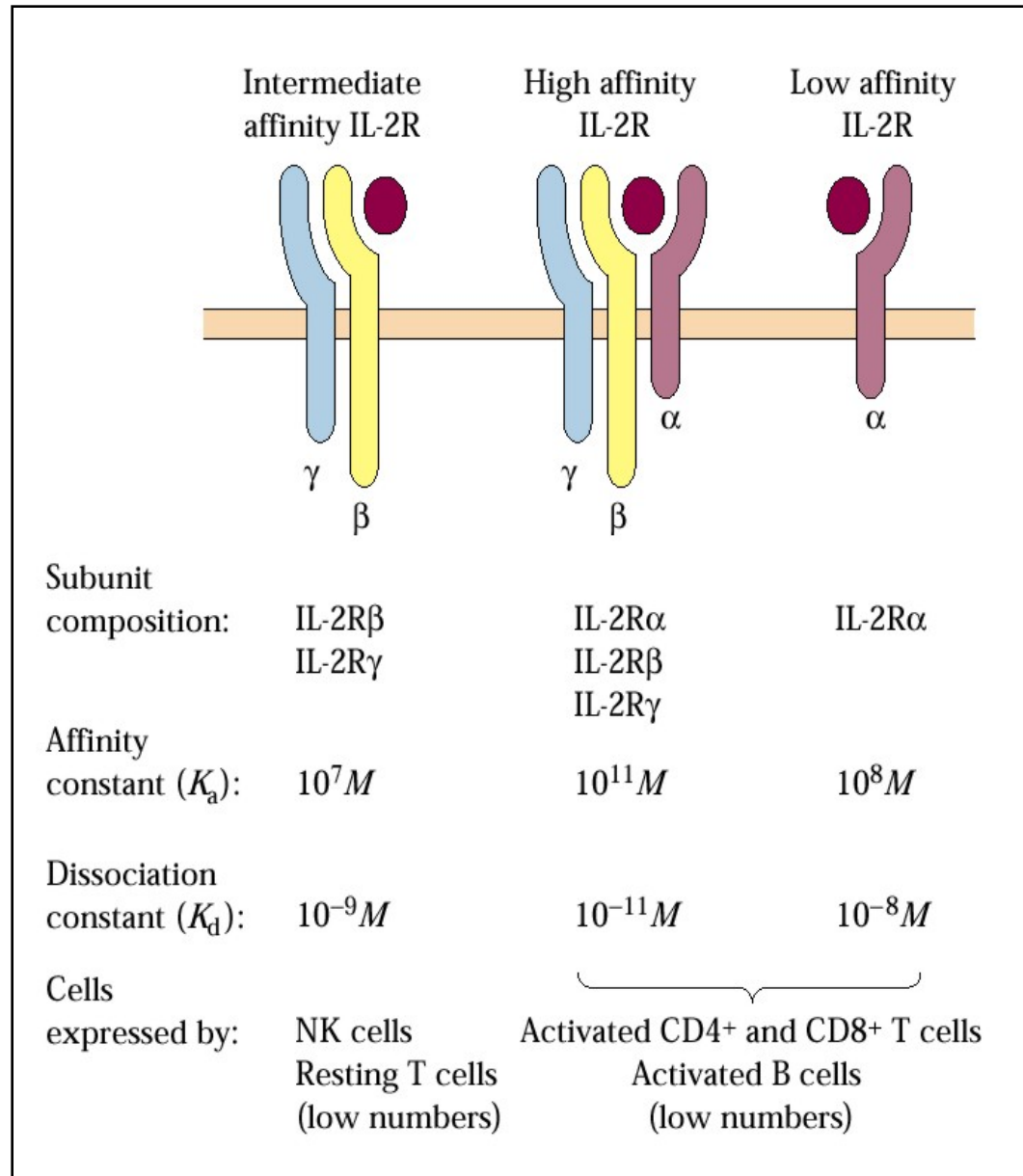
(b) IL-6 Receptor subfamily (common gp130 subunit)



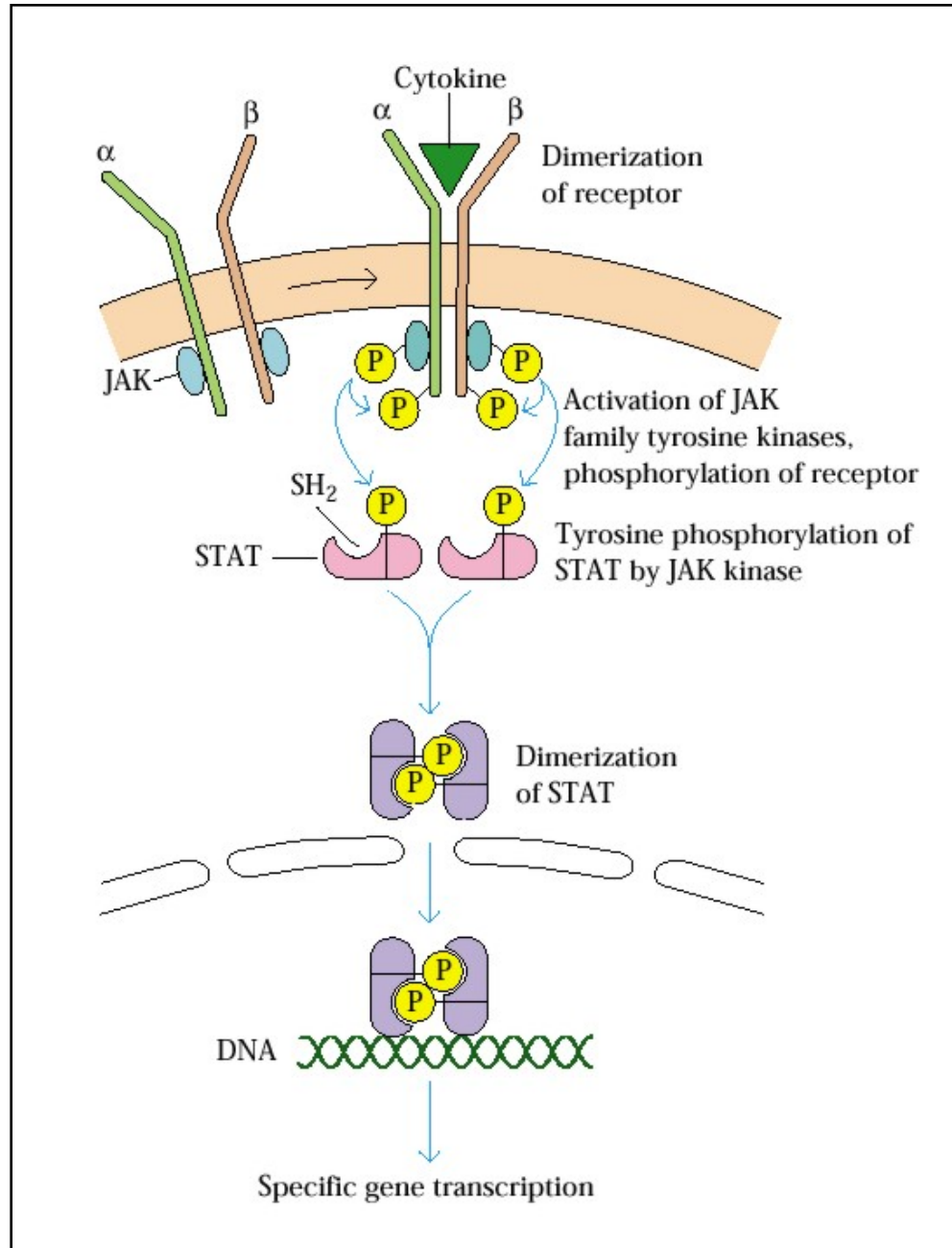
(c) IL-2 receptor subfamily (common γ subunit)



IL-2 receptor láncok:



A citokin receptorok által elindított jelátvitel



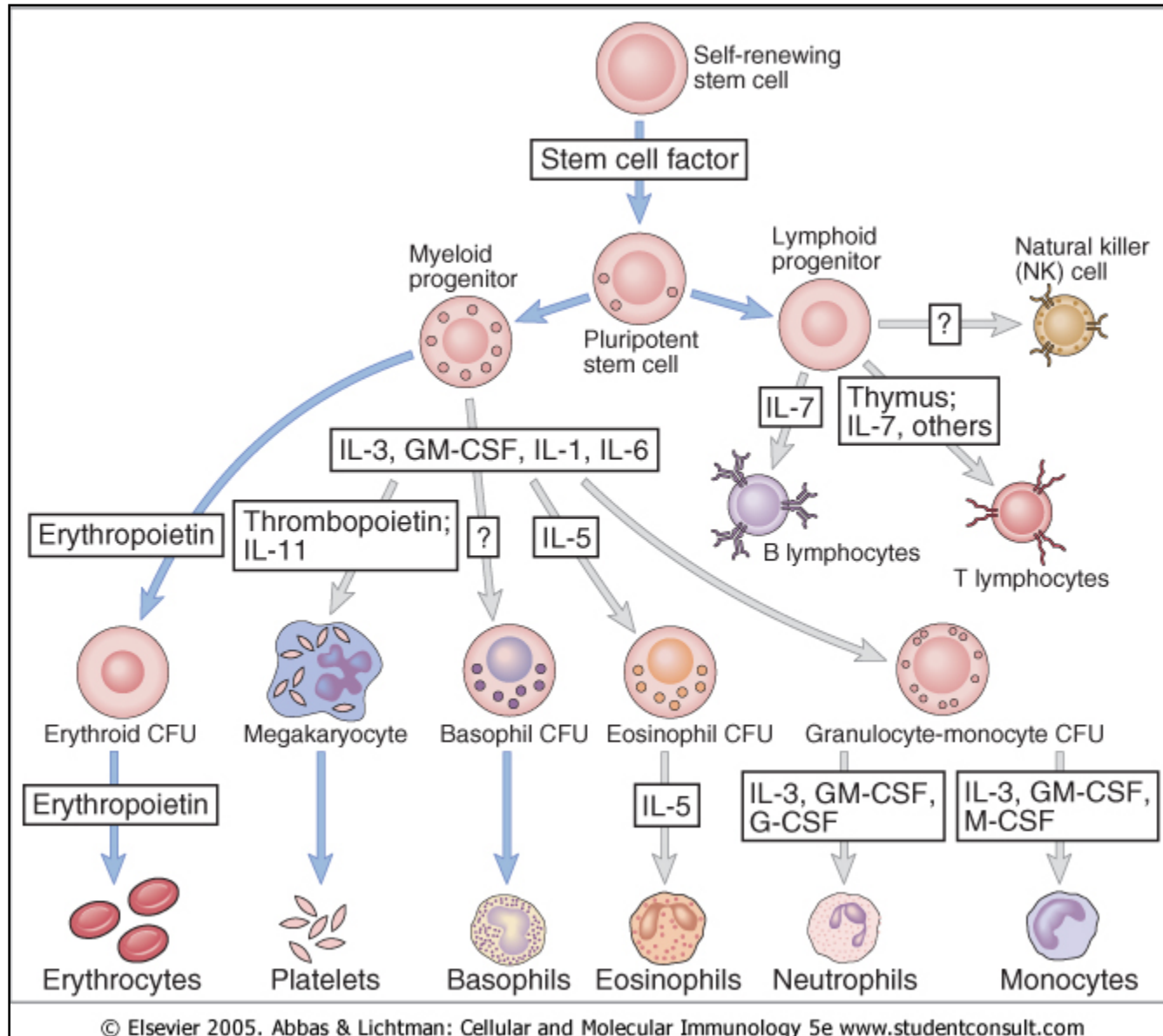
A citokinek funkcionális csoportosítása

I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők	IFN α , IFN β TNF α , TNF β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-12, Kemokinek: IL-8, MIF
II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-15, INF γ , IL-10, TGF β
III. Az immunsejtek érésére hatók	IL-3, IL-7, GM-CSF, SCF

A citokinek funkcionális csoportjai:

1. Haematopoetikus citokinek – növekedési faktorok

1. Az immunsejtekérésére ható citokinek



Immunsejtekérésére ható citokinek = hemopoetikus növekedési faktorok

CSF Colony Stimulating Factor
a csontvelő progenitor sejtjeire hatnak

SCF, GM-CSF, IL-3 = multi-lineage (több-vonalon ható növekedési faktorok) CSF

M-CSF
G-CSF
EPO
TPO
IL-5

Lineage-specifikus (egy vonalra ható növekedési faktorok)
Hasonló szerkezet: monomer
4 α helikális rész

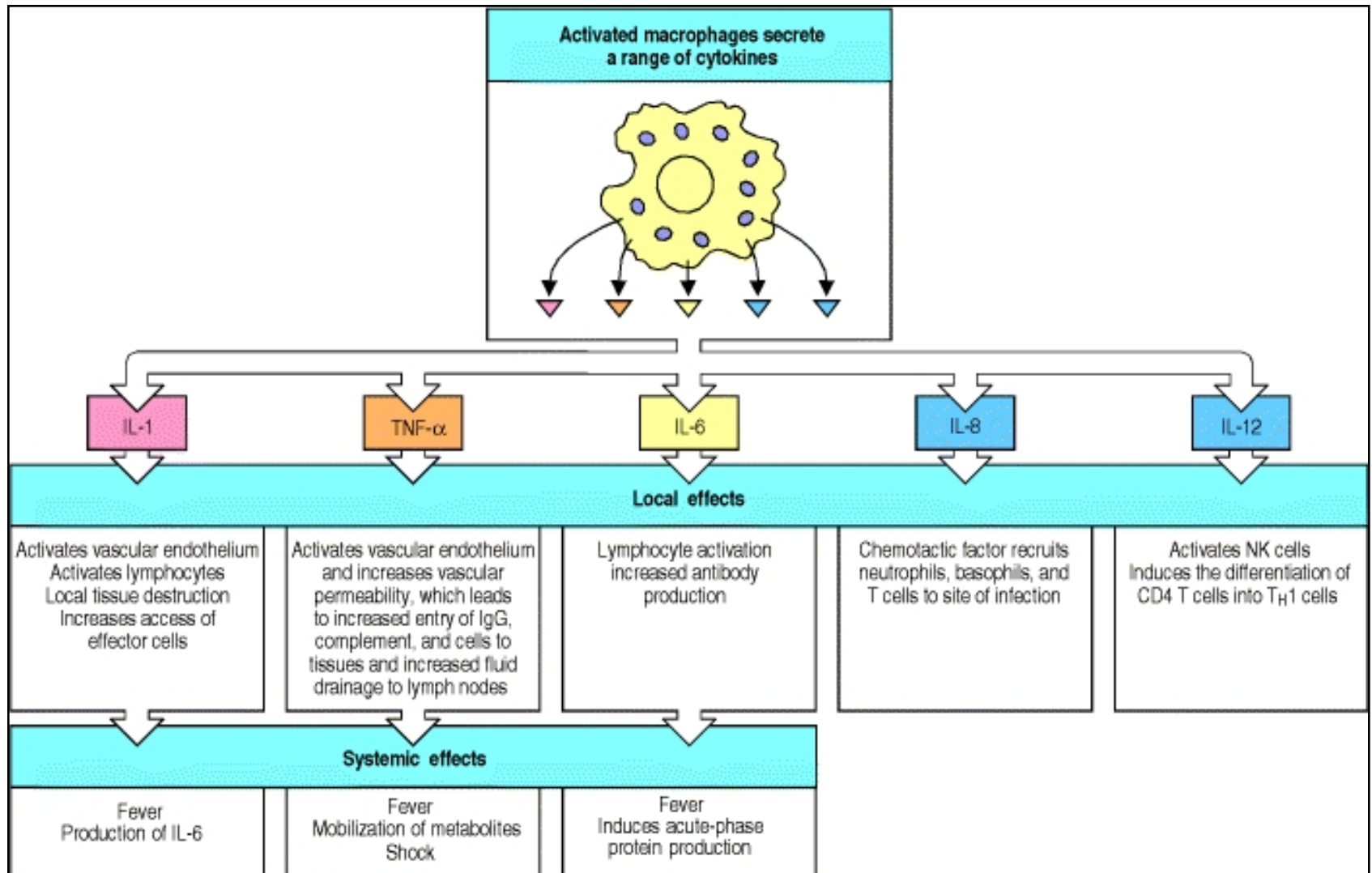
IL-7
T sejt
B sejtérés

A citokinek funkcionális csoportjai:

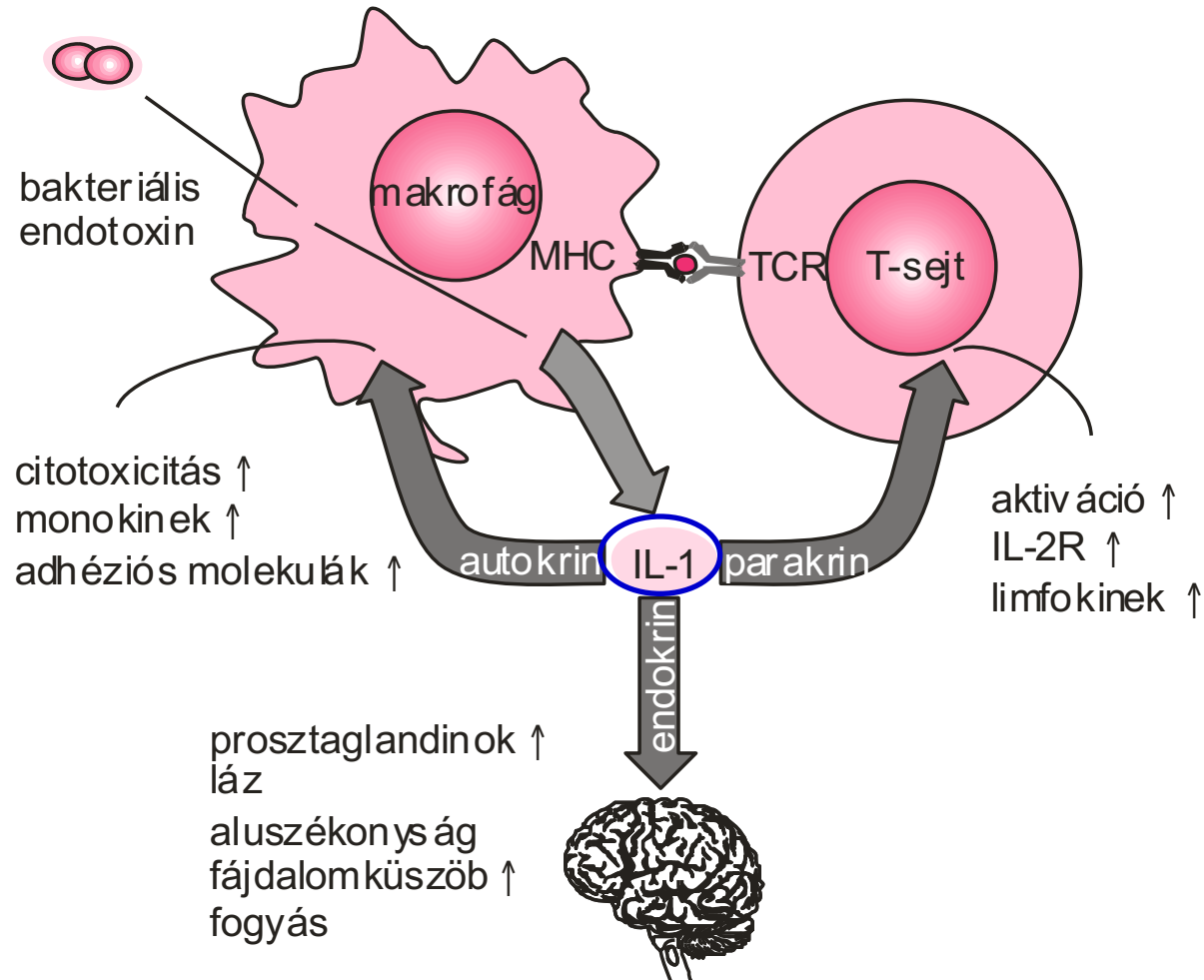
2. Gyulladásos citokinek, kemokinek

I.1. A gyulladásos citokinek: $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-6

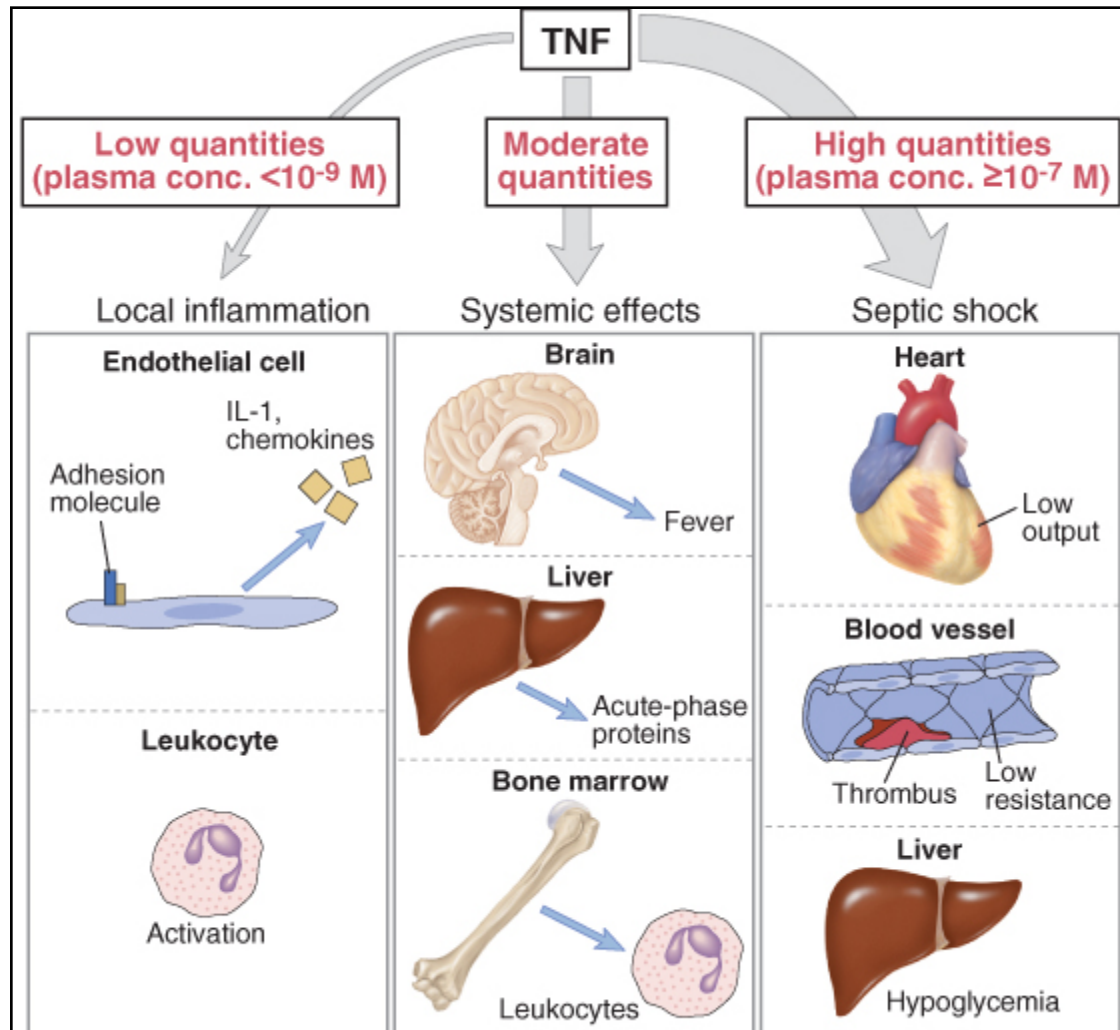
→ az akut fázis reakció



Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása



A TNF koncentráció függő hatásai gyulladásos reakcióban



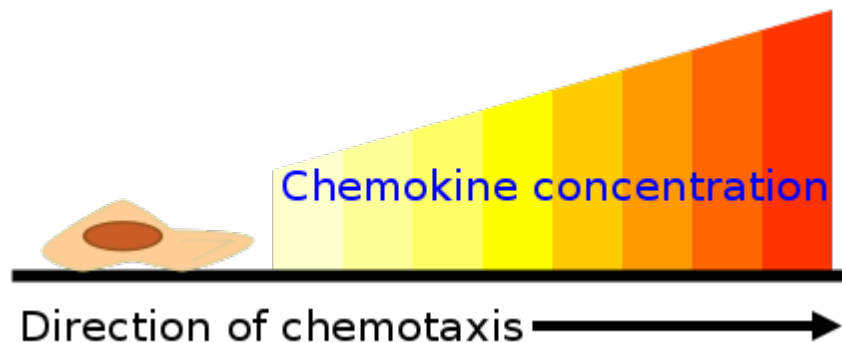
Kemokinek

- Kemotaktikus citokinek: „csalogató” molekulák

Funkciójuk: Kemotaxis indukálása:

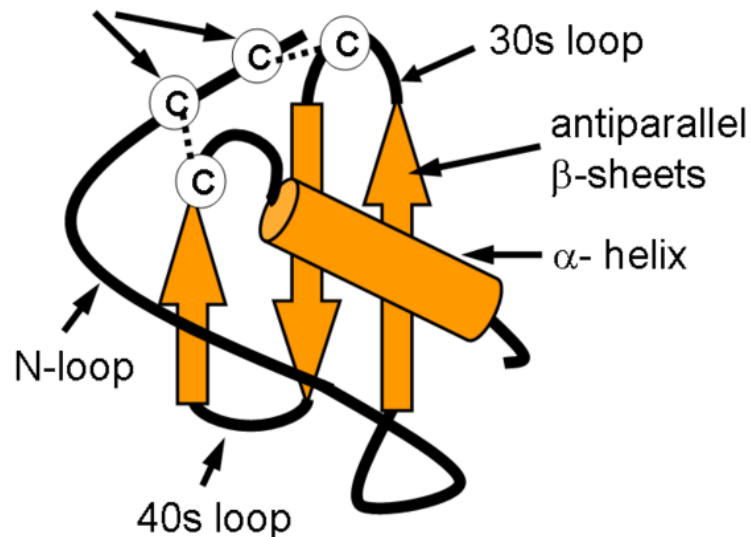
- sejtek vándorlásának
- toborzásának irányítása
- adhéziójának fokozása

- Limfociták vándorlása a nyirokcsomóba
- Effektor limfociták „homing”-ja
- Fagocita sejtek vándorlása a gyulladásos területre
- Homeosztatisztikus kemokinek: normál immunszöveti szerkezet



Kemokinek szerkezete

Three dimensional structure of chemokines
disulphide bridges of Cys-Cys



© Kohidai, L.

- „kis citokinek”: MW: (8-10 kD)
- 4 konzervált helyen levő cisztein (C)→
- Görög kulcshoz hasonló harmadlagos szerkezet

„C” elhelyezkedése alapján csoportosítás:

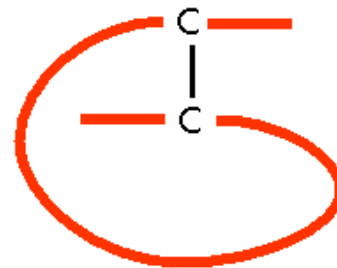
(Cysteinek megjelenése)

a kemokinek (CXC)

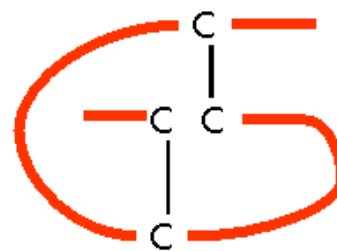
b kemokinek (CC)

g, d kemokinek

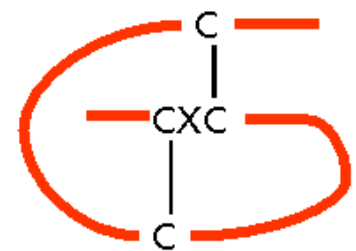
Structure of chemokine classes



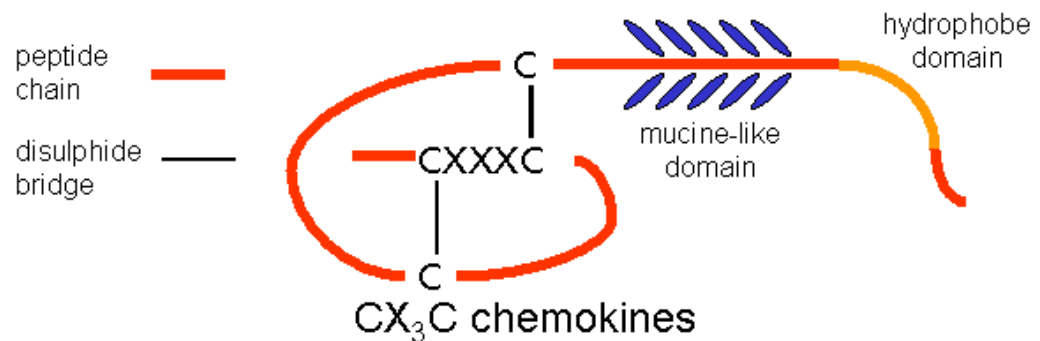
C chemokines



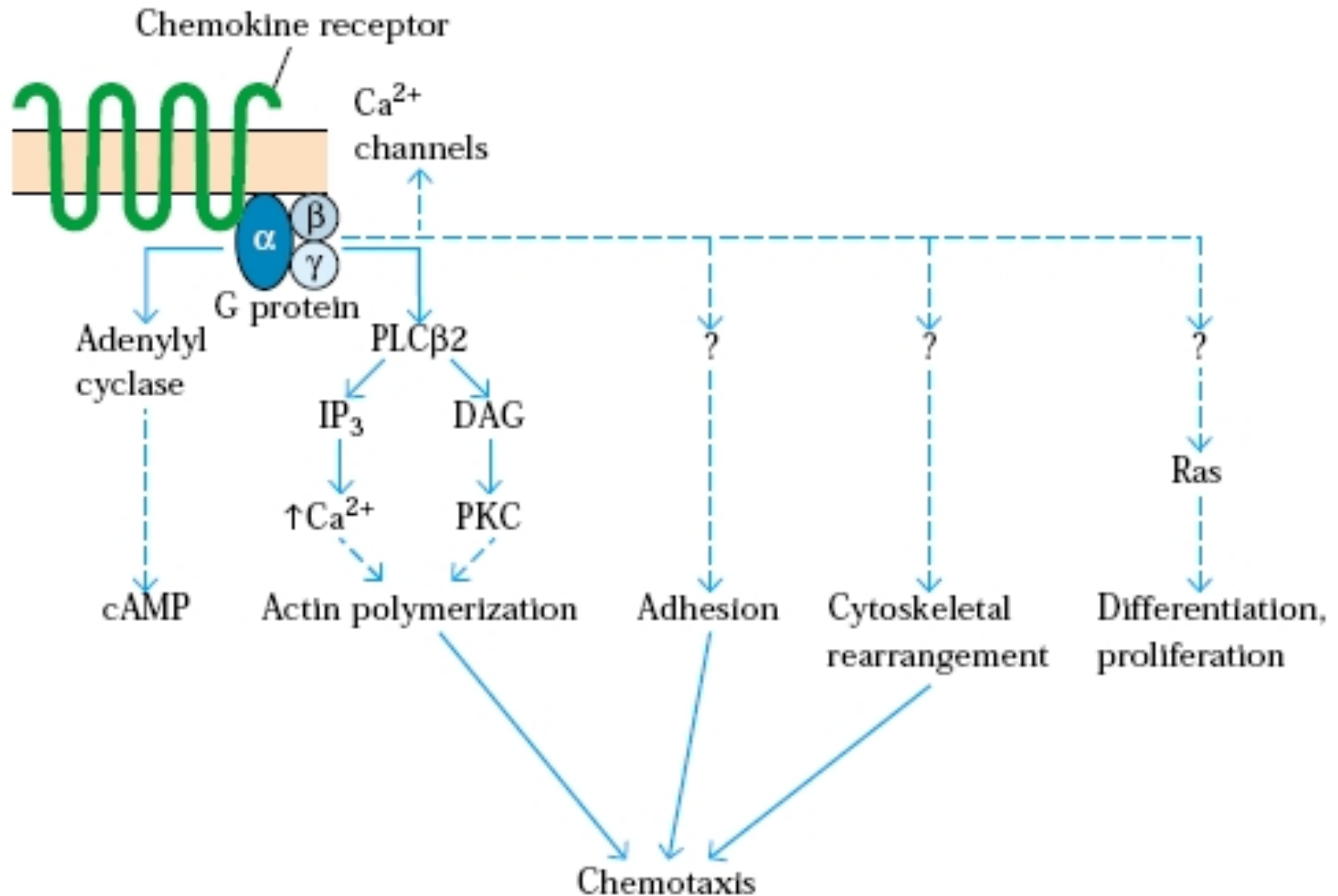
CC chemokines



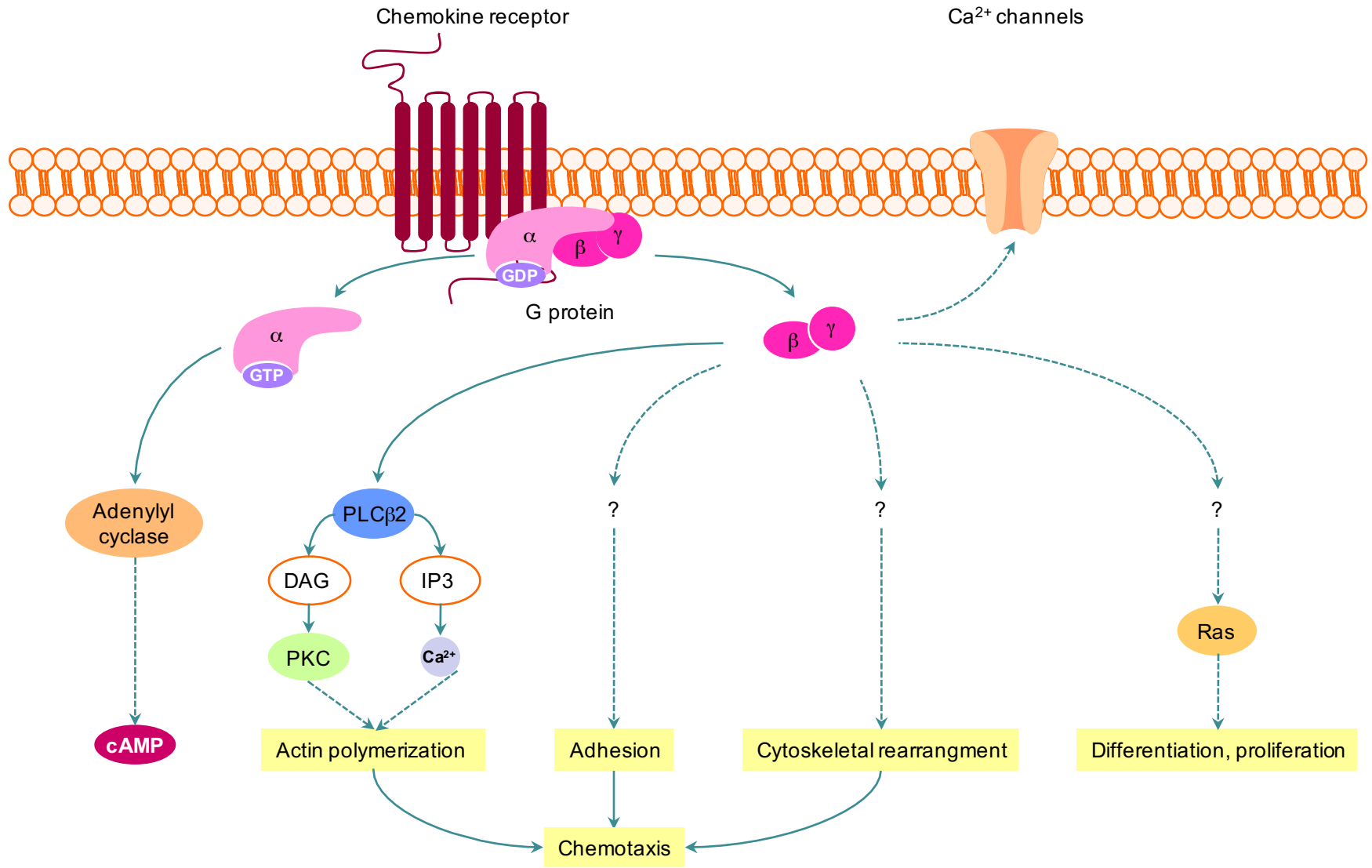
CXC chemokines



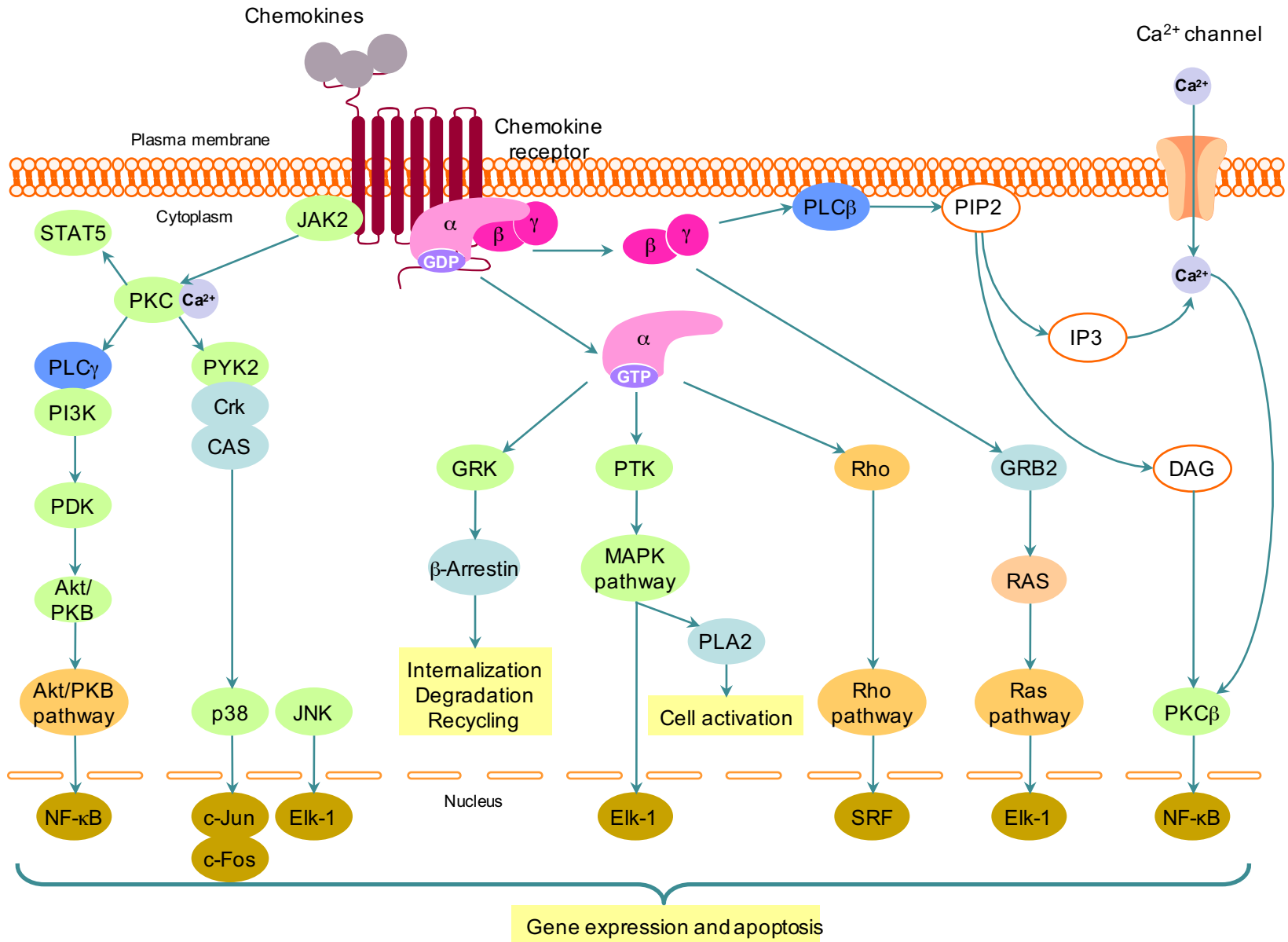
7transzmembrán receptor jelátviteli útvonalak



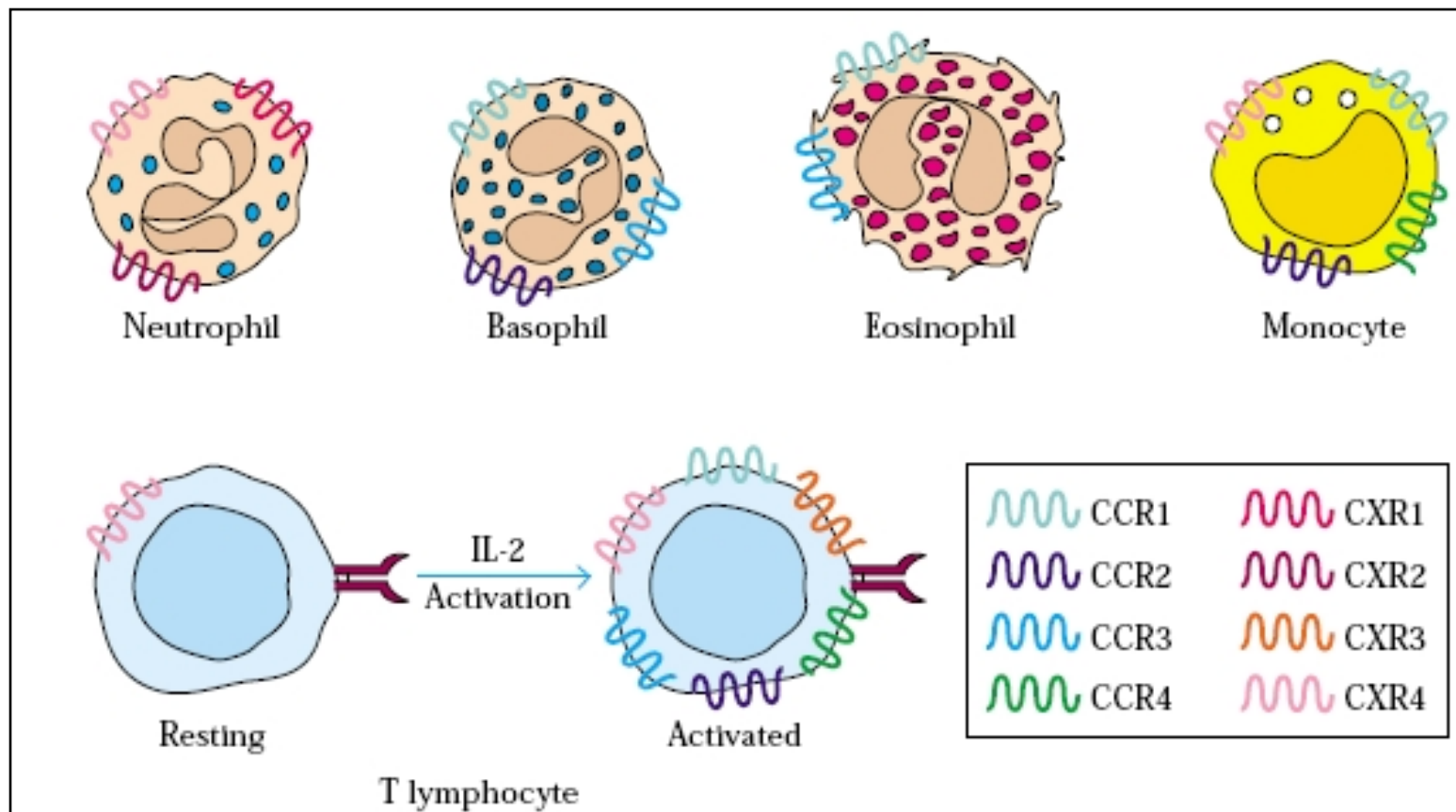
Chemokine signal through receptors coupled with G-proteins



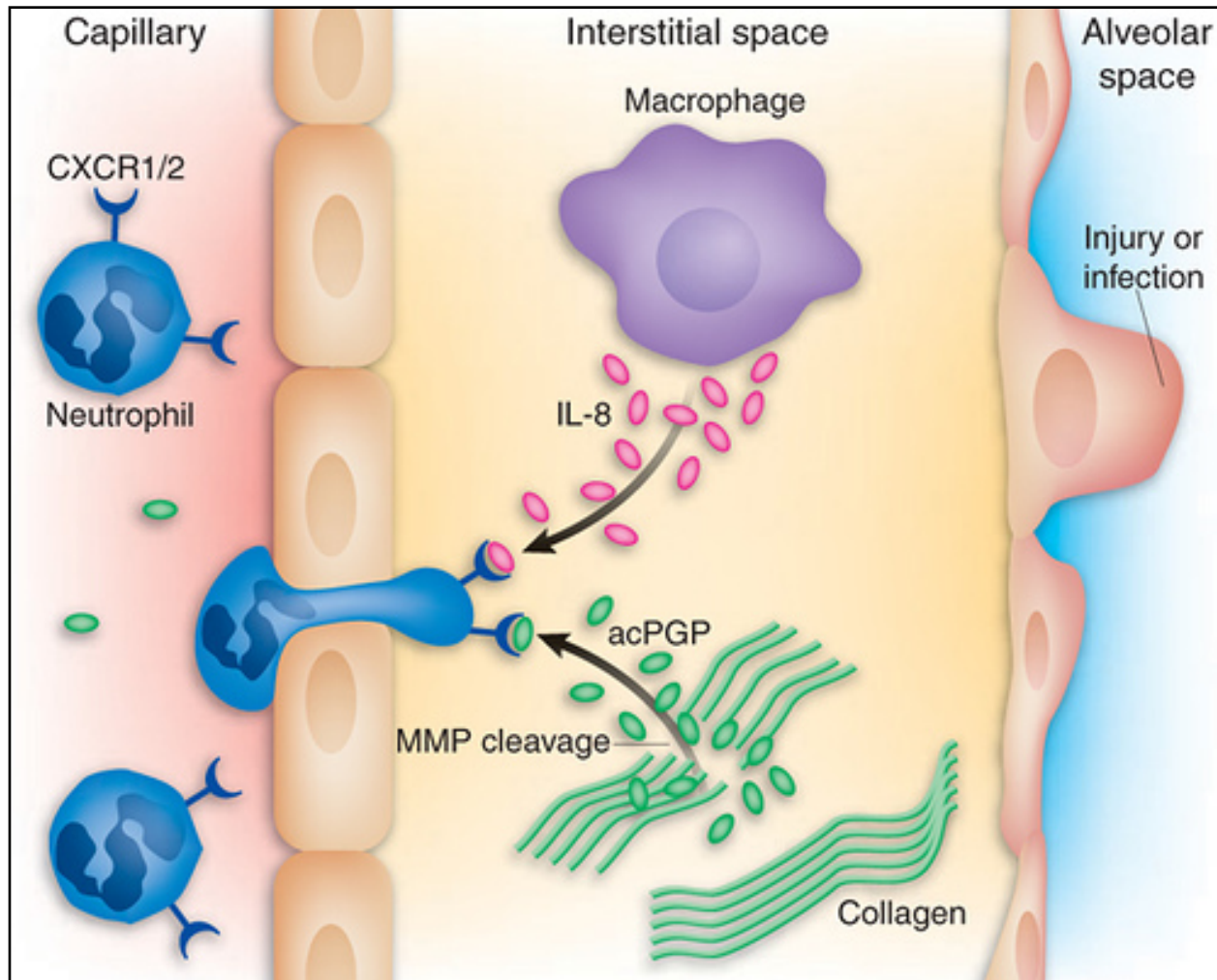
Chemokine signaling pathways



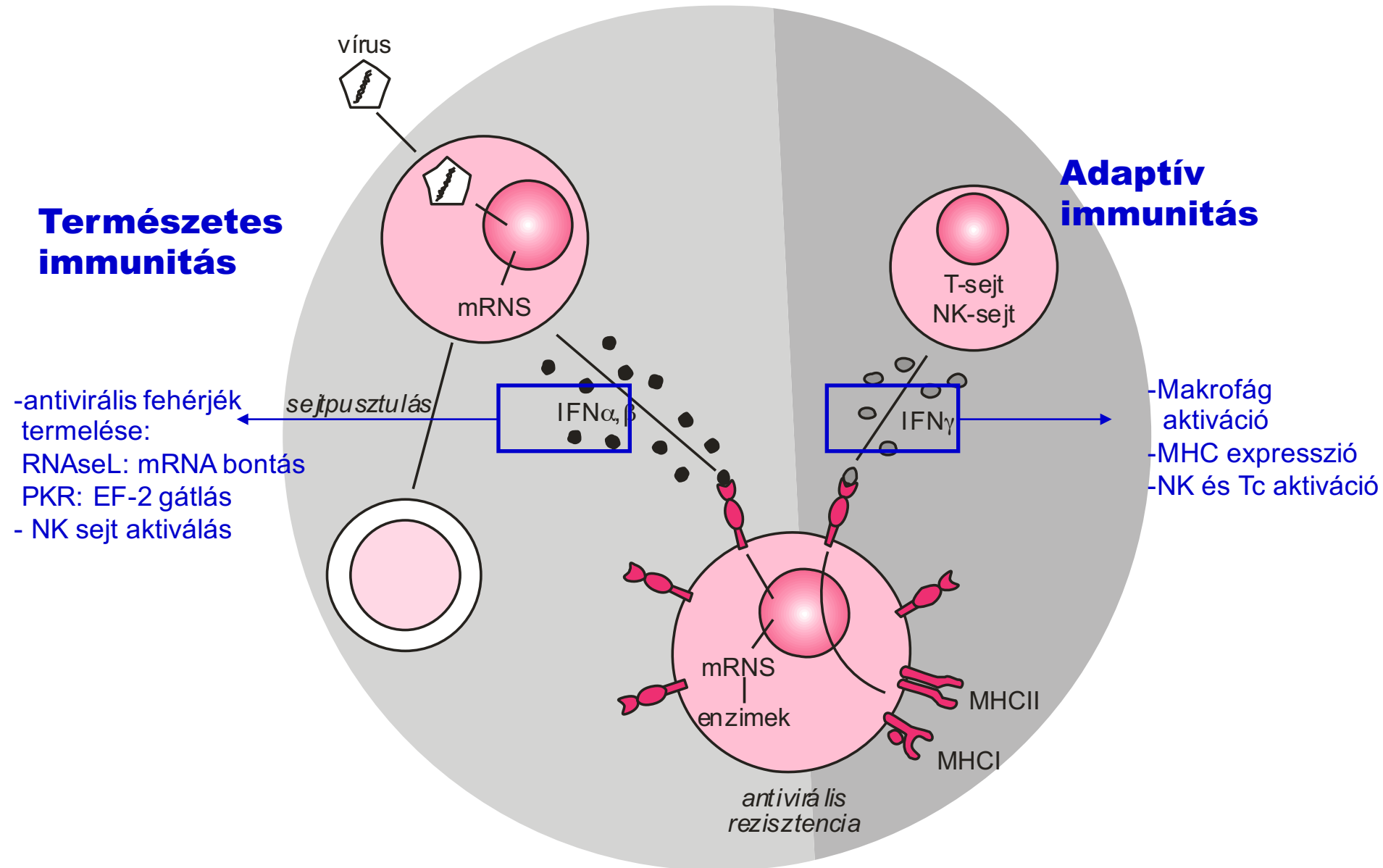
Kemokin receptor expresszió aktiváció hatására



Neutrophil granulociták toborzása a gyulladás területére



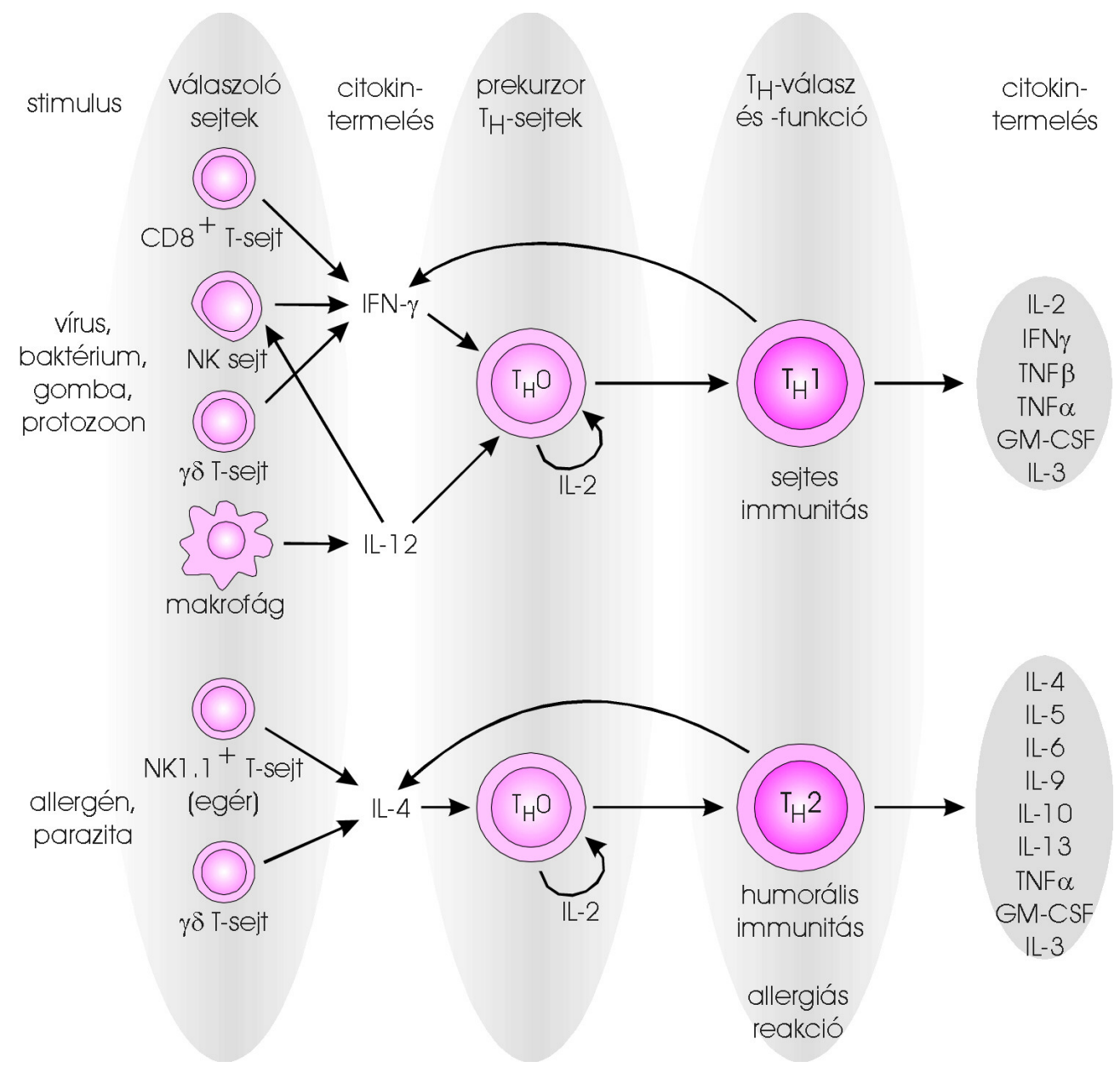
2. Az interferonok antivirális hatásai:



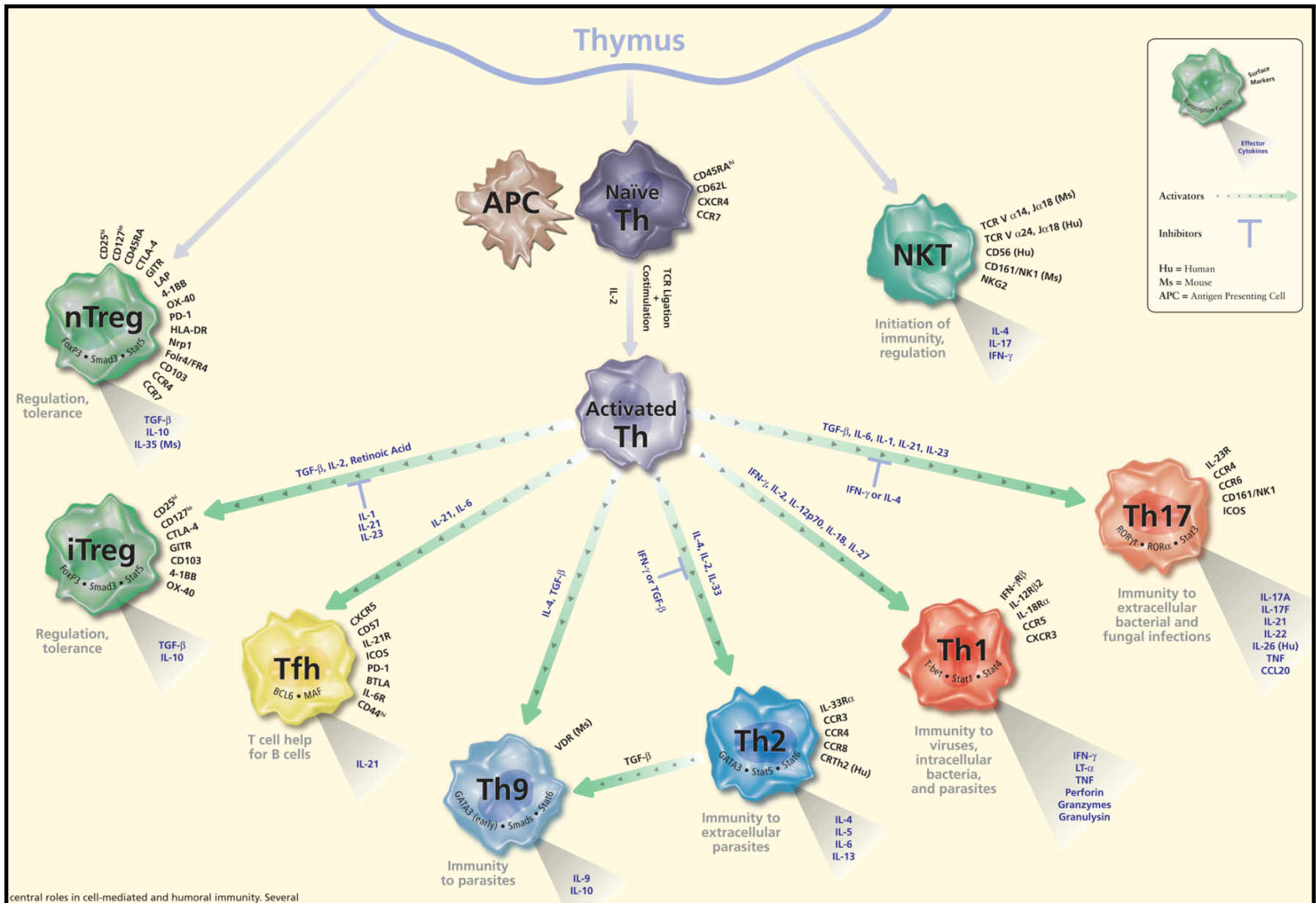
A citokinek funkcionális csoportjai:

**3. A specifikus immunválaszt
szabályozó citokinek**

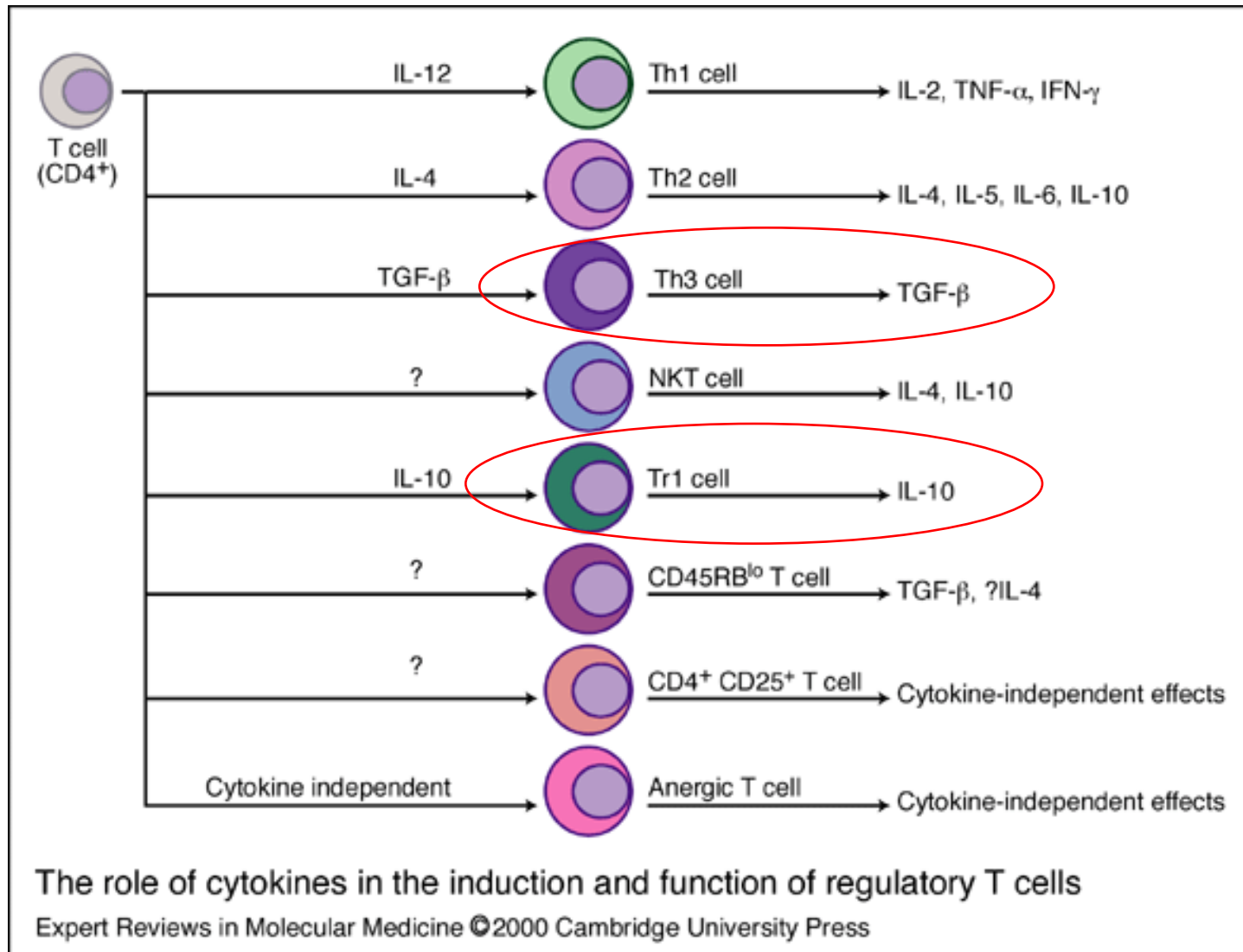
1. Az immunválasz irányát citokinek szabályozzák:



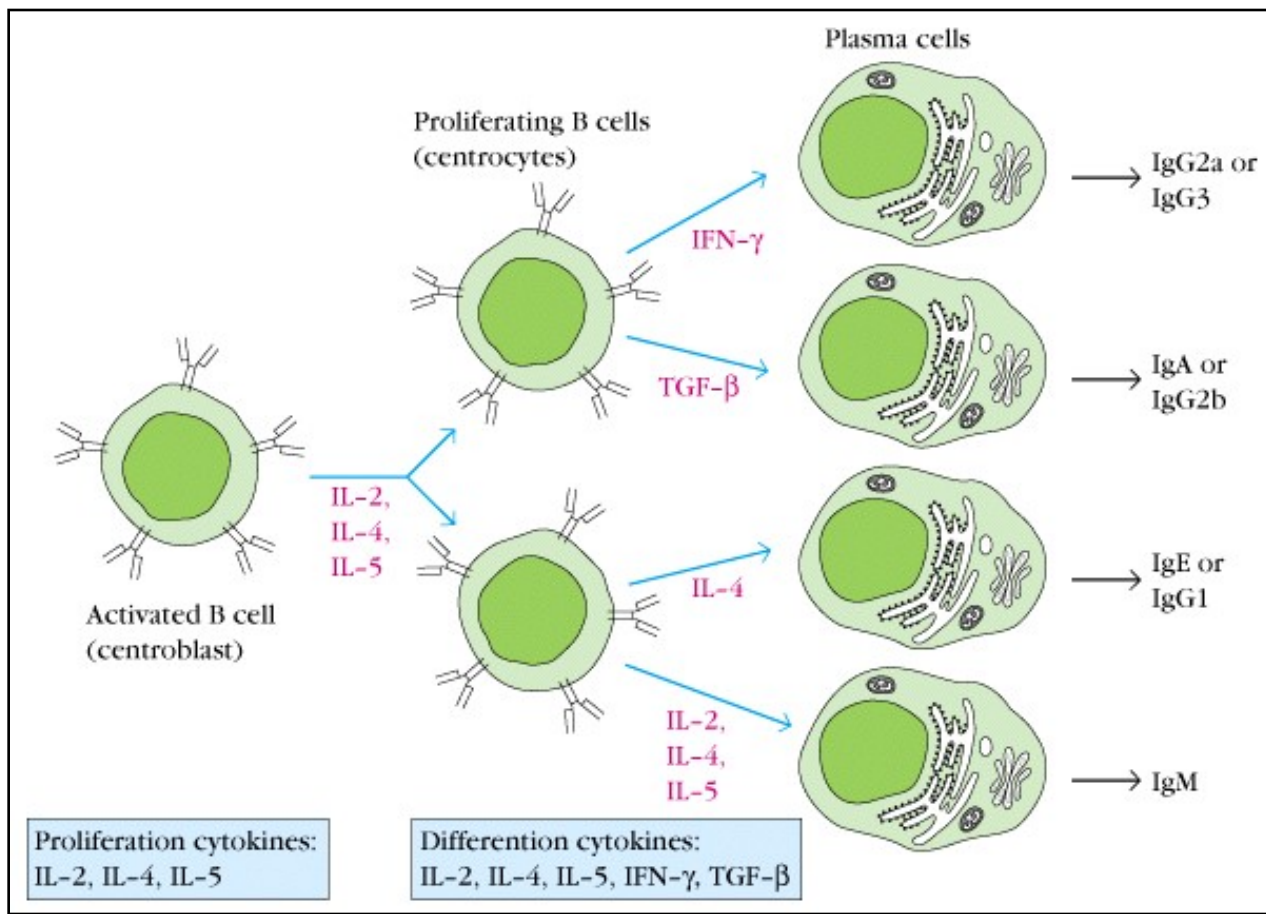
T helper alcsoportok citokin szintézise



Citokinek szerepe a regulatórikus T sejtek (Treg) kialakulásában



A Thelper sejtől származó citokinek szabályozzák az Ig izotípusát



Vírusfehérjék mint citokin(R) homológok:

Virus	Product
Leporipoxvirus (a myxoma virus)	Soluble IFN- γ receptor
Several poxviruses	Soluble IFN- γ receptor
Vaccinia, smallpox virus	Soluble IL-1 β receptor
Epstein-Barr	IL-10 homolog
Human herpesvirus-8	IL-6 homolog; also homologs of the chemokines MIP-I and MIP-II
Cytomegalovirus	Three different chemokine receptor homologs, one of which binds three different soluble chemokines (RANTES, MCP-1, and MIP-1 α)

Cytokine-Based Therapies In Clinical Use

Agent	Nature of agent	Clinical application
Enbrel	Chimeric TNF-receptor/IgG constant region	Rheumatoid arthritis
Remicade	Monoclonal antibody against TNF- α receptor	Rheumatoid arthritis
Interferon α -2a	Antiviral cytokine	Hepatitis B Hairy cell leukemia Kaposi's sarcoma
Interferon α -2b	Antiviral cytokine	Hepatitis C Melanoma
Interferon β	Antiviral cytokine	Multiple sclerosis
Actimmune	Interferon γ	Chronic granulomatous disease (CGD) Osteopetrosis
Neupogen	G-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of neutrophils Reduction of infection in cancer patients treated with chemotherapy
Leukine	GM-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of myeloid cells after bone-marrow transplantation
Neumega	Interleukin 11 (IL-11), a hematopoietic cytokine	Stimulates production of platelets
Epogen	Erythropoietin (hematopoietic cytokine)	Stimulates red-blood-cell production

Aldesleukin

Interleukin 2 (IL-2)

Metastatic renal cell cc., melanoma