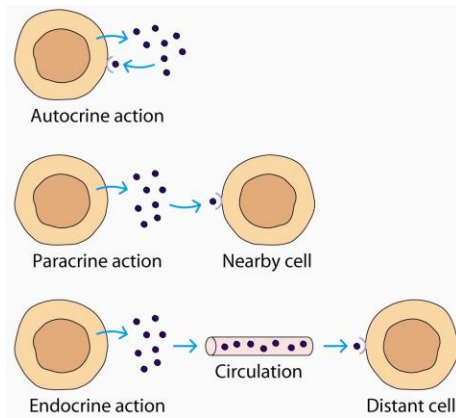


سایتوکاین‌ها

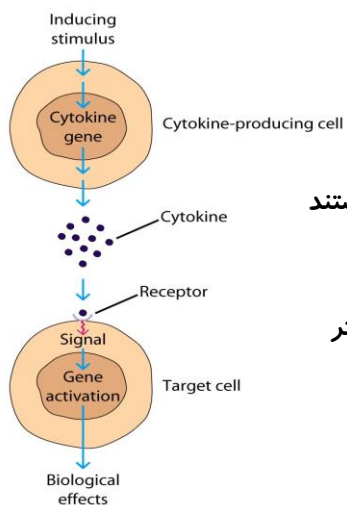


نحوه اثر سایتوکاین‌ها

- ارتباط بین سلول‌های سیستم ایمنی
- لنفوکاین / مونوکاین
- سایتوکاین
- اینترلوکین (Interleukin) و عدد
- کموکاین

اتوکراین
پاراکراین
اندوکراین

سایتوکاین‌ها چگونه عمل می‌کنند؟

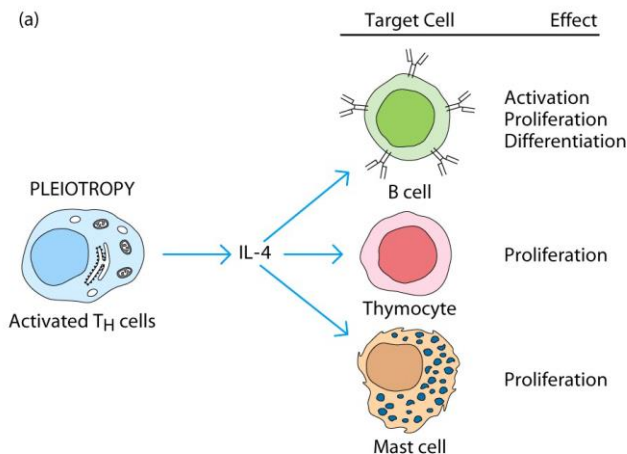


- ☉ به گیرنده بر سطح سلول متصل می‌شوند
- ☉ مسیرهای پیام‌رسانی را فعال می‌کنند
- ☉ اکثراً نیمه عمر کوتاهی در مایعات بدن دارند
- ☉ معمولاً بین سلول ترشح‌کننده و هدف متراکم هستند
- ☉ وزن ملکولی معمولاً کمتر از ۳۰ کیلو دالتون
- ☉ اکثراً گلیکوزیله (مهم در پایداری)
- ☉ بعضاً نیازمند تغییر برای عملکرد (پروتئین بزرگتر غیرفعال)

3

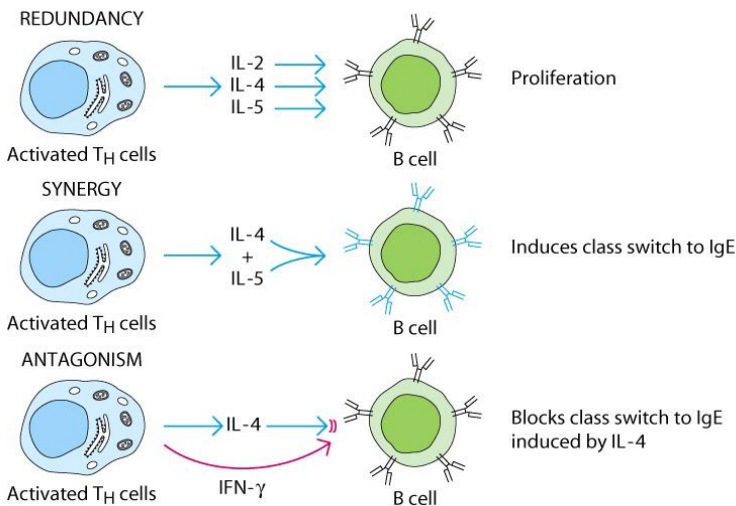
عملکردهای بیولوژیک متعدد

یک سایتوکاین می‌تواند بر بیش از یک سلول عمل کند



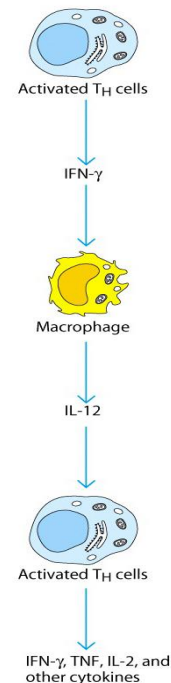
4

چند سایتوکاین ممکن است اثر مشابه داشته باشند
سایتوکاین‌ها ممکن است اثر یکدیگر را تقویت (هم‌افزایی) یا
مهار کنند



5

CASCADE INDUCTION



فعالیت سایتوکاین‌ها به صورت
آبشاری
خود تنظیمی
فیدبک مثبت و منفی
.....



پاسخ یک سلول با سیگنال‌های چندین گیرنده تنظیم می‌شود

6



دسته‌بندی بر اساس عملکرد

سایتوکاین‌های مهم در:

- خونسازی
- ایمنی ذاتی
- کموکاین‌ها
- ایمنی اختصاصی
- گیرنده (یا پذیرنده‌ها)

7

جدول ۱- سایتوکاین‌های مسئول خون‌سازی

سلول مولد اصلی	سلول هدف اصلی	سیتوکاین
سلول استرومای مغزاستخوان	سلول بنیادی خون‌ساز	فاکتور سلول بنیادی
سلول استرومای مغزاستخوان و فیبروبلاست	پیش‌سازهای لنفوئیدی نابالغ	اینتر لوکین ۷
لنفوسیت T	پیش‌سازهای نابالغ	اینتر لوکین ۳
لنفوسیت T ، ماکروفاژ، سلول اندوتلیال و فیبروبلاست	پیش‌سازهای میلوئیدی نابالغ، متعهد شده و ماکروفاژهای بالغ	فاکتور رشد محرک کلونی گرانولوسیت و مونوسیت (GM-CSF)
ماکروفاژ، سلول اندوتلیال ، سلول‌های مغزاستخوان و فیبروبلاست	پیش‌سازهای میلوئیدی متعهد شده	فاکتور رشد محرک کلونی مونوسیت (M-CSF)
ماکروفاژ، سلول اندوتلیال و فیبروبلاست	پیش‌سازهای گرانولوسیتی متعهد شده	فاکتور رشد محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF)

- Stem cell Factor
- Colony Stimulating Factors
- Granulocyte, Monocyte

8

سایتوکاین‌های مهم در ایمنی ذاتی



سایتوکاین‌های پیش التهابی در پاسخ به عوامل عفونی

● سایتوکاین‌های پیش التهابی:

● TNF

● IL-1

● IL-6

● اینترفرون‌ها

● $IFN\alpha\beta$

● $IFN\alpha\beta$

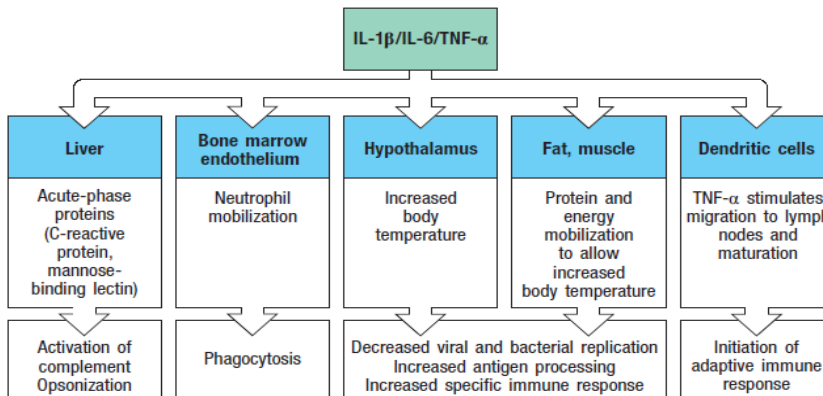
● کموکاین‌ها

● سایر

جدول ۴-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی			
نام سایتوکاین	اندازه (وزن مولکولی)	منبع عمده سلولی	هدف‌های اصلی سلول و آثار زیست‌شناختی
عامل نکروزدهنده تومور (TNF)	۱۷kD : ۵۱kD به صورت سه زنجیره همسان	ماکروفاژها و سلول‌های T	سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب و انعقاد) نوتروفیل‌ها: فعال‌سازی هیپوتالاموس: ایجاد تب عضله و چربی: کاتابولیسم (کاشکسی) دیگر انواع سلولی: آپوپتوز
اینترلوکین-۱ (IL-1)	شکل بالغ ۱۷kD و پیش‌سازها ۳۳kD	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، تعدادی از سلول‌های اپیتلیال	سلول‌های اندوتلیال: فعال‌سازی (التهاب و انعقاد) هیپوتالاموس: ایجاد تب کبد: ساخت پروتئین‌های مرحله حاد سلول‌های T: تمایز سلول‌های T_H17
اینترلوکین-۶ (IL-6)	۱۹-۲۶kD	ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های T	کبد: تولید پروتئین‌های مرحله حاد سلول‌های T: تمایز سلول‌های T_H17 سلول‌های B: تکثیر سلول‌های تولیدکننده آنتی‌بادی

9

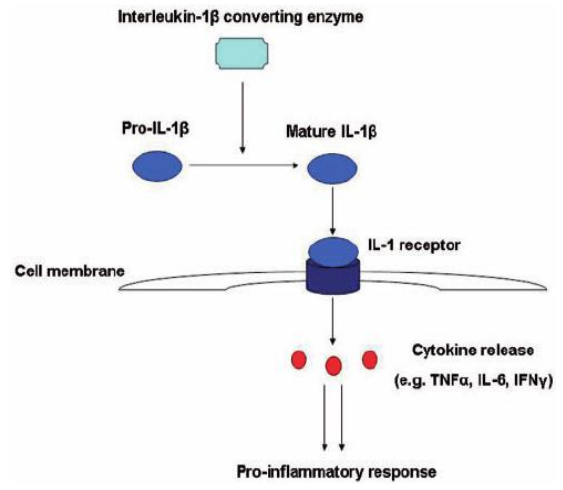
سایتوکاین‌های پیش التهابی: TNF / IL-1 / IL-6



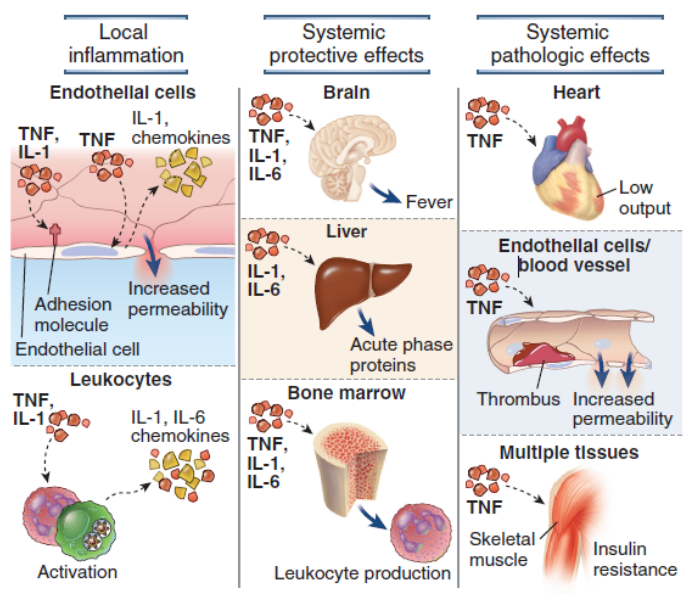
10



دو نوع IL-1 به نامهای IL-1 α و IL-1 β با ۳۰ درصد شباهت ساختمان پروتئینی متصل به یک پذیرنده‌ی مشابه سطح سلول و برخی کارکردهای یکسان
 IL-1 β شکل فعال اصلی از IL-1 (نیازمند برش پیش‌ساز اولیه) در سیستم ایمنی



TNF- α در غلظت های مختلف

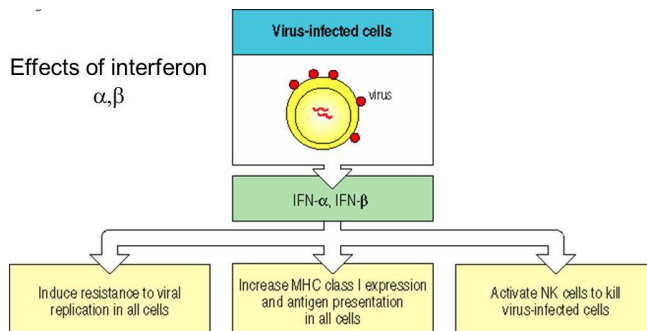


• TNF دارای یک خانواده بسیار بزرگ با شباهت ساختمانی و کارکردهای مختلف

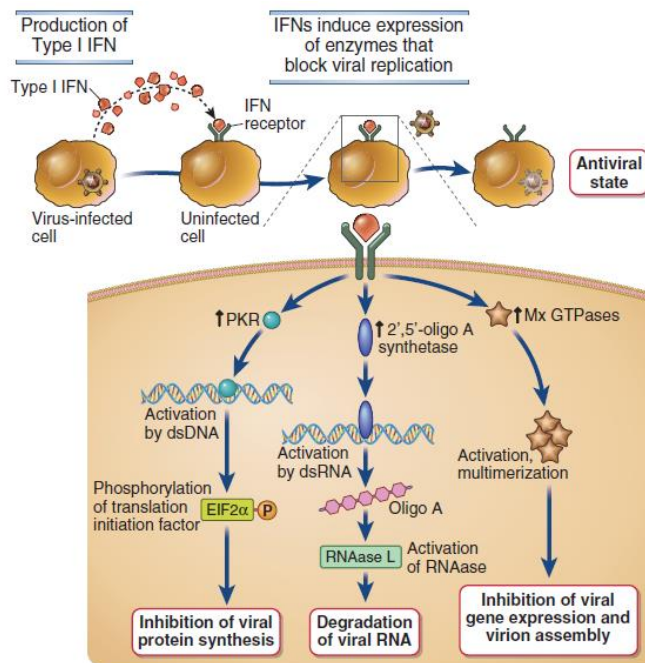
جدول ۴-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی			
نام سایتوکاین	اندازه (وزن مولکولی)	منبع عمده سلولی	هدف‌های اصلی سلول و آثار زیست‌شناسی
اینترفرون‌های نوع I (INF- β و INF- α)	۱۵-۲۱kD: INF- α	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	همه سلول‌ها: حالت ضدویروسی
	۲۰-۲۵kD: INF- β	پلاسماسیتوئید: INF- α	افزایش بیان MHC-1
		فیبروبلاست‌ها: INF- β	سلول‌های NK: فعال‌سازی



● اسیدنوکلئیک‌های ویروسی



13



14





جدول ۴-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی			
نام سایتوکاین	اندازه (وزن مولکولی)	منبع عمده سلولی	هدف‌های اصلی سلول و آثار زیست‌شناسی
اینترلوکین-۱۲ (IL-12)	دو زنجیره ناهمسان از ۳۵kD و ۴۰kD	ماکروفاژ و سلول‌های دندریتیک	سلول‌های T: تمایز به T_{H1} سلول‌های NK و T؛ ساخت γ -IFN افزایش فعالیت سلول‌کشی
اینترلوکین-۱۰ (IL-10)	دو زنجیره ناهمسان از ۱۸kD و در مجموع ۳۴-۴۰kD	ماکروفاژها و سلول‌های T (به‌طور عمده سلول‌های T تنظیمی)	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک مهار تولید IL-12 و مهار بیان مولکول‌های کمک محرک و MHC-II

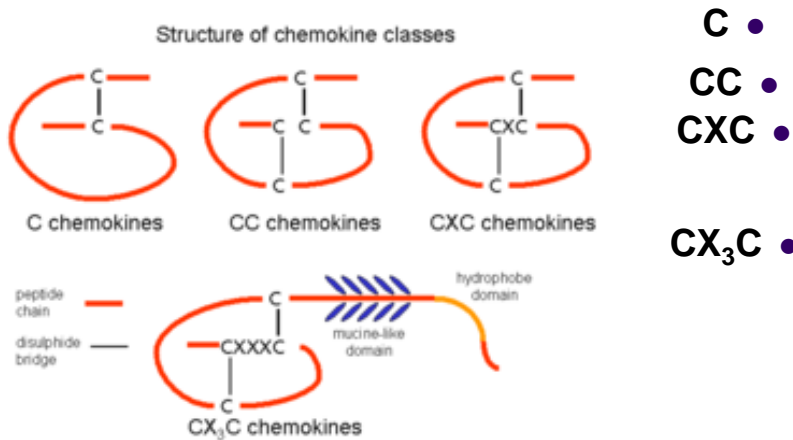
جدول ۴-۴. سایتوکاین‌های ایمنی ذاتی			
نام سایتوکاین	اندازه (وزن مولکولی)	منبع عمده سلولی	هدف‌های اصلی سلول و آثار زیست‌شناسی
اینترلوکین-۱۸ (IL-18)	۱۷kD	ماکروفاژها	سلول‌های NK و T: تولید γ -INF
اینترلوکین-۲۳ (IL-23)	دو زنجیره ناهمسان از زیرواحد ۱۹kD و زیرواحد ۴۰IL-12 kD	ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک	سلول‌های T: حفظ سلول‌های T تولیدکننده IL-17

15

کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی



کموکاین‌ها (دارای دو سیستمین)



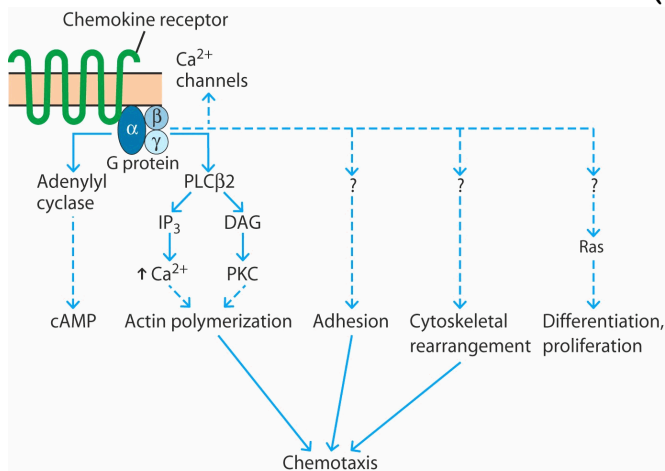
© Kohidal, L.

16

نامگذاری کموکاین‌ها و گیرنده‌های کموکاینی



گیرنده (متصل به G پروتئین
با هفت بار عبور از غشاء)



- CCR ●
- CXCR ●
- CX₃CR ●

17

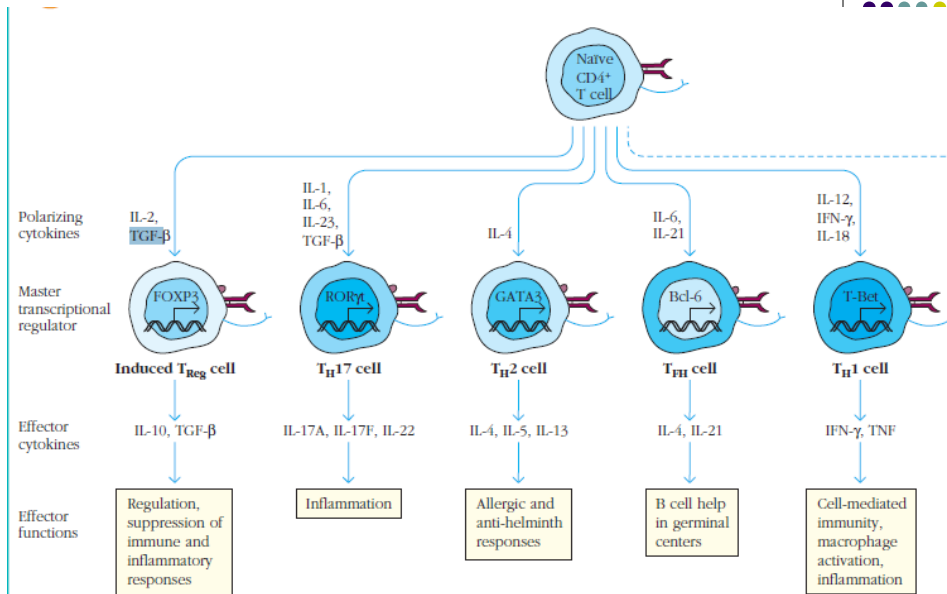
Class	Chemokine	Produced by	Receptors	Cells attracted	Major effects
CXC	CXCL8 (IL-8)	Monocytes Macrophages Fibroblasts Epithelial cells Endothelial cells	CXCR1 CXCR2	Neutrophils Naive T cells	Mobilizes, activates and degranulates neutrophils Angiogenesis
	CXCL7 (PBP, β-TG, NAP-2)	Platelets	CXCR2	Neutrophils	Activates neutrophils Clot resorption Angiogenesis
	CXCL1 (GROα) CXCL2 (GROβ) CXCL3 (GROγ)	Monocytes Fibroblasts Endothelium	CXCR2	Neutrophils Naive T cells Fibroblasts	Activates neutrophils Fibroplasia Angiogenesis
CC	CCL3 (MIP-1α)	Monocytes T cells Mast cells Fibroblasts	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Basophils Dendritic cells	Competes with HIV-1 Antiviral defense Promotes T _H 1 immunity
	CCL4 (MIP-1β)	Monocytes Macrophages Neutrophils Endothelium	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Dendritic cells	Competes with HIV-1
	CCL2 (MCP-1)	Monocytes Macrophages Fibroblasts Keratinocytes	CCR2B	Monocytes NK and T cells Basophils Dendritic cells	Activates macrophages Basophil histamine release Promotes T _H 2 immunity
	CCL5 (RANTES)	T cells Endothelium Platelets	CCR1, 3, 5	Monocytes NK and T cells Basophils Eosinophils Dendritic cells	Degranulates basophils Activates T cells Chronic inflammation
CXXXC (CX ₃ C)	CX3CL1 (Fractalkine)	Monocytes Endothelium Microglial cells	CX ₃ CR1	Monocytes T cells	Leukocyte-endothelial adhesion Brain inflammation

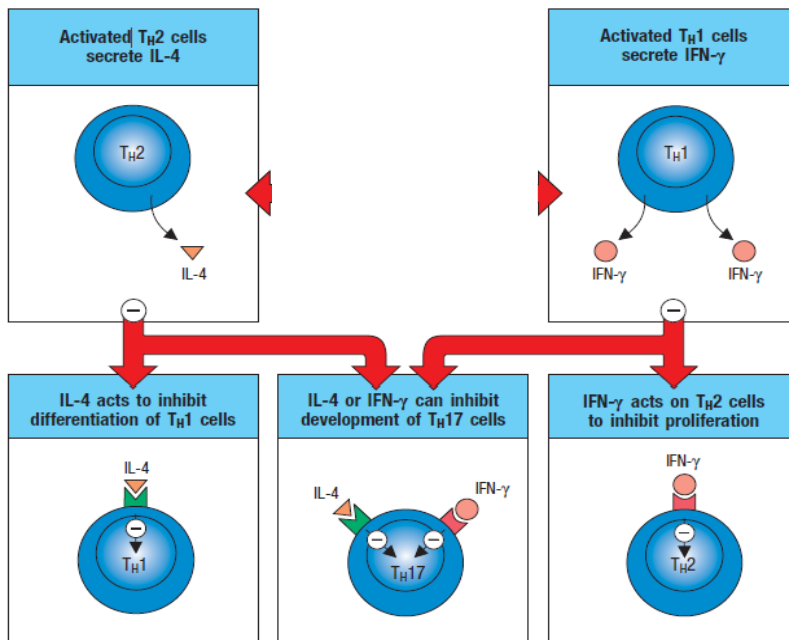
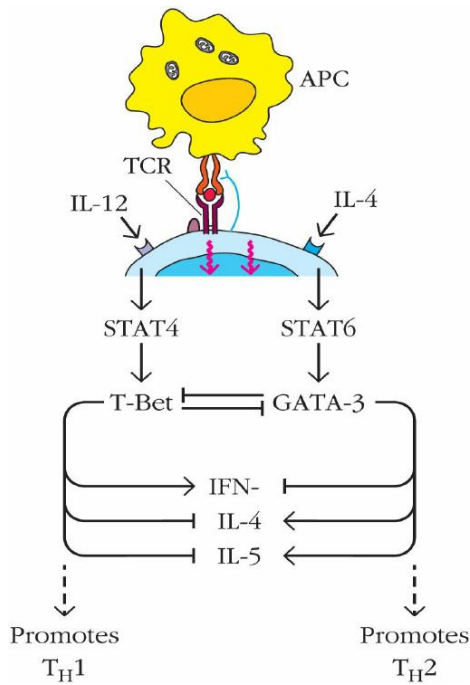
18



TABLE 11-3 Regulation and function of T helper subtypes

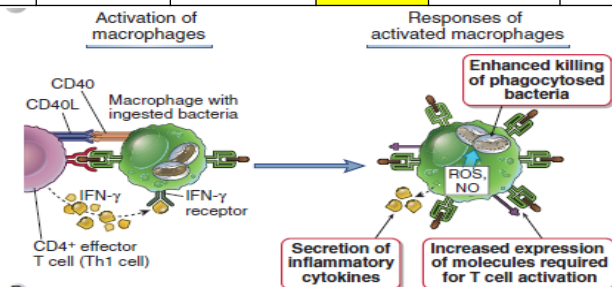
	Polarizing cytokines	Master gene regulators	Effector cytokines	Functions
T_H1	IL-12 IFN- γ IL-18	T-Bet	IFN- γ TNF	Enhances APC activity Enhances T _C activation Protects against intracellular pathogens Involved in delayed type hypersensitivity, autoimmunity
T_H2	IL-4	GATA-3	IL-4 IL-5 IL-13	Protects against extracellular pathogens (particularly IgE responses) Involved in allergy
T_H17	TGF- β IL-6 (IL-23)	ROR γ	IL-17A IL-17F IL-22	Protects against some fungal and bacterial infections Contributes to inflammation, autoimmunity
T_{REG}	TGF- β IL-2	FoxP3	IL-10 TGF- β	Inhibits inflammation
T_{FH}	IL-6 IL-21	Bcl-6	IL-4 IL-21	B cell help in follicles and germinal centers





سایتوکاین‌های مهم TH1 (تولید توسط CTL یا CD8T)

حذف زن	سایر	سلولهای خونی	ماکروفاژ	T	B	اثر بر
Treg در اختلال	-	رشد	-	رشد و تمایز	رشد	IL2
↑ مایکوباکتریوم و برخی ویروسها	ضد ویروسی و افزایش MHC	فعالسازی NK	فعال کردن افزایش MHC	مهار تمایز به Th17 و Th2	تمایز به IgG	IFN γ



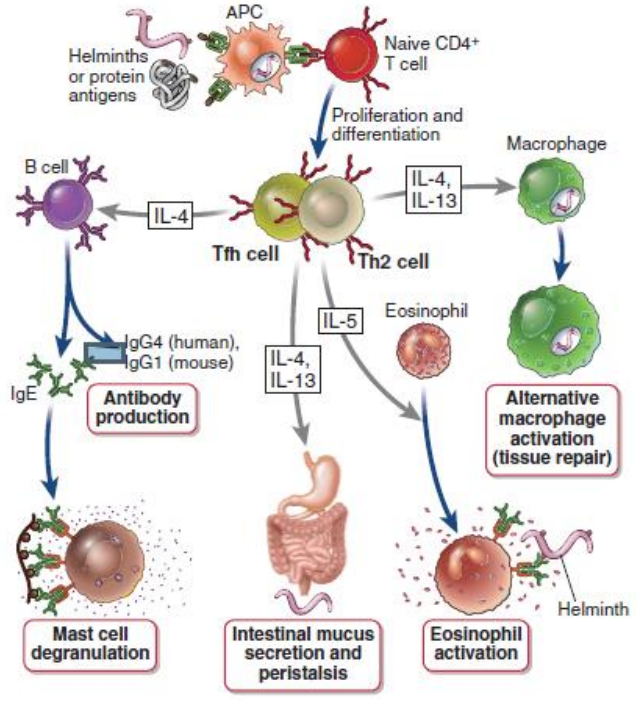
Macrophage response	Role in cell-mediated immunity
Production of nitric oxide, increased lysosomal enzymes, reactive oxygen species	Killing of microbes in phagolysosomes (effector function of macrophages)
Secretion of cytokines (TNF, IL-1, IL-12) and chemokines	TNF, IL-1, chemokines: leukocyte recruitment (inflammation) IL-12: Th1 differentiation, IFN- γ production
Increased expression of B7 costimulators, MHC molecules	Increased T cell activation (amplification of T cell response)

23

سایتوکاین‌های مهم TH2

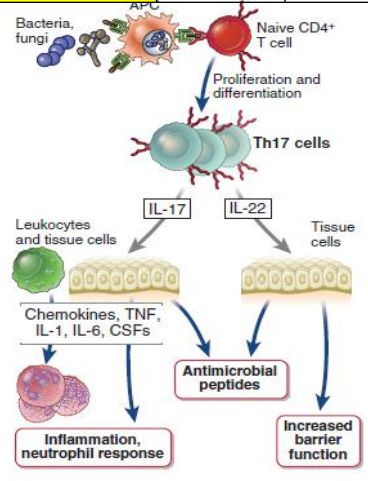
حذف زن (موش)	سایر	سلولهای خونی	ماکروفاژ	T	B	اثر بر
Th2 بدون	-	رشد ماست سل	فعالیت ماکروفاژهای مارژینال زون	رشد و بقا	فعالسازی، رشد IgE, IgG4 افزایش MHCII	IL4
کاهش اتورینوفیل	-	رشد و تمایز اتورینوفیل	-	-	تمایز به IgA (در موش)	IL5
مشکل در دفع کرمها	افزایش تولید موکوس (سلولهای جامی)	-	فعالیت ماکروفاژهای مارژینال زون	-	سوئیچ به IgG4, IgE	IL13

24



سایتوکاین‌های مهم TH17

اثر بر	B	T	ماکروفاژ	سلولهای خونی	سایر	حذف‌شده (موش)
IL17	IgG3, IgG1	-	-	کمک به فراخوان نوتروفیل	تولید کموکاین از فیبروبلاست و اپی‌تلیال	اختلال در دفاع ضد باکتری
IL22	-	-	-	-	تولید پپتیدهای ضد میکروبی از اپی‌تلیوم و پوست	اختلال در دفاع ضد باکتری



سایتوکاین‌های مشترک (بجز Treg)

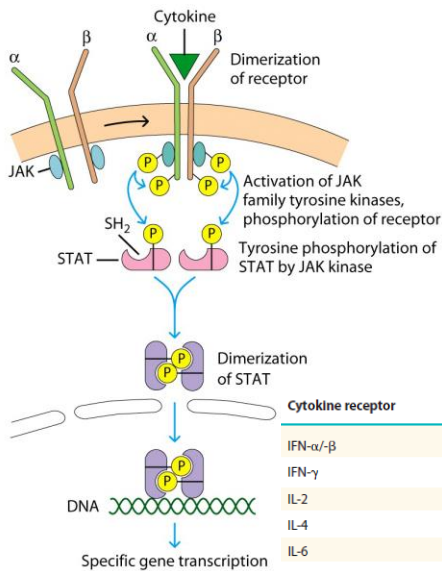
اثربر	B	T	ماکروفاژ	سلولهای خونی	سایر	حذف‌ن (موش)
IL3	-	-	-	فاکتور رشد خونسازی	-	-
TNF	-	-	فعالسازی NO تولید	-	فعالسازی اندوتلیوم عروق	مستعد سپسیس
GMCSF	تمایز	مهار رشد؟	فعالسازی DC تمایز به	تولید گرانولوسیت ماکروفاژ و DC	-	-

سایتوکاین‌های مهم Treg

اثربر	B	T	ماکروفاژ	سلولهای خونی	سایر	حذف‌ن (موش)
TGFβ	مهار رشد سوئیچ به IgA	تمایز به Th17 و Treg مهار Th2 و Th1	مهار فعالیت	فعالیت نوتروفیل	مهار یا فعالیت بسته به سلول	Treg اختلال در اتوایمیون متعدد مرگ
IL10	افزایش MHCII	مهار Th1	مهار تولید سایتوکاین‌های التهابی	کمتک به رشد ماست سل	-	بیماری التهابی روده

گاهی اوقات سایر سلولهای T هم IL10 تولید میکنند

27



Cytokine receptor	Janus kinase	STAT
IFN-α/-β	JAK 1, Tyk 2*	STATs 1 and 2
IFN-γ	JAK 1, JAK 2	STAT 1
IL-2	JAK 1, JAK 3	Mainly STATs 3 and 5. Also STAT 1.
IL-4	JAK 1, JAK 3	Mainly STAT 6. Also STAT 5.
IL-6	JAK 1, JAK 2	STAT 3
IL-7	JAK 1, JAK 3	STATs 5 and 3
IL-12	JAK 2, Tyk2	STATs 2, 3, 4, and 5
IL-15	JAK 1, JAK 3	STAT 5
IL-21	JAK 1, JAK 3	Mainly STATs 1 and 3; also STAT 5

* Despite its name, Tyk2 is also a Janus kinase.



شش گروه اصلی

- Receptors / Signaling pathways / Biological outcome

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.

TABLE 4-3

Subfamilies of hematopoietin family cytokine receptors share common subunits

Common cytokine receptor subunit	Cytokines recognized by receptors bearing that common subunit
γ	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-12
β	IL-3, IL-5, GM-CSF
gp130	IL-6, IL-11, LIF, OSM, CNTF, IL-27

- زیرخانواده گیرنده IL-2 (زنجیره گاما مشترک)

- آلفا فقط به سایتوکاین متصل

میشود

