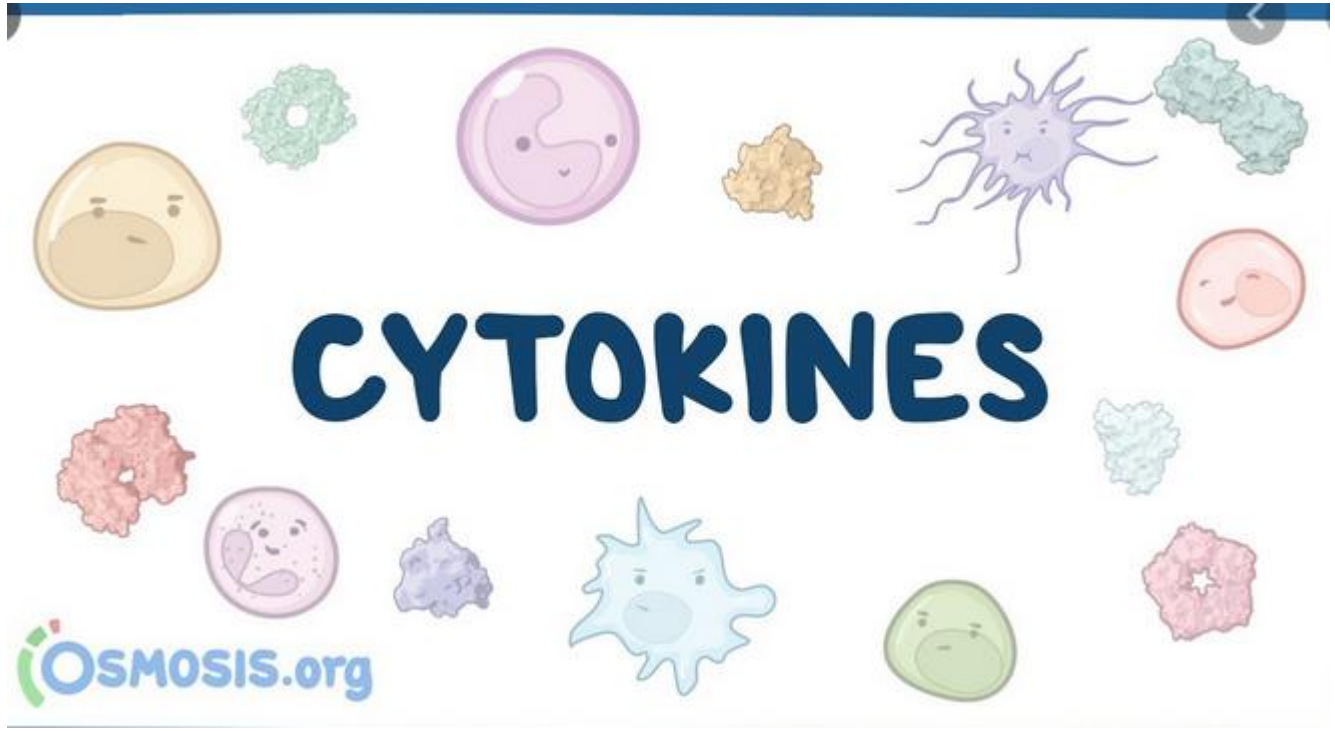
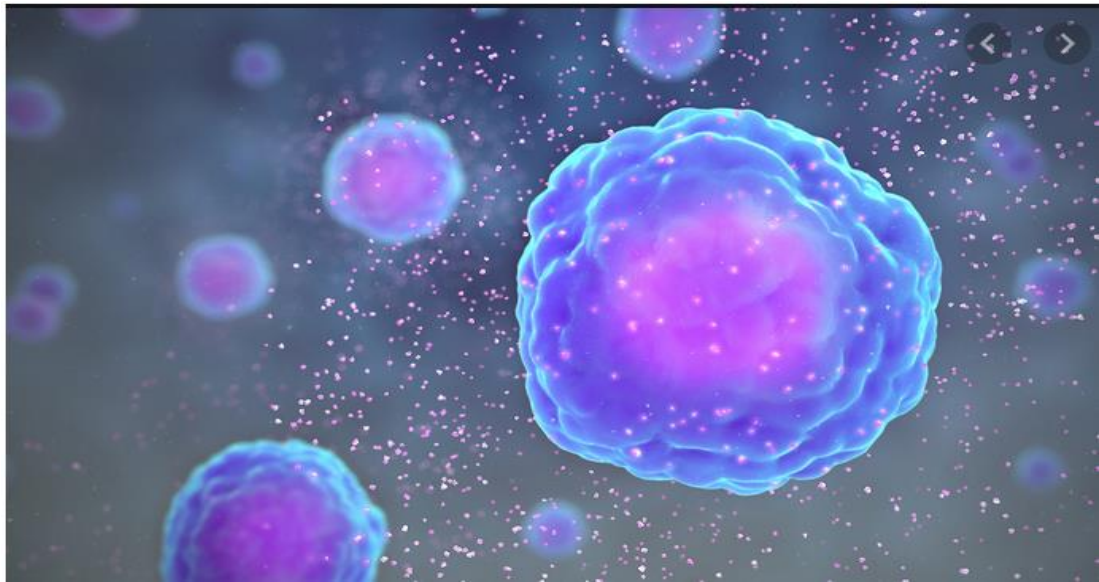
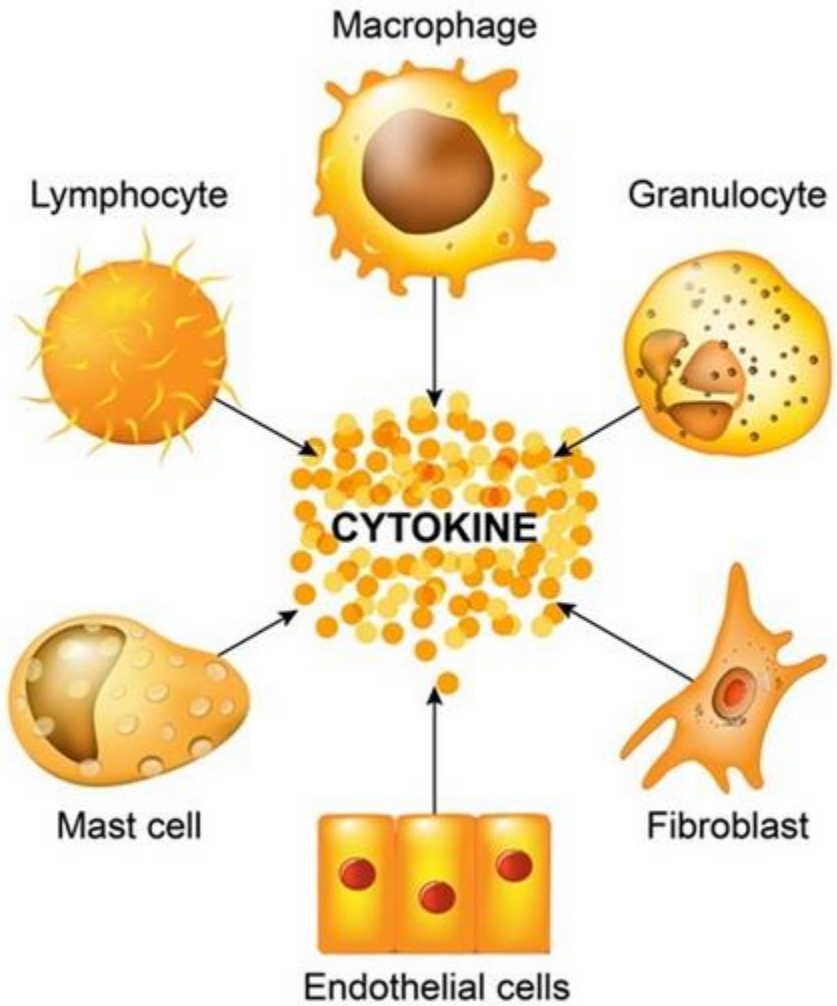

CYTOKINES
OSMOSIS.org

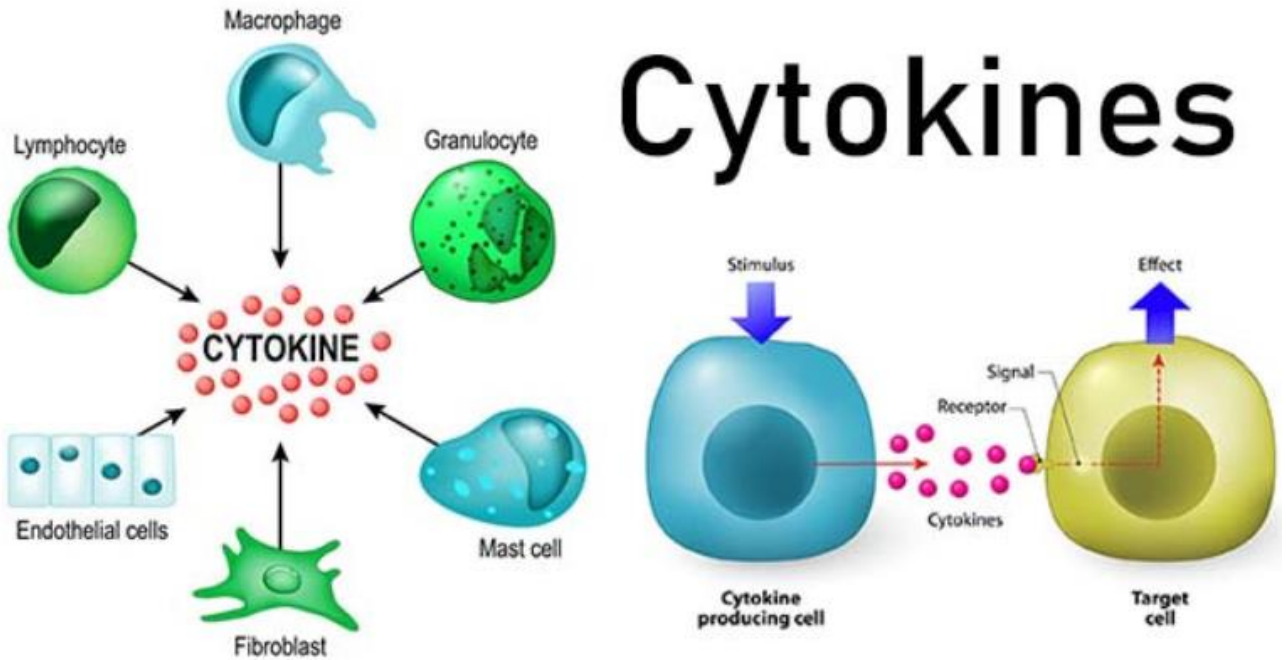


سایتوکین ها پروتئین ها یا گلیکوپروتئین های ترشحی هستند (5 تا 20 کیلودالتون) که توسط سلول های مختلف بدن (effector cells- سلول های اجرایی سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی و همچنین سلول های اندوتلیال و اپی تلیال بافتی) تولید می شوند و به عنوان تنظیم کننده یا میانجی گر انواع پاسخ های ایمنی ذاتی و اختصاصی هستند. در ژنوم انسان بیش از 180 ژن مسئول ساختن چنین پروتئین های ترشحی هستند.



طبقه بندی سایتوکین ها براساس آثار بیولوژیکی شان (موضعی، سیستمیک)

- Autocrine: عمل روی همان سلول
- Paracrine: عمل روی سلول مجاور
- Juxtacrine: عمل روی همان سلول ترشح کننده و سلول مجاور
- Endocrine: وقتی سایتوکین به میزان زیاد ترشح شود، می توانند وارد گردش خون شده و در مکانی دورتر از محل تولیدشان اثر می کنند

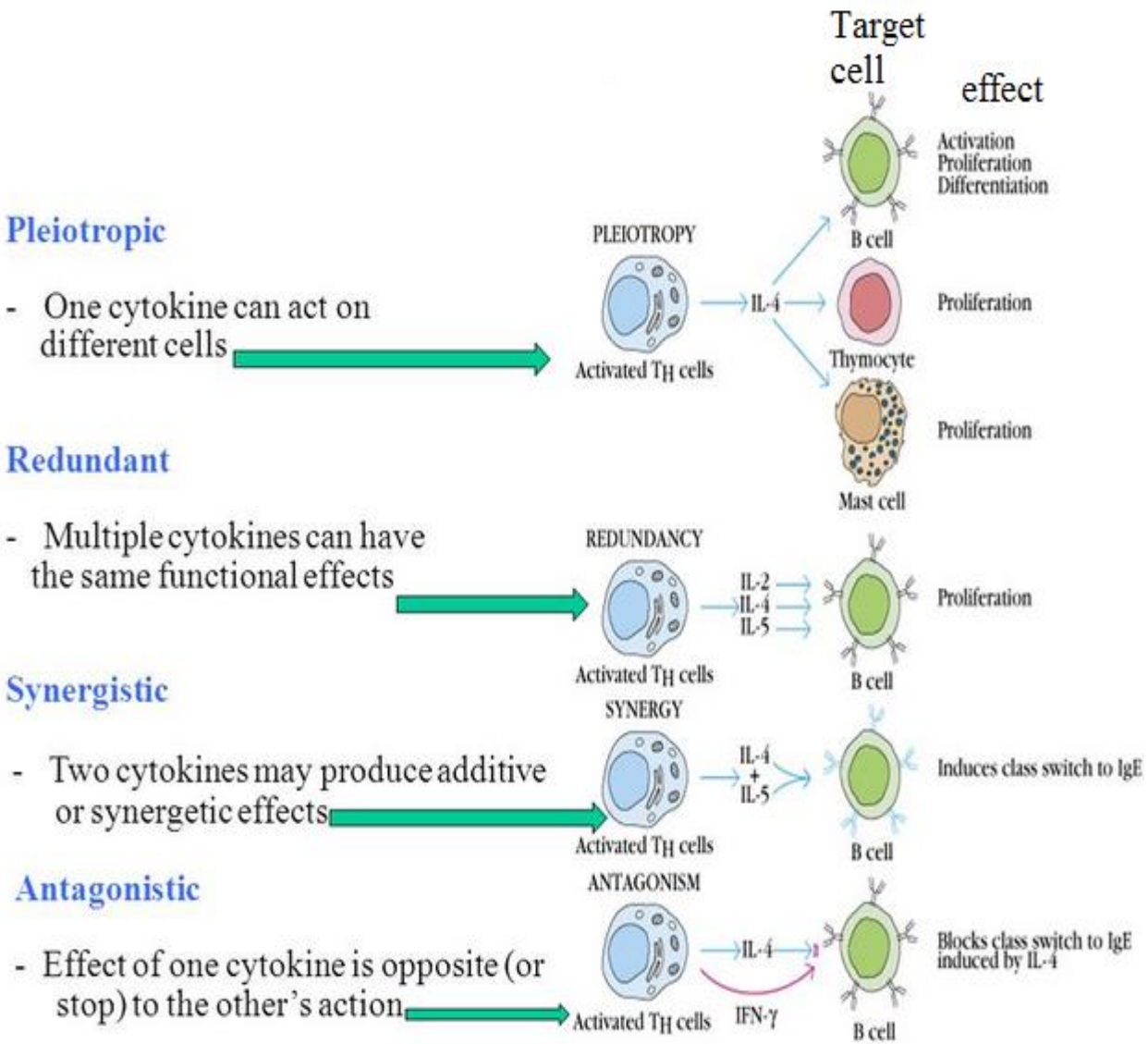


چنانچه deficiency در ایمنی ذاتی رخ دهد، تکلیف ایمنی اکتسابی چیست؟ انسان سریع می میرد چراکه سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی لازم و ملزوم یکدیگرند و مکمل هم هستند و نه متمم

سایتوکین ها و بالاخص اینتروفرون ها و همچنین defencin ها در ایمنی ذاتی خیلی موثرند و چنانچه نباشند فرد می میرد. بنابراین در خیلی از حیوانات پست که ایمنی اکتسابی ندارند اما ذاتی را دارند.

دو ویژگی منحصربفرد سایتوکین ها:

1- اثرات بیولوژیکی مختلف داشتن یا چندگانه داشتن (pleotropism: آنتاگونیسمی (اثر مهاری)، سینرژیسمی (اثر تقویتی)، آگونیستی (اثر تحریک کنندگی)
2- اثرات مشابه داشتن سایتوکین ها (Redundancy)



نقش کلی سایتوکین ها

- B cell and T cell proliferation (IL2, IL1)
- Viral infections (IFN-α and β)
- MHC class I, II expression (TNF-α, IFN -γ, IL1)
- Acute phase proteins expression
- Co-stimulator expression

Cytokine Nomenclature

Nomenclature

Interleukins - that act as mediators between leukocytes. The vast majority of these are produced by T-helper cells.

Lymphokines - produced by lymphocytes.

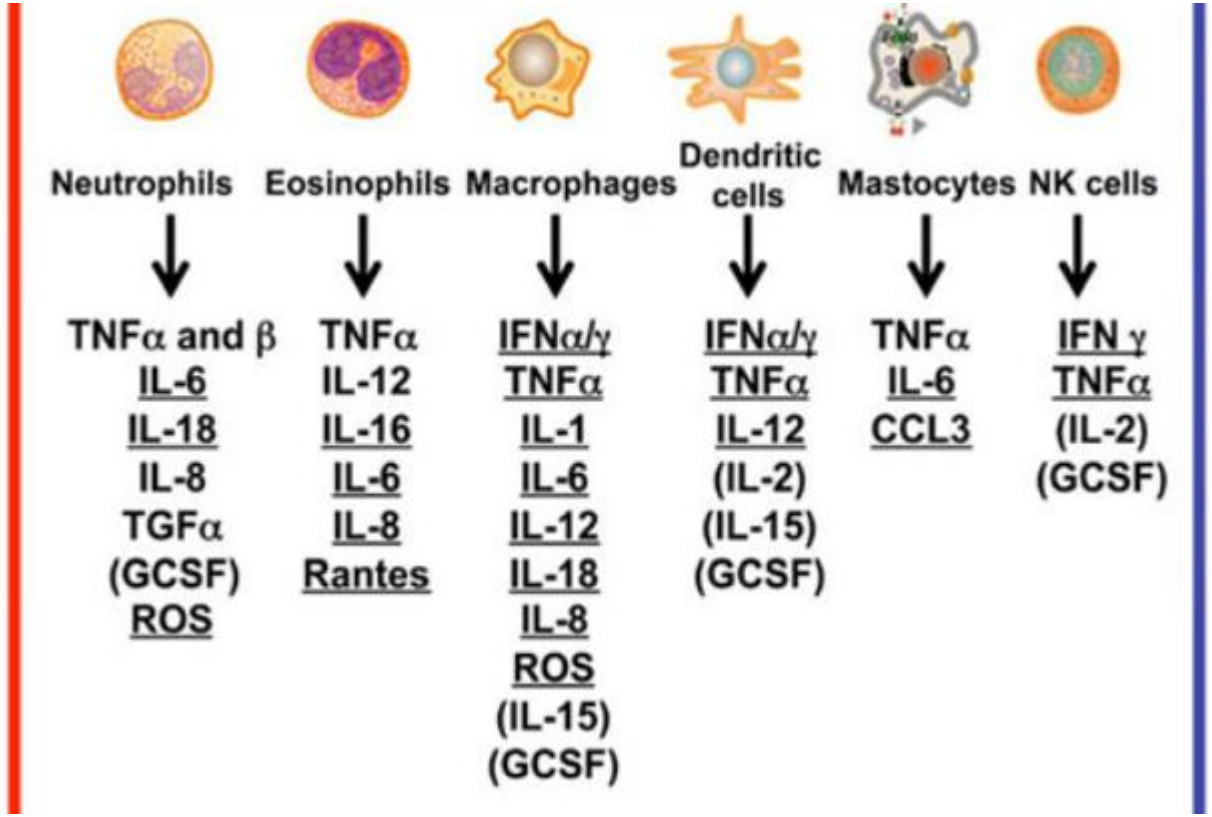
Monokines - produced exclusively by monocytes.

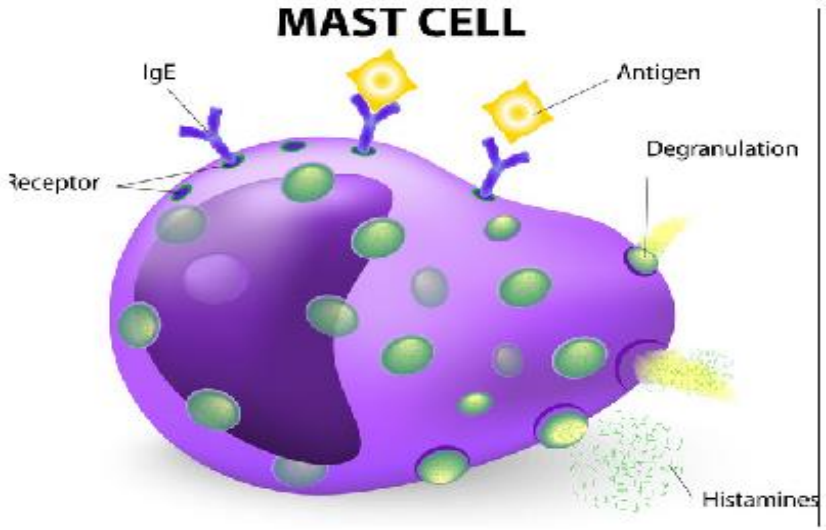
Interferons - involved in antiviral responses.

Colony Stimulating Factors - support the growth of cells in semi-solid media.

Chemokines - mediate chemoattraction (chemotaxis) between cells.

سایتوکین های موثر در سیستم ایمنی ذاتی

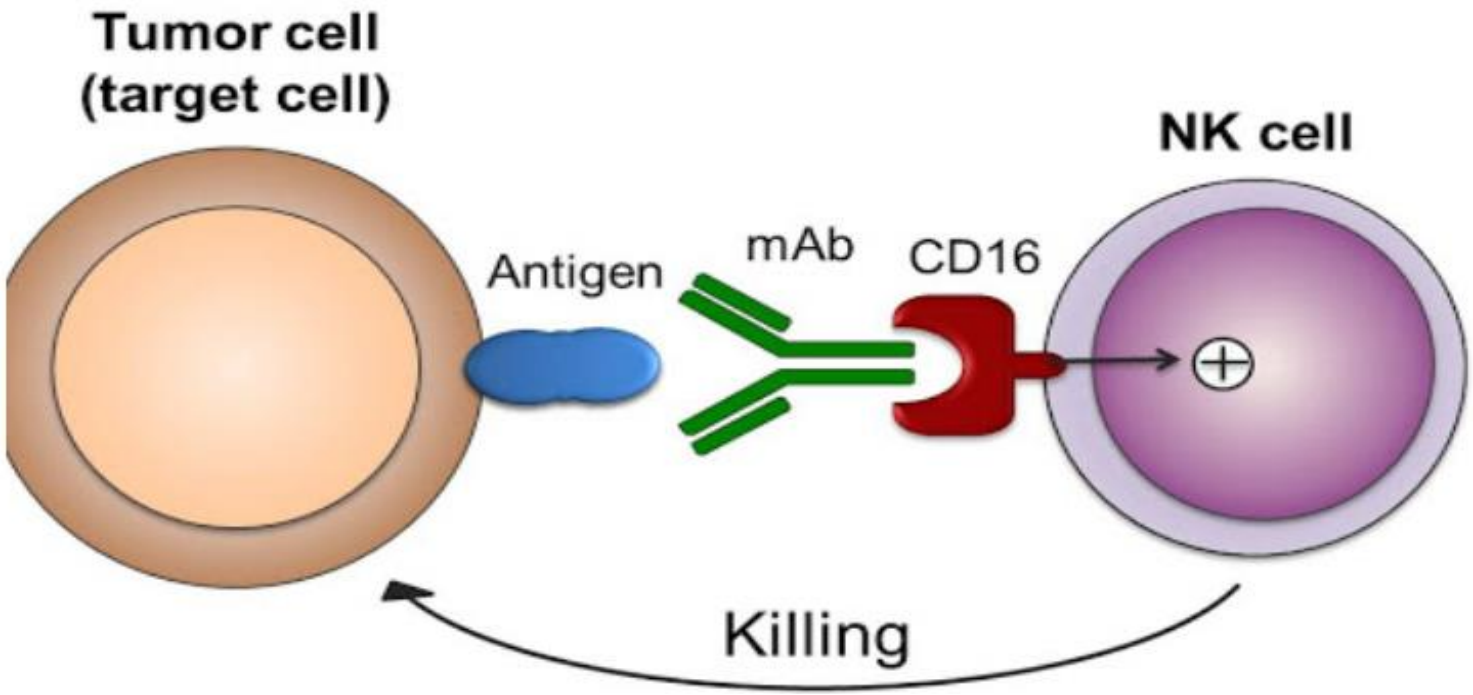




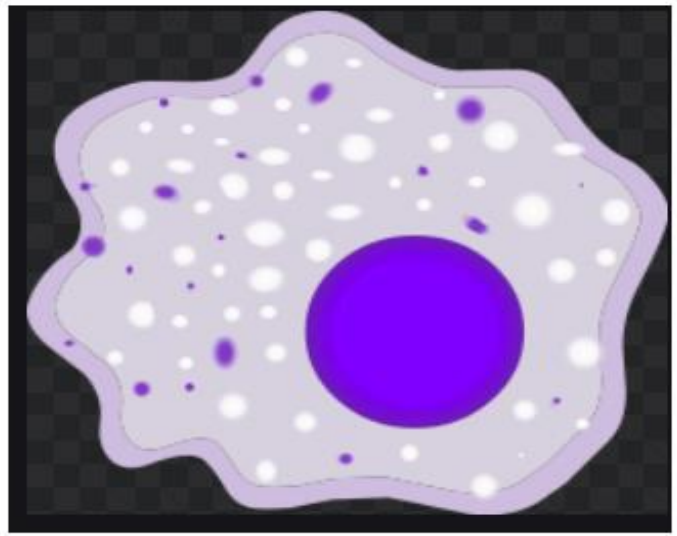
TNF-α(عامل نکروزه دهنده تومور)

منابع سلولی ترشح کننده، مهمترین سلول یا سلول های هدف و آثار بیولوژیک

منبع سلول: ماکروفاژ، سلول T تحریک شده با آنتی ژن، NK cell و ماست سل



Macrophage



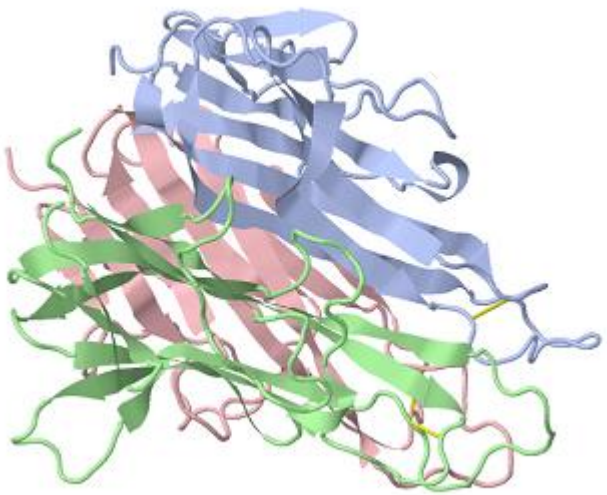
TNF-α(عامل نکروزه دهنده تومور)

مهمترین سایتوکین در پاسخ های التهابی و در مواجهه با عفونت با باکتری های گرم منفی و همچنین مسئول ایجاد عوارض منتشره در عفونت های حاد است. آنرا بصورت TNF- α نمایش می دهند تا آنرا از TNF-β (سم لنفوتوکسین ترشح شده توسط لنفوسیت T) تفکیک کنند.

مهمترین محرک آزادسازی این سایتوکین از ماکروفاژها، LPS است. بنابراین در عفونت های باکتریایی گرم منفی که LPS آزاد می شود، گاهی غلظت های زیادی از این سایتوکین نیز آزاد می شود. IFN-γ که هم از لنفوسیت های T و هم NK cell ترشح می شود نیز موجب افزایش سنتز TNF-α از ماکروفاژهای تحریک شده با LPS خواهد شد.

LPS ⟶ LBP ⟶ CD14 ⟶ TLR4 ⟶ TNF-α

نکته مهم: سایتوکین کلیدی در تحریک NK cell برای تولید IFN- γ : IL-12



آثار بیولوژیک TNF-α

1- نقش در التهاب: تاثیر روی نوتروفیل و مونوسیت ها و تحریک فراخوانی و جذب آنها به محل ایجاد عفونت و فعال کردن آنها برای جذب عوامل عفونت زا

در واقع TNF ترشح کیموکاین (IL-8) را از سلول های پوششی رگ ها و سلول بیگانه خوار تک هسته ای را تحریک می کند و همچنین منجر می شود به تحریک بروز ملکول چسبان (اینتگرین ها و سلکتین ها) از سلول های پوششی رگ ها که موجب چسبنده شدن سطح سلول های فوق برای لکوسیت ها (در مرحله اول نوتروفیل و ماکروفاژ و سپس لنفوسیت)

2- القای آپوپتوزیز در بسیاری از سلول های بدن

3- افزایش بیان پروتئین های فاز حاد (CRP، فیبرینوژن و آمیلوئید A) با تاثیر بر کبد

4- ترومبوز داخل عروقی (فاکتور 8، 10 و 12)

5- TNF و IL-1 با تاثیر بر هیپوتالاموس موجب ایجاد تب می شود. به همین دلیل موسوم است به عامل تب زای درونی. ایجاد تب به دلیل ترشح پروستاگلندین E از سلول تحریک شده هیپوتالاموس است. عوامل بازدارنده سنتز پروستاگلندین (آسپرین که مهار می کند تولید TNF و IL-1).

Acute phase proteins

Protein	
C-reactive protein	Opsonin on microbes[4] (not an acute-phase reactant in mice)
Serum amyloid P component	Opsonin
Serum amyloid A	• Recruitment of immune cells to inflammatory sites • Induction of enzymes that degrade extracellular matrix
Complement factors	Opsonization, lysis and clumping of target cells. Chemotaxis
Mannan-binding lectin	Mannan-binding lectin pathway of complement activation
Fibrinogen, prothrombin, factor VIII, von Willebrand factor	Coagulation factors, trapping invading microbes in blood clots. Some cause chemotaxis
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)	Prevents the degradation of blood clots by inhibiting tissue Plasminogen Activator (tPA)[*citation needed*]
Alpha 2-macroglobulin	• Inhibitor of coagulation by inhibiting thrombin.[5] • Inhibitor of fibrinolysis by inhibiting plasmin
Ferritin	Binding iron, inhibiting microbe iron uptake[*citation needed*]
Hepcidin[6]	Stimulates the internalization of ferroportin, preventing release of iron bound by ferritin within intestinal enterocytes and macrophages
Ceruloplasmin	Oxidizes iron, facilitating for ferritin, inhibiting microbe iron uptake
Haptoglobin	Binds hemoglobin, inhibiting microbe iron uptake and prevents kidney damage
Orosomucoid (Alpha-1-acid glycoprotein, AGP)	Steroid carrier
Alpha 1-antitrypsin	Serpin, downregulates inflammation
Alpha 1-antichymotrypsin	Serpin, downregulates inflammation

آثار بیولوژیک TNF-α

6- مقادیر بالای TNF منجر می شود به اختلالات شدید متابولیکی از جمله افت شدید قند خون و کاشکسی

7- چنانچه غلظت TNF سرمی به بیش از 10^7 مول برسد منجر به شوک سپتیک می شود که پیامد آن افت شدید قند خون، افت شدید فشار خون، انعقاد داخل عروقی و در نهایت مرگ

Septic shock syndrome

- ▶ vasodilation
- ▶ hypotension
- ▶ hypoglycemia
- ▶ tachycardia
- ▶ hypovolemia

Septic Shock

