

İnterlökinlerin biyolojik etkileri

Feyyaz Önder¹

Ercan Keskin²

Özet: Sitokinler, etkin monosit, makrofaj, lenfosit ve diğer hücreler tarafından üretilen peptid veya glikoprotein yapısında düzenleyici moleküllerdir. Bağışıklık veya yangısel olaylarda görev yapan hücrelerin etkinliklerini artıran sitokinler, etkilerini sistemik veya lokal olarak gösterirler. Sitokinler; interlökinler, interferonlar, koloni stimulan faktörler ve çeşitli büyüme faktörleri gibi molekül gruplarından oluşmaktadır. Bu derlemede interlökinlerin biyolojik etkileri hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnterlökinler, Biyolojik etki.

The biological effects of interleukins

Abstract: Cytokines are regulatory molecules in structures of peptide and glycoprotein produced by activated monocyte, macrophage, lymphocyte and the other cells. Cytokines increase cells functioning in immunity and inflammatory process and their effects are local or systemic. Cytokines include groups of molecules such as interleukins, interferons, colony stimulating factors and a variety of growth factors. In this review, current knowledge about the biological effects of interleukins has been given.

Key Words: Interleukins, Biological effect.

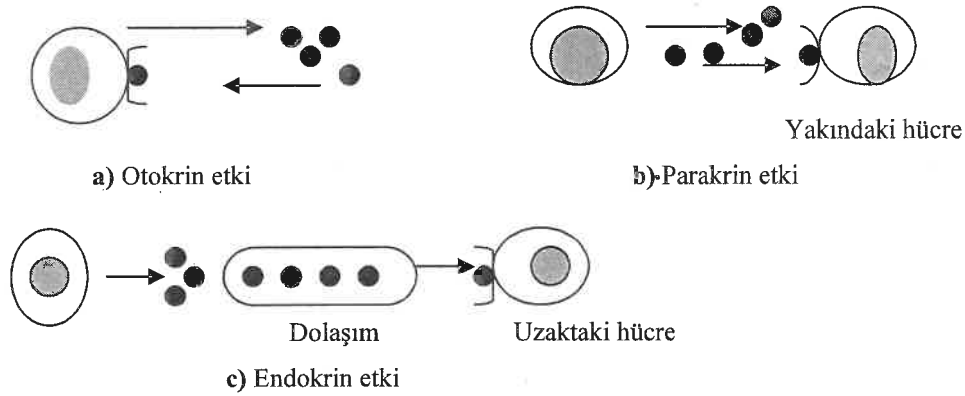
¹Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, KARS

²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, KONYA

GİRİŞ

Hücrel ve sıvısal bağışıklık yanıtları, sitokinler olarak adlandırılan protein ve glikoprotein yapısındaki maddeler tarafından düzenlenmekte olup interlökinler (IL-1-18), interferonlar (IFN α , β , γ), granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF), monosit koloni stimulan faktör (M-CSF) ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi koloni stimulan faktörler, tümör nekroz faktörü α , β ve γ (TNF α , β ve γ), transforming growth faktör β (TGF- β , Dönüştürücü büyüme faktörü) ailesi, eritropoietin, nöron gelişim faktörü, epidermal gelişim faktörü, fibroblast gelişim faktörleri, insülin benzeri gelişim faktörleri ve trombositlerden elde edilen gelişim faktörü gibi büyüme faktörleri sitokin sınıfı içerisinde yer almaktadır (1).

Sitokinlerin hedef hücreleri; salındıkları hücre (otokrin etki), yakınındaki hücre (parakrin etki) veya dolaşıma girmiş sitokinlerle uyarılan uzaktaki bir hücredir (endokrin etki) (Şekil 1). Sitokinler genellikle depo edilmezler ve üretimleri yeni gen yazılması ile başlatılır (2). Lökositler arasındaki haberleşmeyi düzenlemede görev yapan monositler, doku makrofajları ve lenfositler tarafından üretilen moleküllere 1979 yılında İsviçre’de yapılan II. Uluslararası Lenfokin kongresinde “İnterlökin” adı verilmiştir (1, 3). Bu derlemede kesin olarak tanımlanan interlökinlerin biyolojik etkileri hakkında bilgi verilmiştir. İnterlökinlerin genel özellikleri ve fonksiyonları Tablo 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Sitokinlerin etki biçimi (Janis Kuby:Immunology, 3rd edition, pp:314, 1997' den alınmıştır)

Tablo 1. İnterlökinlerin genel özellikleri ve fonksiyonları.

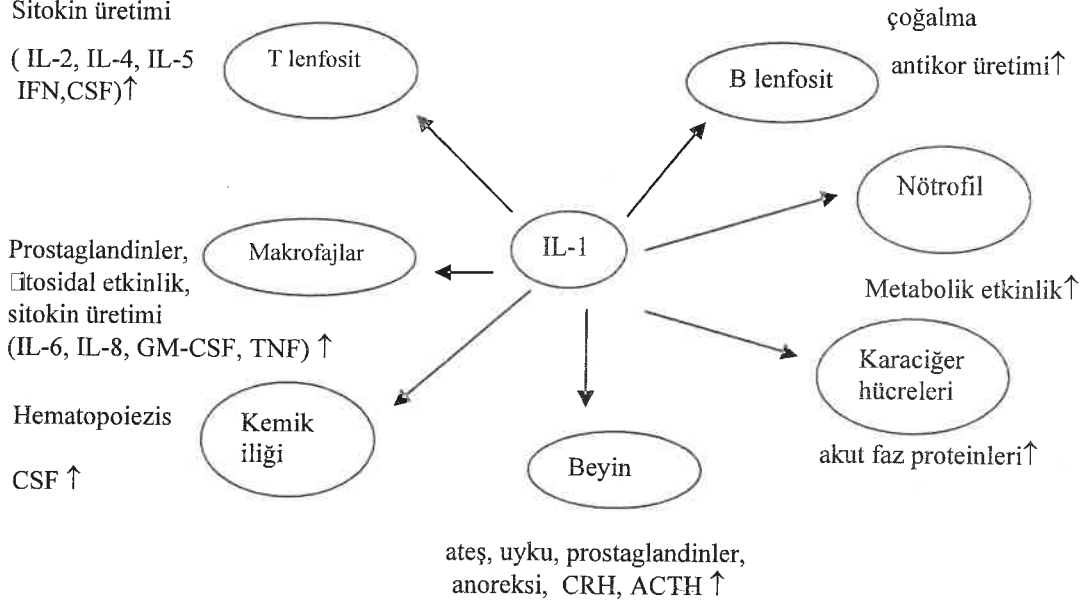
İnterlökin	Temel hücre kaynakları	Biyolojik etkileri
IL-1	Makrofajlar, keratinositler, fibroblastlar, T ve B lenfositler	T ve B lenfosit farklılaşması, yangı ve kan hücrelerinin yapımı, ateş, akut faz proteinlerinin sentezi, sitokin sentezini uyarma
IL-2	T lenfositler	T ve NK hücrelerin aktivasyonu, T ve B lenfosit gelişim faktörü
IL-3	T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri	Hematopoetik büyüme faktörü, ilk myeloid hücrelerin gelişimini artırma, mast hücrelerinin aktivasyonu ve histamin sentezi.
IL-4	Yardımcı T lenfositler	T ve B hücre büyüme faktörü, IgE reaksiyonlarının artırılması
IL-5	Yardımcı T lenfositler, mast hücreleri, B lenfositler	B hücre ve eozinofillerin uyarılması, IgA ve IgE üretiminin artırılması
IL-6	Fibroblastlar, monositler	B hücre büyüme faktörü, poliklonal immunoglobülin üretimi, yangının artırılması
IL-7	Stroma hücreleri, dalak ve böbrek hücreleri	T ve B lenfosit gelişim faktörü, timosit çoğalması ve sitotoksik T lenfosit aktivitesini artırma
IL-8	Makrofajlar, T lenfositler	Nötrofillerin aktivasyonu, nötrofiller ve lenfositlerin yangı bölgesine çekilmesi, IgE sentezinin inhibisyonu
IL-9	T lenfositler	Lenfoid ve megakaryositik hücrelerin gelişimi, immünoglobülin sentezi, alerji
IL-10	T lenfositler, mast hücreleri	Sitokin üretiminin inhibisyonu, NK hücre aktivasyonu, immünoglobülin sentezi
IL-11	Kemik iliği stroma hücreleri	Hemopoetik hücrelerin gelişimi, akut faz proteinlerinin sentezi, kemik rezorpsiyonu, nöron farklılaşması
IL-12	Monositler, makrofajlar, dendritik hücreler, B lenfositler	T lenfositlerin çoğalması, NK hücre sitotoksitesi ve IFN- γ üretimini artırma
IL-13	T lenfositler	IgA ve IgE sentezi
IL-15	Aktif monosit, kemik iliği stroma hücreleri	IFN- γ üretimi, B lenfositlerin çoğalma ve farklılaşması
IL-16	T lenfositler	CD4+ lökositler, eozinofiller ve monositler için kemoatraktant ve CD4+ hücreler için büyüme faktörü
IL-17	T lenfositler	Sitokin üretimini artırma
IL-18	Monosit, makrofajlar	IFN- γ üretimini artırma

İTERLÖKİNER

İnterlökin-1(IL-1): Endojen pirojen veya lenfosit etkinleştirici faktör olarak da adlandırılan IL-1, makrofajlarda, endotel hücrelerinde, dendritik hücrelerde, astrositlerde, keratinositlerde, fibroblastlarda, nötrofiller ile T ve B lenfositlerde üretilmektedir (1, 4, 5). IL-1, benzer biyolojik etkinliklere sahip ve aralarında % 25 benzerlik bulunan α ve β genlerine sahiptir (6). IL-1 α , daha çok üretildiği hücrede kalır ve hücrenin diğer bir hücre ile teması sırasında etkisini gösterir. IL-1 β ise eriyebilir bir aracı protein olarak etki göstermektedir (3).

IL-1, damar endoteli ve tek çekirdekli fagositlerde IL-1 ve IL-6 üretimini artırır. Lenfositlerin çoğalması üzerine doğrudan etkili değildir (4). Fibroblastların çoğalmasını sağlayarak kollajen üretimini artırır. Bazı tümör hücre tipleri üzerine çoğalmayı önleyici etkisi vardır (7). T ve B lenfositler ile doğal öldürücü (NK) hücre etkinliğini artırır.

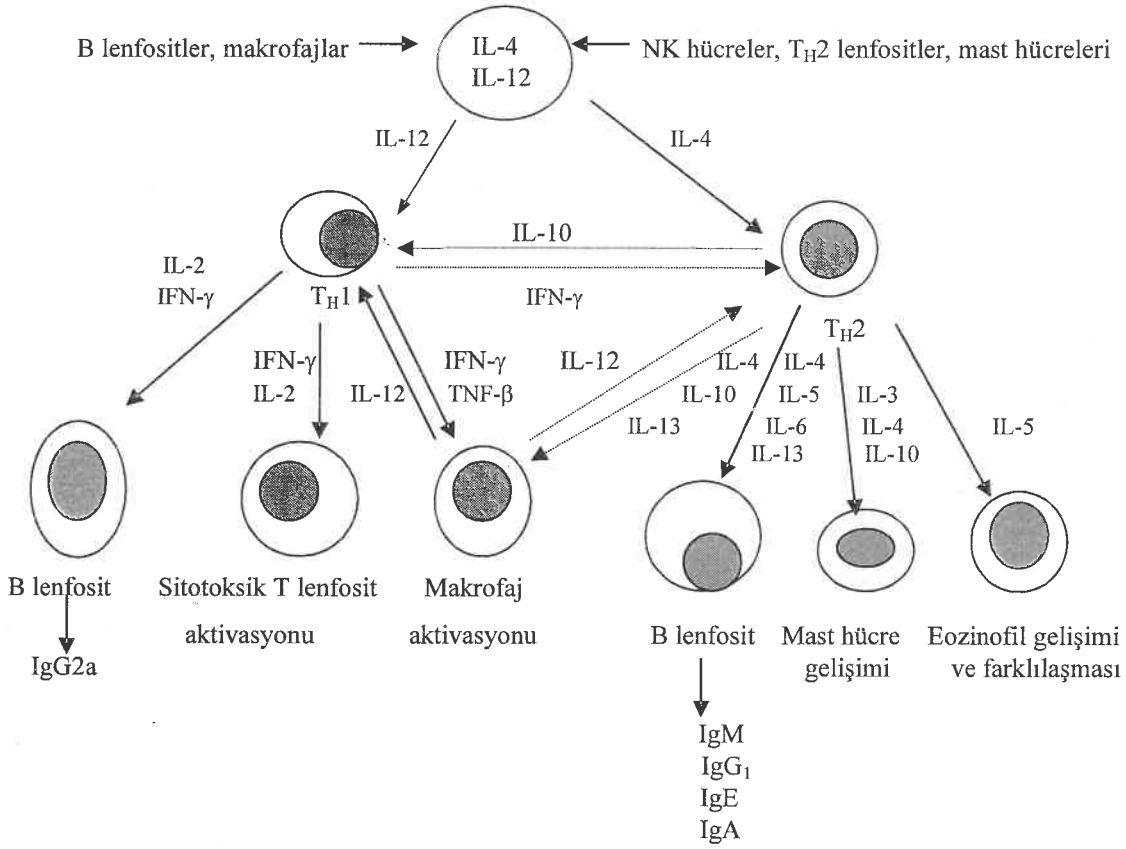
IL-2, IL-6 ve TNF- γ gibi sitokinlerin üretimini artırırken, IL-6 ile etkileşim göstererek radyasyon hasarı ve bazı sitotoksik ilaçların öldürücü etkilerinden fareleri koruyabilmektedir. IL-1'in başlıca hematolojik etkisi nötrofil ve trombosit sayısını artırmaktır (6). Farelere IL-1 verilmesinin beyinde noradrenalin, serotonin ve triptofan düzeylerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (8). IL-1, karaciğer parankim hücrelerinden serum amiloid A gibi akut faz proteinlerinin salınımını artırır. Osteoklast oluşumunu artırır. Hipotalamustaki preoptik merkezi uyarak ateşe neden olur. Uyku, beslenme, ovulasyon ve ekzersiz gibi sinirsel fonksiyonların düzenlenmesinde görev yapar. Ayrıca, adrenokortikotropik hormon (ACTH), corticotropin releasing hormon (CRH) ve kortikosteron düzeylerini artırırken (Şekil 2), tiroit bezi ile dişi ve erkekte gonadlardan salınan hormonların miktarını azaltır (5, 7-10)



Şekil 2. IL-1'in etkileri (Dinarello CA: Biology of interleukin-1. FASEB J 2: 108-124, (1988)'den alınmıştır).

İnterlökin-2 (IL-2): Önceleri T lenfosit gelişim faktörü olarak adlandırılmış olan IL-2, CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositlerde üretilmektedir (7, 11). IL-2, T ve B lenfositler ile timositlerin çoğalmasını artırır. Sitotoksik hücreleri etkinleştirerek, tümör hücrelerinin yok edilmesini sağlar (1, 7). Yardımcı T lenfositler, B lenfositler, monositler ve NK hücreleri etkileyerek çeşitli sitokinlerin üretimini artırır (3). IL-2 tarafından etkinleştirilen T lenfositler, TGF-

β, GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, lenfotoksin ve IFN_γ gibi lenfokinleri salgırlar. IL-2'nin in vivo olarak ACTH ile kortizolün serum düzeylerini artırdığı kaydedilmektedir (9). Ayrıca büyüme hormonu ve prolaktin salınımına yol açan IL-2 (9), NK hücrelerin gelişimini ve bunların hücre öldürücü etkinliklerini de artırmaktadır (2).



Şekil 3. Yardımcı T lenfositlerde (T_{H1} ve T_{H2}) üretilen sitokinlerin gerçekleştirdiği çapraz regülasyon. Kesiksiz oklar uyarıcı, kesikli oklar ise inhibe edici etkileri göstermektedir (Janis Kuby: Immunology, 3rd edition, pp:328, (1997)'den alınmıştır).

İnterlökin-3 (IL-3): IL-3, koloni stimulan faktörler olarak adlandırılan protein grubunun bir üyesidir. Çeşitli lenfoid ve myelomonositik hücelere farklılaşan hematopoietik öncü hüceleri uyarır (1). IL-3, aktif T lenfositlerin CD4⁺ alt popülasyonu, mast hüceleri ve stroma hüceleri üretilmektedir (4, 12). IL-3'ün kan hüceleri için gelişim ve değişim faktörü olduğu ve mast hüceleri farklılaşması ve büyümesini artırdığı bildirilmektedir (Şekil 3). Mast hüceleri histamin sentezini ve makrofajların fagositik etkinliğini artırır. IL-3'ün koloni stimulan faktör-1 (CSF-1) ile sinerjik olarak hücre büyümesini beraberce artırdıkları bildirilmektedir (3). IL-3, ayrıca paraziter enfeksiyonlar ve alerjik yanıtların kontrol edilmesine yardım eder (12).

İnterlökin-4 (IL-4): Önceleri B lenfosit gelişim faktörü-1 olarak adlandırılmış olan IL-4, yardımcı T lenfositler, mast hüceleri ve NK hücelerde üretilir (6). IL-4'ün etkileri hematopietik ve non-hematopoietik hüceler üzerinde bulunan yüksek affiniteye sahip reseptör komplekslerine bağlandıktan sonra başlamaktadır (13). IL-4, B hüceleri için gelişim faktörüdür. Antijenlere yanıtta B hücelerden antikor üretimi ve B hücre çoğalması için gereklidir (Şekil 3). İmmünoglobülin E (IgE) üretimi için anahtar faktör olarak bilinmektedir. IL-4'ün mast hüceleri çoğalmasını uyarmada IL-3 ve stem cell factor (SCF) ile, B lenfositlerin uyarılmasında ise IL-2 ile sinerjik etki gösterdiği kaydedilmektedir (3, 14). Bağırsaklarından izole edilen olgun mast hücre kültürlerine IL-4 ilave edilmesinin, tip 2 yardımcı T lenfositlerde (Th2) üretilen sitokinlerde (IL-3, 5 ve 13) ekspresyona, IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerde ise downregülasyona neden olduğu belirlenmiştir (14). IL-4, makrofajların etkinliğini sağlayan IFN γ ile antagonistik etki göstererek, IL-1 ile TNF üretimini azaltmaktadır (15). IL-4, IL-10 ve TGF- β ile sinerjik olarak nitrik oksit (NO) üretimini de bloke ederek toxoplasma, schistosoma ve leishmania gibi hücre içi parazitlerin yok edilmesini azaltır (16). T

lenfosit çoğalmasını artıran IL-4, IL-2 ile önceden uyarılan periferik kan tek çekirdekli hüceleri, lenfokinin aktive ettiği öldürücü (LAK) hüceleri ve antijene özel T hüceleri indükler. Ayrıca IL-4'ün lenfosit ve monositlerin endotel hücelere yapışmasına neden olduğu, sitotoksik T lenfositlerin etkinliğini artırdığı da bildirilmektedir (2).

İnterlökin-5 (IL-5): IL-5, B hücre gelişim faktörü-II olarak da adlandırılmakta ve mast hüceleri, B lenfositler ile yardımcı T₂ (T_{H2}) lenfositler tarafından üretilmektedir (4, 17, 18). IL-5'in immünoglobülinlerin neden olduğu eozinofil degranülasyonu üzerine güçlü bir etkisi vardır (19). IL-5, eozinofillerin etkinliğini artırır, eozinofil öncü hüceleri farklılaşmasını sağlar (Şekil 3). T lenfositlere etki ederek IL-2 reseptörlerini etkin hale getirir (17). IL-5, periferik kan B lenfositlerinde immünoglobülin A (IgA) ve immünoglobülin M (IgM) üretimini uyarırken (18, 20) (Şekil 3), bazofillerin çoğalmasına, histamin salınımına ve leukotrien C4 üretimine neden olur (21). IL-5, IL-2 ve IL-4 ile sinerjik etki göstererek B lenfositlerin farklılaşma ve çoğalmaları üzerine uyarıcı etki yapar. Yardımcı T lenfositlerde IL-4 ve IL-5 oluşumu; bir taraftan IgA ve IgE üretimine neden olurken, diğer taraftan mast hüceleri ve eozinofillerin büyüme ve gelişmelerini sağlayarak paraziter hastalıklara karşı vücudun savunmasını güçlendirmektedir (1, 3, 4).

İnterlökin-6 (IL-6): B lenfosit uyarıcı faktör-2 olarak da adlandırılmış olan IL-6, fibroblastlarda, damar endotel hüceleri, adipositlerde, tek çekirdekli makrofajlarda, T ve B lenfositlerde, glial hüceler ile astrositlerde üretilmektedir (1, 4, 5). IL-6, T ve B lenfosit gelişimi ve farklılaşması ile antikor üretimini artırır, sitotoksik lenfositler için farklılaşma faktörü olarak görev yapar, NK hücre ve LAK hücre etkinliğini artırır (1, 22, 23). IL-

6, akut yangısel yanıtta C-reaktif protein, α 1-antikitripsin, α -asit glikoprotein, fibrinojen, haptoglobin, C1 esteraz inhibitör ve C3 gibi çeşitli akut faz proteinlerinin üretimini artırırken, prealbümin, albümin, transferrin ve retinol bağlayıcı protein üretimini ise azaltır. IL-6, prostaglandin E₂ (PGE₂)'ye bağımlı bir mekanizma yoluyla ateşe neden olur ve hipotalamus-hipofiz-adrenal axis'i etkinleştirir (10, 24-26).

IL-6'nın hipofiz bezinden ACTH ve böbreküstü bezinden glukokortikosteroidlerin salınmasına neden olduğu, B lenfositlerden immünoglobülin üretimini artırdığı (Şekil 3), GM-CSF ile sinerjik etki yaparak hematopoietik progenitor hücrelerin granülositlere dönüşümünde önemli bir rol üstlendiği, beyin serotonin ve triptofan metabolizmasını artırdığı, bunun yanında IL-2 üretimi ve IL-2 reseptörlerinin etkinliğini artırdığı kaydedilmektedir (8, 23, 24). IL-6, nötrofil ve makrofajların olgunlaşmasını ve sitotoksik T lenfositler ile NK hücrelerin farklılaşmasını sağlar. Nöron farklılaşması ve gelişiminde önemli bir rol üstlenir ve dopamin sentezini düzenler. Osteoklastların sayısı ve fonksiyonunu artırarak kemik erimesine neden olur (26, 27). IL-6, T lenfosit çoğalması, IL-2 üretimi ve sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-1; sitotoksik T lenfosit farklılaşmasında IL-2 ve megakaryosit kolonilerinin sayısını artırmada ise IL-3 ile sinerjik etki gösterir. IL-6'nın tek başına periferel kan trombosit sayısını artırdığı da bildirilmektedir (25).

İnterlökin-7 (IL-7): Lenfopoietin-1 olarak da adlandırılan IL-7, kemik iliği ve timüs stroma hücreleri ile dalak ve böbrek hücrelerinde üretilir. T ve B öncü hücrelerin kemik iliğinde IL-7 tarafından uyarıldığı ve değişim geçirerek olgun hücreler haline dönüştükleri ileri sürülmektedir (1, 6, 7). IL-7'nin farelere in vivo olarak uygulanması sonucunda dalak ve lenf düğümlerinde B hücrelerin çoğalmasını artırdığı, timüste olgunlaşmamış CD4+ ve CD- T lenfosit öncü hücrelerinin olgunlaşması ve büyümesini uyardığı ve bu nedenle lenfopoietin olarak adlandırıldığı bildirilmektedir (3, 4). IL-7,

periferel kan tek çekirdekli hücrelerde LAK hücre etkinliği ile tümör hücrelerine karşı in vitro sitotoksiteyi artırır (6). IL-7, B hücre progenitörlerinin çoğalmasını uyarır ve timositlerin gelişimi ile farklılaşmasında önemli bir rol üstlenmektedir. IL-7, tek başına veya IL-2, IL-6 ve TNF α ile birlikte verildiğinde timosit çoğalmasını artırır (28). IL-7, antijen, IL-2 veya Concanavalin A (mitojen) ile uyarılan insan periferel kan CD4- ve CD8+ sitotoksik T lenfositlerinin sitotoksitesini artırdığı gösterilmiştir (29). Ayrıca IL-7, monosit ve makrofajların tümörleri yok etme aktivitelerini uyararak, bu hücrelerde IL-6, IL-1 α , β ve TNF α üretimini artırmaktadır (30).

İnterlökin-8 (IL-8): IL-8 yapısal olarak homolog özellikteki birçok sitokinin bir araya gelerek oluşturduğu ailenin bir üyesi olup, bu aileyi oluşturan sitokinlerin antijenle etkinleştirilmiş T hücrelerde, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, keratinositlerde, nötrofillerde, epitel hücrelerinde ve tek çekirdekli fagositlerde üretildiği belirlenmiştir (4, 31). IL-8'in nötrofil ve eozinofillerin güçlü bir aktivatörü olduğu, IL-4 üretimini artırarak B lenfositlerde IgE üretimini azalttığı kaydedilmektedir (4, 32). TNF ve IL-1'in başlattığı nötrofil etkinleşmesi, büyük ölçüde TNF ve IL-1 ile uyarılan IL-8 ve ilişkili proteinlerin üretilmesine bağlıdır. IL-8 ve bu aileye ait sitokinler yangıda ikincil etkili düzenleyiciler olarak görev yaparlar. IL-8, nötrofillerin endotel hücreleri ve endotel altındaki matriks proteinlerine yapışmasını hızlandırır. İn vitro olarak T lenfositler için kemotaktik faktördür, fakat çoğalmaya neden olmaz (33).

İnterlökin-9 (IL-9): İlk olarak T hücre büyüme faktörü veya mast hücre etkinliğini artırıcı faktör olarak tanımlanmış olan IL-9, etkin T lenfositler tarafından üretilmektedir. IL-9, lenfoid ve megakaryositik hücre türlerinin gelişimini uyarır. IL-3 veya IL-3 ile kombine edilmiş IL-4 varlığında mast hücrelerinin gelişimi ve farklılaşmasını artırmaktadır. Mast hücrelerinde IL-6 üretimini artıran IL-4, B lenfositlerde IgG ve IgE üretimini uyararak alerjik reaksiyonlarda

varlığında ise kemik iliği hücrelerinden eritroid progenitor hücrelerinin çoğalmasını uyardığı, bu hücrelerin oluşmasında GM-CSF ile birlikte hareket ettiği bildirilmektedir (2).

İnterlökin-10 (IL-10): Sitokin üretimini azaltıcı faktör olarak da adlandırılmış (36) olan IL-10, yardımcı T lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller, monositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilmektedir (2, 37). IL-10'un, interferonlar, GM-CSF, G-CSF, IL-1 α ve β , IL-2, IL-3, IL-6, ve IFN γ , TNF α ve β gibi sitokinlerin üretimini ve makrofajların antijen sunma yeteneklerini azalttığı kaydedilmektedir (6, 34, 37) (Şekil 3). IL-10, T lenfositler üzerine IL-2 ve IL-4'ün çoğalma oluşturma görevini ve IL-2'nin uyardığı sitotoksik T hücre gelişimini artırır (38). IL-10, direkt olarak T ve B lenfositler ile mast hücrelerinin fonksiyonu ve gelişmelerini etkiler. B lenfositler, mast hücreleri (Şekil 3) ve timositlerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenler. B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlayarak, immünoglobülin yapımına neden olur (2, 39). IL-10, antijenle uyarılan T lenfositlerin çoğalmasını azaltır. CD8+ T lenfositlerin çoğalma, etkinleşme ve kemotaksisi ile NK hücre etkinleşmesi, çoğalması ve sitokin üretimi de IL-10 tarafından uyarılmaktadır. Yangısel bir düzenleyici olan NO yapımını azaltan IL-10, makrofajlarda toksik oksijen radikallerinin üretimini azaltır (37). Ayrıca IL-10, T lenfositlerde IL-3 ve IFN γ yapımını da azaltmaktadır (2) (Şekil 3).

İnterlökin-11 (IL-11): IL-11, fibroblastlar, osteoblastlar ve endotel hücreleri gibi çeşitli stroma hücrelerinde üretilmektedir (40). IL-11 ve IL-6, benzer biyolojik aktivitelere sahiptirler ve etkilerini gp 130 olarak adlandırılan reseptör vasıtasıyla yaparlar (41). IL-11, in vitro ve in vivo olarak B hücrelerde antijene özel immünoglobülin G (IgG) üretimini artırır (34). IL-11'in in vitro olarak B lenfositlerin gelişimini, megakaryositik progenitor hücrelerin, çeşitli myeloid ve eritroid öncü hücrelerin çoğalma ve farklılaşması ile pluripotent hematopoietik progenitorlerin

çoğalmasını sağladığı bildirilmektedir. IL-11, yalnız veya GM-CSF ve IL-3 gibi sitokinlerle birlikte verildiğinde eritrosit sayısı, hemoglobin miktarı ve hematokrit değeri azalırken, lökosit sayısını ise artırmaktadır. IL-11 in vivo olarak uygulandığında dolaşımdaki nötrofil ile trombosit sayısını artırmakta ve fare dalağındaki megakaryosit sayısını ise azaltmaktadır (41, 42). Rat hepatoma hücrelerinin IL-11 ile uyarılması haptoglobülin, hemopeksin, α -1-antitripsin, ve tiyostatin gibi akut faz proteinlerinin üretimine neden olur (43). İnsan kemik iliği hücrelerine IL-11'in uzun süreli olarak katılması adiposit farklılaşmasını kısmen azaltarak yağ birikiminde azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca IL-11, sıçan kemik iliği kültürlerinde osteoklast oluşumunu artırır ve kemik erimesine neden olur (41).

İnterlökin-12 (IL-12): Sitotoksik T lenfosit olgunlaşma faktörü veya NK hücre uyarı faktörü olarak da bilinen IL-12, ilk olarak 1991 yılında çoğaltılmıştır (44). IL-12, başlıca monositlerde, makrofajlarda, B lenfositler ve dendritik hücrelerde üretilmektedir (45) (Şekil 3). IL-12'nin üretimi bakteriler, bakteri ürünleri, hücre içi parazitlerince uyarılırken, GM-CSF ve IFN- γ ile artmakta, IL-10 ile ise azalmaktadır. IL-12, öncelikli olarak yardımcı T lenfositlerin (Th) farklılaşmasını düzenler (45). IL-12, T lenfositlerin çoğalması ile NK hücre sitotoksitesini artırmaktadır (Şekil 3). IL-12'nin IFN- γ üretimini artırması dolaylı olarak antijen sunan hücrelerin enfeksiyöz ajanları yok etme fonksiyonlarını güçlendirmektedir (44, 46). IL-10, IL-2'den bağımsız olarak etkinleştirilmiş T lenfositlerin CD4+ ve CD8+ alt tiplerinin çoğalmasını artırır. Etkinleştirilmiş veya etkin durumda olmayan periferel kan lenfositleri, T lenfosit ve NK hücrelerde IFN- γ üretimi IL-12 tarafından artırılmaktadır (34). IL-12, IL-2 ile sinerjik olarak NK hücrelerin neden olduğu sitotoksiteyi artırır (47). IL-12, etkinleştirilmiş T lenfoblastları üzerine direkt mitojenik etki gösterir. IL-12'nin T ve NK hücrelerinin çoğalma ve sitotoksik

etkinliklerini artırdığı gösterilmiştir (6). IL-12, T ve NK hücrelerinden IFN γ üretimini başlatır. Ayrıca LAK hücrelerin meydana

İnterlökin-13 (IL -13): IL-13, T lenfosit alt tipleri ve dendritik hücrelerde üretilen bir sitokindir (Şekil 3). IL-4 ve IL-13 uyarı iletiminde aynı reseptörü kullanırlar (48, 49). IL-4'ün aksine IL-13, yardımcı T₂ lenfositlerin farklılaşmasına neden olmaz. IL-13, özellikle IL-4 üretiminin az veya hiç olmadığı durumlarda IgE'nin en uygun bir şekilde üretimi için gereklidir (Şekil 3). Diğer taraftan IL-13'ün in vitro olarak proinflamatuvar sitokin (IL-1 ve TNF) ve şimokin üretimini azalttığı ve in vivo olarak güçlü antiinflamatuvar etkilere sahip olduğu kaydedilmektedir (49) (Şekil 3). IL-13 ve IL-4; IL-1 α ve β , IL-6, IL-8, TNF α , IL-10, G-CSF, GM-CSF gibi sitokinler ile nitrik oksit üretimini azaltırlar. Bununla birlikte monositler üzerindeki sınıf-II-major histocompatibility complex (MHC-class-II) ekspresyonunu ise artırdıkları belirtilmektedir (48).

İnterlökin-15 (IL-15): IL-15, T lenfositlerde çoğalmaya neden olması sonucu keşfedilmiş olan 14-15 kilo Dalton molekül ağırlığındaki bir polipeptiddir (50). IL-15, IL-2 reseptörünün β ve γ alt ünitelerine bağlanır ve bu reseptörün fonksiyonel formlarına uyum gösteren hücreleri etkinleştirir. IL-15, etkinleştirilmiş monositler ve kemik iliği stroma hücrelerinde üretilir ve insan NK hücrelerinde IFN- γ üretiminin düzenlenmesine de yardımcı olur. Bu yüzden IL-15 enfeksiyona doğuştan bağışıklık yanıtının önemli bir düzenleyicisi olabilir (51). IL-15, IL-2'ye benzer bir şekilde B hücrelerin farklılaşma ve çoğalmasını uyarmaktadır (52). IL-15 ile IL-12'nin kombinasyonu etkin durumda olmayan insan NK hücrelerinde IFN- γ , TNF- α , GM-CSF'ün üretimi için güçlü bir uyarandır (53).

İnterlökin-16 (IL-16): IL-16, ilk olarak 1982 yılında keşfedilmiş ve 1995 yılında IL-16 tanımlanmaya kadar Lenfosit Chemoattractant Factor olarak adlandırılmıştır (54). IL-16 CD8+ hücreleri tarafından antijen, mitojen, histamin ve serotonin yanıt olarak üretilir (55). Ayrıca mast hücrelerinde de üretilmektedir (39). IL-16, T lenfosit, eozinofil ve monositler gibi hedef hücrelerde çeşitli biyolojik aktiviteleri uyarmada reseptör olarak CD4'ü kullanır (56).

İnterlökinlerin biyolojik etkileri gelmesinde IL-2 ve TNF ile birlikte sinerjik etki göstermektedir (2, 6).

IL-16, CD4+ T hücrelerinde; kemotaksis, hücre adezyonu, IL-2 α ve sitokin üretiminin artırılması, antijenin oluşturduğu çoğalmanın baskılanması, T hücre türlerinde ise; çoğalma ve kemotaksis, monositlerde; kemotaksis, eozinofillerde; kemotaksis ile hücre adezyonunun artırılması olaylarına neden olduğu belirtilmektedir (55).

İnterlökin-17 (IL-17): IL-17, T lenfosit ve öncü hücrelerinde üretilen bir sitokindir. Fare ve viral IL-17'sinin sıçan fibroblast hücrelerinde IL-16 üretimini artırdığı gösterilmiştir (57). İnsan IL-17'si ise deri fibroblast hücrelerinden ve sinovyal fibroblastların primer kültürlerinden IL-6 ve IL-8 üretimine neden olmaktadır. Sinovyal hücrelere IL-17 ile TNF- α katılmasının IL-6 ve GM-CSF üretimini artırdığı belirlenmiştir (58). IL-17'nin, fibroblastlar, endotel hücreleri ve epitel hücrelerinde IL-6, IL-8, GM-CSF ve PGE₂ üretimini artırdığı ve hücre içi adezyon molekül-1'in hücre yüzeyinde etkinleşmesine neden olduğu da kaydedilmektedir (59).

İnterlökin-18 (IL-18): IL-18, özellikle NK hücre ve T lenfositlerde IFN- γ üretimini artırma yeteneğine sahip olan ve yardımcı T lenfosit yanıtında önemli rol oynayan yeni bir sitokindir. IL-18 yapı ve fonksiyon bakımından IL-1 ailesine benzerlik göstermektedir. IL-18'in monositlerde, makrofaj osteoklastlarda, keratinositlerde, osteoblastlarda ve adrenal korteks ile hipofiz bezinde üretildiği, gram pozitif bakteri ekzotoksinleri, lipopolisakkaritler, IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF gibi sitokinlerin IL-18 üretimini uyardıkları bildirilmektedir (60-62). IL-18; IL-2, GM-CSF ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimi için T lenfositleri etkinleştirirken, IL-10 üretimini ise baskılamaktadır (63). IL-18, IL-12 ile sinerjik olarak fare kemik

iliği hücrelerinden elde edilen makrofajlarda IFN- γ üretimini artırmaktadır (62). IL-18, IL-12 ile birlikte yardımcı T lenfosit (Th1) yanıtını artırırken (61), etkin B lenfositlerde ise IgE üretimini azalttığı bildirilmektedir (61, 64). IL-18'in antitümör ve antimikrobiyel etkisi IFN- γ üretimini artırmasından kaynaklanmaktadır (65).

Yukarıda adı geçen interlökinlerden başka son zamanlarda yapılan çalışmalarda yapı ve fonksiyonları tam olarak belirlenmemiş olan interlökinlerin varlığı belirlenmiş olup bu konudaki araştırmalar devam etmektedir

KAYNAKLAR

1. Trotta PP: Cytokines: An Overview. Am J Repro Immunol 25: 137-141, (1991).
2. Akyol G, Şengil, Z, Baysal B: İnterlökinler. S Ü Tıp Fak Derg 10: 117-123, (1994).
3. Arda M, Minbay A, Aydın N, Akay Ö, İzgür M, Diker KS: İmmünoloji, Medisan Yayınevi, Medisan Yayın Serisi No: 13, Ankara, (1994).
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Cellular and molecular immunology: Philadelphia: W.B. Saunders Company, (1991).
5. Szelenyi J: Cytokines and the central nervous system. Brain Res Bull 54:329-338, (2001).
6. Stein RC, Dalgleish AG: Immunomodulatory agents: The cytokines. Euro J Cancer 30A: 400-404, (1994).
7. Rees RC: Cytokines as biological response modifiers. J Clin Pathol 45: 93-98, (1992).
8. Dunn AJ, Wang J, Ando T: Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Adv Exp Med Biol 461: 117-127, (1999).
9. Imura H, Fukata J, Mori T: Cytokines and endocrine function: An interaction between the immune and neuroendocrine systems. Clin Immunol 35: 107-115, (1991).
10. Grimble R: Inflammation, cytokines and nutrition. Euro J Clin Nutr 45: 413-417, (1991).
11. Smith KA: Interleukin-2. inception, impact and implication. Science 240: 1169-1176, (1988).
12. Lindemann A, Mertelsmann R: Interleukin-3: Structure and function. Cancer Invest 11: 609-623, (1993).
13. Gessner A, Rollinghoff M: Biologic functions and signalling of the interleukin-4 receptor complexes. Immunobiology 201:285-307, (2000).
14. Lorentz A, Bischoff SC: Regulation of human intestinal mast cells by stem cell factor and IL-4. Immunol Rev 179: 57-60, (2001).
15. Babiuk LA, Sordillo MC, Hughes HPA, Rossi-Campos A, Harlan R: Symposium: Immunobiology of cytokines and their application in disease prevention in dairy cattle. 74: 4385-4398, (1991).
16. Oswald IP, Grazzini RT, Sher A, James SL: IL-10 synergies with IL-4 and transforming growth factor-beta to inhibit macrophage cytotoxic activity. J Immunol 148: 3578-3585, (1992).
17. Mahanty S, Nutman TB: The biology of interleukin-5 and its receptor. Cancer Invest 11:5, 624-634, (1993).
18. Lalani T, Simmons RK, Ahmed AR: Biology of IL-5 in health and disease. Ann Allergy Asthma Immunol 82:317-332, (1999).
19. Fujisawa T, Abu-Ghazaleh R, Kita H, Sanderson CJ, Gleich GJ: Regulatory effect of cytokines on eosinophil degranulation. J Immunol 144: 642-646, (1990).
20. Yokota T, Coffman RL, Hagiawara H, Rennick DM, Takebe Y, Yokota K, Gemmell L, Shrader B, Yang G, Meyerson P, Luh J, Hoy P, Pene J, Briere F, Spits H, Bancherua J, de Vries J, Lee FD, Arai, N, Arai, K: Isolation and characterisation lymphokine cDNA clones encoding mouse and human IgA-enhancing factor and eosinophil colonu-stimulating factor activities: relationship to interleukin 5. Proc Natl Acad Sci USA 84: 7388-7398, (1987).
21. Bischoff SC, Brunner TL, De Weck AL, Dahinden CA: Interleukin 5 modifies histamine release and leukotriene generation by human basophils in response to diverse agonists. J Exp Med 172: 1577-1582, (1990).
22. Kishimoto T, Akira S, Taga T: Interleukin-6 and its receptors. Science 258: 593-597, (1992).
23. Barkhudaryan N, Dunn AJ: Molecular

mechanisms of actions of interleukin-6 on the brain, with special reference to serotonin and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Neurochem Res* 24:1169-1180, (1999).

24.Revel M: Interleukin-6. "Powanda M (Ed): Monokines and other non-lymphocytic cytokines". Liss, (1988).

25.Lotz M: Interleukin-6. *Cancer Invest* 11: 732-742, (1993).

26. Barton BE: The biological effects of interleukin 6. *Med Res Rev* 16: 87-109, (1996).

27.Frei K, Malipiero UV, Leist TP, Zinkernagel RM, Schwab ME, Fontana A: On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Euro J Immunol* 19: 689-694, (1989).

28.Appasamy PM: Interleukin 7: Biology and potential clinical applications. *Cancer Invest* 11: 487-499, (1993).

29. Hickman CJ, Crim JA, Mostowski HS: Regulation of human cytotoxic T lymphocyte development by IL-7. *J Immunol* 145: 2415-2420, (1990).

30. Alderson MR, Tough TW Ziegler SF: Interleukin/induces cytokine secretion and tumoricidal activity by human peripheral blood monocytes. *J Exp Med* 173: 923-930, (1991).

31. Hebert CA, Baker JB: Interleukin-8: A review. *Cancer Invest* 11: 743-750, (1993).

32. Frew AJ: Cytokines, chemokines, T cells and allergy. *Clin Exp Allergy* 26: 2-4, (1996).

33. Sherry B, Cerami A: Small cytokine superfamily. *Curr Opin Immunol* 3: 56-60, (1991).

34. Quesniaux VFJ: Interleukins 9, 10, 11 and 12 and kit ligand: A brief overview. *Res Immunol* 143: 385-400, (1992).

35. Renauld JC, Houssiau F, Louahed J, Vink A, Van Snick J, Uyttenhove C: Interleukin-9. *Adv Immunol* 54: 79-97, (1992).

36. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR: Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 170: 2081-2095, (1989).

37. Lalani I, Bhol K, Ahmed AR: Interleukin-10: Biology, role in inflammation and autoimmunity. *Ann Aller Asthma Immunol* 79:

469-483, (1997).

38.MacNeil IA, Suda T, Moore KW, Mosman TR, Zlotnik, A: IL-10, a novel growth factor for mature and immature T cells. *J Immunol* 145: 4167-4173, (1990).

39.Shelburne CP, Ryan JJ: The role of Th2 cytokines in mast cell homeostasis. *Immunol Rev* 179: 82-93, (2001).

40.Leng SX, Elias JA: Interleukin-11. *Inter J Biochem Cell Physiol* 29: 1059-1062, (1997).

41. Yang YC: Interleukin 11:an overview. *Stem Cells* 11: 474-486, (1993).

42. Qesniaux VF, Mayer P, Liehl E, Goldman SJ, Fagg B: Review of a novel hematopoietic cytokine, interleukin-11. *Int Rev Exper Pathol* 34 PtA: 205-214, (1993).

43. Baumann H, Schendel P: Interleukin-11 regulates the hepatic expression of the same plasma protein genes as interleukin-6. *J Biol Chem* 266: 20424-20427, (1991).

44. Gately MK, Wolitzky AG, Quinn PM, Chizzonite R: Regulation of human cytolytic lymphocyte responses by interleukin-12. *Cell Immunol* 143:127-142, (1992).

45.Chung F: Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-gamma. *Mediators Inflamm* 10: 51-59, (2001).

46. Trinchieri, G Gerosa F: Immunoregulation by interleukin-12. *J Leukocyte Biol* 59: 505-511, (1996).

47. Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark SC, Chan S, Loudon R, Sherman F, Perussia B, Trinchieri G: Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *J Exp Med* 170: 827-845, (1989).

48. De-Wall Malefyt R, Figdor R, De-Vries JE: Effects of interleukin 4 on monocyte functions: comparison to interleukin 13. *Res Immunol* 144: 629-633, (1993).

49. De -Vries JE: The role of IL-13 and its receptor in allergy and inflammatory responses. *J Aller Clin Immunol* 102:165-169, (1998).

50.Perera LP: Interleukin-15: it's role in

- inflammation and immunity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 48: 457-464, (2000).
51. Carson W, Caligiuri MA: Interleukin-15 as a potential regulator of the innate immune response. *Braz J Med Biol Res* 31: 1-9, (1998).
52. Armitage RJ, Macduff BM, Eisenman J, Paxton R, Garbstein K: IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation. *J Immunol* 154: 483-490, (1995).
53. Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, Linett MI, Adieh M, Anderson D, Eisenman J, Garbstein K, Caligiuri MA: Interleukin-15 is a novel cytokine which activates human natural killer cells via components of the interleukin-2 receptor. *J Exp Med* 180: 1395-1403, (1994).
54. Center DM, Cruikshank WW: Modulation of lymphocyte migration by human lymphokines. I. Identification and characterisation of chemoattractant activity for lymphocytes from mitogen-stimulated mononuclear cells. *J Immunol* 128: 2563-2568, (1982).
55. Center DM, Kornfeld H, Cruikshank WW: Interleukin 16 and its function as a CD4 ligand. *Immunol. Today* 17: 476-481, (1996).
56. Cruikshank WW, Center DM, Nisar N, Wu M, Natke B, Theodore AC, Kornfeld H: Molecular and functional analysis of a lymphocyte chemoattractant factor: association of biologic function with CD4 expression. *Proc Natl Acad Sci* 91: 5109-5113, (1994).
57. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, Cohen JJ, Spriggs MK: Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 3: 811-821, (1995).
58. Spriggs MK: Interleukin-17 and its receptor. *J Clin Immunol* 17: 366-369, (1997).
59. Broxmeyer HE: Is interleukin-17, an inducible cytokine that stimulates production of other cytokines, merely a redundant player in a sea of other biomolecules. *J Exp Med* 183: 2411-2415, (1996).
60. Conti B, Jeong JW, Tinti C, Son JH, Joh TH: Induction of IFN-inducing factor in the adrenal cortex. *J Biol Chem* 272: 2035-2037, (1997).
61. Dinarello CA: IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allerg Clin Immunol* 103: 11-24, (1999).
62. Fantuzzi G, Dinarello CA: Interleukin-18 and interleukin-1 beta: two cytokines substrates for ICE (caspase-1). *J Clin Immunol* 19: 1-11, (1999).
63. Puren AJ, Fantuzzi G, Dinarello CA: Gene expression, synthesis and secretion of IL-1 and IL-18 are differentially regulated in human blood mononuclear cells and mouse spleen cell. *Euro Cytokine Netw* 9 (abstract), (1998).
64. Yoshimoto T, Okamura H, Tagawa YI, Iwakura Y, Nakanishi K: Interleukin-18 together with interleukin-12 inhibits IgE production by induction of interferon- production from activated B cells. *Proc Natl Acad Sci* 94: 3948-3953, (1997).
65. Rothe H, Hibiono T, Itoh Y, Kolb H, Martis S: Systemic production of interferon-inducing factor (IGIF) versus local IFN- expression involved in the development of Th1 insulinitis in NOD mice. *Autoimmunity* 10: 251-256, (1997).