

SİTOKİNLER

Mehmet AKDOĞAN¹, Mustafa YÖNTEM²

Öz

Sitokinler, hücre işaretlemesinde önem taşıyan geniş ve gevşek küçük protein kategorileri (~ 5-20 kDa)'dir. Hücreler tarafından serbest bırakılır ve diğer hücrelerin davranışını etkiler ve bazen hücrenin kendisini serbest bırakır. Kemokinler, interferonlar, interlökinler, lenfokinler, tümör nekroz faktörü, ancak genellikle hormonlar veya büyüme faktörleri (bazı terminolojik örtüşmelere rağmen) olmayan pek çok Sitokin türü vardır. Tüm bu tip sitokinler, makrofajlar, B lenfositleri, T lenfositleri ve mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin yanı sıra endotel hücreleri, fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler de dahil olmak üzere geniş bir hücre yelpazesi tarafından üretilir; Verilen bir sitokin birden fazla hücre türü tarafından üretilir.

Anahtar Kelimeler: Stokinler, kemokinler, interlökinler, stokin türleri

CYTOKINES

Mehmet AKDOĞAN¹, Mustafa YÖNTEM²

Abstract

Cytokines are a broad and loose category of small proteins (~5–20 kDa) that are important in cell signaling. They are released by cells and affect the behavior of other cells, and sometimes the releasing cell itself. There are many types of Cytokines, including chemokines, interferons, interleukins, lymphokines, tumour necrosis factor but generally not hormones or growth factors (despite some terminologic overlap). All those types of cytokines are produced by a broad range of cells, including immune cells like macrophages, B lymphocytes, T lymphocytes and mast cells, as well as endothelial cells, fibroblasts, and various stromal cells; a given cytokine may be produced by more than one type of cell.

Keywords: Cytokines, chemokines, interleukins, types of cytokines

Yayın Bilgisi

Gönderi Tarihi:09.11.2017

Kabul Tarihi:15.11.2017

Online Yayın Tarihi: 31.03.2018

DOI: 10.26453/otjhs.350321

Sorumlu Yazar

Mehmet AKDOĞAN

Article Info

Received:10.08.2017

Accepted:06.08.2017

Online Published: 30.09.2017

DOI: 10.26453/otjhs.350321

Corresponding Author

Mehmet AKDOĞAN

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Sakarya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü, Konya

GİRİŞ

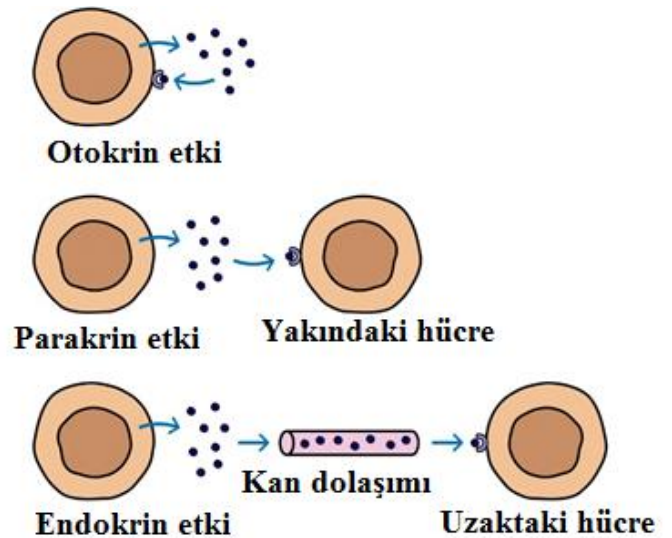
İmmun/inflamatuvar yanıtta katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20–30 kD ağırlığına sahip peptid veya glikoprotein yapısında maddelerdir. Molekül ağırlıkları oldukça düşüktür. 10^{-10} – 10^{-15} molar konsantrasyonlarda bile aktiftirler ve Solubl (çözünür) formda etkili olurlar. Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler.¹

Sitokine başlangıçta, sadece lenfositlerin sitokinlerin kaynağı olduğu sanıldığından Lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve monokin ismi kullanılmıştır. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve sitokin ismi daha çok kullanılmaya bağlanmıştır.²

SİTOKİNLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Sitokinler bağışıklık, inflamasyon ve hematopoeze aracılık eden ve bunları düzenleyen küçük salınan proteinlerdir. Uyarılan hücrelerden oldukça kısa sürede salgılanırlar fakat depolanmazlar. Bir bağışıklık uyarısına tepki olarak de novo üretilirler.

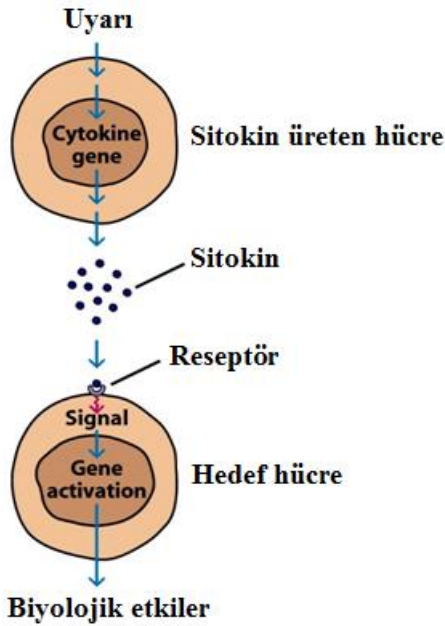
Genellikle (her zaman değil) kısa mesafelerde ve kısa zaman aralıklarında ve çok düşük yoğunlukta hareket ederler. Davranışlarını değiştirmek için (gen ekspresyonu) ikinci habercilerle, çoğunlukla tirozin kinazlarla hücrelere işaret eden spesifik membran reseptörlerine bağlanarak hareket ederler. Sitokine verilen tepkiler, zar proteinlerinin (sitokin reseptörleri dahil) artması ya da azalması efektör moleküllerin salınmasını içerir. Çok çeşitli hücrelerce üretilebilirler ve çok çeşitli hücrelerde etki gösterebilirler (Pleiotropic). Benzer etkiler gösterebilirler (redundant). Kendi aralarında agonist ve antagonist etki gösterebilirler. Stokinler polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücre üzerindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.³ Otokrin, parakrin ve endokrin etkilere sahiptirler (Şekil 1).



Şekil 1. Sitokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkileri.⁴

GENEL ETKİLERİ;⁵

- Lenfoid sistem ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlarlar.
- B) İnflamasyonda rol alan hücreleri aktive ederek reaksiyon bölgesine çekerler.
- Yara iyileşmesini sağlarlar.
- Kemik iliğine etki ederek hematopoietik düzenlemeye katılırlar.
- Embriyogenezi ve sinir sisteminin gelişimini sağlarlar.
- Düşük konsantrasyonlarda ateş, myalji, baş ağrısı akut faz cevabı gibi genel enfeksiyon bulgularına, yüksek konsantrasyonlarda ise şok ve ölüme yol açarlar.
- Bazı hipofiz hormonlarının sentez ve salınımına neden olurlar.
- Antiviral etkinlik gösterirler (Şekil 2).



Şekil 2. Sitokinlerin biyolojik etkileri.⁴

SİTOKİNLERİN

SINIFLANDIRILMALARI

Sitokinler fonksiyonlarına veya kaynağına göre farklı kategoriler halinde sınıflandırılabilir ancak çok farklı hücreler tarafından üretilebilmeleri ve birçok farklı hücreyi etkileyebilmeleri nedeniyle sınıflandırma girişimlerinde sınırlamalar yaşanacağı akılda tutulmalıdır.⁵

1. Temel Proinflamatuvar Sitokinler

Bunlar, İnterferonlar, Tümör nekrozis faktör (TNF), IL-1, 6 dan oluşur. İnterlökin-1 (IL-1) Periodontal hastalık patogenezinde en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-1'in birçok biyolojik aktivitesi bulunmaktadır ve enflamasyonda sentezlenen birçok geni regüle eder.⁶ IL-1, aktive edilmiş mononükleer fagositlerden, dokuda bulunan monosit, makrofaj, lenfosit, nötrofil ve fibroblastlar tarafından sentezlenir. Bununla beraber, keratinositler, endotelial hücreler de dahil olmak üzere uygun şekilde uyarıldıklarında birçok farklı hücrede de sentezlenebileceği rapor edilmiştir.⁷

2. Proinflamatuvar sitokinler

IFN- α : Lökosit interferonu IFN- α , beta hücrelerinde bir transgen olarak ifade edildiğinde pro-inflamatuvar bir etkiye sahip gibi görünse de, sistemik olarak uygulandığında anti-diabetojeniktir.⁸

İnterferon- β (IFN- β): Fibroblast, NK hücre aktivasyonu, doğal bağışıklık artışı Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) ve *relapsing-remitting Multiple sclerosis* (RR-MS) hastalarında interferon- β 1 β 'nin relaps sayısını ve ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir.⁹

IFN- γ : İmmun yanıt regülasyonunu, fagositer hücre aktivasyonu sağlar ve Th1 aktivite artışı, hücrel immünite artışı, Th2 ve B lenfosit inhibisyonu ile humoral immünyetede baskılanma yapar.⁸

TNF- α ve β : Akut enfeksiyon cevabın önemli mediatörüdür. Gram (-) enfeksiyonda en önemli sitokindir.⁸

Disemine İntravasküler Koagülasyonu (Yaygın damar içi pıhtılaşması) ve şok tablosu IL-1 ve IL-6 salgı artışı ile olur.⁸

Adipoliz ve kaşeksi (Deri altı yağ ve kas kütlelerinde azalma) durumunda:

IL-1: Ateş, akut faz protein sentezini sağlar.

IL-6: B lenfosit çoğalması-farklılaşması, Ig yapımı. Ateş, akut faz protein yapımında en önemlidir.

3. Temel Antiinflamatuvar Sitokinler¹⁰⁻¹¹

- IL-4
- IL-10
- IL-13
- TGF- β
- IL-2: Naturel Killer (NK) sitolitik aktivite artışı.
- T lenfositlerde gelişme faktörü

- IL-3: Multicoloni stimulating factor Interleukin-3 (IL-3)
- IL-4: B lenfositde Ig ağır zincir sınıf değişikliği
- IL-5: Eozinofil artışı, antihelmentik etki
- IL-10: Sitokin sentezini inhibe eden faktör
- IL-12: En güçlü NK uyarıcı

5. Kemokinler

Bunların fonksiyonları:^{13, 14}

- Lökositler ve dokulardaki hücrelerce yapılırlar
- Lökositleri yangı alanına toplarlar.
- Alerjik reaksiyonlarda ve doku reddinde görev alırlar.
- Lenfositlerin kemik iliğinde başlayan ve sekonder lenfoid organlara kadar süren yolculuklarında düzenleyici görevler alırlar.
- Tümör metastazlarının engellenmesinde önemli rol oynarlar.
- IL-8: Nötrofil aktivasyonu ve kemotaksisi
- TGF- β : Antisitokin etki,
- İmmun yanıt supresyonu,
- T ve B Lenfosit inhibisyonu
- T hücrelerinde Ts (Bastırıcı) fonksiyonu
- IgA antikoru dönüşümü ile mukozal bağışıklık
- Yara iyileşmesi ve fibroblast proliferasyonu

13. GM-CSF: Kemik iliği hücrelerinin bölünmesini uyarıp olgun lökosit oluşumunu sağlar.

14. Endotel hücre proliferasyonu

15. M-CSF (Makrofaj koloni uyarıcı faktör)

16. G-CSF (Granülosit koloni uyarıcı faktör)

SİTOKİNLERLE İLİŞKİLİ

HASTALIKLAR¹³⁻¹⁵

1. Bakteriyel septik şok

a) Hipotansiyon, hipoglisemi, pıhtı--ölüm

b) Lipopolisakkarit (LPS), TNF salınımını sağlar

c) TNF IL-1, IL-6 ve IL-8 salınımını uyarır.

2. Bakteriyel antijenler T lenf özellikle etkileyerek ve sitokin salınımını uyarırlar.

3. Lenfoid ve miyeloid Ca

Bazı kanserler sitokin salgırlar

4. Chagas (Bir tropikal parazit) hastalığı

IL-2 reseptör üretiminde depresyon oluşur

SİTOKİNLER VE KANSER

Sitokinlerin kanser biyolojisindeki önemli rolü 1893'lü yıllarda William Coley'in belirli bakteriyel enfeksiyonlardan sonra bazı maling tümörlerin gerilediğini göstermesiyle anlaşılmıştır. Sitokinler kanser patogenezi ve tedavisinde etkilidirler. Yine 1970'li yıllarda IFN'lar ve TNF'ler gibi tümör inhibe edici faktörlerin bulunması ve bunların bakteriyel endotoksin ile salındıklarının gösterilmesi bu görüşü desteklemiştir. Şimdi biliyoruz ki

sitokinler değişik yollar ile malign proses ile ilişkili olabilirler. Kanserler, hücreler arası haberleşmenin bozulduğu; hücre sel büyüme ve çoğalmanın normal çizginin dışına taşıdığı hastalıklar olarak tanımlanırlar.¹⁶⁻¹⁸

Sitokinler çoğu zaman, hücreler arasındaki kontrol mekanizmalarının bir parçası veya bu mekanizmalardan sorumlu diğer moleküllerin indükleyicisi olarak üretilirler. Örneğin; bazı proto-onkogenler veya onkogenler sitokin reseptörleri veya sitokin sinyal iletim yollarının normal veya anormal komponentleri için birer şifredir.¹⁶⁻¹⁸

Sitokinler, kanser hücreleri üzerinde büyümeyi direkt olarak inhibe ederek tümörde regresyona sebep olabilirler. Ayrıca vücuttaki antitümör etkilerin artırılmasında sitokinlerin de rolü vardır.

Bütün bunların tersine bazı sitokinler, malign hücreler için büyüme faktörü olabilir ve bu sitokinlerin etkilerinin inhibe edilmesiyle, tedavi oluşabilir. İlave olarak sitokinler paraneoplastik sendromlara (Tümörle birlikte ortaya çıkan, tümör ve metastaz yerlerinden uzakta görülen değişik) da aracılık ederler. Yukarıdaki bilgiler ışığında biyolojik sıvılarda sitokinlerin ölçümü bazı tümörlerin klinik takibinde faydalı olabilir.¹⁶⁻¹⁸

TÜMÖR MARKIRI SİTOKİNLER

Sitokinler normal dokularda ve bazen de tümör hücreleri tarafından üretildikleri için klasik tümör markırı kriterlerine uymazlar. Sitokinler

genellikle tümörlü dokuların tepkilerini göstermektedirler.^{19, 20} Bazı hastalıklarda sitokinlerin ölçümü tedaviye yanıt ve prognoz hakkında bilgi verir.²¹ Örneğin; myelomanın diğer önemsiz monoklonal gamopatilerden (MGUS) ayırımı ve prognozunun tayininde İnterlökin-6 (IL-6) ölçümünün çok ilginç bir rolü vardır. Monoklonal MGUS'li hastalardaki IL-6 düzeyleri, genellikle normal veya düşük bulunmuştur.^{22,23}

IL-6 düzeyleri myelomalı hastaların büyük bir kısmında yükselmiştir ve hastalık aktivitesi, proliferasyon indeksi ve yaşam süresi ile belirgin korelasyon gösterir. Hodkin's hastalığı ve non-Hodgkin's lenfomada, ateş ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyon vardır, IL-6 düzeylerinin yüksek olması kötü prognoza işaret eder.²⁴

Tedavi olarak IL-2 verilen, melanoma, renal kanser ve kolorektal kanser çalışmalarında, bCRP ve IL-6 düzeylerinin tedaviye cevap ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁵ IL-2 tedavisine cevap veren hastalarda CRP ve IL-6 düzeyleri, tedavi öncesi daha düşük iken tedavi sırasında çok büyük bir artış gösterir. Özellikle lösemiler ve lenfoid sistem kanserleri başta olmak üzere bir grup kanserde sIL-2R (solübl IL-2 reseptörü) konsantrasyonları yükselmiştir.²⁶

Akut lenfoid lösemili çocuklarda yüksek sIL-2R düzeyleri hastalığın tekrarının bir göstergesi olup yaşam süresi ile de korelasyon gösterir. Bu durum muhtemelen adult hair cell lösemi (HCL) ve T-cell lösemi için de geçerlidir. Böylece

hematolojik malignansilerin yönetiminde, sIL-2R ölçümleri de önemli bir yer alabilecektir. Solid tümörler (akciğer kanseri) özel dikkat gerektirir; çünkü yükselmiş sIL-2R düzeyleri tedavi sonrası hastalık durumu ve yaşam süresi ile ilişkili olabilir. Küçük hücreli akciğer kanserindeki sIL-2R düzeyleri yüksek bulunmuştur.²⁷ Çoğu kanser hücre dizilerinde ve biyopsilerde TNF- α ekspresyonu ve TNF proteini üretimi göstermektedir. Örneğin; over ve meme kanserlerinin %50-70'inde TNF mRNA veya TNF proteini bulunmaktadır.¹⁶

Geniş bir grup teşkil eden malignansilerde TNF ve sTNFR düzeyleri yükselmiştir ve bunların ölçümü takip çalışmalarında faydalı olabilir. Hematolojik kanseri olan hastaların büyük bir kısmı yükselmiş Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) düzeylerine sahiptir ve çoğu çalışmalar, M-CSF düzeylerinin hastalık tipi, evresi ve tedaviye cevap ile ilişkili olduğunu göstermektedir.²⁸

Over kanserindeki gözlemler çok ilgi çekicidir. Over kanserinde, bir sitokin olan M-CSF kuvvetli bir tümör markıdır. Bu kanserde M-CSF.²⁹ İnsan epididymis protein 4 (HE4) CA-125 ile birlikte tedavinin bir indeksi olarak kullanılmaktadır.^{30,31}

Insulin-like growth factor (IGF), Platelet derived growth factor (PDGF) ve TGF- α gibi büyüme faktörlerinin serum konsantrasyonları değişik kanserlerde yükselir. Meme kanserinde,

evreye bakılmaksızın TGF- α düzeyleri hemen hemen her zaman yükselmiştir.³²

Hepatoselüler karsinomlu hastalardaki TGF- α düzeyleri sirozlu veya hepatitli ya da normal vakalara oranla daha yüksektir.³³

IMMUNOSUPRESSİF TEDAVİ KORTİKOSTEROİDLER

Sitokin sentezini inhibe ederek fonksiyon görürler.

Otoimmün hastalıklar [Arthritis, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)], allerjik asthma ve chronic obstructive pulmonary disease (COPD), kortikosteroidler, inflamatuvar hastalıkları (Crohn sendromu), allograft rejeksiyonu oluşturur ve monositlerden IL-1 yapımını baskırlarlar.

Kortikosteroidler, bazı stokinler IL-2 ve IL-4 üretimini ve T lenfosit proliferasyonunu inhibe ederler.^{17, 18, 33}

Immunosuppressive Agents; Cyclosporin A / Tacrolimus (FK506)^{34, 35}

Funguslardan köken alan antibiyotik derivesi. T lenfositler tarafından interlökin 2'nin ekspresyonunu inhibe eden bir makrolid molekülü olan Takrolimus (FK506), katı organ transplantasyonunu takiben reddedilmesinin önlenmesinde potansiyel bir ilerleme olduğunu gösterir.

KAYNAKLAR

1. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: Nephrol Dial Transplant. 1995;10:775-786.
2. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Jordan S. Pober. Cellular and Molecular Immunology First Edition. HBJ International Edition W.B. Saunders 1991.
3. <http://www.sbs.utexas.edu/sanders/Bio347/Lectures/2006/Lecture%2014%202006.htm>
4. Judith A. Owen, Jenni Punt, Sharon A. Stranford. Kuby Immunology, 7th Edition. Macmillan, USA, 2007.
5. <https://www.newsmedical.net/health/Cytokine-Classification.aspx>
6. Dinarello C. Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood 1996; 87: 2095-2147.
7. Yi-June L, Cheing Meii L, Man-Ying W, Lein-Tuan H, Weikuei C. Interleukin-1 secreting cells in inflamed gingival tissue of adult periodontitis patients, Cytokine. 1999; 11: 626-33.
8. Meagher C, Sharif S, Hussain S, Cameron M, Arreaza G, Delovitch T. Cytokines and chemokines in the pathogenesis of murine type 1 diabetes In: Santamaria P, ed. Cytokines and Chemokines in Autoimmune Disease Austin: RG Landes Co.,2001.
9. Willenborg D, Staykova M. Cytokines in the pathogenesis and therapy of autoimmune encephalomyelitis and multiplesclerosis In: Santamaria P, ed. Cytokines and Chemokines

- in Autoimmune Disease Austin: RG Landes Co.,2001.
10. Sergei I. Grivennikov, Florian R. Greten and Michael Karin. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–899.
11. Jun-Ming Zhang, MSc, MD and Jianxiong An, MSc, MD. Cytokines, Inflammation and Pain. *International Anesthesiology Clinics*. 2009;45(2):27–37.
12. Karmali R, Laura A. Paganessi, Robin R. Frank, Sucheta Jagan, Melissa L. Larson, Parameswaran Venugopal, Stephanie A. Gregory, and Kent W. Christopherson. Aggressive disease defined by cytogenetics is associated with cytokine dysregulation in CLL/SLL patients. *Journal Leukoc Biology*. 2013; 93(1): 161–70.
13. Nachbaur DM, Herold M, Maneschg A, Huber H. Serum levels of interleukin-6 in multiple myeloma and other hematological disorders: correlation with disease activity and other prognostic parameters. *Annals of Hematology*. 1991; 62(2-3): 54-8.
14. Palladino C, Bruno B, and Boccadoro M. Discovering the Meaning of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Current Knowledge, Future Challenges. *Translational Medicine UniSa*. 2014; 8: 12–18.
15. Kurzrock R, Redman J, Cabanillas F, Jones D, Rothberg J, and Talpaz M. Serum Interleukin 6 Levels Are Elevated in Lymphoma Patients and Correlate with Survival in Advanced Hodgkin's Disease and with B Symptoms. *Cancer Research*. 1993; 53: 2118–22.
16. Heikkila K, Ebrahim S, Debbie, Lawlor A. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer. *Journal Epidemiol Community Health* 2007; 61: 824–32.
17. Bilen E and Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor α in human cancer of adults and children: a review. *Journal Biomarkers*. 2008; 13,(1): 1-26
18. Tisi E, Lissoni P, Angeli M, Arrigoni C, Corno E, Cassina E, Ballabio D, Benenti C, Barni S, Tancini G. Postoperative increase in soluble interleukin-2 receptor serum levels as predictor for early recurrence in non-small cell lung carcinoma. *Cancer Research*. 1992; 15; 69(10): 2458-62.
19. Mroczko B, Szmitkowski M. Hematopoietic cytokines as tumor markers. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. 2004; 42(12): 1347-54.
20. Ewa Będkowska G, Ławicki S, Gacuta E, Pawłowski P, and Szmitkowski M. M-CSF in a new biomarker panel with HE4 and CA 125 in the diagnostics of epithelial ovarian cancer patients. *Journal Ovarian Research*. 2015; 8: 27.
21. Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB, Mohammed AM, Abd-Alla AA, Abdel Ghaffar HM. Significance of HE4 estimation

- in comparison with CA 125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagnostic Pathology*. 2013; 8: 11. doi: 10.1186/1746-1596-8-11. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
22. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA 125 in women with benign gynecologic disorders. *American Journal Obstet Gynecol*. 2012; 206:351.e1–351.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.029. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].
23. Azzam AZ, Hashad DI, Kamel NA. Evaluation of HE4 as an extra biomarker to CA 125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward? *Archives Gynecology Obstetrich*. 2013; 288: 167–72. doi: 10.1007/s00404-013-2722-2. [PubMed] [Cross Ref]
24. Marcela Esquivel-Velázquez, Pedro Ostoa-Saloma, Margarita Isabel Palacios-Arreola, Karen E. Nava-Castro, Julieta Ivonne Castro, and Jorge Morales-Montor. The Role of Cytokines in Breast Cancer Development and Progression. *Journal of Interferon Cytokine Research*. 2015; 35(1): 1–16.
25. Behne T, and Copur MS. Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Hepatology* 2012, Article ID 859076, 7 pages.
26. Söderberg-Nauclér C, Fish K. N., and Nelson J. A. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha specifically induce formation of cytomegalovirus-permissive monocyte-derived macrophages that are refractory to the antiviral activity of these cytokines. *Journal Clinical Investigation*. 1997; 100(12): 3154–63.
27. Olson TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *American Journal Physiology*. 2002; 283: R7–R28.
28. Brennan K, Zheng J. in *Pharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 2007
29. Szlosarek PW, Grimshaw MJ, Kulbe H, Wilson JL, Wilbanks GD, Burke F, Balkwill FR. Expression and regulation of tumor necrosis factor alpha in normal and malignant ovarian epithelium. *Mol Cancer Theramy*. 2006; 5(2): 382-90.
30. Borish L, Mascali JJ, Dishuck J, Beam WR, Martin RJ and Rosenwasser LJ. Detection of alveolar macrophage-derived IL-1 beta in asthma. Inhibition with corticosteroids. *Immunology*. 1992, 149(9): 3078-82;
31. Peter J. and Barnes FRS. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(3): 636-45.
32. Snyder DS, and Unanue ER. Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production. *The Journal of Immunology*. 1982; 129 (5): 1803-05.

33. Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, Sher ER and Leung DY. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids. *The Journal of Immunology*. 1993; 151(7) 3460-66;
34. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Ronald S. A comparison of tacrolimus (fk506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. *Transplantation*. 1997; 63(7): 977-83.
35. Goto T, Kino T, Hatanaka M, et al. FK506: historical perspectives. *Transplant Proc* 1991; 23: 2713.