

2ος Κύκλος, Σάββατο 25 Ιουνίου 2022

# Κυτταροκίνες και σύστημα συμπληρώματος

Γεώργιος Μπερτσιάς

Κλινική Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας  
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης και ΠΑΓΝΗ

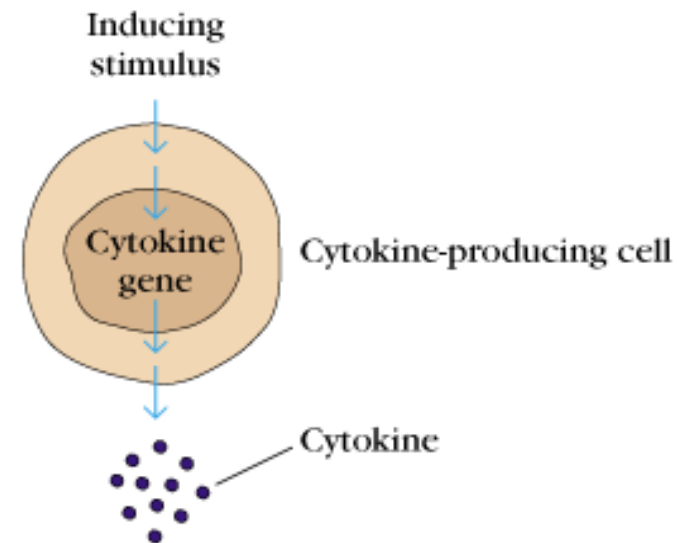


## Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών

- Διαλυτές (εκκρινόμενες) μικρομοριακές (15-25 kDa) πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες
- Μεσολαβητές και κύριοι ρυθμιστές των ανοσολογικών αποκρίσεων και της φλεγμονώδους αντίδρασης
- Ευρύτερες βιολογικές δράσεις υπό φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες:
  - Άμυνα έναντι ξενιστών / εισβολέων παθογόνων (ιοί, παράσιτα, βακτήρια, μύκητες)
  - Άμυνα έναντι καρκινικών κυττάρων
  - Συστηματικές και μεταβολικές δράσεις
  - Ακεραιότητα και λειτουργία ιστών (βλεννογόνοι γαστρεντερικού, ΚΝΣ)

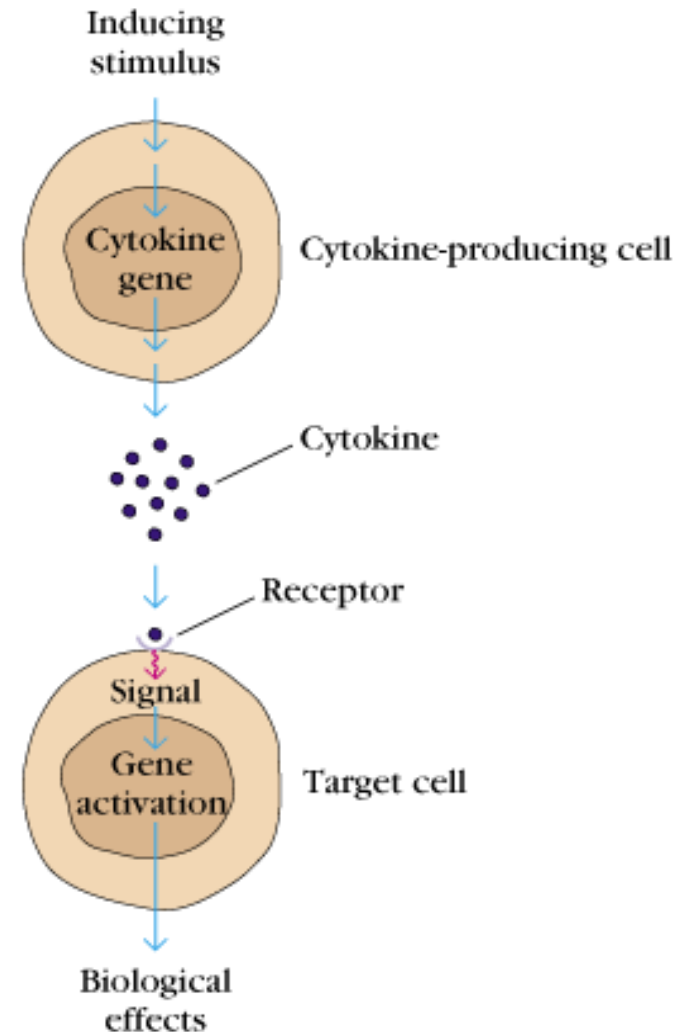
# Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών

- Μηδαμινή έκφραση σε βασικές συνθήκες → η σύνθεση και έκκριση τους γίνεται μετά από επίδραση (ειδικού) ερεθίσματος
- Κύριες πηγές: μονοκύτταρα/μακροφάγα ('*μονοκίνες*') και Τ-λεμφοκύτταρα ('*λεμφοκίνες*')
- Συνεισφέρουν ωστόσο, **όλοι οι τύποι κυττάρων του ανοσιακού συστήματος** και επίσης, ενεργοποιημένα **κύτταρα στηρικτικού ιστού** (ινοβλάστες, ενδοθηλιακά, επιθηλιακά κύτταρα)
- «Κυτταροκίνες»: γενικότερος όρος, εμπεριέχει υποκατηγορίες όπως οι *ιντερλευκίνες* ("inter-leukins"), *χημειοκίνες* ("chemo-kines")

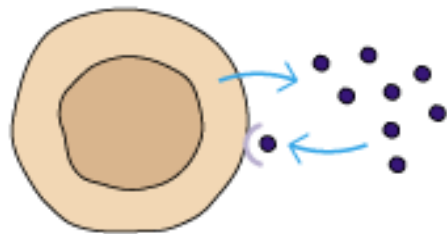


# Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών

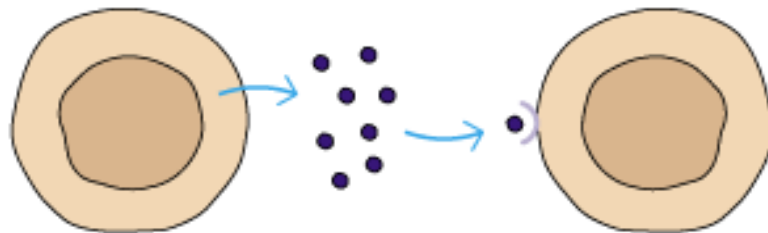
- Επιδρούν μόνο σε κύτταρα που φέρουν αντίστοιχους **ειδικούς υποδοχείς των κυτταροκινών** (π.χ. IL-2 receptor)
- Μία συγκεκριμένη κυτταροκίνη μπορεί να εκκρίνεται από **διαφορετικούς τύπους κυττάρων** (π.χ. IL-6 από μακροφάγα και Β-κύτταρα)
- Ένας τύπος κυττάρων μπορεί να **εκκρίνει διαφορετικές κυτταροκίνες** (π.χ. IFN- $\gamma$ , IL-2 από Τ-λεμφοκύτταρα)
- **Βραχύβια** δράση
- **Λεπτή ρύθμιση της έκφρασης** των κυτταροκινών και των υποδοχέων τους (μεταγραφή γονιδίων, μετάφραση, σταθερότητα mRNA, μετα-μεταφραστική ρύθμιση)



# Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών

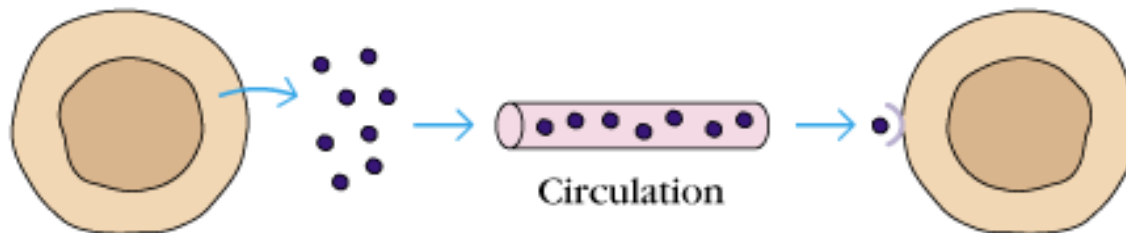


Autocrine action



Paracrine action

Nearby cell



Endocrine action

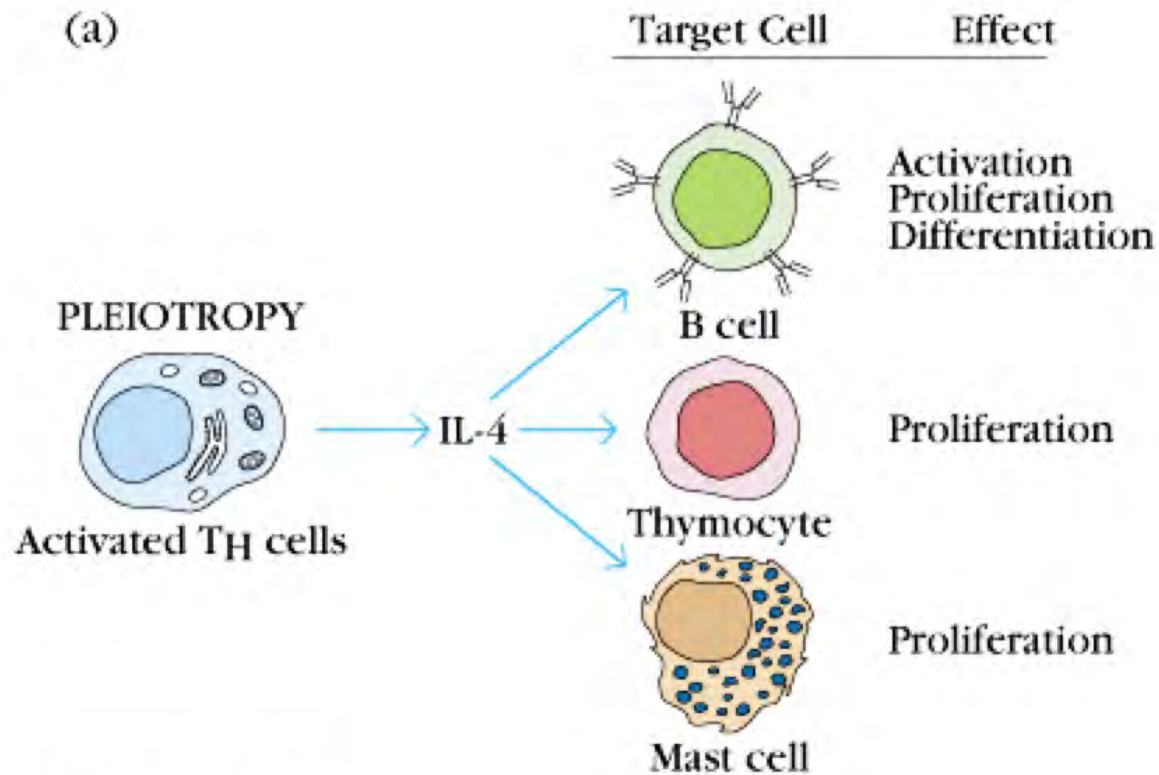
Distant cell

Οι κυτταροκίνες δρουν με τρόπο:

1. *Αυτοκρινή* (ίδιο κύτταρο)
2. *Παρακρινή* (πλησίον κύτταρο)
3. *Ενδοκρινή* (απόσταση)

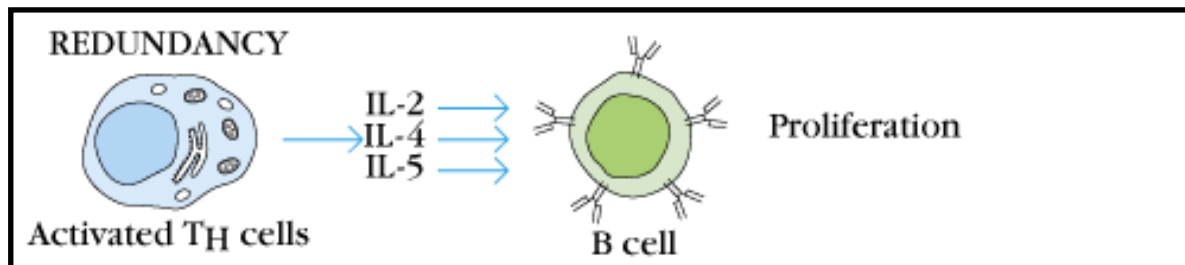
# Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών

## Πλειοτρόπος δράση

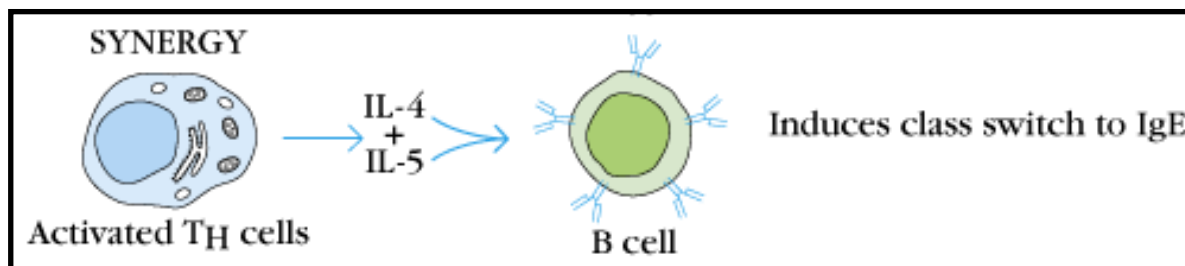


# Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών

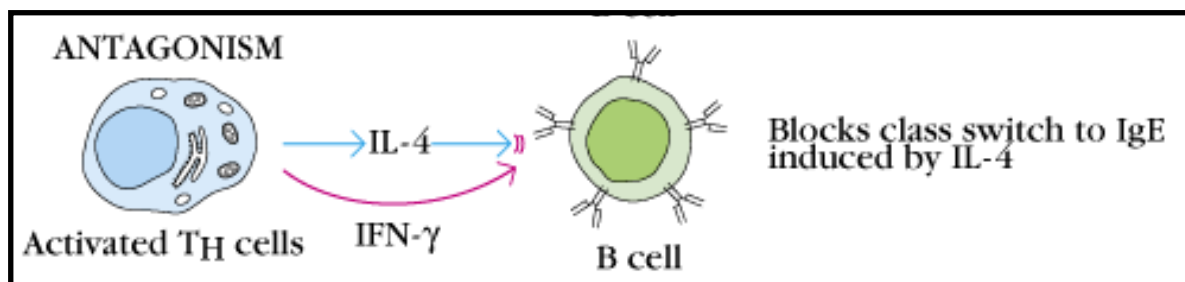
*Κυτταροκίνες με παρόμοια βιολογική δράση*



*Κυτταροκίνες με συνεργιστική δράση*



*Κυτταροκίνες με ανταγωνιστική δράση*



# Ονοματολογία & ταξινόμηση των κυτταροκινών



## Με βάση:

1. τη *σειρά ανακάλυψης* (π.χ. Interleukin [IL]-1 έως IL-37...)
2. κάποια *ειδική βιολογική λειτουργία* (π.χ. tumor necrosis factor [TNF], colony stimulating factor [CSF])
3. τη *δομική συγγένεια–ομολογία*
  - ◆ Οικογένεια **αιμοποιητινών** (π.χ. IL-2, IL-4, IL-7)
  - ◆ Οικογένεια **ιντερφερόνης** (IFN-α, β, γ)
  - ◆ Οικογένεια **χημειοκινών** (π.χ. IL-8)
  - ◆ Οικογένεια **TNF** (π.χ. TNFα, TNFβ, TRAIL)



# Ονοματολογία & ταξινόμηση των κυτταροκινών



## Με βάση:

4. τον αδρό *ρόλο τους στη φλεγμονή*, όπως:

### ◆ Κυτταροκίνες της

- **έμφυτης ανοσίας** (TNF, IL-1, IL-12, IFN $\alpha$ )
- **ειδικής ανοσίας** (IL-2, IFN $\gamma$ , IL-21)

### ◆ Δράσεις

- **προ-φλεγμονώδεις** (IL-1, TNF, IL-6, IL-17)
- **αντι-φλεγμονώδεις** (IL-4, **IL-10**, IL-13, **TGF $\beta$** )

5. Τον *κυτταρικό πληθυσμό στον οποίο επιδρούν*

### ◆ Κυτταροκίνες που ενεργοποιούν

- **B-κύτταρα** (IL-4/5/6, IL-21)
- **T-κύτταρα** (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-23)
- **ηωσινόφιλα/μαστοκύτταρα** (IL-3/4/13/5)

# Ονοματολογία & ταξινόμηση των κυτταροκινών



Με βάση:

6. Την *κυτταρική προέλευση των κυτταροκινών*

Th17 cells
IL-17
IL-21
IL-22
IL-23

Th1 cells
TNF- $\alpha$
IFN- $\gamma$
IL-2

Th2 cells
IL-4
IL-5
IL-6
IL-13
IL-10

Treg cells
TGF- $\beta$
IL-10
IL-35

M1 Macrophages
IL-1
IL-6
IL-12
IL-15
IL-23
TNF- $\alpha$

M2 Macrophages
IL-12
IL-6
IL-8
IL-10
TGF- $\beta$

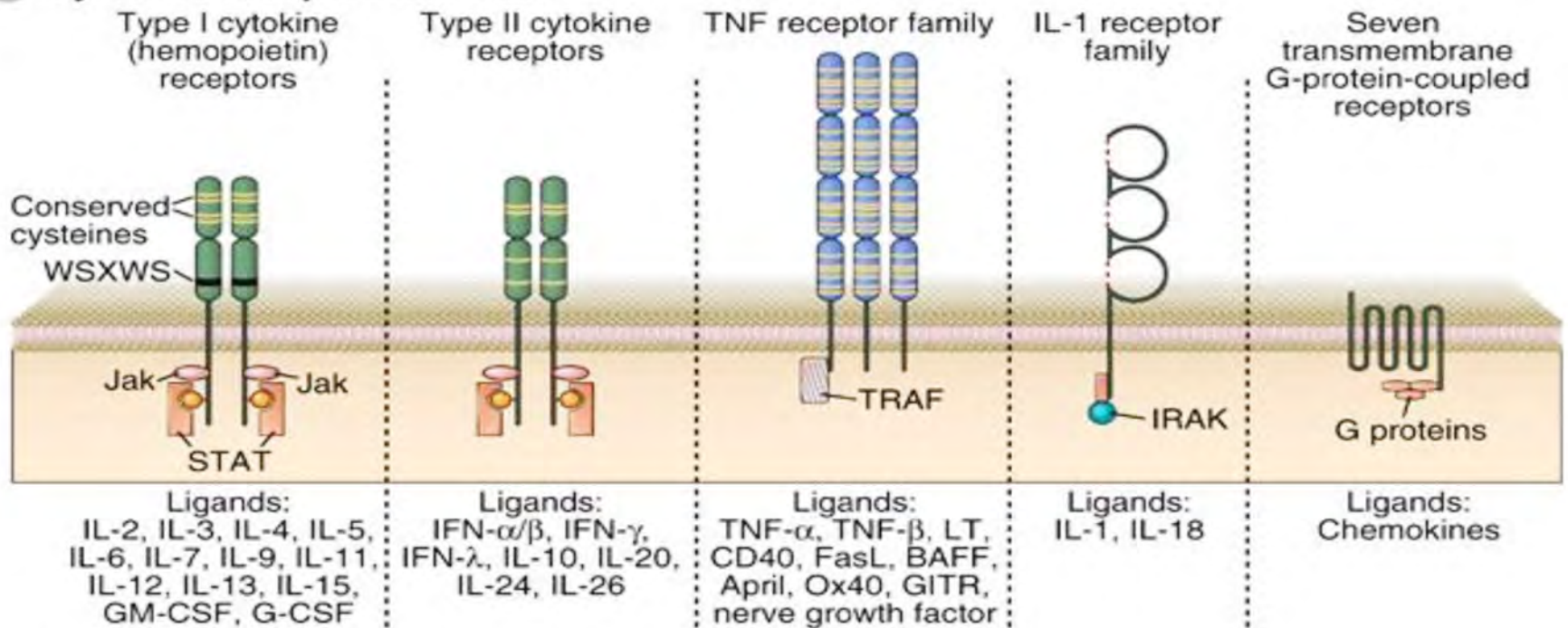
Dendritic cells	
IL-1	IL-12
IL-6	IL-23
IL-10	TNF- $\alpha$

# Περίγραμμα

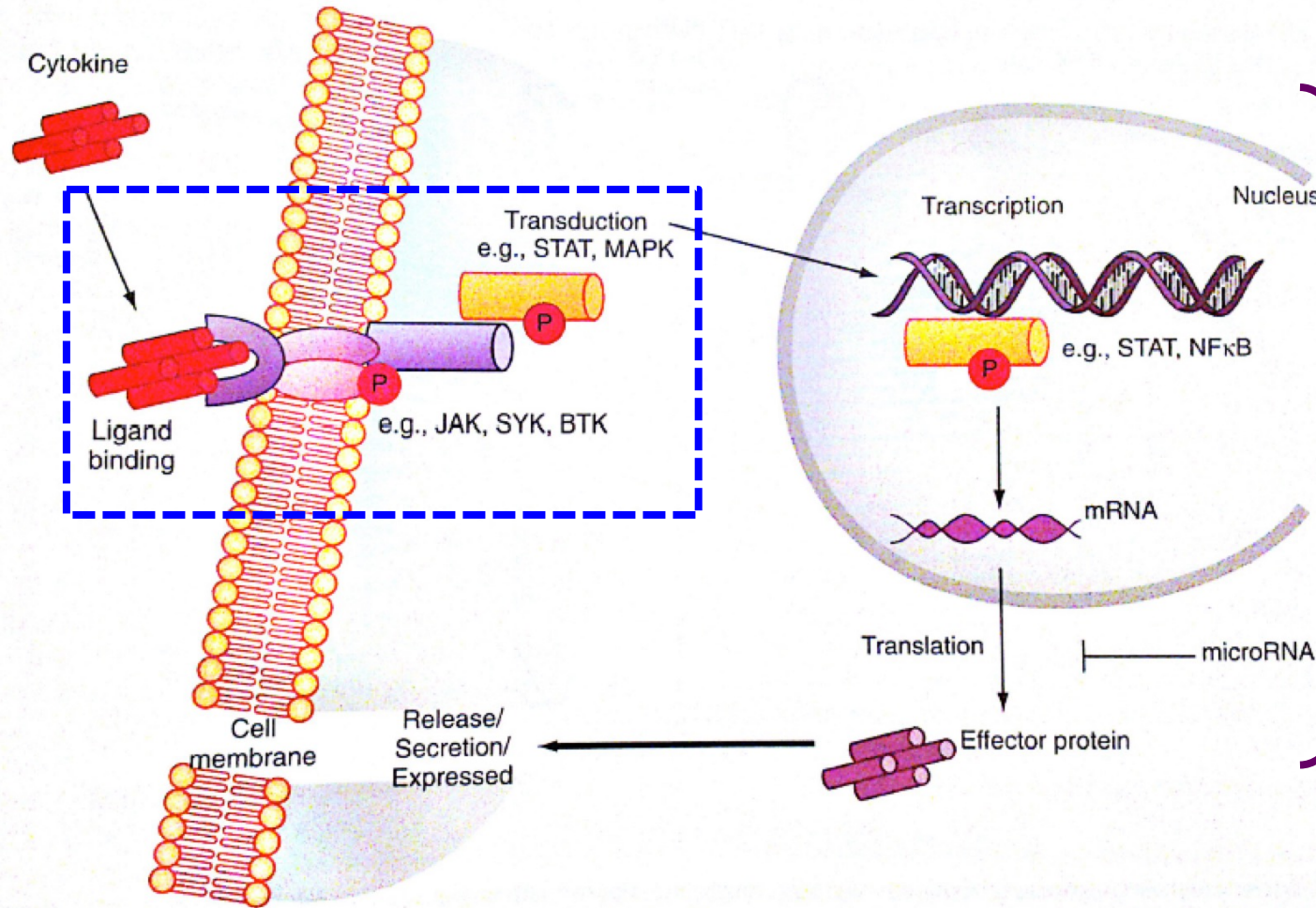
- Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών
- Ταξινόμηση των κυτταροκινών
- Υποδοχείς κυτταροκινών και ενδοκυττάρια σηματοδότηση

# Οικογένειες υποδοχέων κυτταροκινών

## A Cytokine receptor families

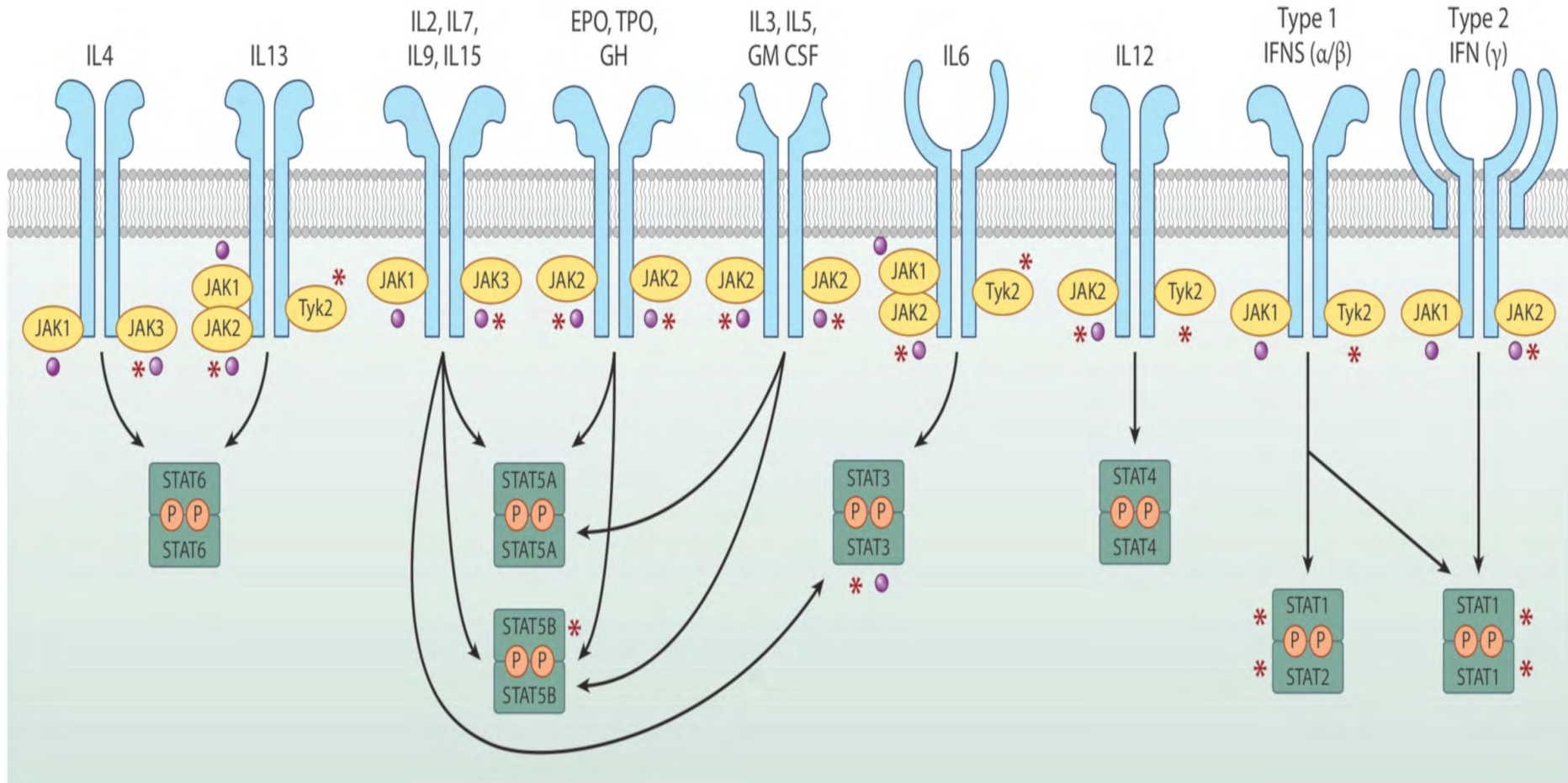


# Σηματοδότηση μέσω των υποδοχών κυτταροκινών



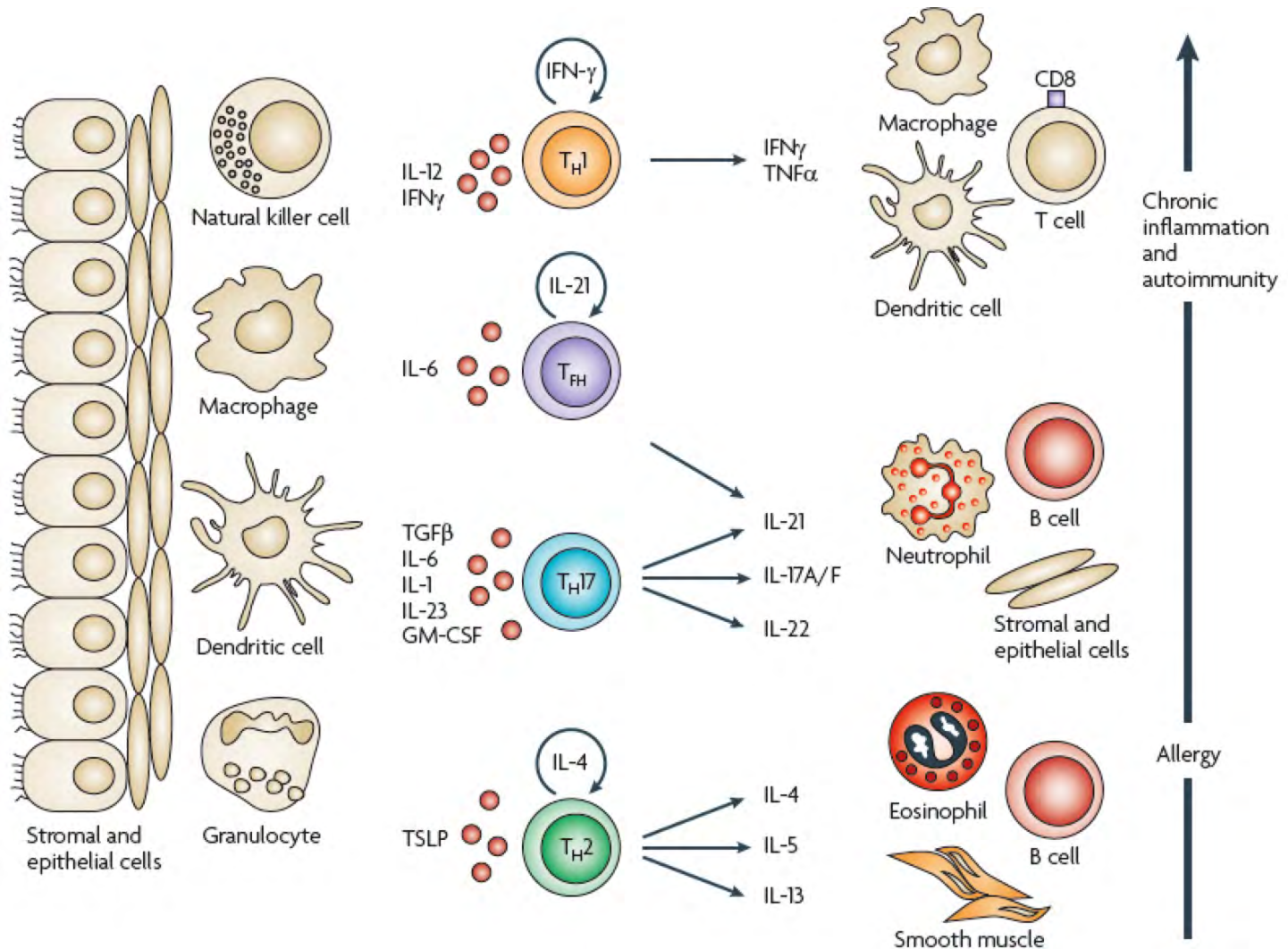
- ✓ Ενεργοποίηση
- ✓ Μεταβολισμός
- ✓ Πρωτεϊνο-σύνθεση
- ✓ Πολλαπλασιασμός
- ✓ Διαφοροποίηση
- ✓ Έκκριση κυτταροκινών
- ✓ Χημειοταξία

# Διαφορετικές κυτταροκίνες σηματοδοτούν μέσω διαφορετικών JAK/STAT

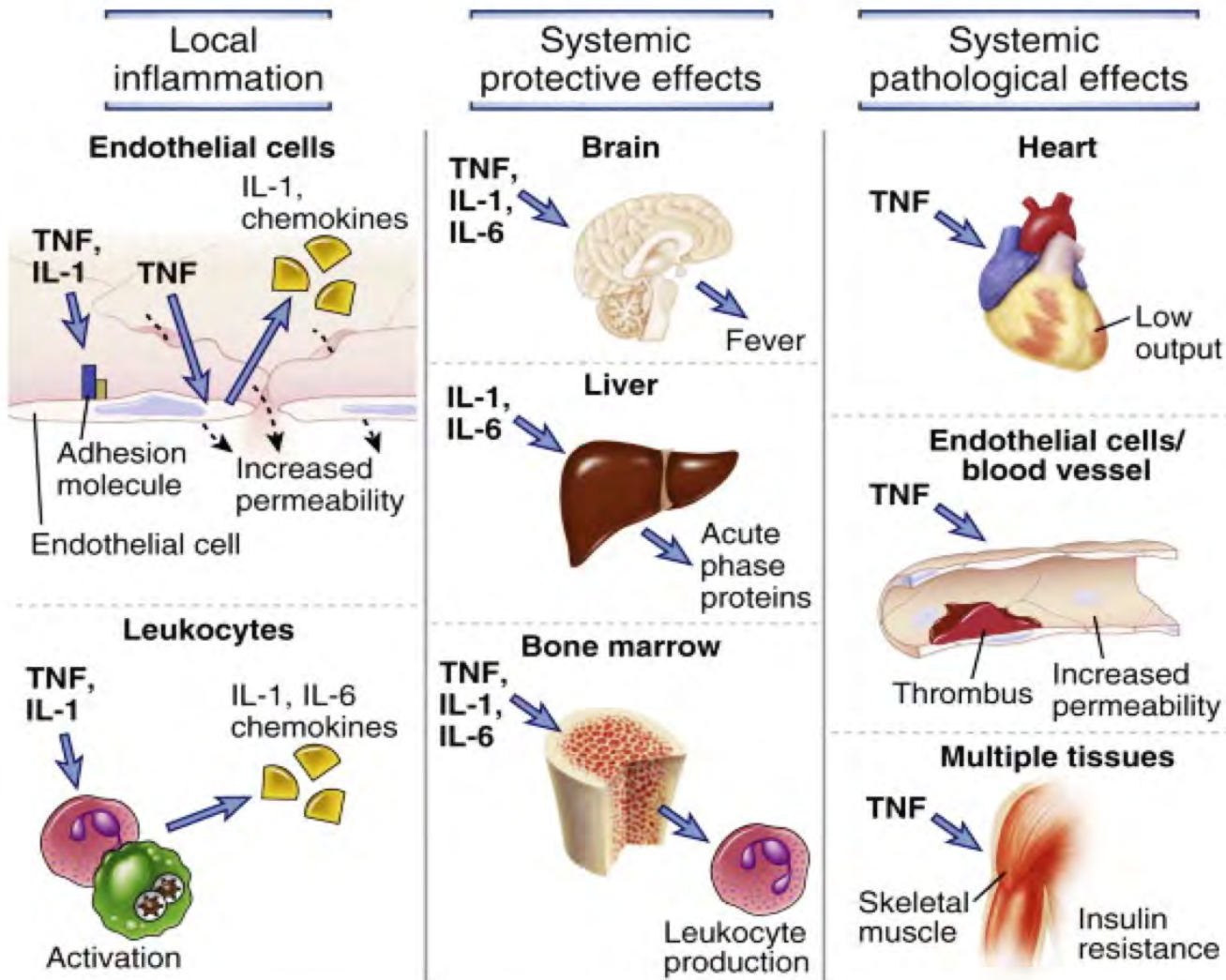


**Οι υποδοχείς κυτταροκινών TNF, IL-1, IL-17 δεν σηματοδοτούν μέσω JAKs**

# Ρύθμιση φλεγμονωδών αποκρίσεων από κυτταροκίνες



# Ιστική βλάβη, συστηματικές και μεταβολικές δράσεις των κυτταροκινών



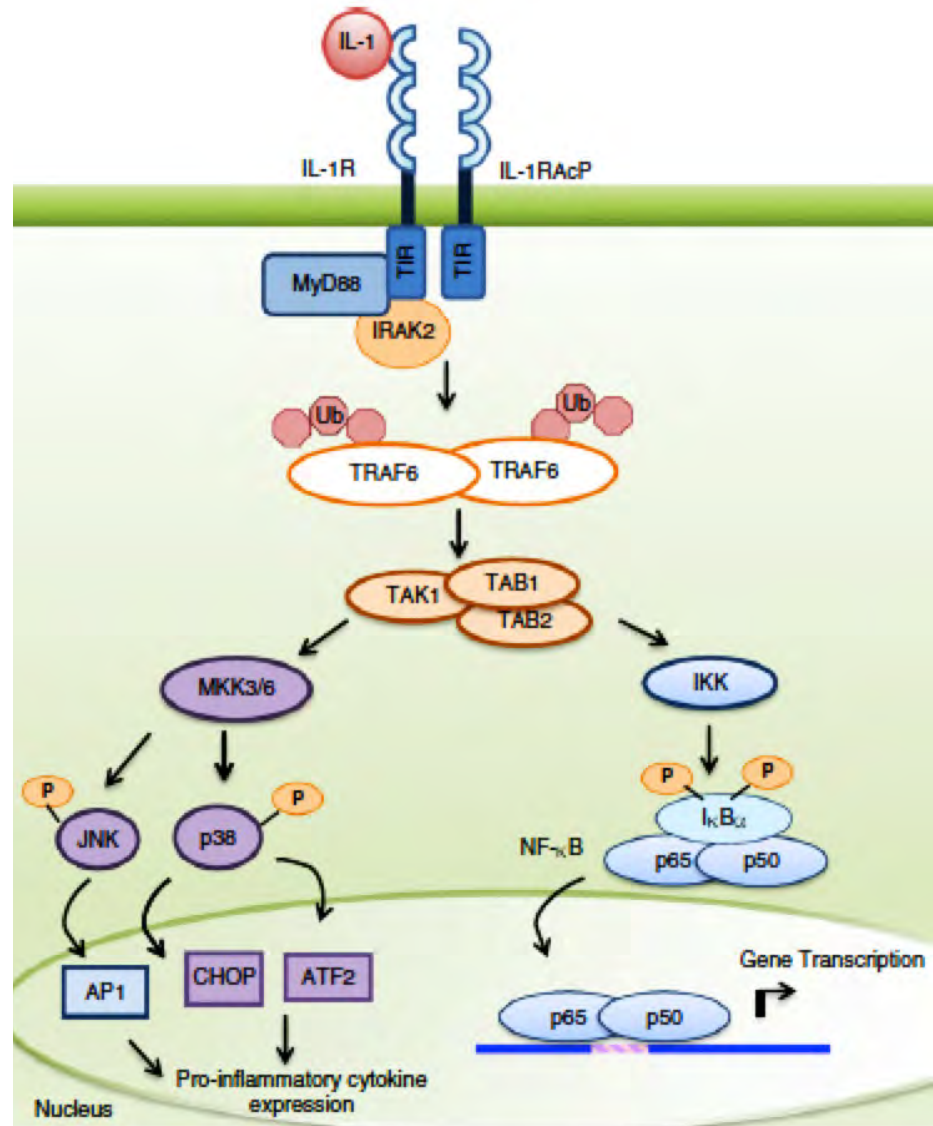


# Θεματολογία

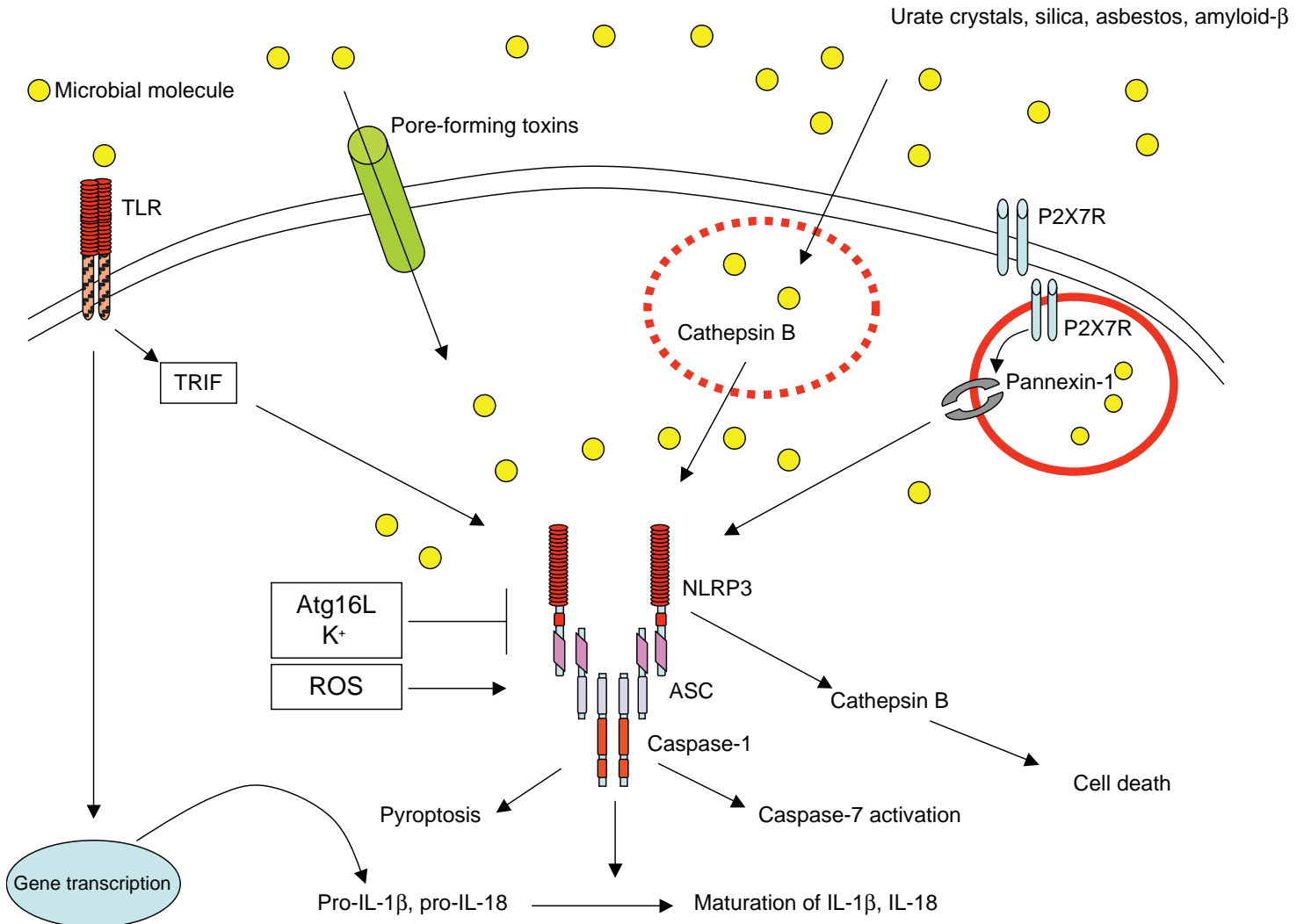
- Γενικά χαρακτηριστικά & ιδιότητες των κυτταροκινών
- Ταξινόμηση των κυτταροκινών
- Υποδοχείς κυτταροκινών και ενδοκυττάρια σηματοδότηση
- Βιολογικές δράσεις & ρύθμιση ανοσολογικών αποκρίσεων
- Ειδική αναφορά σε επιλεγμένες κυτταροκίνες με κλινικό ενδιαφέρον

# Interleukin-1 (IL-1)

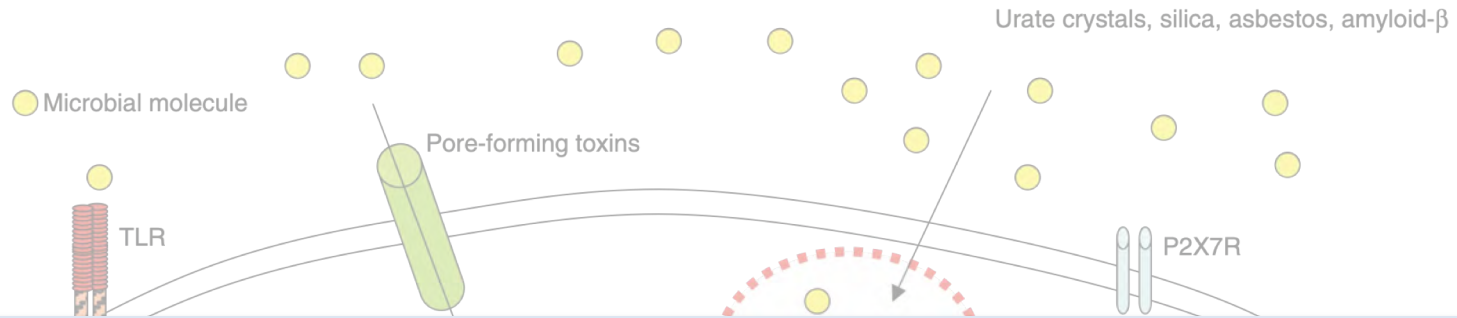
- Η **IL-1 $\beta$**  είναι η πρωτότυπη κυτταροκίνη
- **Προ-φλεγμονώδεις δράσεις**, πυρετογόνο
- Πηγή: **μονοκύτταρα/ΜΦ**, Β-κύτταρα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα
- Επάγεται από 'σήματα κινδύνου' (μικροβιακά ή ενδογενή [π.χ. κρύσταλλοι ουρικού]) → **Pattern recognition receptors** (Toll-like receptors [TLRs], NOD-like receptors)
- Σύνθεση ως προ-πεπτίδιο (**pro-IL1 $\beta$** ), το οποίο ενεργοποιείται σε ώριμη IL-1 $\beta$  από πολυ-πρωτεϊνικά σύμπλοκα (**inflammasomes**) που περιέχουν caspase-1
- **Δύο υποδοχείς**. Ο IL-1R2 δεν σηματοδοτεί
- **IL-1Ra (IL-1R antagonist)**: κυτταροκίνη που επίσης προσδένεται στον IL-1R1 → **αρνητικός ρυθμιστής του μονοπατιού IL-1 $\beta$**



Ο NLR υποδοχέας **NLRP3** ενεργοποιείται από πλειάδα εξωγενών/ενδογενών DAMPs και σχηματίζει πολυ-πρωτεϊνικό σύμπλοκο (**NLRP3 inflammasome**) που οδηγεί σε ωρίμανση & έκκριση της κυτταροκίνης IL-1 $\beta$



Ο NLR υποδοχέας **NLRP3** ενεργοποιείται από πλειάδα εξωγενών/ενδογενών DAMPs και σχηματίζει πολυ-πρωτεϊνικό σύμπλοκο (**NLRP3 inflammasome**) που οδηγεί σε ωρίμανση & έκκριση της κυτταροκίνης IL-1β



### Κλινική σημασία:

- ✓ Διαταραχή του φλεγμονοσώματος / παραγωγής IL-1β συνιστούν την αιτία **συνδρόμων περιοδικών πυρετών** (FMF, CAPS etc.)
- ✓ **Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα** (So-JIA, Still's disease, ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα περικαρδίτιδα)
- ✓ Κρίσεις **ουρικής αρθρίτιδας**
- ✓ Ρευματοειδή αρθρίτιδα (υμενίτιδα, καταστροφή χόνδρου, οστικές διαβρώσεις)
- ✓ **Θεραπευτική στόχευση: sol.IL1Ra (anakinra), anti-IL1β (canakinumab)**

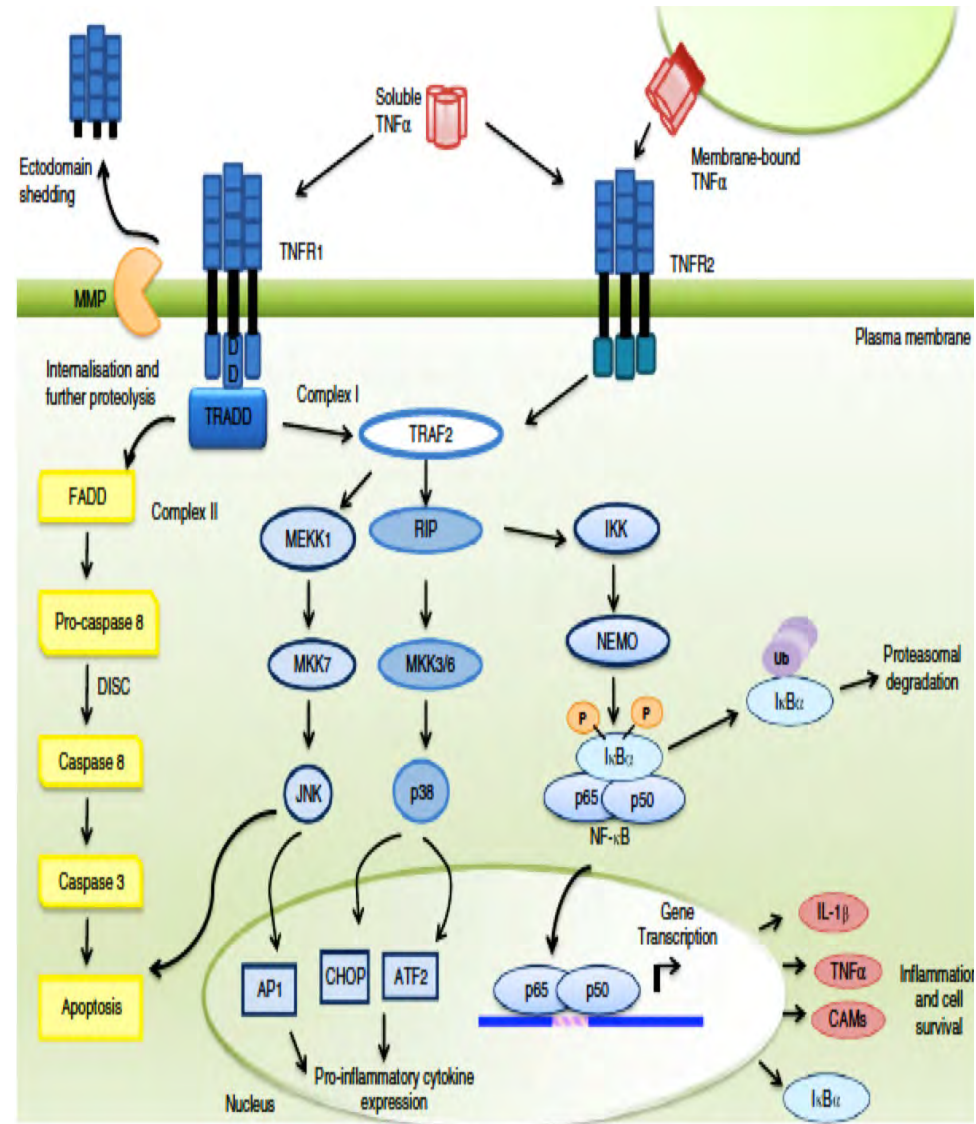
Gene transcription

Pro-IL-1β, pro-IL-18

Maturation of IL-1β, IL-18

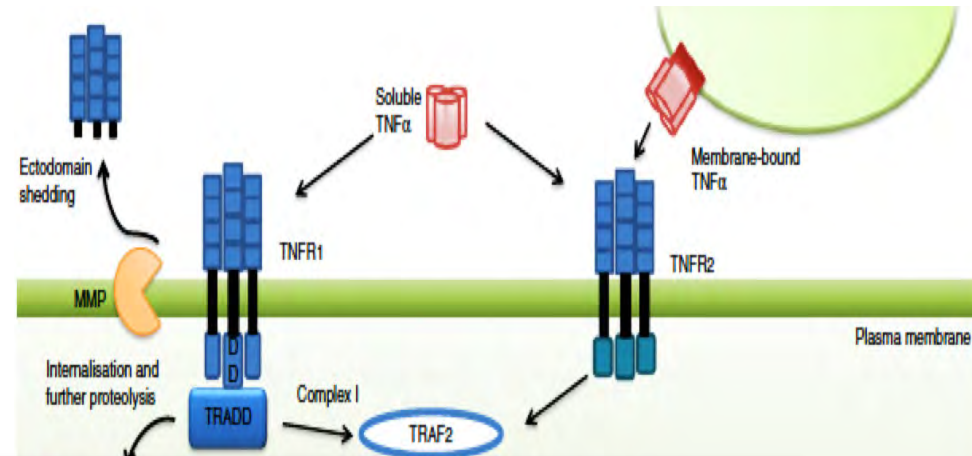
# Tumor Necrosis Factor (TNF $\alpha$ )

- Πλέον ισχυρή προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη (κύτταρα μη-ειδικής ανοσίας). **Αντι-ιικές, αντι-καρκινικές, συστηματικές, μεταβολικές δράσεις**
- Πηγή: **ενεργοποιημένα ΜΦ** >> άλλα κύτταρα
- Σύνθεση ως **μεμβρανική πρωτεΐνη (mTNF)**  $\rightarrow$  δημιουργία 3μερών  $\rightarrow$  πρωτεόλυση σε **διαλυτή μορφή (sTNF)**
- **Υποδοχείς: p55.TNFR1** (ευρεία έκφραση – **μεσολαβεί τις φλεγμονώδεις δράσεις**)
- p75.TNFR2 (λευκοκύτταρα, ενδοθήλιο – **ενεργοποίηση κυρίως από mTNF**)
- Πρωτεόλυση των TNFR1/2 οδηγεί σε **διαλυτή μορφή υποδοχέων** που δεσμεύουν ελεύθερα μόρια TNF $\alpha$



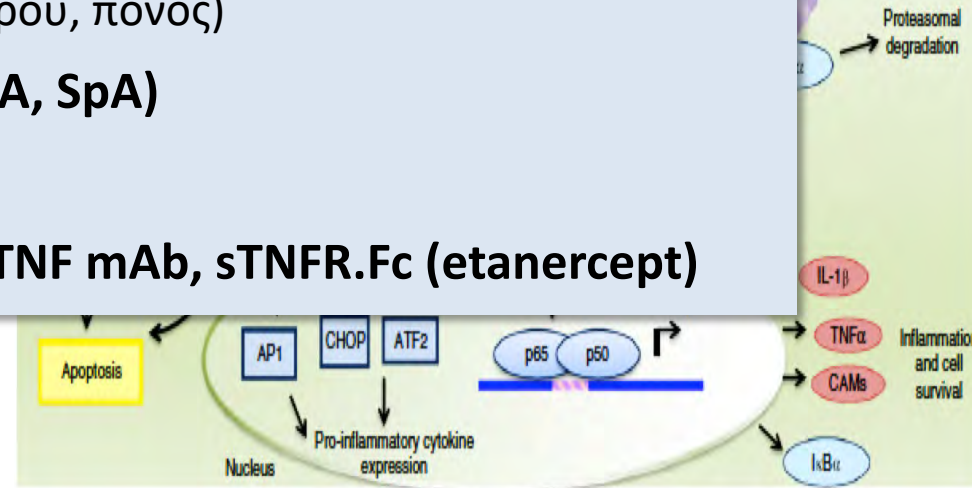
# Tumor Necrosis Factor (TNF $\alpha$ )

- Πλέον ισχυρή προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνη (κύτταρα μη-ειδικής ανοσίας). Αντι-ικές, αντι-καρκινικές, συστηματικές, μεταβολικές δράσεις
- Πηγή: ενεργοποιημένα ΜΦ >> άλλα κύτταρα
- Σύνθεση ως μεμβρανική πρωτεΐνη (mTNF)  $\rightarrow$  δημιουργία διαλυτού TNF $\alpha$
- Υποδοχέα TNF $\alpha$  (TNFR1, TNFR2) ενεργοποιούνται
- Πρωτεολυτική αλληλοαποικοδόμηση των υποδοχέων TNF $\alpha$  σε μικρότερες μορφές
- Πρωτεολυτική αλληλοαποικοδόμηση των υποδοχέων TNF $\alpha$  σε μικρότερες μορφές

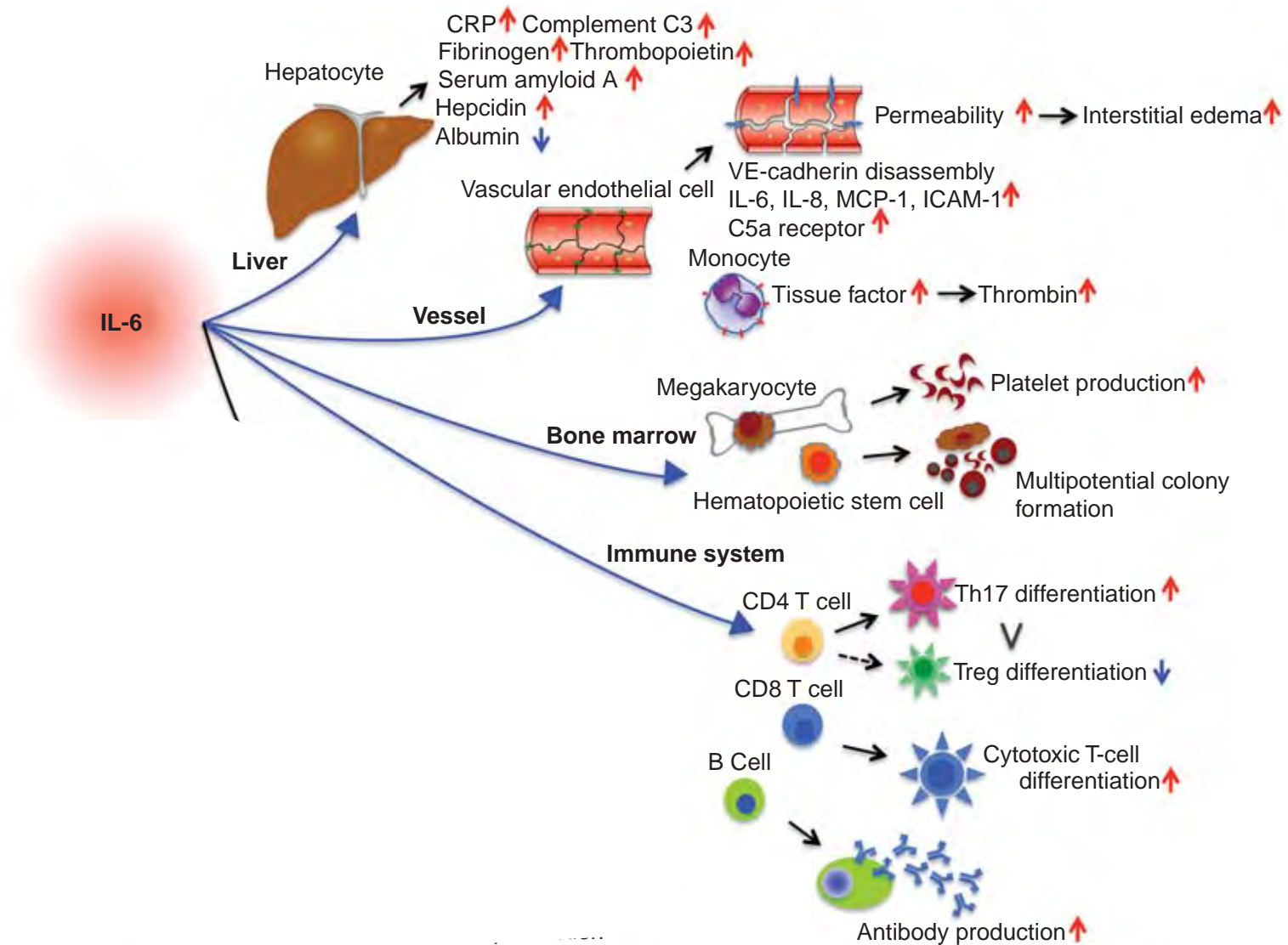


## Κλινική σημασία:

- ✓ **Ρευματοειδή αρθρίτιδα** (υμενίτιδα, ενεργοποίηση ινοβλαστών, οστεοκλαστών, καταστροφή χόνδρου, πόνος)
- ✓ **Φλεγμονώδεις αρθρίτιδες (PsA, SpA)**
- ✓ **ΙΦΕΝ**
- ✓ **Θεραπευτική στόχευση: anti-TNF mAb, sTNFR.Fc (etanercept)**

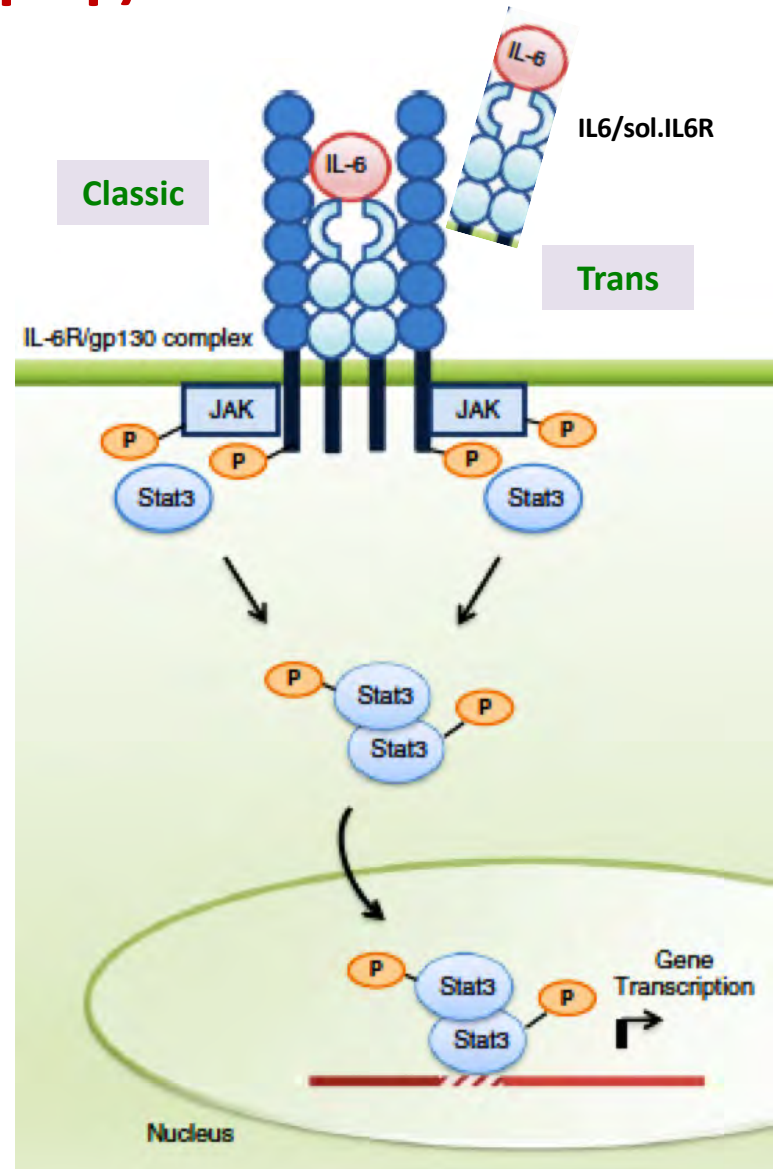


# Interleukin-6 (IL-6): πλειοτρόπος δράση



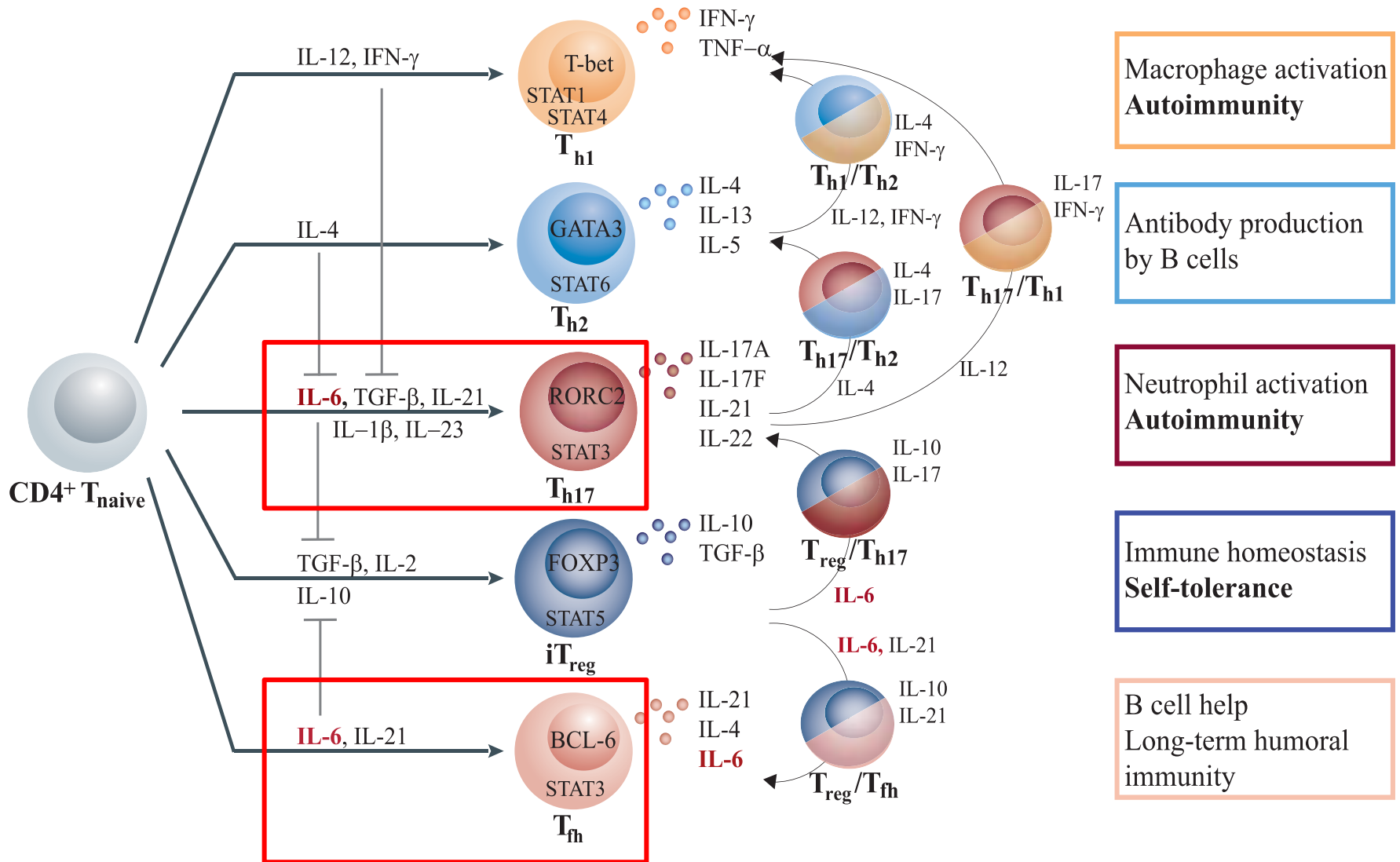
# Σηματοδότηση της IL-6

- **Υποδοχέας:** ετεροδιμερές από τις **IL-6R** και **gp130** πρωτεΐνες
- Πρωτεόλυση τους οδηγεί σε **διαλυτές μορφές:**
  - ❑ **sol. IL6R:** ενισχύει τη σηματοδότηση (*trans signaling*)
  - ❑ **sol. gp130:** αναστέλλει τη σηματοδότηση (*decoy receptor*)
- Η **κλασική σηματοδότηση** είναι σημαντική για τις αναγεννητικές & προστατευτικές δράσεις της IL-6
- Η **trans ενεργοποίηση** είναι προ-φλεγμονώδης

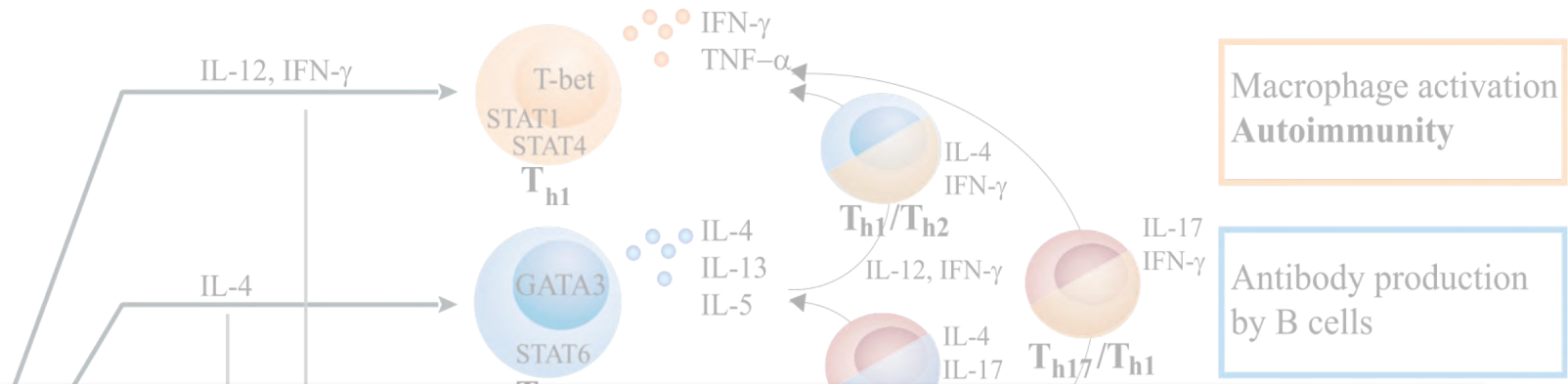




# Πώς προκαλεί αυτοανοσία η IL-6;

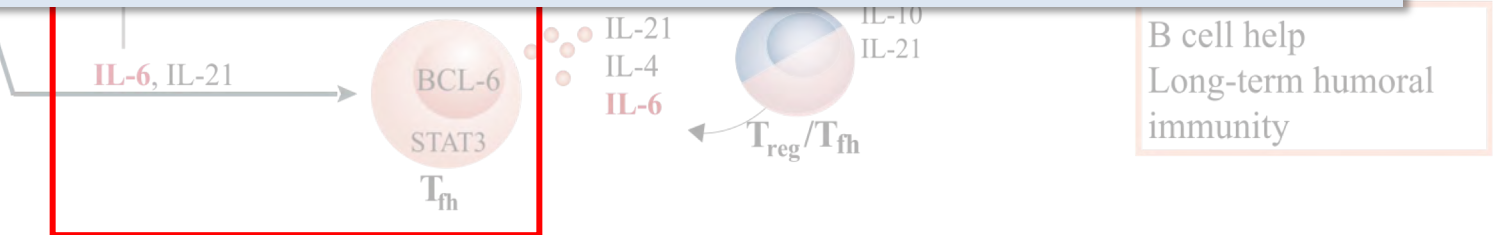


# Πώς προκαλεί αυτοανοσία η IL-6;



## Κλινική σημασία:

- ✓ **Ρευματοειδή αρθρίτιδα** (υμενίτιδα, νεο-αγγείωση, ενεργοποίηση οστεοκλαστών, καταστροφή χόνδρου) (όχι σε PsA/SpA/IFEN)
- ✓ **Ανθεκτικές περιπτώσεις φλεγμονωδών νοσημάτων (SoJIA, PMR/GCA)**
- ✓ **Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος**
- ✓ **Θεραπευτική στόχευση: anti-IL6/IL6R mAb (tocilizumab, sarilumab)**



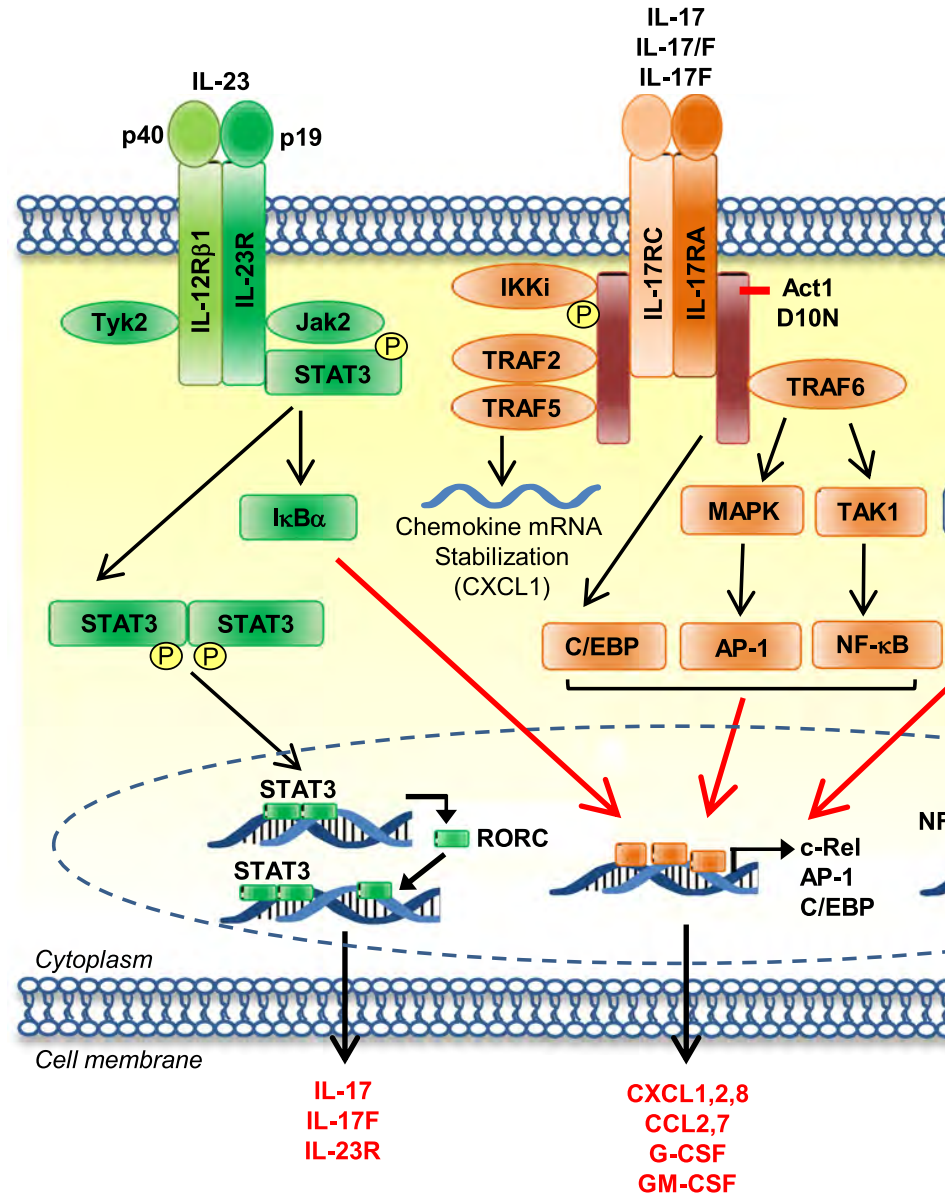
# IL-23/IL-17: παρόμοια – αλλά όχι ταυτόσημα – σηματοδοτικά μονοπάτια

- **IL-23:** ετεροδιμερές

- **p40 υπομονάδα της IL-12** (IL-12Rβ1)
- **p19 υπομονάδα** (IL-23R) – μεσολαβεί τις φλεγμονώδεις δράσεις
- **Πηγή:** μονοκύτταρα/ΜΦ, δενδριτικά κύτταρα

- **IL-17:** 5 μορφές (IL17A–F).

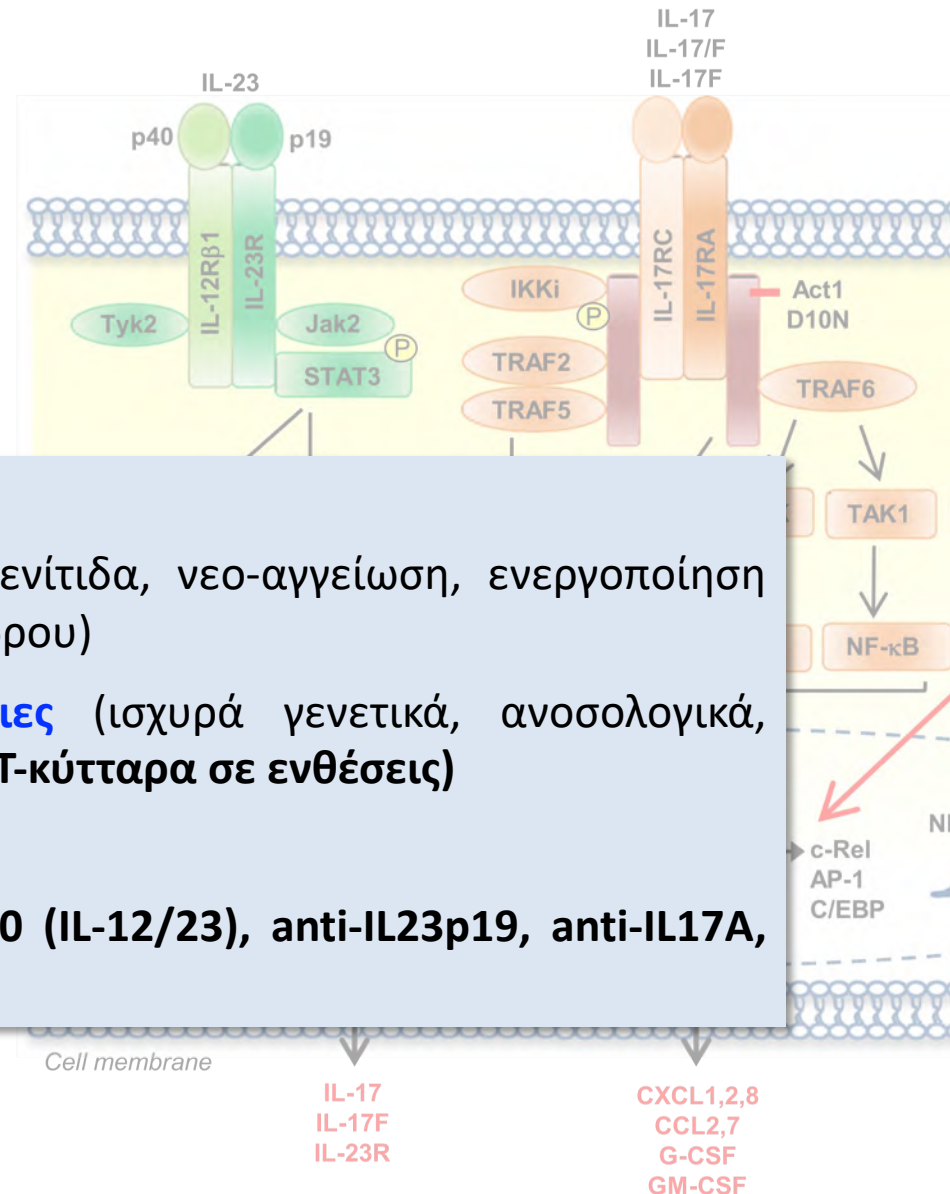
- **IL17A/F έχουν τις πιο φλεγμονώδεις δράσεις**
- **Πλειοτρόπος :** ενεργοποίηση μη-ειδικής ανοσίας, ενίσχυση άλλων κυτταροκινών, αντι-μικροβιακή προστασία, ομοίωση εντερικής χλωρίδας
- **Υποδοχείς:** 5 υποτύποι (IL17RA-E). Το ετεροδιμερές **IL17RA/RC** σηματοδοτεί τις φλεγμονώδεις δράσεις



# IL-23/IL-17: παρόμοια – αλλά όχι ταυτόσημα – σηματοδοτικά μονοπάτια

- IL-23: ετεροδιμερές

- p40 υπομονάδα της IL-12 (IL-12Rβ1)
- p19 υπομονάδα (IL-23R) – μεσολαβεί τις φλεγμονώδεις δράσεις
- Πηγή: μονοκύτταρα/MΦ, δενδριτικά κύτταρα



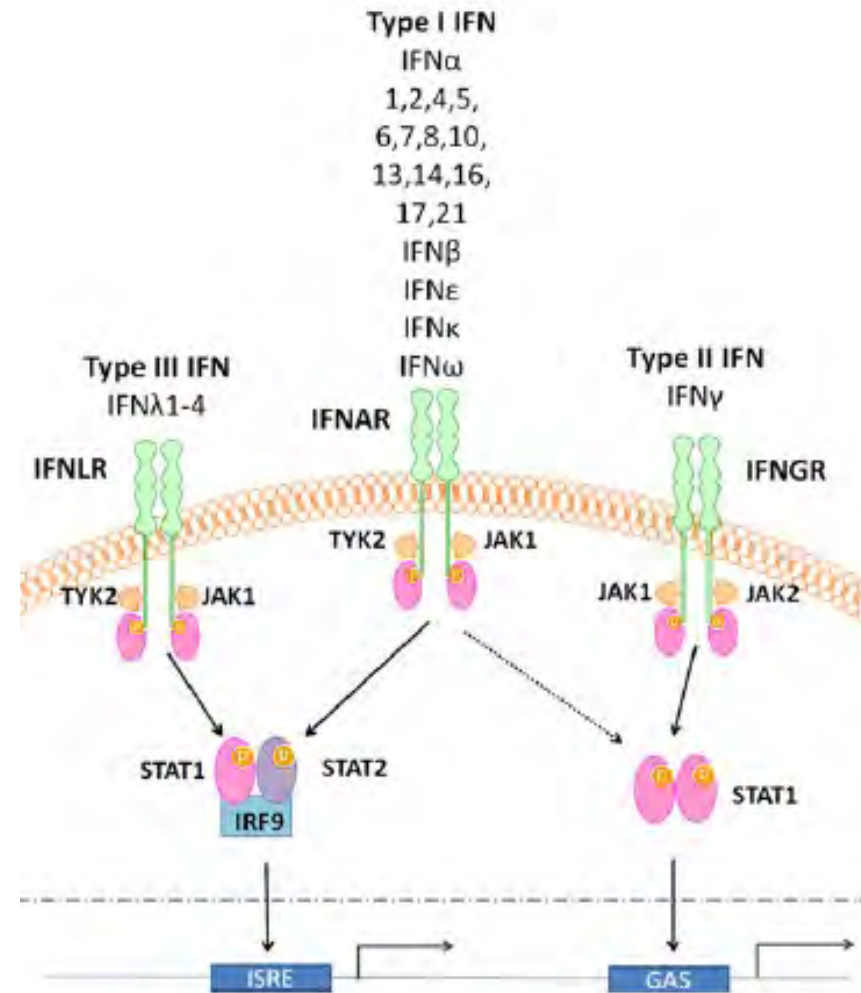
## Κλινική σημασία:

- ✓ ?? Ρευματοειδή αρθρίτιδα (υμενίτιδα, νεο-αγγείωση, ενεργοποίηση οστεοκλαστών, καταστροφή χόνδρου)
- ✓ Ψωρίαση, σπονδυλαρθροπάθειες (ισχυρά γενετικά, ανοσολογικά, κλινικά δεδομένα – IL23+/IL-17+ T-κύτταρα σε ενθέσεις)
- ✓ ΙΦΕΝ (IL12/23 αλλά όχι η IL-17!)
- ✓ Θεραπευτική στόχευση: anti-p40 (IL-12/23), anti-IL23p19, anti-IL17A, anti-IL17A/F, anti-IL17RA

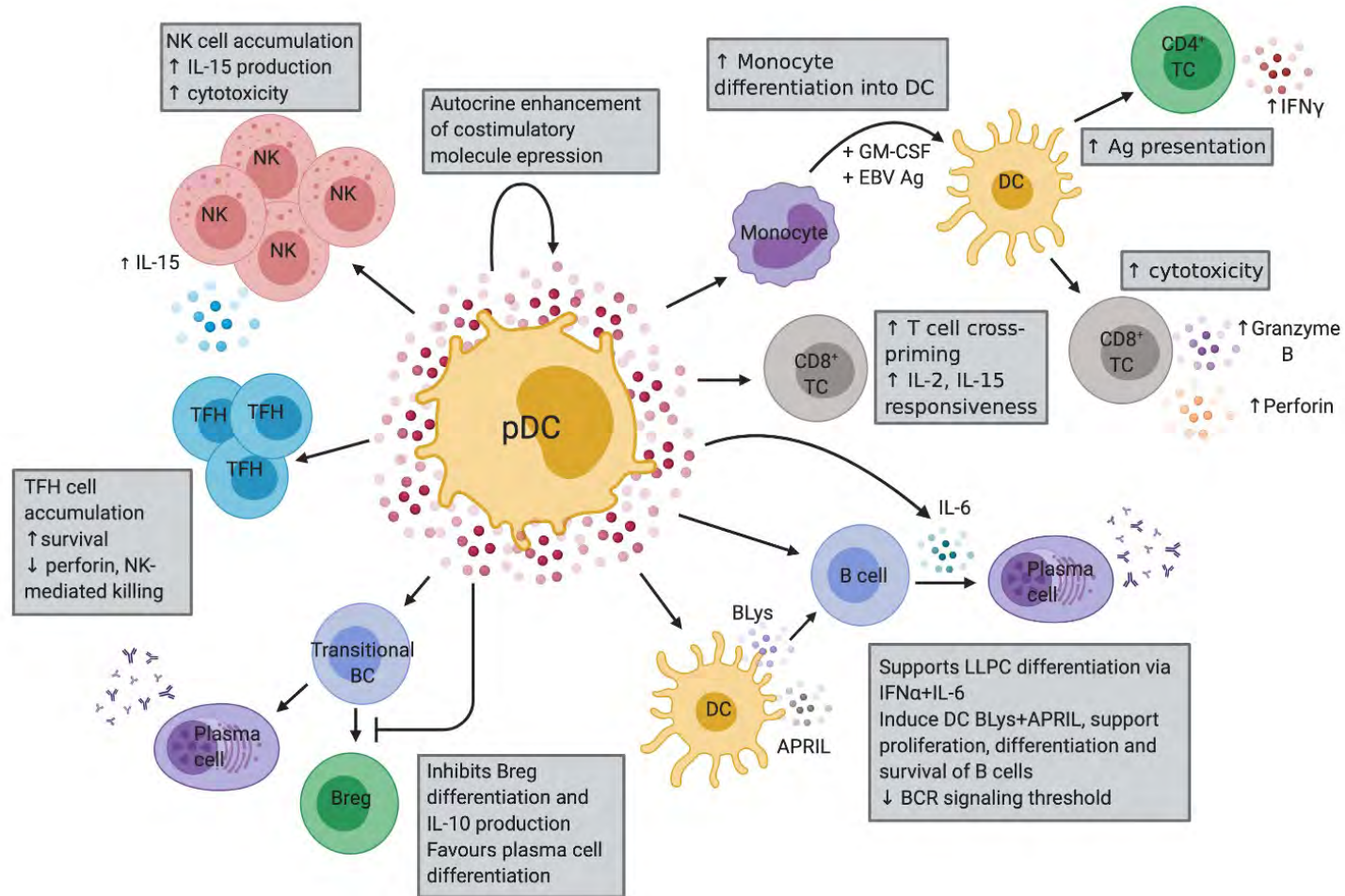
- Υποδοχείς: 5 υποτύποι (IL17RA-E). Το ετεροδιμερές IL17RA/RC σηματοδοτεί τις φλεγμονώδεις δράσεις

# Interferon-α (IFN-α)

- Μέλος της **οικογένειας IFN τύπου I** (περιλαμβάνει επίσης: IFNβ, ω, ε, κ).
- **12 υποτύποι IFNα !!**
- Κύρια πηγή: **πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα** (pDCs) (x100 φορές >> άλλα κύτταρα)
- Επάγεται από **pattern recognition receptors** (ιδίως **TLR7/9**) που αναγνωρίζουν νουκλεϊκά οξέα & σύμπλοκα νουκλεϊκών οξέων με αυτο-αντισώματα, ανοσοσυμπλέγματα, αντι-μικροβιακά πεπτίδια (NETs)
- Δράση μέσω **υποδοχέα IFNAR** → ρύθμιση >2000 γονιδίων

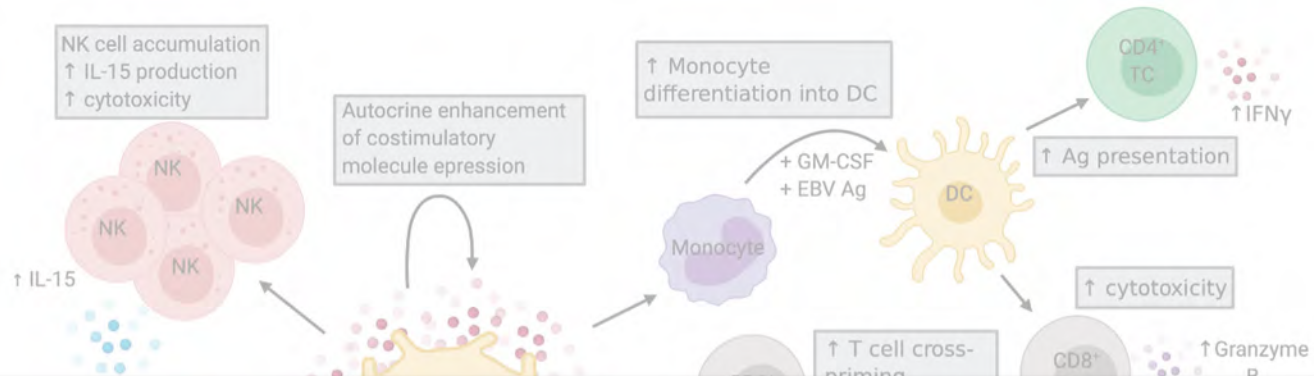


# Πλειοτρόπος ανοσο-ενισχυτική δράση της IFN $\alpha$



APRIL, a proliferation-inducing ligand; BC, blood cell; BCR, B cell receptor; BLYS, B lymphocyte stimulator; CD4<sup>+</sup>, cluster of differentiation 4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>, cluster of differentiation 8<sup>+</sup>; DC, dendritic cell; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN $\alpha$ , interferon  $\alpha$ ; IFN $\gamma$ , interferon  $\gamma$ ; IL-2, interleukin 2; IL-6, interleukin 6; IL-10, interleukin 10; IL-15, interleukin 15; NK, natural killer; pDC, plasmacytoid dendritic cell; SLE, systemic lupus erythematosus; TC, T cell; TFH, T follicular helper

# Πλειοτρόπος ανοσο-ενισχυτική δράση της IFNα



## Κλινική σημασία:

- ✓ Παθογένεια ΣΕΛ και άλλων νοσημάτων συνδετικού ιστού
- ✓ ? Ρευματοειδής αρθρίτιδα (πρώιμη νόσος)
- ✓ Θεραπευτική στόχευση: anti-IFN $\alpha$ RI (anifrolumab)



APRIL, a proliferation-inducing ligand; BC, blood cell; BCR, B cell receptor; BLYS, B lymphocyte stimulator; CD4<sup>+</sup>, cluster of differentiation 4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>, cluster of differentiation 8<sup>+</sup>; DC, dendritic cell; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN $\alpha$ , interferon  $\alpha$ ; IFN $\gamma$ , interferon  $\gamma$ ; IL-2, interleukin 2; IL-6, interleukin 6; IL-10, interleukin 10; IL-15, interleukin 15; NK, natural killer; pDC, plasmacytoid dendritic cell; SLE, systemic lupus erythematosus; TC, T cell; TFH, T follicular helper

# Το σύστημα του συμπληρώματος

Ανοσοσυμπλέγματα  
Αποπτωτικά σωματίδια

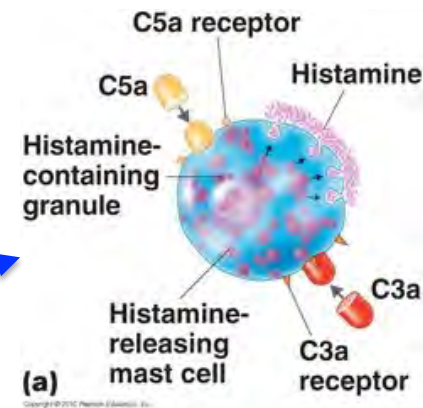
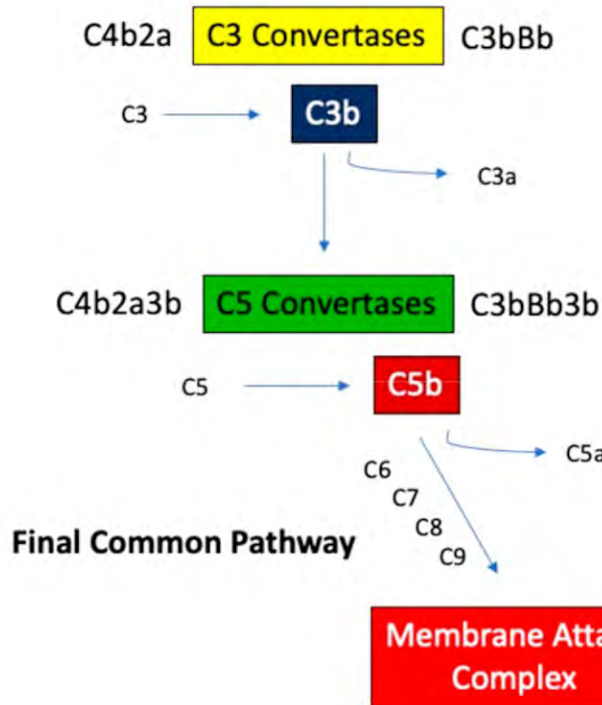
Classical Pathway

C1q/C1r/C1s  
MBL-MASP

Lectin Pathway

Alternative Pathway

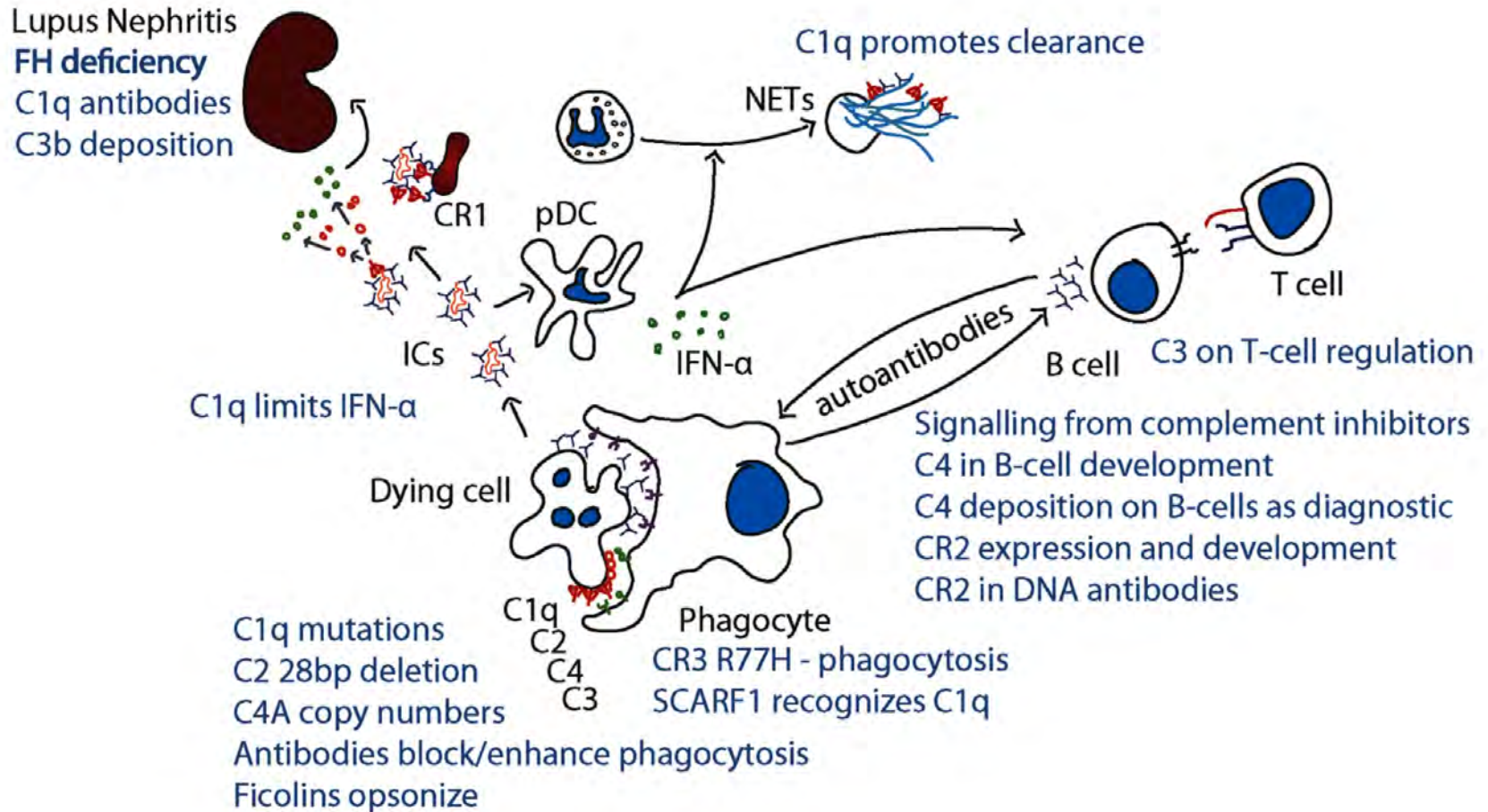
C<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O  
Tickover  
fD  
fB





# Το συμπλήρωμα στην παθογένεια της αυτοανοσίας

(ιδίως ΣΕΛ/νοσήματα συνδετικού ιστού, ANCA αγγειίτιδες)



# Το συμπλήρωμα στην παθογένεια της αυτοανοσίας

(ιδίως ΣΕΛ/νοσήματα συνδετικού ιστού, ANCA αγγειίτιδες)



## Κλινική σημασία:

- ✓ Παθογένεια άτυπου HUS, ΣΕΛ με ανθεκτική θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)
- ✓ Νεφρική προσβολή σε ANCA-σχετιζόμενη αγγειίτιδα
- ✓ Θεραπευτική στόχευση: eculizumab (anti-C5), avacopan (anti-C5aR1)

C2 28bp deletion  
C4A copy numbers  
Antibodies block/enhance phagocytosis  
Ficolins opsonize

C4  
C3  
CR3 R77H - phagocytosis  
SCARF1 recognizes C1q

# Αντί συμπερασμάτων...

«Επανα-ταξινόμηση» των ρευματικών νοσημάτων με βάση την κλινική ανταπόκριση σε στοχευμένες θεραπείες!

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A	T-cells	B-cells	BAFF
Rheumatoid arthritis	Green	Green	Grey	Grey	Grey	Green	Green	Red
Giant cell arthritis	Green	Green	Green	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey
JIA/AID	Green	Green	Green	Grey	Grey	Green	Grey	Grey
Gout	Light Green	Grey	Green	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey
Crohn's disease	Green	Grey	Grey	Light Green	Red	Grey	Grey	Grey
Ulcerative colitis	Green	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey
Psoriasis	Green	Grey	Grey	Green	Green	Green	Grey	Grey
Psoriatic arthritis	Green	Grey	Grey	Dark Green	Dark Green	Green	Grey	Grey
Ankylosing spondylitis	Green	Grey	Grey	Light Green	Dark Green	Grey	Grey	Grey
Multiple sclerosis	Red	Grey	Grey	Grey	Light Green	Grey	Green	Grey
Systemic Lupus Erythematosus	Red	Grey	Grey	Light Green	Grey	Grey	Green	Green
Scleroderma	Red	Green	Grey	Grey	Grey	Grey	Green	Grey
ANCA vasculitis	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Grey	Green	Grey