

# İnterlökinler

## INTERLEUKINS

Yavuz BAYKAL\*, Mehmet KARAAYVAZ\*\*, Mustafa KUTLU\*\*\*

\* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

\*\* Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,

\*\*\* Prof.Dr.,GATA Allerji Hastalıkları BD, ANKARA

Sitokinler, organizmada immün sisteminin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküllerdir. Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler ve etkilerini otokrin veya parakrin şekilde gösterirler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilirse de sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler peptid veya glikoprotein tabiatında olup mol ağırlıkları 6000 ila 60.000 arasında değişmektedir. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Çeşitli sitokinlerin genleri bulunup klonlanmış olup, bu sayede sitokinlerin daha fazla miktarda yapımı mümkün olmuştur. Bu sitokinlerden biri diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olabildiği için sitokinlerin etkisi birbirine benzeyebilir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır.

**Geliş Tarihi:** 07.12.1996

**Yazışma Adresi:** Dr.Yavuz BAYKAL  
GATA İç Hastalıkları BD  
Etlik, ANKARA

## İnterlökin-1

İnterlökin-1 (IL-1) iki farklı proteinden meydana gelmekte olup bunlar IL-1  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$ 'dir. İkinci kromozom üzerinde iki ayrı gen tarafından meydana getirilen IL-1  $\alpha$  ve IL-1  $\beta$ 'ın antijenik yapıları farklı olmalarına rağmen biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri aynıdır. Monositler hem IL-1  $\alpha$  hemde IL-1  $\beta$  yapmalarına rağmen daha çok IL-1  $\beta$  yaparlar. Buna karşılık keratinositler daha çok IL-1  $\alpha$  yaparlar (1).

İnterlökin-1, organizmada hemen hemen bütün hücreler tarafından yapılmakla beraber daha çok makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, dendritik hücreler, fibroblastlar ve nötrofillerde de yapılmaktadır. Bazı hücrelerde IL-1 devamlı olarak yapılabilirse de mikroorganizmalar, LPS, muramil dipeptid gibi maddelerle uyarıdan sonra daha fazla IL-1 yapılmaktadır. T lenfositlerini uyaran ajanlar aynı zamanda makrofajları da uyarak IL-1 oluşmasına neden olabilmektedir. Makrofajların uyarılması iki şekilde olabilir.

1- Antijen sunan hücreler (ASH) üzerinde bulunan ve HLA klas II molekülü ile sunulan antijen CD4 hücreleri tarafından tanınır. Bu esnada makrofajlar tarafından IL-1 salgılanır.

2- Antijenle karşılaşan T hücreleri, tümör nekroz faktör (TNF), koloni uyarıcı faktör (CSF) ve interferon  $\gamma$  gibi çeşitli sitokinler salgırlar. Bunlarda makrofajları uyarak IL-1 salgılanmasına neden olabilir.

Amniyotik sıvı, deri ve beyin gibi dokularda herhangi bir uyarı olmadan da IL-1 salgılanabilir. Steroidler ve PGE<sub>2</sub> IL-1 oluşumunu engellerken, lipooksijenaz yolunda oluşan maddeler IL-1

salınımını uyarıcı etki gösterirler (2). IL-1'in etkili olabilmesi için hücre düzeyinde bulunan reseptörlere bağlanması gerekir. Reseptöre bağlandıktan sonra hücre içinde meydana gelen olayların gelişimi tam olarak bilinmemektedir. Bazı maddeler reseptör düzeyinde veya postreseptör düzeyinde IL-1 ile antagonist etki gösterirler. Bunlar arasında alfa melanosit uyarıcı hormon ( $\alpha$ -MSH), transforming growth faktör beta (TGF  $\beta$ ) ve kortikosteroidler sayılabilir (3).

İnterlökin 1 hücreler üzerinde daha çok koruyucu etkiye sahiptir ve bu etki kemik üzerinde daha belirgindir. IL-1, T hücrelerinden IL-2 salgılanmasını ve bu hücrelerin yüzeyinde IL-2 reseptörlerinin sayısını arttırarak da T hücrelerinin çoğalmasını sağlar. IL-1, antijen sunan hücrelerin kapasitesini arttırır. TNF, timositler için komitogen olarak da rol oynar ve IL-2 reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. IL-1, B lenfositleri üzerindeki etkileri ile B lenfositlerinin proliferasyonunu, immünglobulin sentezini ve hücre yüzeyinde immünglobulin reseptörlerinin sayısını arttırmaktadır. IL-1 lokal nötrofil infiltrasyonuna, gecikmiş tipte hücresel hassasiyete, fibroplazi ve anjiyogenezise neden olur.

IL-1'in derialtı enjeksiyonundan sonra lokal inflamatuvar reaksiyon oluşur ve bu reaksiyon enjeksiyondan bir saat sonra başlar ve 3-4 saatte maksimuma ulaşır. İnflamasyon bölgesinde önce nötrofiller damar boyunca sıralanır ve endotele yapışırlar. Daha sonra nötrofil infiltrasyonu ve dokulara mayi ekstrasvasyonu oluşur. IL-1'in endotel hücresi üzerine etkisi sonucu ortamda TNF, prostaglandin, IL-6 ve prokoagulan aktivite meydana gelir. Bunun sonucunda lokal inflamasyon ve tromboz oluşur. Düşük dozda IL-1, TNF ile sinerjistik etki göstermektedir. IL-1 ve TNF hipotalamusa etki ederek ateş, hepatositlere etki ederek de akut faz proteinlerin yapılmasına neden olmaktadır. IL-1 hipotalamusa etki ederek kortikotrop salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasına neden olur, bu da adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını sağlar ve steroidler de IL-1 ve TNF'ün salınımını inhibe eder. Böylece IL-1'in negatif feed-back etkisi ortaya çıkar (4). Glukokortikoidler B lenfositlerinde bulunan IL-1 reseptörlerinin sayısını arttırıcı etki gösterirler. Hem IL-1, hem de TNF osteoklastik aktiviteyi uyarak kemik

turnover'nın artmasına neden olurken aynı zamanda osteoblastlardan alkalen fosfatazın salınımını arttırırlar. IL-1, fibroblast ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu arttırıcı etki gösterir (5).

IL-1, kemik iliği hematopoetik hücrelerine etki ederek hızlı proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşmasına neden olurken aynı zamanda kemik iliği stromal hücrelerine de etki ederek koloni stimüle edici faktörlerin yapılmasına neden olmaktadır. Hem IL-1, hem de TNF radyoprotektif etki göstermektedirler. IL-1 epitel hücrelerinin proliferasyonunu, tip IV kollajen ve interferon beta yapımını arttırır ve bu etkisi ile de antiviral etki gösterir (6). Protein kinaz aktivasyonu yoluyla önemli bir antiiskemik ve hematopoetik etkiye sahip bryostatin 1, IL-1 ile sinerjistik bir şekilde kemik iliği stromal hücrelerinden G-CSF ve diğer sitokinlerin sekresyonuna neden olmaktadır (7).

### İnterlökin-2

IL-2, 15400 molekül ağırlığında bir protein olup 133 aminoasitten meydana gelir ve 4. kromozom üzerinde bulunan bir gen vasıtası ile yapılır. IL-2, T, B lenfositlerin ve natural killer (NK) hücrelerinin proliferasyonunu ve sitokin oluşumunu arttırır. İstirahat halindeki T hücreleri IL-2 mRNA'sı ihtiva etmez iken bu hücrelerin IL-2 meydana getirebilmeleri için antijen veya poliklonal T hücre aktivatörleri ile uyarılması gerekmektedir.

IL-2 daha çok CD4 hücrelerinden salgılanmakla birlikte CD8 hücreleri, medüller timositler ve büyük granüllü lenfositlerden de salgılanabilir. İnterlökin-2, IL-2 reseptörlerine bağlanarak etki eder. İnterlökin-2 reseptörü iki polipeptit zincirinden meydana gelmekte olup alfa zinciri 75 kd, beta zinciri 55 kd ağırlığındadır. Beta zinciri interlökin-2'ye karşı düşük aktivite gösterir ve beta zincirine yapışan interlökin-2 hücreyi aktive edemez. Alfa zinciri ise IL-2'ye orta derecede affinite gösterir. Normal istirahat halindeki hücre yüzeyinde 500 ile 5.000 arasında alfa polipeptid zinciri bulunurken beta zinciri istirahat halindeki hücrede bulunmaz. Hücre aktive olduktan sonra beta polipeptit zinciri hücre yüzeyinde görülmeye başlar, alfa zincirlerinin sayısında da artma görülür ve böylece alfa ve beta zincirleri birleşerek yüksek afiniteli IL-2 reseptörünü meydana getirir. IL-2 reseptörleri meydana geldikten sonra yaklaşık 1 hafta süreyle hücre yüzeyinde kalırlar ve daha sonra kaybolur

(8). Normal insan lenfositleri fitohemaglutin (PHA) ile uyarıldıktan 4 saat sonra IL-2 mRNA hücre içinde birikmeye başlar ve 12 saat içerisinde maksimal düzeye erişir ve daha sonra da aniden düşer. IL-2'nin yarı ömrü 1-2 saat kadar olduğundan IL-2 teşekkülü geçicidir. Ancak antijenle tekrar uyarıldıktan sonra yeniden IL-2 meydana gelir.

### İnterlökin-2'nin Etkileri

İnterlökin 2, T hücrelerinin proliferasyonunu sağlasa da bu etki istirahat halinde bulunan T hücresinde görülmez. T hücrelerinin IL-2'ye cevap vermesi için önce bir antijen veya mitojenle uyarılması gereklidir ve bu şekilde T hücresi G<sub>0</sub> fazından G<sub>1</sub> fazına girer. Bu sırada yüzeyinde IL-2 reseptörü meydana gelir ve hücre aynı zamanda IL-2 salgılar. Meydana gelen IL-2 hücreye otokrin olarak etki ederek hücrenin proliferasyonuna neden olur. IL-2, T hüresi, B hüresi ve monositlerdeki spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterir. IL-2 monositler hariç diğer hücrelerin S fazına geçmesini sağlar, lenfokin salınımını stimüle eder ve makrofajların öldürücü kapasitelerini, immunoglobulin yapımını, büyük granüllü lenfositlerin doğal killer aktivitesini artırır ve anjiogenezise neden olur. IL-2 reseptörleri yüksek afiniteli kompleksler olup, iki heterolog subüniteden meydana gelir. IL-2 reseptörleri geçici olarak eksprese edilir ve IL-2, antijen, TNF ve IL-4 tarafından meydana getirilir. IL-2 ayrıca hücrenin aracılık ettiği fonksiyonların artmasına da neden olur. IL-2R'nin P75 tipi yüksek affiniteli komplekslerin yapılarında ve daha az olarak istirahat halindeki T hücre veya büyük granüllü lenfositler üzerinde bulunur. IL-2R tipi yüksek affiniteli komplekslerin yapısında bulunur, IL-2 tarafından ekspresyonları artırılır, IL-2, TNF, IL-4 ve IL-6 tarafından indüklenir.

IL-2 büyük granüllü lenfositlere etki ederek, bu hücrelerin proliferasyonunu, lenfokin salınımını ve fonksiyonlarını artırır. IL-2 daha yüksek konsantrasyonlarda B lenfositlerinin antikör yapımını ve proliferasyonunu sağlar. Monosit ve makrofajlar normalde düşük affiniteli P55 Tac antijenlerine sahip olduklarından bu hücreler IL-2'ye duyarsızdır. Monosit ve makrofajlar lipopolisakkarit veya gama interferon ile muamele edildikten sonra bu hücrelerde yüksek affiniteli reseptörler meydana gelir. Bu hücreler IL-2 ile etkileştikten sonra hücrelerin tümörosidal aktivitelerinde artma olduğu gibi, granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör

(GM-CSF) ve granulosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) genlerinde de aktivasyon oluşur (9).

### İnterlökin-2'nin Kullanılması

İnterlökin-2 intravenöz verildiği zamanki yarı ömrü 3 ila 22 dakika arasında değişir. İntraperitoneal veya subkutan verilmesini takiben serum konsantrasyonu daha uzun müddet yüksek kalır. İntravenöz olarak verilen yüksek dozları vasküler sızıntı sendromuna neden olur. Muhtelif sitokinlerin salgılanmasına neden olarak bu sitokinler vasıtasiyla endotel hücresine etki eder, permeabilite artmasına neden olur ve sonuçta sızıntı sendromu oluşur. Sitokinlerin bazı toksinlerle birleştirilmesinden sonra organizmaya verilmesi T hücreli lösemilerin tedavisinde faydalı olabilmekte ve bu özelliklerinden dolayı lenfokinle aktive edilmiş killer (LAK) hücreleri ile birlikte tümör tedavisinde kullanılmaktadır (9,10).

### İnterlökin-3

#### (Multi CSF, Mast Hüresi Büyüme Faktörü)

Beşinci kromozom üzerinde bulunan IL-3, büyük kısmı T lenfositler tarafından olmak üzere myelomonositik hücrelerce de sentez edilir. Granulosit, makrofaj, megakaryosit ve mast hücrelerini uyarabilme özelliğine sahiptir. Akut myeloblastik lösemide blastik hücrelerde de reseptörü vardır (11). Hücrede protein kinaz C aracılığı ile 68.000 mol ağırlığında bir proteinin fosforilasyonuna yol açması IL-3'ün hücre messenger sisteminde rol oynadığını gösterir. Farelere verildiğinde granülost ve monositlerde 3 kat, eozinofillerde ise 10 kat artışa neden olur ve splenik hemopoez artar. Hemopoezdeki etkileri çok yönlü olup, granulosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve makrofaj koloni stimüle edici faktör-1 (M-CSF) ile sinerjist etki gösterir. Myelodisplastik sendromlar ve aplastik anemilerde tedavi amacıyla da kullanılmaktadır (12).

### İnterlökin-4

İnterlökin 4 (IL-4), aktif T lenfositler ve mast hücreleri tarafından sentez edilir. B hücre büyüme faktörü 1 (BCGF-1) veya B hücre uyarıcı faktör 1 (BSF-1) olarak ta bilinir. 20kd ağırlığında olup kodlayan genler 5. kromozom üzerindedir. Bu bölge IL-3, IL-5, GM-CSF, M-CSF ve M-CSF reseptör genlerini de bulundurduğundan hemopoezde önemlidir (13).

IL-4, fibroblast proliferasyonunu artırırken, hematopoezde "colony forming unit granulosit" (CFU-G) ve "burst forming unit makrofaj" (BFU-M) üzerine ise inhibitör etki oluşturur. Monositleri aktive eder, klas II MCH belirmesini, M-CSF ve G-CSF oluşumunu artırır, mast hücrelerini, B ve T lenfositleri proliferate eder, B lenfositlerde IgE sentezi ile klas II MHC belirmesini uyarır ve LAK hücre oluşumuna neden olur. IL-4, B lenfositler ve monositler üzerinde IgE'nin düşük afiniteli reseptörünün (CD23) belirmesini artırır (14). Makrofajların tümör hücrelerine karşı sitotoksitesini, parazitlere karşı etkinliğini, C2 proteini ve doku plazminojen aktivator yapımı üzerine uyarıcı etkisini artırır. T lenfositler, NK ve LAK gibi sitotoksik hücrelerin fonksiyonel aktivitelerini ve proliferasyonunu artırır. IL-4'ün hücreler üzerinde oluşturduğu proliferasyon IL-2'ye bağımlı olmadığından siklosporin-A ile bloke edilemez. Buna karşılık NK ve LAK hücre aktivitesi IL-4 ile bloke edilebilir. IL-4'ün bu özelliklerinden başka antikoagulan etki de oluşturduğu da gösterilmiştir (15).

### İnterlökin-5

IL-5, T lenfositler tarafından salgılanan 45kd ağırlığında bir sitokindir. Antijenik bir uyarımdan sonra B lenfositlerini plazma hücrelerine dönüştüren sitokin olup böylece antikor yapımı gerçekleşir (16). B lenfosit oluşumunu hızlandırdığı için B lenfosit büyüme faktörü II (BLBF II), eozinofil farklılaştırıcı faktör (EFF) adı da verilmiştir. Killer yardımcı faktör (KYF) de denilmektedir. B lenfositleri üzerine olan en önemli etkisi IgM ve IgA yapımını artırmasıdır (17).

### İnterlökin-6

İnterlökin 6 (IL-6) ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Ebstein Barr virüsünce transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir (18).

İnterlökin 6, B hücre stimulator faktör II (BCSF II), interferon  $\beta_2$  (INF  $\beta_2$ ), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır (19). IL-1, TNF, PDGF, IFN  $\beta$  ve sikloheksimid IL-6 gen ekspresyonunu artırıcı etki oluşturur. Glukokortikoidler, IL-6 gen belirmesini negatif olarak etkilerler.

İnterlökin 6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve pokeweed mitojen ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü artırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son dönemine etkili olduğunu gösterir. IL-2 reseptör ekspresyonunu artırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjistik etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu artırıcı etki gösterir.

### İnterlökin-7

Kemik iliğindeki stromal hücrelerce sentez edilir ve molekül ağırlığı 25.000 olan bir peptiddir. IL-7, lenfosit prekürsörlerinin kültür ortamında üretilmesini sağlar. Bu sebeple pre B hücre büyüme faktörü ve lenfopoetin olarak da bilinir (20). Matür T lenfositlerini de uyarabilme özelliğine sahiptir. Myeloid-megakaryosit koloni forming unit ve trombositler üzerinde uyarıcı etkisi sebebiyle siklofosamid toksisitesinin tedavisinde kullanılmıştır. T ve B lenfosit progenitörleri üzerinde gelişme faktörü olarak etki göstermektedir. Aplastik anemi gibi hastalıklarda terapötik etkiye sahip olabilir. Myeloid hücreler ve megakaryositler üzerinde uyarıcı etki gösterir. T lenfositlerinde insülin reseptör substrat I ve II nin tirozin fosforilasyonunu uyarıcı etki yapar (21). Sezary tipi deri lösemilerinde Sezary hücrelerinin proliferasyonunda en güçlü büyüme faktörü olarak rol oynar (22). Fare T lenfositlerinde Janus kinaz (JAK-1, JAK-2) ve STAT5 proteinlerinin aktivasyonuna neden olarak proliferasyonunda önemli rol oynar (23). IL-7 plazma düzeyi sistemik semptomların varlığı ve şiddeti ile ilişkili olarak sistemik JRA'li hastalarda yükselmektedir (24).

### İnterlökin-8

Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür (25). Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmıştır. Invitro olarak nötrofillerde respiratuar patlamayı ve katalizin enzimi varlığında lizozomal enzim salınımını artırır. Nötrofillerin kandida albicans üzerine öldürücü etkisi IL-8 ile artırılır. Nötrofiller üzerinde spesifik IL-8 reseptörleri gösterilmiştir. İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasında hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (26).

### İnterlökin-9

İnterlökin 9, Th<sub>2</sub> hücrelerden salgınır ve bazı Th kolonlarının antijenden bağımsız olarak devamlı çoğalmasını sağlar. T lenfosit büyüme faktörü (TLBF) olarak da bilinir (29). IL-3 gibi aktif T lenfositlerinden de salgınır. Sitotoksik T lenfositleri (Tc) üzerine etkili değil iken, IL-2, IL-4 ve Tc üzerine etkilidirler. IL-9 reseptörleri bazı T cell tümörü, makrofaj ve mast hücrelerinde gösterilmiş olup, mast hücre büyüme faktörü olarak ta bilinir. IL-9 ayrıca mast hücre proliferasyonunu, IL-8 üretimi ve sinir hücre farklılaşmasında önemli rol oynar. Eritropoetin ile birlikte eritroid progenitörlerinin proliferasyonunda rol oynar (27). Hem lenfosit hem de myeloid sistemde düzenleyicidir. Serin esteraz ailesinin bir üyesi olan granzyme A ve B Tc ile ilişkili liziste rol oynar. IL-9 granzyme A ve B ekspresyonuna neden olurken aynı zamanda mast hücrelerinde granzyme B'nin belirlenmesini artırır (28). Murin timik lenfomalarında güçlü bir hücre proliferasyonunu sağlar. Bu hücreleri deksametazonun neden olduğu apoptozise karşı korumada da en önemli bir sitokindir.

### İnterlökin-10

Antijen sunan hücre IL-1 ile uyarılırsa Th<sub>1</sub> hücrelerde IL-2, INF  $\alpha$ , lenfotoksin ve belirli oranda B lenfosit cevabı oluşur. Th<sub>1</sub> hücreler geç tip hipersensitiviteyi başlatabilir (30). Th<sub>2</sub> hücreleri IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, ve IL-13 oluşturur ve antikor cevabı için uyarıcı rol oynar. IL-2 hücrel

immünite ve geç tip hipersensitivitede rol oynamaz. Th<sub>2</sub> hücreler IL-4,5,6,10 ve B lenfositleri uyarıcı etki gösterirken, Th<sub>1</sub> hücreler INF  $\alpha$  üretimi ile Th<sub>2</sub> hücrelerinin çoğalmasını önlemektedirler. Th<sub>2</sub>, CD8, mast hücreleri, keratinositler ve B lenfositler de IL-10 oluştururlar (31). IL-10 monositler üzerindeki intersellüler adezyon molekülünün (ICAM-1) belirlenmesini inhibe eder (32). Th<sub>2</sub> ye çok güçlü cevaplar allerjik reaksiyonlara neden olur. Çünkü Th<sub>2</sub>'den oluşan IL-4 IgE'ye dönüşümü, IL-5 de eozinofillerin çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır. IL-10 aktif mast hücreleri vasıtası ile inhibe edici etki de göstermektedir. Ayrıca, periferik ve özellikle timik T lenfositler üzerine proliferatif etki gösterir. IL-10 ve IL-4 NK vasıtası ile sitokin sentezini önlemektedir. B lenfosit farklılaşmasına neden olur ve uyarılmış B lenfositler büyük miktarda IgG, IgA, IgM salgılar. Morfolojik olarak plazma hücresine benzeyen uyarılmış B lenfositleri anti-CD40'ın farklılaşmasına neden olurlar (33). TGF beta ile sinerjist etkilidir ve IgA dönüşümünde rol oynar. TGF beta bütün Ig izotiplerinin sentez ve salınımını önleyici etki göstermektedir. IL-10, T lenfosit, makrofaj sitokinlerinin sentezini önler, INF  $\alpha$ , lenfotoksin ve INF salınımını azaltarak anti-viral aktivite de gösterir. IL-10 ve diğer Th<sub>2</sub> sitokinleri kronik GVH reaksiyonunda artarlar. IL-10 hücrel immünitenin inhibisyonunu gerektiren durumlarda tedavi amaçlı kullanılabilir. İnsan myeloma hücrelerinde IL-11'e cevabın artmasına da neden olmaktadır (34).

### İnterlökin-11

Kemik iliği kökenli P<sub>434</sub> stromal hücrelerinden klonlanan IL-11 hem IL-6 bağımlı plazmastomların hem de T lenfosit bağımlı B lenfositlerinin Ig üretimini uyarır (35). IL-11 stem hücrelerinin Go fazını kısaltarak IL-3'e bağımlı multipotansiyel progenitörleri artırır. IL-11 direkt olarak megakaryositleri uyarır ve megakaryopoezde önemli rol oynar (36,37). IL-11 stem ve progeniter hücrelerinin büyüme faktörü olabilir (38). IL-11 vasıtasıyla oluşturulan inhibitör cevap karsinogenik transformasyon süresince kaybolur. Transplant farelerde nötrofil ve plateletlerin periferde artmasına neden olur ve bundan dolayı gelecekte KİT ve kemoterapiye bağlı sitopenilerde kullanılabilir (39). Androgenesis, nöronal farklılaşma ve osteoklastik aktivitede önemli rol oynar.

Myeloid lösemik hücrelerin proliferasyonunda sinerjistik bir faktör olarak etkili olur. Gastrointestinal sistemden demir emilimini de arttırdığı tespit edilmiştir (40).

### İnterlökin-12

Makrofajlar, mitojenle uyarılmış veya EBV ile enfekte B lenfositler, keratinositler, dendritik hücrelerden salınır ve önemli bir immünoregülatördür (41). IL-12 direkt olarak NK aktivasyonunu ve T lenfositlerinden INF a üretimini uyarırken aynı zamanda bunların sitolitik aktivasyonunu da artırır (42). IL-2 ile uyarılmış B lenfositlerinin ve Th<sub>1</sub> hücrelerinin maturasyonunu artırır. Th<sub>1</sub> tipi immün cevabın gelişimini yönlendirir ve B lenfosit farklılaşmasında güçlü bir kostimulatördür (43). Sistemik veya lokal uygulanışını takiben güçlü bir anti-tümör etki gösterir. Agresif mikrometastatik tümörlerde bile küratif bir immün cevaba neden olabilir (44). IL-12, IL-4 ile uyarılmış T lenfositleri vasıtası ile IgE sentezi inhibe eder ve Ig izotipi seçiminde rol oynar. Th altgruplarının gelişimini etkiler ve bu etkiden dolayı allerjik hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir. Çünkü allerjen spesifik T lenfositler karakteristik olarak IL-4 ve IL-10 miktarını artırır (45). IL-12 uygun durumlarda kullanırsa birçok hastalığın tedavisinde yararlı olabilir.

### İnterlökin-13

IL-13, özellikle CD45 RA<sup>+</sup> ve CD45 RO<sup>+</sup> T lenfositleri tarafından salınmakta olup aktif monositler ile proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini inhibe eder. Ayrıca, endotel hücre üzerinde bazı adezyon moleküllerinin belirmesine ve IgE üretimine neden olmaktadır. B lenfositlerin çoğalmasına ve farklılaşmasına yol açar. Bütün bu biyolojik etkilerini IL-4 ile paylaşırsa da IL-13'ün T lenfositleri üzerine etkisi yoktur (47). İnsan mezangial hücrelerinde nitrik oksit sentetaz (iNOS) uyarılmasını inhibe etmektedir. Monosit glikozilfosfatidilinozitol ile ilişkili CD14 proteini LPS için reseptör görevi yaparak monosit-lenfosit etkilerini düzenler (46). IL-13 monositler üzerindeki CD14 belirmesini önler. LPS reseptörleri ile ilişkili CD14'ün down regülasyonu IL-13'ün antiinflamatuvar etkisinde önemli rol oynayabilir (48). IL-13 aynı zamanda monositler için kemoatraktandır (49). IL-13 ve IL-4 siklooksijenaz (COX-2)'ye bağlı prostaglandin sentezini inhibe eder ve bu ne-

denle osteoblast kemotaksisine neden olarak kemik rezorbsiyonunun regülasyonunda ve iyileşmesinde önemli bir sitokindir (50). İmmün spesifik anti-tümör tedavide etkili olabilir, IL-12'nin neden olduğu proliferasyonu önler ve KML'yi in vitro apoptozisten korur. Periferik mononükleer hücrelerde sitokin üretimini baskımlarken 15 HETE üretimi üzerine uyarıcı etki yapmaktadır. IL-13, IL-4 ve IL-10 ile birlikte antiinflamatuvar etkilerinden dolayı otoimmün hastalıklara karşı rol oynayabilirler.

### İnterlökin-14

Yüksek molekül ağırlıklı B lenfosit büyüme faktörü (BLBF) olarak bilinir. BLBF'nin düşük (14-16kd) ve yüksek (50kd) moleküler ağırlıklı iki tipi vardır. Neoplastik B lenfosit çoğalmasının moleküler temeli karışıktır ve çok az anlaşılabilmiştir (51). Sitokinler neoplastik büyümeye katkıda bulunur. Neoplastik B lenfositler yüksek moleküler ağırlıklı BLBF molükülü ihtiva ederler. B tipi NHL'in bazılarında IL-14 üretimi artmıştır ve bunlarda IL-14 otokrin bir büyüme faktörü rolü oynayabilir. IL-14 agresif NHL-B'nin hızlı proliferasyonuna yol açabilir. Bu yolun bloke edilmesi ile konvansiyel kemoterapiye dirençli hastalarda kullanımını düşünülebilir.

### İnterlökin-15

IL-15'in biyolojik özellikleri IL-2'ye benzer. T lenfosit çoğalmasına neden olurken aynı zamanda antikora bağlı hücre sel sitotoksite (ADDC) ve NK sitotoksitesini artırır. Ayrıca INF  $\alpha$ , GM-CSF, TNF gibi NK kaynaklı sitokinlerin üretimi ve anti IgM ile uyarılmış B lenfositlerinin farklılaşmasını düzenler (52). B lenfositlerinin çoğalmasını ve antikor oluşturmalarını artırır, IL-2<sub>R</sub> vasıtası ile lösemik B lenfositlerini de artırıcı etki yapar. Plasenta, böbrek ve iskelet kaslarında gösterilmiş olup, iskelet kas kitlesinin artırılmasında anabolik etki göstermektedir. Sinovial membranlara aktif T lenfositlerinin girişini artırarak RA patogeneze katkıda bulunur (53). Epitel, fibroblast ve periferik monositlerde de üretilebilir. T lenfositler için güçlü bir kemoatraktandır (54). IL-2 den farklı olarak aktif T lenfositler tarafından üretilemez, LAK ve Tc etki ile kanser kemoterapisindeki immünitede önemli rol oynayabilir. Mikrobiyal ajanlar vasıtası ile oluşan immün cevabın başlatılmasında önemli rol oynar. IL-15'in deri üzerindeki belirginleşmesi UV-B ışınları ile artmaktadır.

### İnterlökin-16

İnterlökin 16, CD4'ün selektif olarak aktivasyonunda kemoatraktan faktör olarak görev yapar. CD4 T lenfositleri için etkili bir büyüme faktörüdür. IL-16 ve bunun reseptörü olan CD4 arasındaki etkileşim PK-C ile hücre içi  $Ca^{++}$  ve  $IP_3$  artışına neden olur (57). İnflamasyon bölgesinde mononükleer hücreler agrege olan trombositlerle yakın temas halinde bulunur. Serotoninle uyarılmış mononükleer hücreler CD4 için selektif aktiviteli lenfosit kemoatraktanı salar. Bu kemoatraktan serotonine maruz kalıktan sonra iki saat içinde gözlenir ve serotonin tip 2 reseptör antagonistleri ile bloke edilir. Serotonin, CD8 hücrelerden IL-16'nın salınımına neden olurken CD4 ile bu etki görülmemektedir (55). Atopik astmalı kişilerin allerjene maruz kalmalarını takiben de salınır. Astmada muhtemel bir seneryo, antijenin neden olduğu mast hücre kaynaklı PAF salınımıdır ki, bu da serotonin salınımı uyarır. Histamin ile ilişkili olarak serotonin daha sonra CD8 lenfositlerden IL-16'nın salınımına neden olur (56). Diğer lenfosit kemoatraktanlarına ilave olarak daha sonra CD4 girişine neden olur ve kronik inflamasyonda bir orkestra olarak düşünülür. Kolera toksini IL-16 sentezini artırıcı etki yapmaktadır.

### İnterlökin-17

CD4 T lenfositlerinde klonlanmıştır. 155 aminoasit içerir. HSV1 ile %72 oranında aminoasit benzerliği gösterir. İnsan IL-17 içeren hücrelerdeki süpernatant ve füzyon proteinleri IL-6 ve IL-8'in üretimine neden olur ve insan fibroblastlarında ICAM-1'in yüzey ekspresyonunu artırır (58).

### İnterlökin-18

Son zamanlarda fare karaciğer hücrelerinde gösterilen bir molekül olup IFN- $\gamma$  uyarıcı bir faktör (IGIF) olarak tanımlanmıştır. IL-18 dalak hücrelerinde IFN- $\gamma$  induksiyonuna ve NK sitotoksitesine neden olmaktadır. Bu molekülün insan rekombinan formu GM-CSF üretimini arttırırken, IL-10 üretimini azaltır. Con-A ile uyarılmış IL 4 üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir(59).

### KAYNAKLAR

- Leonides C, Plataniadis MD, Nicholas J, et al. Interleukin 1: Biology, pathophysiology and clinical prospect. *Am J Med* 1990;89 (5):621-62.
- Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek O. Cytokines in basic and clinical immunology. Danie PS Abba 1 (7 ed) Nortwalk California 1991: 78-83.
- O.Garra A. Interleukins and immune system. *Lancet* 1988; 8637:943-6.
- Endres S, Skibber JM, Fernandez KE. The role of interleukin and tumor necrosis factor in human multiple myeloma. *B J Heamatol* 1990; 74:424-31.
- Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorban R, et al. Correlations and interactions in the production of interleukin-6, interleukin-1 and tumor necrosis factor in human blood mononuclear cells IL 6 supresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990; 75:40-7.
- Garra A. Interleukins and immune system II. *Lancet* 1989; 8638:1003-5.
- Lilly M, Vo K, Le-T Talcalhishi G. Bryostatin 1 acts synergistically with IL- $\alpha$  to induce secretion of G-CSF and other cytokine from stromal cells. *Exp Heamatol* 1996; 24 (5):613-21.
- Rubin AL, Nelson LD. The soluble interleukin-2 receptors. Biology function and clinical application. *Ann Int Med*, 1990; 113:619-27.
- Hirsch M, Lipton A. Harvery H, Gavant E. et al. Phase II study of interleukin-2 and interferon alfa as outpatient therapy for patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 1990; 8:1657-63.
- Sosman AJ, Hanle JA, Sondel MP. In vivo activation of lymphokine activated killer activity with in interleukin-2 prospect for combination therapies. *Sem Oncol (Supp)* 1990; 17:22-30.
- Sundman EB, Tidefelt U, Paul C. Effect of cytokines on the toxicity of cytotoxic drugs on leukemic cells. *Eur J Heamatol* 1996; 56 (1-2):1-6.
- Freeburn RW, Gale RE, Wagner HM, Linch DC. The beta subunit common to the GM-CSF IL-3 is highly in patients with AML. *Leukemia*. 1996; 10 (1):123-9.
- Jansen JH, Fibbe WE, Willia R. Interleukin-4. *Blood* 1990; 60:269-74.
- Takeda K, Tanaka J, Akira S. Essential role of Stat 6 IL-4 signaling. *Nature* 1996; 380:30.
- Tortalan PJ, Lal MK, Riva A, Chen YA. Regulation of Jak 3 expression and activation in human B cell and B cell malignancies. *J Immunol* 1995; 155 (11):5220-6.
- Zimecki M, Kapp JA. Presentation of antigen by B cell subsets. *Arch Immunol* 1994; 42 (5-6):355-9.
- Schliephake De, Schimpl AB. IL-1 overcomes the block in IgM secretion in LPS/antimu F(ab)2 co-stimulated B lymphocytes. *Eur J Immunol* 1996; 26(1):268-71.
- Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-10.
- Zhang G, Klein B, Bataille R. Interleukin-6 is a potent myeloma cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood* 1989; 74:11-3.
- Sutherland RG, Baker R, Fernandez KE, et al. The gene for human interleukin-7. *Hum Genet* 1989; 82:371-2.
- Lohnstan JA, Wang LM, Hanson EP, Sun XJ, White MF. IL-2,4,7 an 15 stimulate tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrates. *J Biol Chem* 1995; 270 (48):2827-30.
- Mola P, Lzannetzki BM, Schadandorf D. IL-7 in methodology. *Hautarzt* 1995; 46 (10):676-82.

23. Foxwell BH, Beadling L, Guschim D. et al. IL-7 can induce the activation of Jak 1, Jak 3 and STAT 5 proteins. *Eur J Immunol* 1995; 26 (11):3041-6.
24. Benedetti F, Massa M, Pignatti P, Kelley M. Elevated circulating IL-7 levels in patients sistemik JRA. *J Rheumatol* 1995; 20 (8):1581-5.
25. Sarnanta KA, Oppenheim JJ, Matsushima K. Interleukin-8 (Monocyt derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates it's own receptor expression on human neutrophil. *Biol Chemistry* 1990; 265:187-9.
26. Sewell WA. 2nd. international congress on cytokines. Basic principles and clinical applications interferons and cytokines 1992; 21:38-41.
27. Donehue RE, Yang YC, Clark SC. Human P40 T-cell growth factor (Interleukin-9) supports erythroid colony formation. *Blood* 1990; 75:2271-5.
28. Iouahed J, Kermouni A, Snick JV, Renault JC. IL-9 induces expression of granzymes and high affinity IgE receptor in murine T helper clones. *J Immunol* 1995; 154:5061-70.
29. Holbrook ST, Ohis RK, Schibler RK, Ynag YC, Christensen RD. Effect of Interleukin-9 on clonogenic maturation and cell-cycle status of fetal and adult hematopoietic progenitors. *Blood* 1991; 77:2129-34.
30. Nagaphushan TL. Interleukin-10 Third international symposium or Cytokines in Hematology. Hannover Germany 1993.
31. Mosmann TR. Properties and functions of Interleukin-10. *Adv Immunol* 1994; 56:1-21.
32. Spittler A, Schiller C, Willheim M, Temper C, Winkler S. IL-10 augments CD23 expression on U937 cells and downregulates IL-4 driven CD23 expression on cultured human blood monocytes: effects of IL-10 and other cytokines on cell phenotype and phagocytosis. *Immunology* 1995; 85 (2): 311-7.
33. Arock M, Zuany-AC, Singer M, et al. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells. *Eur J Immunol* 1996; 26:166-70.
34. Lu ZY, Gu ZJ, Zhang XG, et al. IL-10 induces IL-11 responsiveness in human myeloma cell lines. *FEBS Lett* 1995; 377 (3):515-8.
35. Lenonard JP. IL-11 is a multifunction haematopoietic cytokine, 11 Third international symposium on cytokines in Hematology. Hannover Germany 1993.
36. Bruno E, Bridgel RA, Cooper RJ, Hoffman R. Effect of recombinant interleukin-11 on human megakaryocyte progenitor cells. *Exp Hematol* 1991; 19:378-81.
37. Neben TY, Toebelenz J, Hayes L, Mc Cathy K. Recombinant human interleukin-11 stimulates megakaryocytopoiesis and increases peripheral platelets in normal and splenectomized mice. *Blood* 1993; 81:901-8.
38. Yang L, Yang YC. Regulation of interleukin (IL)-11 gene expression in IL-11 induced primate bone marrow stromal cells. *J Biol Chem* 1994; 269:32732-9.
39. Neben S, Donaldson D, Sieff C, et al. Synergistic effects of interleukin-11 with other growth factors on the expansion of murine hematopoietic progenitors and maintenance of stem cells in liquid culture. *Exp Hematol* 1994; 22:353-9.
40. Baynes RD, Cook JD, Kelth J. IL-11 enhances gastrointestinal absorption of iron in rats. *Br. J. Heamatol.* 1995, 91 (1):230-3
41. Trincheri G. Interleukin-12,14. Third international symposium on cytokines in hematology. Hannover Germany 1993.
42. Zitvogel L, Tahara H, Robbins PD, et al. Cancer immunotherapy of established tumors with IL-12 effective delivery by genetically engineered fibroblasts. *J Immunol* 1995,55 (3):1393-403
43. Marshall JD, Seerist H, Dekruff Rh, et al. IL-12 inhibits the production of IL-4 and IL-10 in allergen specific human CD4+ T Iymphocytes. *J Immunol* 1995,55 (1):111-7
44. Tahara H, Lotze MT. Antitumor effects of interleukin-12: applications for the immunotherapy and gene therapy of cancer. *Gene Ther* 1995, 2 (2):96-106.
45. Herdrzak JA, Brunda MJ. Interleukin-12. Biologic activity, theapeutic utility and role in disease. *Lab Invest* 1995,72 (6):619-37.
46. Vries JE, Zurawski G. Immunoregulatory properties of IL-13: its potential role in atopic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995,106 (3):175-9.
47. Zurawski G, Vries JE. Interleukin-4 like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today* 1994,15 (1):19-29.
48. Cosentino G, Soprana E, Thienes CP, et al. IL-13 down-regulates CD14 expression and TNF secretion in normal human monocytes. *J. Immunol* 1995,155 (6):3145-51.
49. Viale G, Vercelli D. Interleukin-13 regulates the phenotype and function of human monocytes. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:176-8.
50. Lind M, Deleuran B, Yessel H, et al. IL-4 and IL-13 but not IL-10, are chemotactic factors for human osteoblasts. *Cytokine* 1995; 7:78-82.
51. Ford R, Tamayo A, Matrín B, et al. Identification of B-cell growth factors in effusion fluids from patients with aggressive B-cell lymphomas. *Blood* 1995; 86:283-93.
52. Armitage RJ, Macduff BM, Eisanman J, et al. IL-15 has stimulatory activity for the induction of B cell proliferation and differentiation. *J Immunol* 1995; 1574 (2):483-90.
53. Mc Innes LB, Al-Mughales J, Field M, et al. The role of interleukin-15 in T cell migration and activation in rheumatoid arthritis. *Nature Medicine* 1996; 2:175-81.
54. Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, Linett ML. Interleukin-15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med* 1994; 180 (4):395-403.
55. Laberge S, Cruikshank W, Beer D, Center DM. Secretion of IL-16 from serotonin stimulated CD8+T cells in vitro. *J Immunol* 1996; 156:310-5.
56. Cruikshank W, Long A, Tarpy RE, et al. Early identification of IL-16 and MIP. *Am. J. Respir Cell* 1995; 13 (6): 738-47.
57. Parada NA, Cruikshank W, Danis HL, et al. IL-16 and other CD4 ligand-induced migration is dependent upon PK-C. *Cell-Immunol* 1996; 168 (1):100-6.
58. Yao-Z, Painter SL, Fanslow WL, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cell. *J Immunol* 1995; 155 (12):5483-6.
59. Ushio S, Namba M, Okura T, et al. Cloning of the cDNA for human IFN-gama inducing factor. *J Immunol* 1996; 156 (11):4274-9.