

Kemokinler ve Hastalıklardaki Yeri

CHEMOKINES AND DISEASES

Funda Erkasar ÇITAK*, Elvan Çağlar ÇITAK**, Ceyda KARADENİZ***

* Uz.Dr., LÖSEV-LÖSANTE Lösemili Çocuklar Hastanesi,

** Arş.Gör.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

*** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ANKARA

Özet

Kemokinler farklı hücre tiplerini aktive eden ve selektif olarak onlarla ilişki içerisinde olan bir polipeptid ailesidir. İnflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, allerji, kardiyovasküler hastalıklar, ayrıca malign tümör patofizyolojisinde rol alırlar. Bu ana kadar bilgilerimiz dahilinde kemokin ailesine ait 30 adet kemokin ve 15 adet kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Kemokinlerin gerçek doğası üzerine belirli cevapları vermek ve tedavideki hedefleri belirlemek için hayvan deneyleri ile uygun cevaplar almak gerekmektedir. Kemokin üretimindeki çeşitlilik, kemokin tipleri ve sayıları, ayrıca birçok reseptöre bağlanması nedeniyle bunların tanımlanması ve açıklanması zor olmaktadır. Kemokinlerin fonksiyonlarına yönelik olarak gelecekteki çalışmalar hastalığın değişik evreleri boyunca bireydeki spesifik fonksiyonlara yönelik olacaktır. Ancak bundan sonra gerçek fonksiyonları belirlenebilecektir. Bu yazı kemokinler hakkında anladıklarımızı son araştırmalar ışığında açıklamaya çalışacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kemokinler, Fonksiyon ve hastalıklar

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:210-216

Summary

Chemokines are a superfamily of pro-inflammatory polypeptide cytokines that selectively attract and activate different cell types. Many patho-physiological conditions require the participation of chemokines including inflammation, infection, tissue injury, allergy, cardiovascular diseases as well as malignant tumours. Now, more than 30 members of chemokine superfamily and 15 members of chemokine receptor have been identified. The true nature of the influence that chemokines have upon a particular response and the identification of critical chemokines as therapeutic targets can only be determined by thorough analysis of appropriate responses in animal models. Because of the diversity of chemokine production, the number and type of chemokines, and the various binding pattern for multiple receptors, the identification and elucidation of mechanism will be difficult. Future studies into the function of chemokines should investigate the specific functions of individual chemokines during various phases of disease. Only then can their true functions be elucidated. This review will attempt to describe what is understood about chemokine in light of recent discoveries.

Key Words: Chemokines, Function and diseases

T Klin J Med Sci 2002, 22:210-216

Geçen yüzyılda patologlar, lökositlerin kandan dokuya kapiller damar duvarından geçerek gittiklerini ve inflamasyon olan dokuda biriktiklerini biliyorlardı. "Diapedez" olarak isimlendirilen bu göçün amacının bakteriyi yakalamak, öldürmek olduğu ve bağışıklık sistemi için ne kadar önemli olduğu Elias Metschnikoff bunu gösterene kadar bilinmiyordu. Bugün interlökin-8 (IL-8)'in bulunuşundan 10 yıl sonra kemokinlerin lökosit göçünde ne derece önemli bir yere sahip olduğu artık bilinmektedir.

1992 yılında lökosit göçü, enfeksiyon hastalıkları ve enflamasyon, anjiyogenezis, hematopoezis ve organogeneziste rol alan bir grup sitokine kemotaktik sitokinlerden esinlenerek "Kemokin" adı verilmiştir (1).

Kemokinlerin Moleküler Yapısı

Kemokinler 8-10 kilodalton (kd) ağırlığında, %20-70 oranında aminoasit dizilimlerinde benzerlik gösteren

proteinlerdir. Sistein kalıntılarının pozisyonlarına ve genetik yapılarına göre 4 alt gruba ayrılırlar. En az 4 kemokin ailesi olmasına rağmen bunlardan 2 tanesi çok iyi tanımlanmıştır (2,3).

Tüm kemokinler; en azından 3 beta (β) tabakası (β 1-3) ve C terminal α heliks yapısı açısından benzerlik gösterirler. CXC kemokin ailesi olarak da bilinen α kemokin ailesinde N terminaline yakın 2 sistein aminoasidi farklı bir aminoasit tarafından ayrılmıştır. Bu kemokinin kromozomu 14q12-21 üzerindedir. Bu grupta sadece SDF-1 α (Stromal cell derived factor) 10⁵³ kromozomundadır. α kemokinler nötrofillere etki ederken; lenfositlere karşı etki göstermezler. CC kemokinlerde (β kemokin) α kemokinlerden farklı olarak N terminaline yakın 2 sisteini ayıran aminoasit yoktur. β kemokin geni 17q 11.2-12 dedir. Sadece MIP-3p (Macrophage inflammatory protein) kromozomu 9¹¹⁷;de, MIP-3 α / LARC (MIP-3 α / liver-and

Tablo 1. Kemokinler, hedef hücreleri ve biyolojik aktiviteleri

KEMOKİNLER	HEDEF HÜCRE	BIYOLOJİK AKTİVİTELERİ
CXC Kemokin		
<i>ELR</i>		
IL-8	Nötrofil, T lenfosit, bazofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, süperoksit, histamin ve granül salınımı, mitogenezis, anjiogenezis
GRO- α (MGSA)	Nötrofil, melanosit, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- β (MIP-2 α)	Nötrofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
GRO- γ (MIP-2 β)	Nötrofil, endotel hücresi (?)	Kemotaksis, adezyon, aktivasyon, anjiogenezis
ENA-78	Nötrofil	Kemotaksis, aktivasyon
GCP-2	Nötrofil	Kemotaksis
Platelet basic protein		
CTPA-III	Fibroblast	Kemotaksis
B-Tromboglobülin	Fibroblast	Kemotaksis
NAP-2	Nötrofil	Kemotaksis
<i>Non-ELR</i>		
Platelet factor-4	Fibroblast, endotel hücresi, aktive T lenfosit	Kemotaksis, anjiogenezis inhibisyonu
IP-10	Endotel hücresi (?), NK hücresi	Kemotaksis, sitolitik aktivite, anjiogenezis inhibisyonu
MIG	Aktive T lenfosit	Kemotaksis
SDF-1 α	T lenfosit, CD34(+) progenitör, B lenfosit(?)	Kemotaksis
SDF-1 β	?	?
CC Kemokin		
MCP-1	Monosit, Memory-T lenfosit, bazofil, NK hücresi, Hematopoietik progenitörler, dendritik hücre (?)	Kemotaksis, adezyon, süperoksit, histamin salınımı, lökotrien sentezi, araşidonic asit aktivasyonu
MCP-2	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi	Kemotaksis, histamin salınımı
MCP-3	Monosit, Memory-T lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi, dendritik hücre	Kemotaksis, araşidonic asit aktivasyonu, histamin salınımı
MCP-4	Monosit, T-lenfosit, eozinofil	Kemotaksis
MIP-1 α	Monosit, T-lenfosit, NK hücresi, bazofil, eozinofil, dendritik hücre, hematopoietik progenitörler	Kemotaksis, adezyon, kollajenaz, histamin ve katyonik protein salınımı, tümör sitotoksitesi
MIP-1 β	Monosit, T-lenfosit, Dendritik hücre, NK hücresi, Hematopoietik progenitörler	Kemotaksis, adezyon, anjiogenezis inhibisyonu
RANTES	Memory T-lenfosit, eozinofil, bazofil, NK hücresi, dendritik hücre	Kemotaksis, adezyon, histamin ve katyonik protein salınımı
Eotaksin	Eozinofil	Kemotaksis
1309	Monosit	Kemotaksis
HCC-1	Monosit, Hematopoietik progenitörler	?
TARC	T-lenfosit	?
MIP-3 α LARC	?	?
MIP-3 β	?	?

Rollins BJ. Chemokines. Blood 1997;90:909-928

activation-regulated chemokine)'da kromozom 2^{117a}, dadır (4). β kemokinler de kendi içinde 5 MCP (Monocyte chemoattractant protein) ve eotaksin içeren MCP-eotaksin ailesi ve diğer β kemokinler olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. CC kemokinler ise genellikle nötrofillere karşı etki göstermezken, monosit, eozinofil, bazofil ve lenfositlere değişik derecelerde etki ederler (3,5).

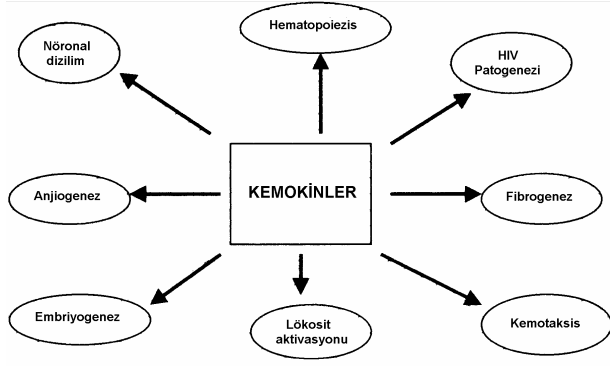
C kemokin olarak adlandırılan Lenfotaktin tek sistemin içerir, kromozomu ise 1q23'dedir. CX₃C kemokin, ise Fraktalkin veya Nötrotaktin olarak adlandırılmaktadır ve geni 16. kromozomda bulunmaktadır (4,6).

CXC kemokinler N terminallerinde glutamik asit-lözin-arginin (Glu-Leu-Arg) dizilimi gösterenler (ELR kemokinler) ve göstermeyenler (non-ELR kemokinler) olarak 2 alt gruba ayrılırlar. Glu-Arg-Leu diziliminin yokluğu nötrofillere karşı olan etkilerinin zayıf olmasına neden olur. Bu grupta PF-4 (Platelet factor), IP-10 (Gamma interferon inducible protein) ve MIG (Monokin

induced by interferon gamma) bulunur. PF-4'ün N terminali Glu-Leu-Arg olarak değişirse IL-8 reseptörlerine bağlanabilir ve nötrofillere karşı güçlü etki gösterir (7) (Tablo 1, Şekil 1).

Kemokin Reseptörleri

Kemokinlerin aracılık ettikleri hücre göçü ve aktivasyonu için bu moleküllerin hücre üzerindeki özgül reseptörlerine bağlanmaları gerekir. Bugüne kadar 4 tane CXC (CXCR1-CXCR4), 8 tane CC (CCR1- CCR8) ve 1 adet de CX₃C (CX₃CR) kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Bazı reseptörler tek bir hücrede yoğunlaşmışken (CXCR1 sıklıkla nötrofilde); diğer reseptörler farklı hücrelerde görülürler (CCR2 monosit, T lenfosit, NK hücre, dendritik hücre ve bazofilde). CCR1 ve CCR2 özellikle monositlerde bulunurken; sadece IL-2 uyarımından sonra lenfositlerde belirir (8). Bazı kemokin reseptörleri çeşitli uyarılarla hücre yüzeyinde artış gösterebilirler. Örneğin CCR2 kemokin reseptörleri



Wenzel UO, Stahl RAK. Chemokines, renal disease, and HIV infection. *Nephron* 1999;81:5-16

Şekil 1. Kemokinlerin biyolojik rolleri

Tablo-2. Kemokin reseptör-ligant ilişkisi

RESEPTÖR	LIGANT
CXC Reseptör	
CXCR1	IL-8
CXCR2	IL-8, GRO- α , GRO- β , GRO- γ , NAP-2, ENA-78
CXCR3	IP-10, MIG
CXCR4	SDF-1 α
CC Reseptör	
CCR1	MIP-1 α , RANTES, MCP-3
CCR2	MCP-1, MCP-3, MCP-5
CCR3	Eotaksin, RANTES, MCP-2, MCP-3, MCP-4 (?)
CCR4	MIP-1 α , RANTES, MCP-1, TARC
CCR5	MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES
CCR6	MIP-3 α / LARC
CCR7	MIP-3 β / ELC

Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997;90:909-928

lipopolisakaritlerin varlığında azalır ve böylece hücreleri sadece bu reseptörü aktive eden MCP-1'e karşı cevapsız kılar fakat CCR1 ve CCR5'i aktive eden MIP-1 α 'ya karşı hücrenin halen cevabı vardır (9).

Buna karşın diğer kemokin reseptörlerinin ortaya çıkışı farklı hücre tiplerinin ayrılmasından ve aktivasyonundan sorumludur. Örneğin; CXCR3 aktive yardımcı T lenfosit tip 1 (Th1) lenfositlerinde görülürken, CCR3, eozinofil, bazofil ve aktive Th2 lenfositlerinde görülür. Kemokin reseptörlerinin lökositlerde artışı hücre aracılı Th1 tip immün cevabı ile ya da allerjik Th2 tip cevabın özgül artışı ile olur (10).

Bazı kemokin reseptörleri nöronlar, astrositler, epitelial hücrelerde de bulunur. Bu da kemokin sisteminin lökosit göçü dışında diğer sistemlerde de birtakım fonksiyonları olduğunu düşündürmektedir (3,6).

Birçok kemokin reseptörü birden fazla kemokinle bağlanmakta ise de; CC reseptörleri sadece CC kemokinleri, CXC reseptörleri de CXC kemokinlerini bağlamaktadır. Bu reseptör-ligand sınırlılığı muhtemelen primer, sekonder ve tersiyer yapıları benzer ancak kuaterner yapıları birbirinden farklı olan CC ve CXC kemokinlerin yapısal farklılığından kaynaklanmaktadır (11).

Reseptör uyarımı; inozitoltrifosfat oluşumu, hücre içi kalsiyum artışı ve protein kinaz C aktivasyonuna yol açarak hücrenin aktivasyonunu sağlar (12). Kemokin-reseptör sinyali ayrıca Ras ve Rho ailelerinin küçük guanozintrifosfat bağlayan proteinlerini de aktive eder (11). Rho proteinler; hücre membranında katlanma, yalancı ayak oluşumu ve fokal adezyon komplekslerinin toplanması gibi aktin bağımlı olayların düzenlenmesiyle hücre motilitesini sağlarlar (6).

Kemokinler ayrıca 2 tane sinyal üretmeyen moleküle de bağlanırlar. Bunlardan bir tanesi; eritrosit kemokin reseptörü olarak da adlandırılan DARC (Duffy Antigen reseptör for chemokin)'dir (13). Bu reseptör, eritrosit ve endotelial hücrelerde bulunmaktadır ve 1950'lerden bu yana Duffy kan grubunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (13). Bu reseptörün görevinin CC ve CXC kemokinleri bağlayıp, dolaşımdan uzaklaştırmak olduğu düşünülmektedir (6). Diğer ise heparan sülfat proteoglikan grubudur (14). Heparan sülfat proteoglikanlar ekstrasellüler matrikste ve endotelial hücre yüzeyinde kemokinleri tutar ve bölgesel bir yoğunluk farkı oluşturarak kemokin salımına yol açar (15).

Kemokin Üretimi ve Etkileri

Kemokinler genellikle lokal olarak salınan ve etki eden maddelerdir. Çoğu organda bazal kemokin üretimi düşük olup, m-RNA düzeyi, total hücre RNA düzeyinin %1'ini aştığı durumlarda hızla ortaya çıkar. İskemik, toksik veya inflamatuvar lezyonlarda kemokin sekresyonu belirgin olarak artar. Kemokinler için en önemli uyarılar şunlardır:

-IL-1 β , TNF (Tumor necrosis factor- α)

-Lipopolisakaritler

-Bazı büyüme faktörleri (PDGF: platelet derived growth factor)

-Viral enfeksiyon ajanları

-Bakteriyel ürünler

IFN- α , IL-4, Th-1 ve Th-2 lenfositlerden salgılanan sitokinler belirli bir sıra ile kemokin üretimini artırır, öncelikle IL-1 ve ardından TNF- α hücrelerden kemokin salgılanmasını sağlarlar. Bunun yanında kemokin üretiminin inhibisyonu; TGF- β (transforming growth factor), IL-4 ve IL-10 gibi sitokinler ile olur; ancak bu

etkileşim kemokine ve hücreye göre değişiklik gösterir. Kemokin aktivasyonunun önlenmesi kronik inflamatuvar cevap sırasındaki kemokine karşı oluşan yüksek afiniteli antikörlerin üretimi ile olmaktadır (3,6,16-18).

Kandan dokuya lökosit geçişi selektinler, integrinler ve kemokinler tarafından düzenlenen bir seri olay sonucunda gerçekleşir. Sitokinler; lökosit havuzunu ve adezyon moleküllerini arttırarak lökositlerin kemokine olan cevabının artmasına neden olurlar. Bu bir dizi olay inflamasyonun özgülüğünü sağlar (3,6,19,20).

İnflamatuvar Hastalıklarda Kemokinlerin Rolü

Pekçok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta kemokinlerin ortama salgılandığı gösterilmiştir. Bu hastalıklarda kemokinler dokuda lökositlerin birikmesini ve aktivasyonunu sağlar gibi görünmektedir (3).

Bakteriyel pnömoni ve erişkin respiratuvar distress sendromu gibi çoğu akut hastalıkta dokuda aşırı nötrofil birikimi ve bu hastaların bronkoalveoler lavajından (BAL) alınan örneklerde de IL-8 gibi güçlü nötrofil uyarıcı yoğunluğunun artmış olduğu görülmüştür (6,21).

Lenfosit ve makrofajlar ile doku infiltrasyonu bir çok kronik olayda görülür. Tüberküloz, lepra ve sarkoidoz gibi granülatöz lezyonlarda, aktive lenfosit birikimi karakteristik olup, IP-10 tesbit edilir ve aktive sarkoidozlu hastaların BAL'larında IP-10 konsantrasyonu aktive T lenfositlerin sayısı ile uyumludur (6).

Astım, rinit ve atopik dermatitte eozinofil, bazofil, T hücre, mast hücrelerinin birikimi ve aktivasyonu olur (22). Kemokinlerden özellikle eotaksin ve MCP, antijen ve Ig G yokluğunda esas histamin salgılatıcı faktör olarak rol alırlar (23). Bunun yanında MIP-1 α ve RANTES (Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted) de bu patofizyolojide rol alır. Birçok kemokin astmalı hastaların hava yolundan tesbit edilmiştir (6,24). Ayrıca eozinofillere etki eden çeşitli kemokinler atopik dermatit ve allerjik rinitte dokuda artmış olarak bulunmuştur, bu kemokinler antijen özgül immün aktivasyon ve dokuya eozinofil göçü arasında bağlantı sağlar gibi görünmektedir (25).

Ateroskleroziste, makrofaj ve T lenfositler asıl inflamatuvar hücre olarak kan damarlarında bulunur. Kemokinlerden MCP-1, MCP-4, IP-10 bu süreçte tesbit edilmiştir. MCP-1 lipit-yüklü makrofajların ve monositlerin subendotelial bölgeye göçünü sağlayarak intimal hiperplazi gelişimine katkıda bulunur (4,6,26)

Gastrointestinal hastalıklardan ülseratif kolit ve Crohn hastalığının kronik döneminde makrofaj ve lenfositler bağırsağı infiltre ederken, akut dönemde nötrofiller ve muhtemelen de eozinofiller dolaşımdan intestinal mukozaya girerler. Bu hastaların intestinal mukozasında MCP-1, MIP-1 α , eotaksin, IP-10, IL-8 artmış olarak bulunmuştur (5,27). Ayrıca pankreatit oluşumunda erken

dönemde etki eden bazı kemokinlerin varlığından da günümüzde bahsedilmektedir. Kronik pankreatitte ENA-78 (Epitelial nötrofil activating factor-78) ve IL-8'in ekzokrin dokuda arttığı, buna rağmen IP-10, MIP-1 α , MCP-1'in azaldığı görülür (27). Kronik hepatitte de hepatositlerin ölümü ve/veya mononükleer hücrelerin (MNH) birikiminde IP-10 önemli bir rol oynar (28).

Deri hastalıklarından olan psoriasisle lezyonlar nötrofil, aktive T hücre içerir ve nötrofil uyarıcısı olan IL-8 ve GRO- α içerir. Aktive T hücre uyarıcısı olan; IP-10 ve MCP-1 normal deride olmamasına rağmen, psoriasisle bulunur ve tedavi ile IP-10 düzeyi azalır (29).

Yapılan insan ve hayvan çalışmaları sonucunda görülmüştür ki; Romatoid Artrit (RA) gibi kronik eklem hastalıklarında sinoviyal fibroblastlar ve doku makrofajlarından MCP-1 ve MIP-1 α salgılamakta olup hastalığın patogenezinde rol almaktadırlar (6,26,27).

Böbrek hastalıklarından proliferatif glomerülonefritte glomerüllerin histokimyasal incelemesinde MCP-1 kemokini bulunmuştur (31). Benzer olarak IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerülonefrit ve krioglobüline-mide glomerül ve tubulointeristisyumda RANTES, MCP-1, IL-8'in varlığı saptanmıştır (32,33). Glomerülonefritlerde üriner IL-8 ve MCP-1 atılımı ve lökosit infiltrasyonu arasında pozitif bir ilişki bildirilmiştir. Böbrek transplant rejeksiyonunda da RANTES, IL-8, MCP-1 ve ENA-78 seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (17,34). Ayrıca kemokin artışı iskemi, hidronefroz, diabetik nefropatiye bağlı renovasküler hipertansiyonda artmış olarak bulunmuştur (17)

Enfeksiyon Hastalıklarında Kemokinlerin Rolü

Kemokin reseptörleri 2 önemli insan patojeni için (Plasmodium ve HIV) ko-reseptör taşıır. Plasmodium (Pl.) vivax eritrositler üzerindeki DARC kemokin reseptörüne, HIV ise lenfosit ve makrofajlardaki CXCR4 ve CCR5 kemokin reseptörlerine bağlanır (6,35). Bu reseptörler hücreye girişi kolaylaştırarak viral tropizmi belirler. HIV başlangıçta virionu saran glikoprotein gp 120/41 ile en azından 2 hücre reseptör (CD4 molekülü ve kemokin reseptörü) ile etkileşime girer. HIV-1'in makrofaj tropik suşu (M-tropik suş) CCR5 kemokin reseptörünü kullanır. T tropik suş ise; T hücrede bulunan CXCR4 reseptörüne az bir kısmı da CCR5'e bağlanır. RANTES, MIP-1 α ve MIP-1 β CCR5 reseptörüyle etkileşime girerek HIV-1'in M ve T tropik suşlarının hücreye girişini engeller (36). CCR5 geninde 32-baz-çift delesyonu için homozigot olan bireyler HIV-1 enfeksiyonuna dirençli olup, heterozigot olan bireylerde ise hastalık ilerleyici seyretmez ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı koruyucudur. Ayrıca ko-reseptör olarak nadiren kullanılan CCR2'deki allelik varyantı ve SDF-1 β geninde de mutasyonu olan bireylerde AIDS'in ilerlemesi gecikmiştir (37). CCR2 mutasyonu CCR5

promotor mutasyonu ile birlikte olabilir; bu durumda enfeksiyona karşı koruyucudur (6,17,38,39).

Tuberkülozlu hastaların akciğerlerinde muhtemelen bronkoalveoler makrofajlardan salınan kemokinler bulunmuştur. Bakteriyel menenjitte monosit ve nötrofiller dokuya geçerken, viral menenjitte bu hücrelerin yerini monosit ve lenfositler alır. Bakteriyel menenjitte; BOS'da IL-8, GRO- α MCP-1, MIP-1 α , ve IP-10 gibi kemokinler artmış olup, bu artış MNH miktarı ile bağlantılıdır (6,40). Bütün bunlar bize kemokinlerin bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı konak direncinde önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Anjiogenezis, Tümör Büyümesi ve Hematopoeziste Kemokinlerin Görevi

Kronik inflamasyonun organizasyonu ve devam eden doku iyileşmesinde yeni kan damarlarının inflamasyon alanına penetrasyonu ve gelişmesi olan anjiyogenezis sürecinde α kemokinlerin aldığı görev yapısına bağlıdır. Non-ELR grupta yer alan IP-10 ve PF-4 anjiogenezisi inhibe ederken; ELR kemokinlerden IL-8 ve GRO- α anjiogenezisi uyarır. Bu kemokinlerin inflamatuvar dokudaki dengeleri yeni damar oluşumunda önem taşır.

Tümör patogeneğinde de kemokinler görev alırlar. Kemokinlerin tümör biyolojisine etkileri tam olarak bilinmemekle beraber bazı kemokinlerin hematopoezi ve epitelyal stem hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilindiğinden malign hücreler üzerine de direkt olarak inhibitör etkisi olabileceği düşünülmektedir (4,41). Nitekim in-vitro olarak IL-8'in direkt olarak küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde büyümeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (4,42). MCP-1, IP-10 veya lenfotaktinin tümör hücrelerinde invivo olarak antitümör etkiyi sağladığı da bilinmektedir (4,43). MCP-1,2,3 glioma ve osteosarkom hücrelerinden izole edilmiştir (4,43). Birçok kemokin tümör hücresinde invitro olarak gösterilmiştir; ancak bunların tümör biyolojisindeki rolleri hala tam olarak bilinmemektedir.

Bazı kemokinler embriyogenezis ve morfogeneziste önemli rollere sahiptirler. Farelerde yapılan çalışmalar; SDF-1'deki eksikliğin, B hücre lenfopoezisinde ve hematopoetik öncül hücrelerin fetal karaciğerden kemik iliğine geçişinde bozukluğa ve ventriküler septal defekte yol açarak, perinatal ölüme sebep olduğunu göstermiştir (6,44). Tachibana ve arkadaşları (45) tarafından yapılan hayvan modeli çalışmalarında CXCR4'ün, embriyogeneziste, gastrointestinal sistemde, vaskülarizasyonda ve merkezi sinir sisteminde nöron gelişiminde önemli role sahip olduğu gösterilmiştir.

Hayvan Çalışmaları ve Kemokinlerin Tedavideki Yeri

İnflamatuvar hastalıklarda kemokinlerin patofizyolojik rolünün anlaşılması ile antikemokin tedavi gündeme

gelmiştir (6). Birçok inflamatuvar cevapta tek bir kemokin etkilidir. Örneğin; tavşanlarda IL-8'e karşı nötralizan antikorların akciğerde iskemi-reperfüzyon modellerinde kullanımı doku zedelenmesi ve nötrofil birikimini önemli ölçüde azaltmıştır (46). Anti IL-8 veya anti MCP-1 antikorları ile pasif immünizasyon yapılan duyarlı farelerde *Schistosoma mansoni* yumurtaları ile uyarılan granülom oluşumu veya gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuyla oluşan ödemin azaldığı görülmüştür (4,6,26).

Multipl skleroza benzer özellikler gösteren deneysel otoimmün ensefalomyelitte, anti-MIP-1 α antikorlarının hastalık oluşumunu bir ölçüde azalttığı gösterilmiştir (47).

Bir başka deneysel modelde; ovalbumin duyarlı farelere aereosol uygulanımı ile indüklenen astmaya benzer bronkospazmda MCP-1 uyarımı ile monosit ve makrofaj göçü, RANTES, eotaksin uyarımı ile T lenfosit ve eozinofil göçü olduğu görülmüştür. Anti-eotaksin antikorları ile eozinofil birikiminin %50 oranında azaltıldığı gösterilmiştir (4).

MIP-1 α için gen delesyonu olan farelerde yapılan çalışmalarda Cocksachie virus B3 ile enfekte olsalar bile miyokardit gelişmediği görülmüştür (48). Bu sonuç bize virüslere karşı gelişen inflamatuvar cevapta MIP-1 α 'nın kritik rol oynadığını ve invitro ortamda benzer özellikler gösteren diğer kemokinlerin invivo olarak bu özelliğe sahip olmadıklarını göstermiştir (4,6,48).

HIV enfeksiyonunun tedavisinde kemokin ve kemokin reseptörleri yeni bir hedef gibi görünmektedir, öyle ki; inefektif CCR5 reseptörü olanlarda hastalık daha iyi seyretmektedir öyleyse CCR5'in tamamen blokajı zararı azaltacaktır. Bu aşamada da intrakinler geliştirilmiş, deneysel ve klinik alanda kullanıma girmiştir (4,17).

Bazı kemokinlerin hematopoezisi ve epitelyal öncül hücre proliferasyonunu engellediği düşünülürse, direkt olarak malign hücrelere inhibitör etki ettiği düşünülebilir. Kanıtlanmış tek rapor IL-8'in invitro yapılan çalışmalarda küçük hücreli akciğer kanserinde büyümeyi engellediğine yöneliktir (42). İnvivo enjekte edilen tümör hücrelerinde MCP-1, IP-10 veya lenfotaktinin antitümör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (43). Eğer özgül olarak öncül hücre çoğalmasını durduran bir kemokin bulunursa, bunun yüksek doz kemoterapiden daha iyi tolere edilebileceği ve öncül hücre toksisitesinin daha az olacağı açıktır (6).

Sonuç

Kemokinlerin lökosit fonksiyonlarında ve buna bağlı olarak birçok hastalığın fizyopatogeneğinde önemli bir yere sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Son yıllarda deneysel olarak anti-kemokin tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Bu da göstermektedir ki; önümüzdeki yıllarda kemokinler ve anti-kemokin tedavi yaklaşımları giderek daha fazla önem kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lindley IJD, Westwick J, Kunkel SL. Nomenclature announcement- the chemokines. *Immunol Today* 1993; 14:24.
2. Oppenheim JJ, Zachariae COC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Annu Rev Immunol* 1991;9:617-48.
3. Baggiolini M, Loetscher P. Chemokines in inflammation and immunity. *Immunol Today* 2000;21:418-20.
4. Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997;90: 909-28.
5. Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gammainterferon transcriptionally regulates an early response gene containing homology to platelet proteins. *Nature* 1985;315:672-6.
6. Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediated inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-45.
7. Clark-Lewis I, Dewald B, Geiser T, Moser B, Baggiolini M. Platelet factor 4 binds to interleukin 8 receptors and activates neutrophils when its N terminus is modified with Glu-Leu-Arg. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3574-7.
8. Loetscher P, Seitz M, Baggiolini M, Moser M. Interleukin-2 regulates CC chemokine receptor expression and chemotactic responsiveness in T lymphocytes. *J Exp Med* 1996;184:569-77.
9. Sica A, Sacconi A, Borsatti A, Power CA, Wells TN, Luini W et al. Bacterial lipopolysaccharide rapidly inhibits expression of C-C chemokine receptors in human monocytes. *J Exp Med* 1997;185:969-74.
10. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science* 1997;277:2005-7.
11. Lodi PJ, Garrett DS, Kuszewski J, Tsang ML, Weatherbee JA, Leonard WJ et al. High-resolution solution structure of the beta chemokine hMIP-1 β by multidimensional NMR. *Science* 1994;263:1762-7.
12. Laudanna C, Campbell JJ, Butcher EC. Role of Rho in chemoattractant-activated leucocyte adhesion through integrins. *Science* 1996;271:981-3.
13. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, Colby TJ, Rybicki A, Hadley TJ et al. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993;261:1182-4.
14. Luster AD, Greenberg SM, Leder P. The IP-10 chemokine binds to a specific cell surface heparan sulfate site shared with platelet factor-4 and inhibits endothelial cell proliferation. *J Exp Med* 1995;182:219-31.
15. Tanaka Y, Adams DH, Hubscher S, Hirano H, Siebenlist U, Shaw S. T-cell adhesion induced by proteoglycan-immobilized cytokine MIP-1 β *Nature* 1993;361:79-82.
16. Proost P, Wuyts A, van Damme J. The role of chemokines in inflammation. *Int J Clin Lab Res* 1996;26:211-23.
17. Wenzel UO, Stahl RAK. Chemokines, Renal Disease, and HIV Infection *Nephron* 1999;81:5-16.
18. Mackay CR. Chemokine receptors and T cell chemotaxis. *J Exp Med* 1996; 184: 799-802.
19. Springer TA. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 1995;57:827-72.
20. Ebnat K, Kaldjian EP, Anderson AO, Shaw S. Orchestrated information transfer underlying leukocyte endothelial interactions. *Annu Rev Immunol* 1996;14:155-77.
21. Chollet-Martin S, Montraver P, Gibert C, Elbim C, Desmonts JM, Fagon JY et al. High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome. *Infect Immun* 1993; 61: 4553-9.
22. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I et al. Eozinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
23. Luster AD, Rothenberg ME. Role of the monocyte chemoattractant protein and eotaxin subfamily of chemokines in allergic inflammation. *J Leukoc Biol* 1997;62:620-33.
24. Humbert M, Ying S, Corrigan C, Menz G, Barkans J, Pfister R et al. Bronchial mucosal expression of the genes encoding chemokines RANTES and MCP-3 in symptomatic atopic and nonatopic asthmatics: relationship to the eosinophil-active cytokines interleukin (IL)-5, granulocyte macrophage-colony-stimulating factor, and IL-3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:1-8.
25. Minshall EM, Cameron L, Lavigne F, et al. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:683-90.
26. Adams DH, Llyod AR. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997;349:490-5.
27. Arimilli S, Ferlin W, Solvason N, Deshpande S, Howard M, Mocchi S. Chemokines in autoimmune diseases. *Immunol Rev* 2000;177:43-51.
28. Grady T, Liang P, Ernst SA, Logsdon CD. Chemokine gene expression in rat pancreatic acinar cells early event associated with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:1966-75.
29. Duque N, Gomez-Guerrero C, Egado J. Interactions of IgA with Fc alpha receptors of human mezangial cells activates transcription factor nuclear factor-kappa β and induces expression and synthesis of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8 and IFN-inducible protein10 *J Immunol* 1997;159:3474-82.
30. Gotlieb AB, Luster AD, Posnett DN, Carter DM. Detection of a gamma interferon-induced protein IP-10 in psoriatic plaques. *J Exp Med* 1988;168:941-8.
31. Rovin BH, Rumencik B, Tan L, Dickerson J. Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental and human glomerulonephritis. *Lab Invest* 1994; 71:536-42.
32. Llyod CM, Dorf ME, Proudfoot A, Salant DJ, Gutierrez-Ramos JC. Role of MCP-1 and RANTES in inflammation and progression to fibrosis during murine crescentic nephritis. *J Leukoc Biol* 1997;62:604-11.
33. van Kooten C, Gerritsma JS, Paape ME, van Es LA, Banchereau J, Daha MR. Possible role for CD40-CD40L in the regulation of interstitial infiltration in the kidney. *Kidney Int* 1997;51:711-21.
34. Rovin BH, Doe N, Tan L. Monocyte chemoattractant protein-1 levels in patients with glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1996;27:640-6.
35. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993;261:1182-4.
36. Cochi F, DeVico AL, Garzino-Derna A, Arya SK, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 α and MIP-1 β as the major HIV-suppressive factors produced by CD-8+ T cells. *Science* 1995;270:1811-5.
37. Oberlin E, Amara A, Bacheleire F. The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1. *Nature* 1996;382:833-5.
38. Mummidi S, Ahuja SS, Gonzales E, Anderson SA, Santiago EN, Stephan KT, et al. Genealogy of the CCR5 locus and is associated with altered rates of HIV-1 diseases progression. *Nat Med* 1998;4:350-7.
39. O'Brien SJ, Moore JL. The effect of genetic variation in chemokines and their receptors on HIV transmission and progression to AIDS. *Immunol Rev* 2000;177:99-111.
40. Lahrtz F, Piali L, Nadal D. Chemokines in viral meningitis: chemotactic cerebrospinal fluid factors include MCP-1

- and IP-10 for monocyte and active T lymphocytes. *Eur J Immunol* 1997;27:2484-9.
41. Dilloo D, Bacon K, Holden W, Zhong W, Burdach S, Zlotnit et.al. Combined chemokine and cytokine gene transfer enhances antitumor immunity. *Nat Med* 1996; 2:1090-6.
42. Wang J, Huang M, Lee P, Komanduri K, Sharma S, Chen G, et al. Interleukin-8 inhibits non-small cell lung cancer proliferation: a possible role for regulation of tumor growth by autocrine and paracrine pathways. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:53.
43. Rollins BJ, Sunday ME. Suppression of tumor formation in vivo by expression of the JE gene in malignant cells. *Mol Cell Biol* 11:3125,1991-9.
44. Nagasawa T, Hirota S, Tachibana K, Takakura N, Nishikawa S, Kitamura Y, et al. Defects of B-cell lymphopoiesis and bone marrow myelopoiesis in mice lacking the CXC chemokine PBSF/SDF-1 *Nature* 1996;382:635-8.
45. Tachibana K, Hirota S, Iizasa H, Yoshida H, Kawabata K, Kataoka Y et.al. The chemokine receptor CXCR4 is essential for vascularization of the gastrointestinal tract *Nature* 1998;393:591-4.
46. Sekido N, Mukaida N, Harada A, Nakanishi I, Watanabe Y, Matsushima K. Prevention of lung reperfusion injury in rabbits by a monoclonal antibody against interleukin-8 *Nature* 1993;365:654-7.
47. Karpus WJ, Lukacs NW, McRae BL, Strieter RM, Kuntel SL, Miller SD. An important role for the chemokine macrophage inflammatory protein1 α in the pathogenesis of the T cell-mediated autoimmune disease, experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 1995;155:5003-15.
48. Cook DN, Beck MA, Coffman TM, Kirby SL, Sheridan JF, Pragnell IB, Smithies O: Requirement of MIP-1 alpha for an inflammatory response to viral infection. *Science* 1995; 269:1583.
-
- Geliş Tarihi:** 21.02.2001
- Yazışma Adresi:** Dr.Funda Erkasar ÇITAK
LÖSEV-LÖSANTE Lösemili Çocuklar Hastanesi,
ANKARA