ΧΗΜΕΙΟΚΙΝΕΣ

- Οι **χημειοκίνες** είναι μια ομάδα μικρών πρωτεϊνών (Μ.Β. 8-10 kDa) που παίζουν σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις (αποτελούν χημειοτακτικό παράγοντα για τα λευκοκύτταρα, αναφέρονται και σαν **προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, proinflammatory cytokines**-), στις λοιμώξεις από ιούς, στην αγγειογένεση, στην παραγωγή κολλαγόνου, καθώς και στον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων.

- Την κυριότερη πηγή παραγωγής των χημειοκινών αποτελούν τα κυτταροτοξικά $CD8^+$ Τ-λεμφοκύτταρα (CTLs), παρά το γεγονός ότι οι χημειοκίνες παράγονται από πολλούς τύπους κυττάρων (μονοκύτταρα, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα, NK κύτταρα, ηωσινόφιλα, ινοβλάστες, μεγακαρυοκύτταρα, τα οποία διαφοροποιούνται σε αιμοπετάλια που περιέχουν αποθηκευμένες χημειοκίνες). Έτσι, πρόσφατα, έχει δειχτεί ότι η παραγωγή των χημειοκινών εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από την ενεργοποίηση του TCR υποδοχέα των CTLs από το σύμπλεγμα πεπτίδιο/τάξης Ι MHC-μόριο. Λαμβάνοντας υπόψη την ευρεία έκφραση των τάξης Ι MHC-μορίων, φαίνεται ότι τα CTLs αποτελούν τον κυριότερο παράγοντα για την αναγνώριση των μολυσμένων με ιούς κυττάρων και, έτσι, παίζουν σημαντικό ανοσορυθμιστικό ρόλο στην περιφέρεια. Το ευρύ φάσμα χημειοκινών που παράγεται από τα CTLs επιτρέπει την μετανάστευση, στην μολυσμένη με τον ιό περιοχή, των διαφόρων λευκοκυττάρων και μονοκυττάρων/μακροφάγων, γεγονός που βοηθάει στην αποτελεσματικότερη καταστροφή του ιού.

- Η δράση των χημειοκινών εκδηλώνεται κατά την σύνδεση τους με ειδικούς υποδοχείς στα κύτταρα στόχους. Ανάλογα με το κύτταρο στόχο, οι χημειοκίνες μπορούν να προκαλέσουν εξωκύττωση διαφόρων μεσολαβητών της φλεγμονής, καθώς, επίσης, και αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης που διευκολύνουν την έξοδο των λευκοκυττάρων από τον ενδοαγγειακό χώρο.

- Οι χημειοκίνες δεν παρουσιάζουν ειδικότητα για κάποιο συγκεκριμένο πληθυσμό λευκοκυττάρων και **συνήθως ένας συγκεκριμένος πληθυσμός χημειοκινών φέρει υποδοχείς για διαφορετικές χημειοκίνες**. Σημειώνεται ότι τα φαγοκύτταρα διεγείρονται από ένα ιδιαίτερα ευρύ φάσμα διαφορετικών χημειοκινών. Επίσης, **πολλές διαφορετικές χημειοκίνες μπορεί να παράγονται από ένα μόνο κύτταρο**. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται συνήθως στα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτίθενται σε προϊόντα βακτηρίων ή κυτταροκίνες . Σε αυτά τα κύτταρα ο LPS, η IL-1 και ο TNF διεγείρουν την παραγωγή διαφόρων χημειοκινών (π.χ. MCPs, MIPs, RANTES, και φραλακτίνης).

Ομάδες χημειοκινών

- Οι χημειοκίνες υποδιαιρούντα σε τέσσερις, τουλάχιστο, ομάδες, από τις οποίες, οι δύο **(*α*-χημειοκίνες και *β*-χημειοκίνες)** έχουν πλήρως χαρακτηριστεί. Η διάκριση τους γίνεται ανάλογα με την θέση που έχει στην πρωτεΐνη το αμινοξύ **κυστεΐνη (cystein, C)**.

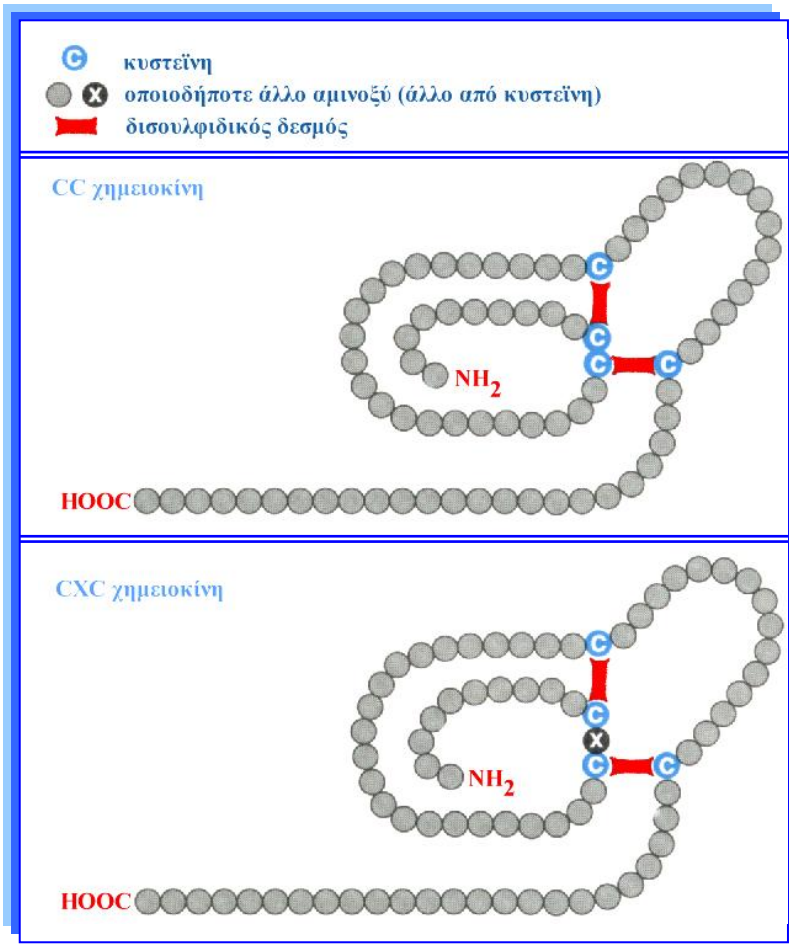
- Στις ***α*-χημειοκίνες**, ανάμεσα στο πρώτο και στο δεύτερο αμινοξύ κυστεΐνης βρίσκεται ένα άλλο, τρίτο, αμινοξύ **(cystein/X αμινοξύ/cystein, CXC)** (εικόνα Χ.Χ). Τα μέλη της *CXC* ομάδας κυτταροκινών μπορούν να διαιρεθούν περαιτέρω σε εκείνα που περιέχουν κοντά στο αμινοτελικό τους άκρο την αλληλουχία γλουταμίνη-λευκίνη-αργινίνη και ασκούν χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα, καθώς και σε εκείνα που δεν περιέχουν αυτή την ακολουθία και ασκούν χημειοτακτική δράση στα λεμφοκύτταρα. Μέλη της *CXC* ομάδας χημειοκινών είναι τα ακόλουθα:

  1. Η **IL-8**, παράγεται από τα μακροφάγα, τα κερατινοκύτταρα και αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα για τα παρθένα Τ-λεμφοκύτταρα.
  2. Οι **χημειοκίνες που σχετίζονται με την ανάπτυξη των κυττάρων (Gro**wth-related**, GRO), GRO-*α*, GRO-*β* και GRO-*γ***. Η ονομασία αυτή δείχνει τη σημαντική έκκριση αυτών των χημειοκινών, κατά την διέγερση των κυττάρων που παράγουν χημειοκίνες.
  3. Η χημειοκίνη που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα και έλκει τα ουδετερόφιλα στο σημείο της φλεγμονής. Η χημειοκίνη αυτή ονομάζεται **«ENA-78»** (**E**pithelial-derived **N**eutrophil **A**ttractant number 78).

- Στις ***β*-χημειοκίνες**, τα δύο πρώτα αμινοξέα κυστεΐνης βρίσκονται δίπλα **(cystein-cystein, CC)** (εικόνα Χ.Χ). Οι *CC* χημειοκίνες είναι χημειοτακτικές για τα μονοκύτταρα και τα Τ-λεμφοκύτταρα. Μέλη της *CC* ομάδας χημειοκινών είναι τα ακόλουθα:

  1. Η χημειοκίνη **RANTES** *(«εκκρίνεται στην ενεργοποίηση, φυσιολογικά Τ-λεμφοκύτταρα την εκφράζουν και την εκκρίνουν», -**r**egulated on **a**ctivation, **n**ormal **T** cell **e**xpressed and **s**ecreted-).*
  2. Η **χημειοτακτική πρωτεΐνη 1, 2 και 3 των μονοκυττάρων/μακροφάγων (monocyte/macrophage chemotactic protein 1, 2 and 3, MCP-1, MCP-2 και MCP-3)**.
  3. Η **φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων 1*α* και 1*β* (macrophage inflammatory protein 1*α* and 1*β*, MIP-1*α* και MIP-1*β*)**.
  4. Οι **εοταξίνες (eotaxins)**, οι οποίες περιορίζουν την δράση τους μόνο στα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα.

- Άλλες ομάδες χημειοκινών είναι:
  1. Η **λυμφοτακτίνη (lymphotactin)** είναι μια **C χημειοκίνη**, με ένα μόνο δισουλφιδικό δεσμό. Η λυμφοτακτίνη παράγεται από τα προ-Τ κύτταρα (Τ-λεμφοκύτταρα στα οποία δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί ο ανασυνδυασμός των γονιδίων του TCR υποδοχέα) και είναι χημειοτακτική για τα λευκοκύτταρα.
  2. Η **φρακταλκίνη (fractalkine)** με τρία αμινοξέα ανάμεσα στα δύο αμινοξέα κυστεΐνης **(CXXXC)**. Η φραλακτίνη δρα στα λεμφικά κύτταρα (Τ-λεμφοκύτταρα και NK κύτταρα), καθώς και στα μονοκύτταρα.



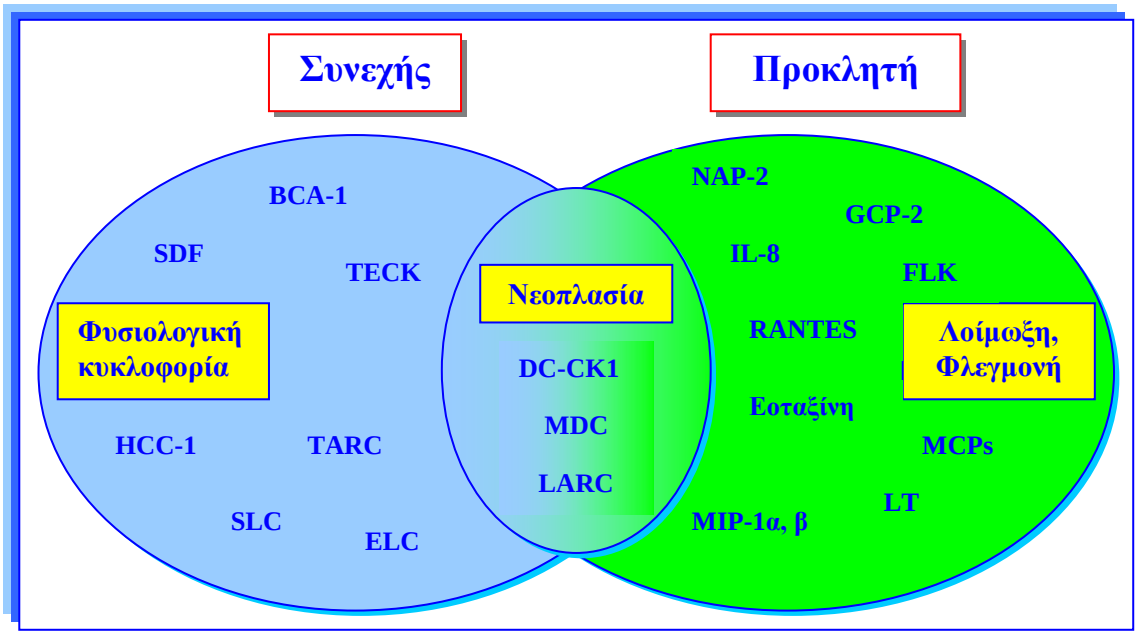
Εικόνα Χ.Χ Γραφική αναπαράσταση των CC και CXC χημειοκινών.

9-6 *Λειτουργικές ομάδες χημειοκινών*

- Πιθανώς όλα τα κύτταρα να μπορούν να εκκρίνουν χημειοκίνες κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες. Μερικές χημειοκίνες εκκρίνονται συνεχώς, ενώ, άλλες παράγονται, ύστερα από την συνεχή ενεργοποίηση του κυττάρου από το ίδιο ερέθισμα. Έτσι, σε γενικές γραμμές, οι παραγόμενες χημειοκίνες μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες (εικόνα Χ.Χ):
  1. Τις χημειοκίνες που παράγονται συνεχώς στα λεμφικά και μη λεμφικά όργανα και οι οποίες πιθανώς να παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στην κυκλοφορία των λευκοκυττάρων.

2. Τις χημειοκίνες που παράγονται ύστερα από την επίδραση διαφόρων ερεθισμάτων, όπως είναι για παράδειγμα τα προϊόντα διαφόρων βακτηρίων.

Η διάκριση ανάμεσα στις δύο αυτές ομάδες χημειοκινών είναι χρήσιμη, αλλά μόνο για πρακτικούς λόγους, γιατί συνήθως υπάρχει αλληλεπικάλυψη των δύο αυτών ομάδων, κάτω από το πρίσμα των διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, όπως είναι για παράδειγμα η ανάπτυξη νεοπλασίας.



Εικόνα Χ.Χ Γραφική αναπαράσταση της συνεχούς και προκλητής έκκρισης των διαφόρων χημειοκινών. *Συντομογραφίες*: *BCA-1*, χημειοτακτική χημειοκίνη των Β-λεμφοκυττάρων, *ELC*, του Epstein Barr χημειοκίνη υποδοχέας-1, *DC-CK1*, χημειοκίνη δενδριτικών κυττάρων, *FLK*, φραλακτίνη, *GCP-2*, των κοκκιοκυττάρων χημειοτακτική πρωτεΐνη 2, *GRO*, χημειοκίνες που σχετίζονται με την ανάπτυξη, *HCC*, χημειοκίνη C αίματος, *IL-8*, ιντερλευκίνη 8, *IP-10*, διεγερτική πρωτεΐνη της ιντερφερόνης γ 10, *LARC*, ρυθμιστική χημειοκίνη ενεργοποίησης του ήπατος, *LT*, λυμφοτακτίνη, *MCP*, χημειοτακτική πρωτεΐνη 1, 2 και 3 των μονοκυττάρων/μακροφάγων, *MDC*, χημειοκίνη παραγόμενη από τα μακροφάγα, *MIP*, φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων, *NAP-2*, πεπτίδιο ενεργοποίησης των ουδετερόφιλων, *RANTES*, εκκρίνεται στην ενεργοποίηση, φυσιολογικά Τ-λεμφοκύτταρα την εκφράζουν και την εκκρίνουν, *SDF-1*, παράγοντας που προέρχεται από κύτταρα του στρώματος, *SLC*, χημειοκίνη των δευτερογενών λεμφικών οργάνων, *TARC*, ρυθμιστική χημειοκίνη του θύμου, *TECK*, χημειοκίνη που εκφράζεται στον θύμο.

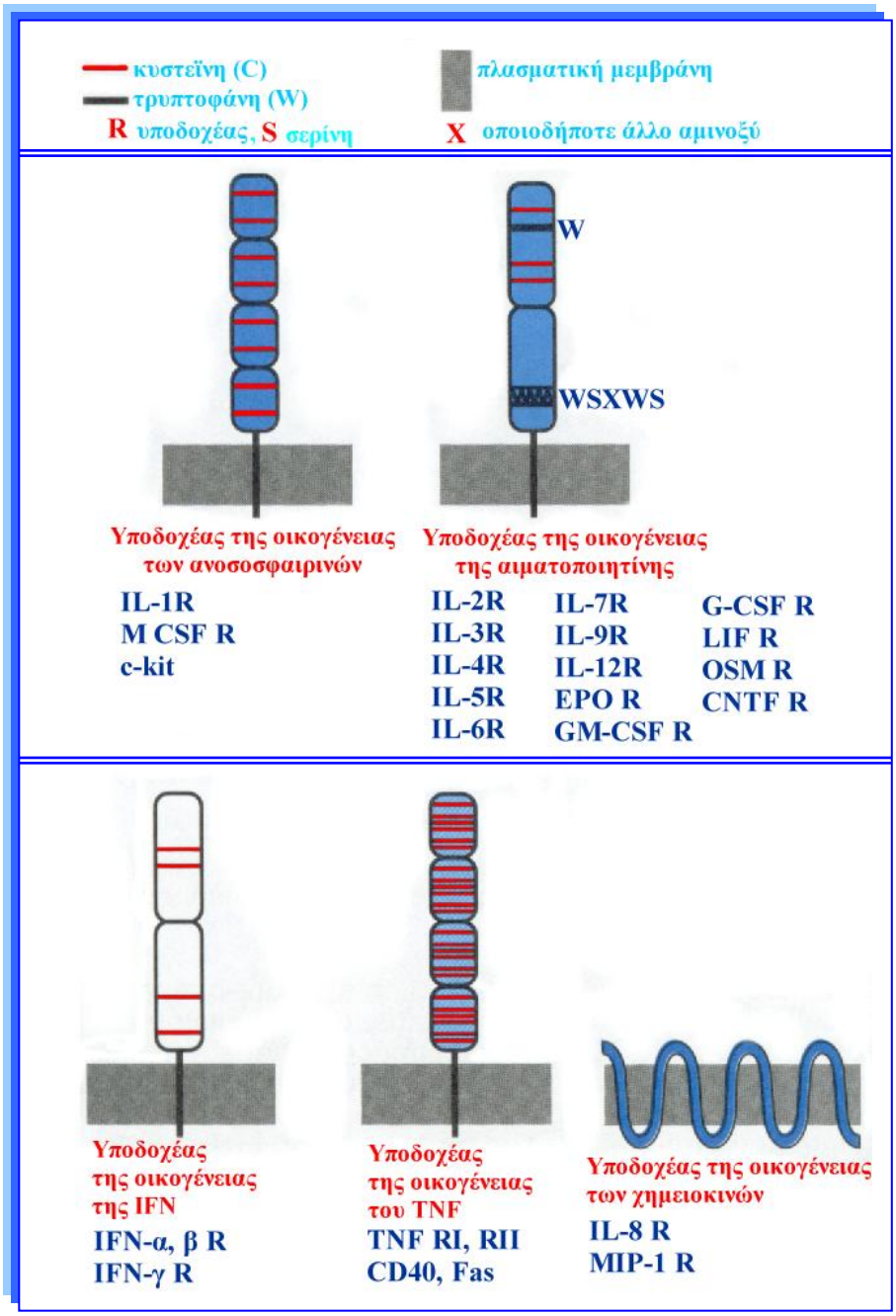
ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ: ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΟΥΣ

- Έχουν προσδιοριστεί πέντε οικογένειες υποδοχέων των κυτταροκινών, με βάση την ακολουθία των αμινοξέων τους και τα ομόλογα τμήματα της δομής τους. Η πρωτεϊνική αλυσίδα του υποδοχέα της κάθε οικογένειας έχει χαρακτηριστική δομή (εικόνα Χ.Χ).

- Θεωρείται ότι ένας υποδοχέας κυτταροκίνης ανήκει σε κάποια συγκεκριμένη «οικογένεια», εάν, τουλάχιστο, μια από τις πρωτεϊνικές αλυσίδες που τον αποτελούν, έχει τα δομικά χαρακτηριστικά αυτής της «οικογένειας». Επίσης, πολλές από τις κυτταροκίνες, που συνδέονται με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους, έχουν μεταξύ τους δομικές ομοιότητες και ανήκουν στην ίδια οικογένεια κυτταροκινών.

- Οι οικογένειες των υποδοχέων των κυτταροκινών είναι οι ακόλουθες:
  1. **Υποδοχέας της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών (Ig-receptor superfamily)**.
  2. **Υποδοχέας της οικογένειας της αιματοποιητίνης (hematopoietin-receptor family)**. Κάθε μέλος της οικογένειας αυτής έχει δύο χαρακτηριστικά εξωκυττάρια τμήματα: το ένα τμήμα περιέχει τέσσερις κυστεΐνες (C), ενώ το άλλο περιέχει την σταθερή ακολουθία **WSXWS** (στο W αντιστοιχεί η τρυπτοφάνη, στο S η σερίνη, ενώ στο X μπορεί να αντιστοιχεί οποιοδήποτε άλλο αμινοξύ).
  3. **Υποδοχέας της οικογένειας της IFN (IFN-receptor family)**.
  4. **Υποδοχέας της οικογένειας του TNF (TNF-receptor family)**.
     Έχουν αναγνωριστεί δύο τύποι υποδοχέων των TNFs: ο *TNF υποδοχέας-ΙΙ* ή *τύπος Α TNF υποδοχέα (TNFR-ΙΙ)* και ο *TNF υποδοχέας-Ι* ή *τύπος Β TNF υποδοχέα (TNFR-Ι)*. Όλα σχεδόν τα κύτταρα εκφράζουν τον ένα ή και τους δύο τύπους υποδοχέων.
  5. **Υποδοχέας της οικογένειας των χημειοκινών (chemokine-receptor family)**. Έχουν αναγνωριστεί πέντε υποδοχείς χημειοκινών: δύο υποδοχείς συνδέονται με τις *CC* χημειοκίνες, δύο με τις *CXC* χημειοκίνες και ένας υποδοχέας που βρίσκεται στα ερυθροκύτταρα και ονομάζεται **CK**, συνδέεται τόσο με τις *CC*, όσο και με τις *CXC* χημειοκίνες. Πιστεύεται ότι η παρουσία του *CK* υποδοχέα στα ερυθροκύτταρα έχει σαν σκοπό, να απομακρύνει από την κυκλοφορία τις διάφορες χημειοκίνες, εμποδίζοντας, έτσι, την συστηματική φλεγμονή.

- Έχει βρεθεί ότι αρκετοί υποδοχείς κυτταροκινών έχουν κοινή μια πρωτεϊνική αλυσίδα. Έτσι, η γ αλυσίδα του IL-2R υποδοχέα αποτελεί τμήμα των υποδοχέων και άλλων κυτταροκινών (IL-4, IL-7, IL-13 και IL-15).



Εικόνα Χ.Χ Γραφική αναπαράσταση της δομής των πρωτεϊνικών αλυσίδων που αποτελούν τις οικογένειες των υποδοχέων των κυτταροκινών.