

CITOKINI I AUTOIMUNOSNE BOLESTI

SRĐANA ČULIĆ*

Citokini su polipeptidi ili glikopeptidi, koji prenose informacije među stanicama i važni su medijatori upalnih bolesti. Proinflamatorni i antiinflamatorni citokini su kontrolirani putem mehanizma obrane u koji spadaju antagonisti receptora, autoantitijela protiv citokina, solubilni citokinski receptori i inhibitorne citokinske akcije. Svi ovi parametri mogu biti korisni u praćenju aktivnosti bolesti. Dokazana je razlika u citokinskom profilu kod različitih autoimunih bolesti kao što su: anafilaktoidna purpura, autoimuna trombocitopenična purpura, Behcetova bolest, poliartrikularni i sustavni juvenilni kronični artritis, sustavni lupus eritematosus, Kawasakijska bolest, Sjogrenov sindrom, nefritis, Chronova bolest ili autoimuni tireoiditis. Pojačano lokalno stvaranje proinflamatornih ili antiinflamatornih citokina može biti uzrokom nastanka organ specifičnih autoimunih bolesti. Iako je imunopatogeneza različitih autoimunih bolesti vezana uz nastanak autoantitijela, postoje dokazi da su pomoćnički limfociti T i citokini koje oni luče upleteni u ove procese. U serumu se može dokazati Th-1, Th-0, Th-2 ili Th3 citokinski profil. Poremećena je ravnoteža citokina u serumu, tekućinama i u tkivima. Zaključak: autoimune bolesti su kompleksne, a mogu ih u različitim periodima podržavati citokini različitog profila. Znanost bi u budućnosti trebala odrediti citokinski profil u bolesnika s različitim autoimunim bolestima, s ciljem da se poboljša diferencijalna dijagnostika, liječenje i praćenje aktivnosti bolesti.

Deskriptori: CITOKINI, AUTOIMUNOSNE BOLESTI

Citokini su polipeptidi ili glikopeptidi molekularne mase od 6-70 kDa, a djeluju preko specifičnih receptora u samoj stanici i na staničnoj membrani. Mogu biti pozitivni i negativni regulatori imunog odgovora. Oni su glasnici koji, pored hormona i neurotransmitera, spadaju u vrlo važne čimbenike u komunikaciji između ljudskih stanica.

Citokini predaju informaciju ciljnoj stanici, koja ispoljava odgovarajući receptor. Nastaje aktivacija gena s posljedničim fenotipskim ili funkcionalnim promjenama ciljne stanice. Sintezu i otpuštanje citokina mogu zaustaviti inhibitori modulirajući biološku aktivnost citokina ili inhibirajući sposobnost odgovora ciljne stanice.

*Klinički odjel za hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku
Klinika za dječje bolesti
Klinička bolnica Split

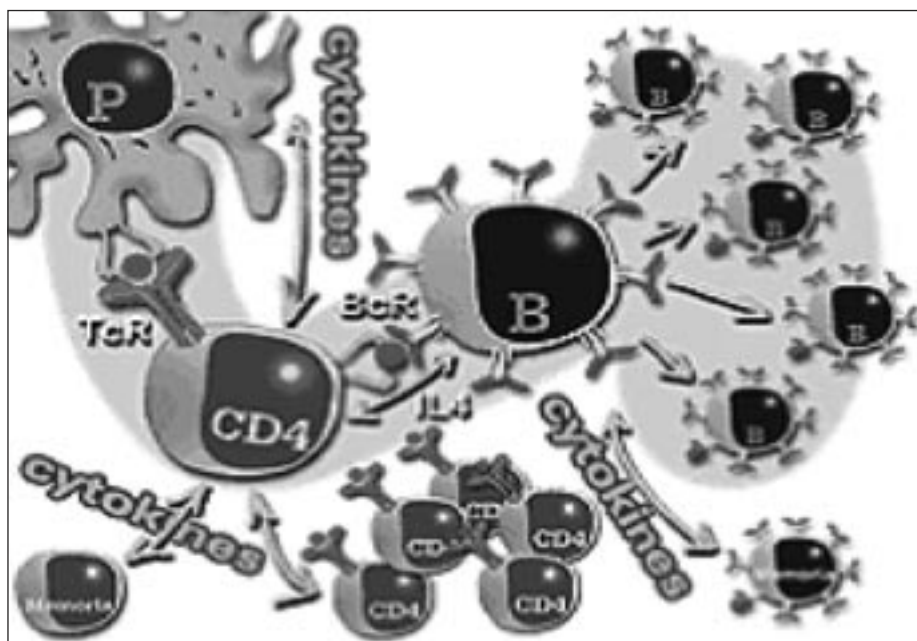
Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Srđana Čulić, dr. med.
Klinička bolnica Split
21000 Split, Spinčićeva 1
E-mail: srdjana.culic@st.htnet.hr

Riječ *citokini* je izvedena iz dvije riječi grčkog podrijetla-"cytos", što znači stanica, i "kine", iz riječi "kinein", što znači micati se. Ovaj naziv je uveden da bi se mogla razlikovati grupa imunomodulatornih molekula od hematopoetskih čimbenika staničnog rasta. Citokini se ponašaju kao snažne molekule koje se oslobađaju iz stanica, transportiraju se u druge dijelove organizma i djeluju na funkcije drugih stanica što dovodi do brojnih bioloških učinaka (1). Efektorske funkcije ovih proteina su aktivacija i diferencijacija stanice, kemotaksija i proliferacija širokog spektra stanica. Aktivnost citokina ovisi o njihovoj koncentraciji u mikrookolišu i jačini ekspresije specifičnih receptora na površini ciljne stanice. Svaka živa stanica s jezgrom u ljudskom organizmu stvara citokine čija vrsta i količina sekrecije ovisi o tipu i stadiju diferencijacije stanice, te aktivacijskom stadiju iste.

Stvaranje citokina je potaknuto antigen specifičnom aktivacijom limfocita T4. U citokine spada grupa interleukina, tumorskih čimbenika rasta i interfero-

na. Ovakva podjela odgovara biološkim i strukturalnim razlikama, ali i sličnostima ovih medijatora. Izraz interleukin je prihvaćen za grupu medijatora odgovornih za međusobno komuniciranje leukocita. Danas poznajemo 29 vrsta interleukina, koji se nazivaju od IL-1 do IL-29. Danas poznajemo preko 30 različitih citokina. Mnogi od njih su čimbenici rasta stanica, neki su hematopoetski faktori rasta, dok neki imaju antiviralnu aktivnost i nazivamo ih interferonima (IFN). Reguliraju rast i diferencijaciju stanica imunskog sustava, limfocita T i B i makrofaga, a isto tako opseg i dužinu upalnog odgovora. Modificiraju biološki odgovor i međusobno su povezani u citokinsku regulacijsku mrežu. Povećano izlučivanje citokina nije udruženo samo s infekcijama nego i s autoimunim i neurodegenerativnim bolestima.

Limfociti T4 ili pomoćnički limfociti T i njihovi citokini su glavni regulatori imunološke reakcije. Humani imuni odgovor na infekciju reguliran je ravnotežom između Th1 citokina (IL-2, IFN- γ) i Th2 citokina (IL-4, IL-5, IL-10). Lim-



Preuzeto s: <http://www.sanidadanimal.info/inmun/decimo1.htm>

Slika 1.
Komunikacija između makrofaga, limfocita T4 i limfocita B pomoću citokina

Figure 1
Communication between macrophages, lymphocytes T4 and lymphocytes B by cytokines

fociti T4 specijalizirani su u prepoznavanju intracelularnih patogena ili njihovih produkata, aktivaciji makrofaga, ostalih limfocita T, limfocita B i NK stanica (Slika 1). Mogu uništiti ciljane stanice kao što su inficirani monociti i makrofagi, pomoću Fas-Fas liganda (FasL).

1986. godine Mosman je predložio da se limfociti T4 kategoriziraju prema citokinima koje proizvode u 4 važna tipa stanice, a podjela je bazirana na funkcionalnim karakteristikama limfocita (2):

- Tip 1 (engl. *T helper 1*-Th1) limfociti T4 koji izlučuju IL-1, -2, -3, IFN- γ , TNF- β i GM-CSF, ali ne IL-4, -5 ili -6. Važne su im funkcije reakcija kasne preosjetljivosti, aktivacija makrofaga i reakcije stanične citotoksičnosti. Limfociti Th1 su proinflamatornog fenotipa.
- Tip 2 (engl. *T helper 2*-Th2) limfociti T4 koji luče IL-3, -4, -5, -6, -9, -10 i GM-CSF, ali ne IL-2 ili IFN- γ . Suraduju s limfocitima B, stimuliraju sekreciju IgE, aktiviraju bazofile i mastocite i inhibiraju makrofage. Limfociti Th2 su antiinflamatornog fenotipa.

- Tip 0 (engl. *T helper 0*-Th0) limfociti T4, koji se ne polariziraju u Th1 ili Th2 fenotip i mogu lučiti proinflamatorne (IFN- γ) i antiinflamatorne citokine (IL-4). Nastaju iz nezrelih limfocita T4. Th0 subpopulacija izlučuje IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ i IL-10. Većina klonova neimuniziranih i imuniziranih ljudi je Th0. Ove stanice suraduju s limfocitima B.
- Tip 3 (engl. *T helper 3*-Th3) limfociti T4 su jedinstvene stanice, koje se ne polariziraju u Th1 ili Th2 fenotip i prvenstveno izlučuju transformirajući čimbenik rasta β 1 (engl. *transforming grow factor* β 1-TGF β 1), koji je povezan s CD4+CD25+ regulatornom funkcijom limfocita T (Tr). Djeluju supresivno za Th1/Th2 i ostale imune stanice (3).

Limfociti T4 prepoznaju antigen predstavljen pomoću velikog sustava tkivne snošljivosti (engl. *major histocompatibility complex*-MHC), a oni Th1 i Th2 populacije mogu postati citotoksični nakon što prepoznaju peptide, koje prezentira MHC sustav. Van der Graaff smatra da neravnoteža između proinflamatornih limfocita Th1 i antiinflamator-

nih Th2 dovodi do stvaranja IFN- γ i IL-4 što može biti od važnosti u nastanku autoimunih bolesti (4).

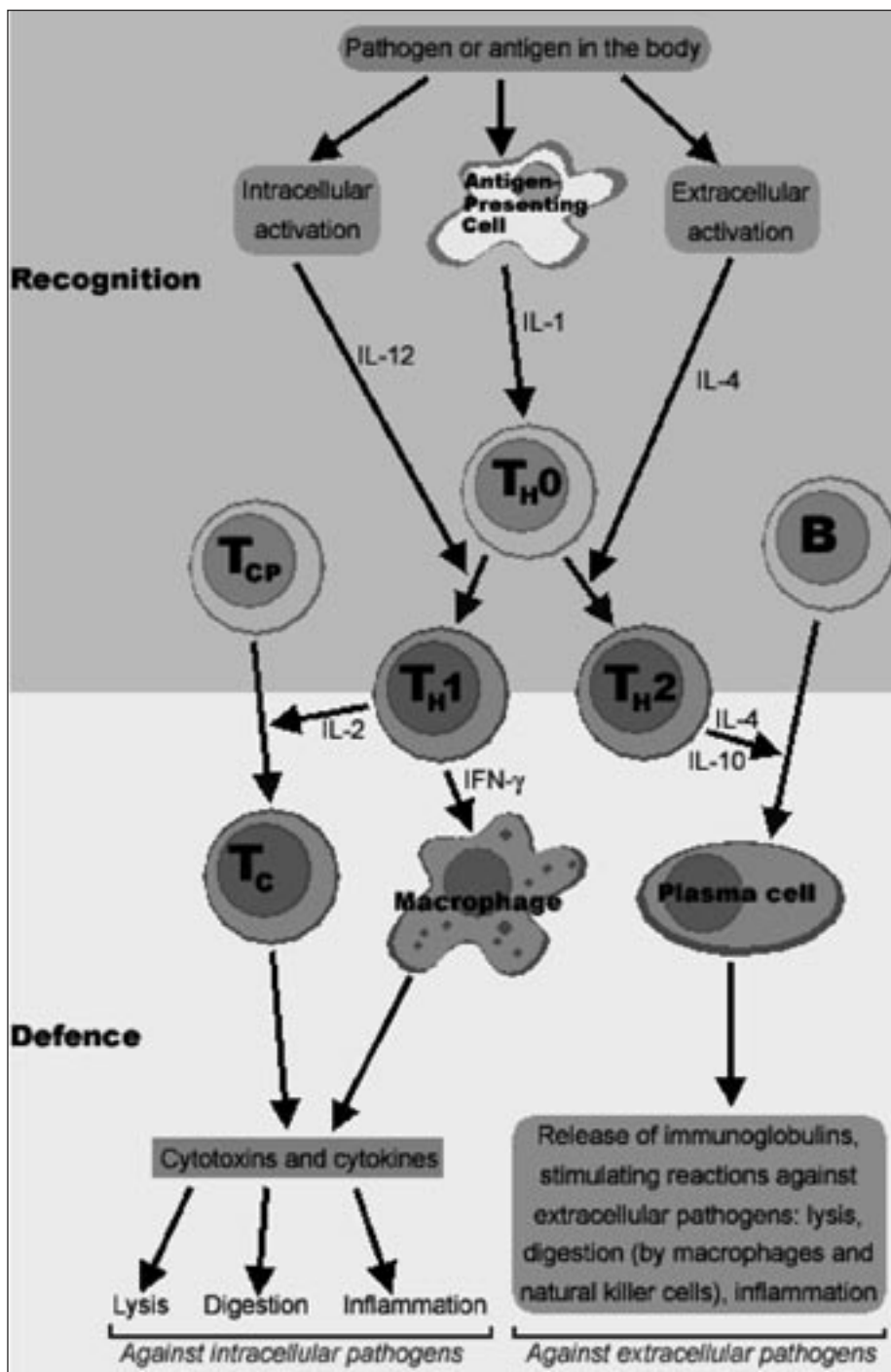
Limfociti T8 prepoznaju antigen predstavljen putem sustava MHC i uništavaju inficirane stanice sprječavajući tako umnožavanje virusa. Aktivirani limfociti T8 luče IFN- γ , koji zajedno s IFN- α i IFN- β koje stvaraju inficirane stanice, uspostavljaju stanje rezistencije stanice na virusnu infekciju. Limfociti T8 također stvaraju brojne citokine uključujući čimbenik tumorske nekroze α (engl. *tumor necrosis factor* α -TNF- α) i IFN- γ . Imaju sposobnost liziranja ciljnih stanica, citotoksični su za aloantigene, te imaju pomoćnički i supresorski učinak na stvaranje protutijela od strane limfocita B. Potiču nastanak kasne upalne reakcije i reakciju transplantata protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*-GvHD).

Razlikujemo proinflamatorne i antiinflamatorne citokine. Upalni citokini uključujući TNF- α , IL-1 β i IL-6, aktiviraju koagulaciju i inhibiraju fibrinolizu što može rezultirati difuznim oštećenjem endotela kapilara, s posljedičnom disfunkcijom brojnih organa i smrću (5). Danas znamo da postoji interakcija između hemostaze, upalnih reakcija i imunskog sustava, a isto tako znamo da imunokompetentne stanice i endotel krvnih žila međusobno utječu jedno na drugo. Stvaranje i aktivnosti citokina endotelnih stanica su interes brojnih istraživanja danas (6). Imunosni odgovor počinje fazom prepoznavanja antigena i završava fazom odbrane organizma od patogena. U ovoj reakciji pored imunskih stanica sudjeluju i citokini koje oni luče (Slika 2).

Proinflamatorni citokini

Interleukin 1

Interleukin 1 (IL-1) je naziv za dva različita proteina, IL-1 α i IL-1 β , koji prepoznaju isti stanični receptor, a prvi su u grupi upalnih i regulatornih citokina (7). Ne izlučuju ga stanice zdravih individua. IL-1 igraju važnu ulogu u pojačavanju ili smanjivanju upalne reakcije. Važan je u funkciji imunskog sustava, jer utječe



Preuzeto s: <http://www.mclcd.co.uk/hiv/dumpall.php>

Slika 2.
Utjecaj citokina na pojedine faze imunskog odgovora

Figure 2
Cytokines influence to a particular fases of immune response

na makrofage/monocite, limfocite T i B, NK stanice i limfocitima aktivirane stanice ubojice (engl. *lymphocyte-activated killer cells-LAK*). Inducira sintezu TNF i IL-6 i ima fundamentalnu ulogu u antitumorskoj aktivnosti makrofaga (8). Aktivira limfocite T što rezultira stva-

ranjem IL-2 (9). Izlučuju ga makrofazi, fibroblasti, endotelne stanice, keratinociti, DC, astrociti, limfociti B i aktivirani limfociti T, stanice glatkih mišića i stanice mikroglije (10). Ima važnu imunoregulacijsku funkciju, potiče sintezu IL-2 od limfocita T i pomaže ekspresiju

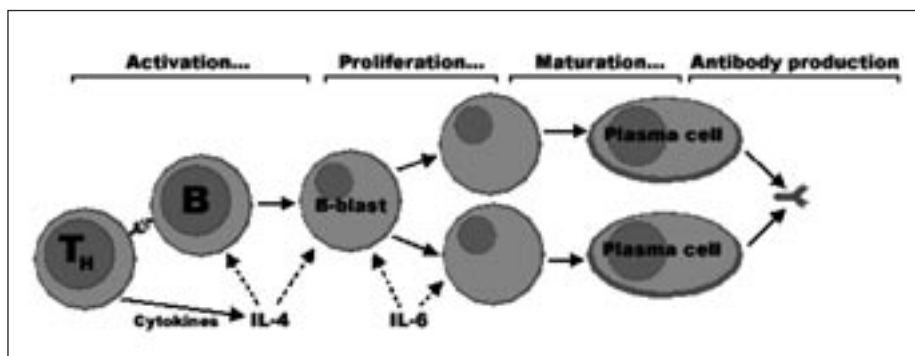
IL-2 receptora na aktiviranim limfocitima T. Uz druge interleukine aktivira limfocite B da proliferiraju, sazrijevaju i pojačavaju sintezu imunoglobulina (11). Glukokortikoidi značajno smanjuju IL-1 β mRNA nivoe inhibirajući učinke IL-1 djelujući na taj način antiinflamatorno i imunosupresivno (12).

Interleukin 2

IL-2 igra središnju ulogu u imunom odgovoru u čovjeka (13-15). Prvi put je opisan 1976. godine. To je pleiotropni citokin kojeg primarno stvaraju mitogenom ili antigenom aktivirani limfociti T. Primarno ga sintetiziraju i luče limfociti T4 (Th0, Th1). Stimulira proliferaciju timocita, proliferaciju i diferencijaciju limfocita B, inducira rast i citotoksičnost NK stanica, njihovu citolitičku aktivnost i stvaranje citokina. Značajan je za aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju limfocita T. Stimulira generaciju limfocita T8 (16). Inducira funkciju limfocita T4, IFN- γ i TNF- α . Gen za IL-2 se nalazi na humanom kromosomu 4q (17). Biološki učinak ostvaruje preko IL-2 receptora (IL-2R) (18). Stalno prisustvo IL-2 je nužno za klonalnu ekspanziju aktiviranih limfocita T i sprječavanje njihove apoptoze. Čak ako nastane blok proliferacije limfocita T IL-2 još uvijek sprječava smrt stanice (19, 20). Povećane vrijednosti su nađene kod različitih autoimunih bolesti, a hipersekrecija endogenog IL-2 može voditi u autoagresiju na više načina, primjerice inducirajući ostale citokine, kao IFN- γ i IL-10 (21). Rekombinantni IL-2 koristi se u liječenju bolesnika s HIV infekcijom, jer značajno podiže vrijednosti limfocita T4. Protutijela na IL-2 ili IL-2R mogu biti korisna u liječenju autoimunih bolesti.

Interleukin 6

Spada u upalne citokine i luči se tijekom upalnih stanja. Regulira imunosni i hematopoetski sustav i uzrokuje reakciju akutne faze upale. Stvaraju ga ne samo imune stanice nego i mnoge neimune stanice i organi (22, 23). IL-6 potiče sazrijevanje megakariocita (24). Stimulira hepatocite, podstiče stvaranje imunoglobulina od aktiviranih limfocita B, pojačava stvaranje limfocita T, regulira ekspresiju



Preuzeto s: <http://www.mclcd.co.uk/hiv/dumpall.php>

Slika 3.

Utjecaj citokina IL-4 i IL-6 na stvaranje protutijela

Figure 3

Cytokines IL-4 and IL-6 influence to antibodies production

IL-2R. Sve ove aktivnosti kontrolira jedan te isti gen, koji se nalazi na kratkom kraku kromosoma 7 i sadrži 5 exona i 4 introna (25, 26). Svoje biološke učinke ostvaruje putem membranskih receptora za IL-6, koji se nalaze na mnogim stanicama uključujući megakariocite (27). Potiskuje lučenje TNF- α i IL-1, aktivira i stimulira hipotalamičko-pituitarnu adrenalnu osovину djelujući na kortikotropin-otpuštajući hormon i pomaže kontroli upalne reakcije (28). IL-6 potiče finalno sazrijevanje limfocita B u stanice koje stvaraju protutijela što govori o njegovom sudjelovanju u upalnim procesima nakon imunog odgovora organizma (Slika 3.) (29). Za vrijeme upale izlučuju se upalni citokini kao što su TNF- α , IL-1 i IL-6. IL-6 tada potiskuje lučenje TNF- α i IL-1 aktivirajući stvaranje reaktanata akutne faze iz jetre i stimulira osovину hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i na taj način pomaže kontroli upalne reakcije. U tom smislu IL-6 je proinflamatorni i antiinflamatorni citokin.

Važan je u stimulaciji rane faze hematopoeze. Djelovanje ovog citokina ima brojne biološke posljedice i različito djelovanje na mehanizam hemostaze tako da može povisiti broj trombocita u normalnih i trombocitopeničnih životinja, a isto tako i u ljudi (30, 31). Djeluje na sazrijevanje megakariocita povećavajući broj i veličinu stanice i na sintezu trombocitnih proteina. U ljudi koncentracija serumskog IL-6 povećana je u reaktivnoj trombocitozi kod reumatoidnog artritisa (RA) ili kod sekundarne trombocitose uzrokovane anemijom zbog nedostatka

željeza. Sve ovo ukazuje na to da citokini mogu biti odgovorni za patološku megakariocitopoezu. IL-6 povećava veličinu trombocita i pojačava njihovu funkciju (32). Kako IL-6 povećava stvaranje trombocita moguće je da promjene u funkcionalnosti trombocita nastaju zato što u cirkulaciju ulaze novi potentiji trombociti, prije nego što bi to bio rezultat utjecaja IL-6 na trombocite (33). Glukokortikoidi inhibiraju transkripciju IL-6. Liječenje kortikosteroidima snizuje vrijednosti IL-6 u serumu (34, 35). Brojni autori su ispitivali moguću korist dugotrajne aplikacije IL-6 u indukciji trombocitopoeze. Tako je Ryffel sa suradnicima dokazao da se broj megakariocita u koštanoj srži ne povećava djelovanjem IL-6, ali stupanj ploidiije raste što može sugerirati da je učinak IL-6 ograničen na zrele megakariocite in vivo. Povišuje vrijednosti fibrinogena u plazmi (36). IL-6 ima sposobnost općenito poticanja limfocita B posebno sekreciju IgG.

Čimbenik tumorske nekroze α

To je moćan citokin kojeg stvaraju makrofazi, fibroblasti, monociti, limfociti T i B. Najbolje je proučena njegova sposobnost izazivanja upalne reakcije. Osim što stimulira stvaranje ostalih citokina (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF) posreduje u kaskadi citokina, koja uzrokuje upalu i destrukciju zglobova u RA preko receptora koji su lokalizirani na makrofazima ili u stanicama u sinovijalnoj membrani (37). Isto kao i IL-1, TNF- α je u stanju inducirati hipofremiju tako da povećava unos željeza u makrofage i mono-

cite što spada u dio akutne faze imunog odgovora vezanog uz citokine. Alvarez-Hernandez je dokazao da rekombinantni TNF uzrokuje značajni pad serumskog željeza nakon 6 sati istovremeno ne uzrokujući promjene u totalnom kapacitetu prijenosa željeza (38).

Aktivnost mu je proinflamatorna i antitumorska. Uz mnoge učinke opisana je i njegova sposobnost da potakne smrt stanice. Regulira proliferaciju i diferencijaciju imunih stanica, a uključen je u procese vezane uz septički šok, autoimune bolesti i GvHD. Indirektno regulira upalnu reakciju tako da stimulira otpuštanje kortikotropina iz hipofize stimulirajući na taj način koru nadbubrežne žlijezde da otpušta kortizol, koji inhibira upalu. Nakon blokiranja TNF- α protutijelima značajno se smanjuje stvaranje IL-1, IL-6, IL-3 i GM-CSF. Blokiranje ovog citokina može imati presudnu ulogu u koncentraciji ostalih citokina u sinovijalnoj tekućini (39). Blokiranjem TNF- α monoklonskim protutijelima (engl. *monoclonal antibody*-mAb) možemo zaustaviti aktivnost bolesti tip II kolagen induciranog artritisa u miša (40).

Interleukin 8

IL-8 luče stimulirani monociti, makrofazi, fibroblasti, endotelne stanice, hepatociti i hondrociti. Sintetiziranje ovog citokina u brojnim stanicama stimulirano je pomoću IL-1 i TNF- α . Kostimulator mu je IFN- γ . Virusni mogu inducirati njegovu sintezu, dok je glukokortikoidi inhibiraju. IL-8 se razlikuje od ostalih citokina po svojoj sposobnosti da aktivira neutrofilne granulocite oslobađajući enzime iz granula (41). Pojačava kemo-taksiju, inhibira oslobađanje histamina iz humanih bazofila. Antagonist je stvaranja IgE pomoću limfocita B. Posjeduje antiinflamatornu aktivnost, jer inhibira adheziju leukocita na aktivirane endotelne stanice. Podržava angiogenezu i značajan je u patofiziologiji bolesti ovisnih o angiogenezi kao što su reumatoidni artritis, rast tumora ili kod zaraštavanja rana. Klinički je važan kod psorijaze i RA gdje su mu vrijednosti povećane. Jako povećane vrijednosti su nađene u sinovijalnoj tekućini kod RA. Aktivacija neutrofila može pojačati migraciju ovih stanica u kapilare zglobova.

Interleukin 15

Interleukin-15 (IL-15) ima brojna biološka svojstva kao što su poticanje stvaranja ostalih citokina i inhibicija apoptoze limfocita T. Najnoviji izvještaji govore o važnoj ulozi IL-15 u upali sinovije kod RA gdje pojačava upalni proces aktivacijom stvaranja TNF- α (42). Ovaj faktor je pronađen u epitelnim stanicama bubrega u majmuna. Proizvode ga humani fetalni astrociti i mikroglija i značajan je u imunom odgovoru limfocita T u humanom središnjem živčanom sustavu (43). Sličan je po nekim biološkim aktivnostima IL-2. Stimulira proliferaciju limfocita T i inducira generaciju citolitičkih stanica i aktivnost LAK stanica in vitro. Značajan je kao specifični faktor sazrijevanja NK stanica i pomaže njihovom preživljavanju in vivo. Ima visoki afinitet za monocite u perifernoj krvi i NK stanice. Stromalne stanice koštane srži imaju snažne receptore za IL-15 (44). On je generalni snažni inhibitor apoptoze i ima veliki terapijski potencijal (45). IL-15 aktivira NK stanice da stvaraju IFN- γ (46).

Antiinflamatorni citokini

Dok neki citokini podržavaju upalni proces drugi ga slabe. Dva do sada najbolje ispitane protuupalna citokina su IL-4 i IL-10. Oni zajednički inhibiraju stvaranje upalnih citokina (47, 48).

Interleukin 4

IL-4 ili B stimulirajući faktor je pleiotropni citokin kojeg primarno stvaraju aktivirani limfociti T, limfociti T4 (Th2), bazofilne i mast-stanice, monociti i makrofazi, neutrofilni, limfociti B i stromalne stanice koštane srži (49). IL-4 podržava humoralni imuni odgovor regulirajući diferencijaciju prekursora subpopulacije limfocita T4 u tip 2 (Th2), koji određuje humoralnu imunost i modulira stvaranje protutijela. Sudjeluje u diferencijaciji i rastu limfocita B, kao i sazrijevanju DC iz makrofaga uz pomoć GM-CSF-a. In vitro inhibira aktivaciju limfocita Th1 i smanjuje stvaranje IL-1 i TNF- α i oštećenje hrskavice. Također inhibira stvaranje IL-6 i IL-8 (48, 50). Može potaknuti nastanak autoimunih bolesti kao što je

sustavni lupus eritematosus (SLE). Ovaj citokin prevenira autoimunu bolest sličnu SLE tako da smanjuje pojavu IgG3 nefritogenih autoprotutijela (51). Povećava rast limfocita B i stvaranje imunoglobulina (Slika 3), modulira mijeloidni rast, pojačava migraciju eozinofila i upalnu reakciju, modulira IL-2 stimulirane LAK stanice. IL-4 ima inhibitorski profil sličan IL-10, ali za razliku od njega djeluje kod težih oblika RA. Oba citokina smanjuju fagocitnu aktivnost humanih neutrofila kao odgovor na učinke proinflammatoryh citokina (52). Sonoda sa suradnicima je ispitivao djelovanje IL-4 na proliferaciju megakariocita u staničnoj kulturi i zaključio da ovaj interleukin može potiskivati humanu megakariocitopoezu in vitro, dok je Snoeck dokazao da inhibira kolonije za makrofage (53, 54).

Interleukin 10

IL-10 je pleiotropni citokin koji ima immunosupresivni ili immunostimulativni učinak na različite tipove stanica. Humani IL-10 može inhibirati antigenom stimuliranu sintezu citokina ovisnu o monocitima i makrofagima, koja se odvija u mononuklearnim stanicama periferne krvi i NK stanicama. Poznato je da IL-10 može smanjiti ekspresiju MHC II na makrofazima (55). IL-10 je citokin kojeg najviše luče humani limfociti T4 (Th 0 i Th 2), monociti i makrofazi, stanice koje prezentiraju antigen. Poznato je da ga luče i limfociti B, kao i mast stanice. Vjeruje se da ima važnu funkciju potiskivanja imunog odgovora i može biti uključen u održavanje tolerancije imunog sustava. Blokira aktivaciju sinteze citokina putem limfocita Th1, aktiviranih monocita i NK stanica. Najvažnije funkcije su koaktivacija limfocita T i B, indukcija klase MHC II, preživljavanje limfocita B i lučenje Ig: IgG1, IgG3, IgA. Može stimulirati limfocite B na stvaranje imunoglobulina. Inhibira stvaranje nekoliko citokina, uključujući IL-1, TNF- α , IL-6 i IL-8 (56). Inhibira proliferaciju limfocita T in vitro.

Povećane vrijednosti su nađene u većeg broja bolesnika s autoimunom trombocitopenijskom purpurom (AITP). Ima snažan immunostimulatorski učinak na limfocite B i inducira sintezu IgA u

CD40 aktiviranim stanicama (57). Stimulira proliferaciju limfocita B u slezeni i tonzilama. IL-10 je jak inhibitor Th1 efektorne funkcije in vivo što može biti korisno u kontroli nekih autoimunih bolesti vezanih uz Th1 upalni odgovor (58). IL-10 inhibira gubitak staničnog volumena, kondenzaciju kromatina i DNA fragmentaciju, sve ono što karakterizira smrt stanice apoptozom (59). IL-10 može utjecati na homeostazu željeza inducirajući sintezu IFN- γ ili TNF- α . Neposredno modulira sintezu feritina pojačavajući ulaz feritina u monocite. Davanje IL-10 povećava nivo feritina u serumu i utječe na nastanak anemije kronične bolesti.

Interferoni

Interferoni nastaju kao odgovor na virus, dvostruku RNA, antigene i mitogene. U čovjeka postoje tri izoforme IFN, a to su: alfa, beta i gama. Ovi proteini brane organizam od virusa, povećavaju otpornost stanica na virusnu infekciju i djeluju kao citokini. Imaju široki spektar djelovanja: važan antimikrobni, immunomodulatorni, antiproliferativni uz poticanje diferencijacije stanica, kao i poticanje apoptoze (60). Prepoznatljivi su po svojoj sposobnosti da inhibiraju replikaciju virusa unutar stanica. Poznati su inhibitori proliferacije hematopoetskih stanica. IFN- α i IFN- γ su snažni supresori mijeloidnih kolonija. Djeluju sinergistički. IFN- γ inhibira eritroidne progenitore (61). Neki od interferona (IFN- α i IFN- β) mogu se sintetizirati u stanicama kao neposredna posljedica stanične infekcije virusom zaštićujući stanicu od infekcije novim virusom. Drugu grupu interferona (IFN- β i IFN- γ) stvaraju limfociti kao odgovor na stimulaciju antigenima. Interferonski sustav ima svoju vlastitu funkcionalnu organizaciju. Za stvaranje interferona potreban je induktor koji je najčešće virus, a proizvođač je humana stanica. Interferoni moduliraju imunostni sustav indukcijom MHC i HLA sustava. Ovisno o tipu stanice koja ga proizvodi interferone dijelimo na IFN- α kojeg stvaraju leukociti, IFN- β kojeg stvaraju fibroblasti, IFN- γ kojeg stvaraju immunokompetentne stanice. Utječu na regulaciju stanične funkcije kao što je fagocitoza, ali i povećavaju citotoksičnost limfocita

T (IFN- γ), kao i aktivnost makrofaga i NK-stanica (62).

Interferon- α

IFN- α je jedan od prvih citokina koji nastaje kao odgovor na virusnu infekciju. Ima važna antiviralna i imunoregulatorna svojstva i uspješno se upotrebljava u liječenju različitih oboljenja. Aktivira citotoksičnost NK stanica i pospješuje lizu stanica inficiranih virusom. Pojačava stanični imuni odgovor regulirajući ekspresiju IL-12 receptora i na taj način potiče nastanak limfocita Th1. Ovaj interferon značajno pojačava IL-10, a blago IL-2 i IL-12.

Interferon- γ

IFN- γ je vrlo malo sličan ostalim interferonima, a stvaraju ga aktivirani limfociti T i limfociti T4 kao odgovor na IL-12 i IL-18 i NK stanice, te monociti i makrofazi. Igra vrlo važnu ulogu u obrani domaćina. Njegova biološka aktivnost ovisi o ekspresiji njegovog receptora. Ima vrlo važnu ulogu u kontroli bakterijskih, virusnih i parazitnih infekcija. To je najvažniji proinflammatory citokin odgovoran za aktivaciju i reguliranje fagocitne funkcije mononuklearnih stanica. Regulira stvaranje nekoliko imunomodulacijskih i proinflammatory citokina kao što su IL-12 i TNF- α . Snižene vrijednosti nalazimo kod RA, SLE, limfoma, kongenitalne rubeole, malarije, herpes simpleks infekcije, AIDS-a, leishmanije i TBC. Neposredno potiskuje eritropoezu, a visoke koncentracije EPO ne mogu poništiti njegov inhibitory učinak. IL-1 i TNF- α inhibiraju stvaranje eritroidnih kolonija indirektno tako da stimuliraju otpuštanje IFN- γ (63). Funkcionalna interakcija IFN- γ s molekulama cjelokupne interleukinske i citokinske mreže danas je interes brojnih znanstvenih istraživanja. Koliko je međusobno povezana interleukinska mreža pokazao je Hsu sa suradnicima, kada je dokazao da antiinflammatory citokini IL-4 i IL-10 inhibiraju IL-2 induciranu sin-tezu IFN- γ (64).

Interleukin 3

IL-3 je citokin koji primarno nastaje iz aktiviranih limfocita T. Stvaraju ga i limfociti T8. Ovaj pleiotropni čimbenik može stimulirati proliferaciju i diferencijaciju pluripotentnih krvotvornih matičnih stanica, kao i različitih hematopoetskih progenitora djelujući sinergistički s ostalim ranim hematopoetskim čimbenicima rasta (IL-1, IL-6, SCF, G-CSF). Svoju biološku aktivnost provodi putem receptora na površini stanice. IL-3 može pojačati hematopoezu in vivo, ima autokrini učinak na megakariocitopoezu djelujući značajno na megakariocyte da otpuštaju čimbenik rasta deriviranog iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor*-PDGF) i TGF β 1. Ovi čimbenici pojačavaju proliferaciju fibroblasta u koštanoj srži (65). Povećane vrijednosti IL-3 nađene su u nekih bolesnika sa GvHD. Hirayama sa suradnicima je dokazao da IL-3 pokazuje negativnu reakciju na ranu B-limfopoezu (66).

Autoimunosne bolesti

Autoimunosna bolest nastaje kao posljedica gubitka imunološke tolerancije na vlastite antigene, a može biti u genetski predisponiranih osoba potaknuta brojnim egzogenim i endogenim čimbenicima. Aktivirana stanična i humoralna reakcija vezana uz autoimuni proces dovodi do oštećenja tkiva. Patogenezu i kliničku sliku bolesti određuje vlastiti antigen, koji je napadnut odnosno organ na čijim se stanicama taj antigen nalazi. Tada kažemo da se radi o organ specifičnoj autoimunoj bolesti kao što su npr. Hashimoto tireoiditis ili autoimuni hepatitis. Razlikujemo i tkivno specifične autoimune bolesti za koje kažemo da su sistemne bolesti kao što je primjerice anafilaktoidna purpura (67).

Autoimuni vaskulitis ili purpura Henoch-Schonlein

Purpura Henoch-Schonlein (HSP) je najčešća autoimuna bolest endotela krvnih žila u djetinjstvu. Težina kliničke slike najčešće je povezana s zahvaćenošću endotela kapilara bubrega. Patofiziološki mehanizam nastanka ove bolesti povezan je s poremećajem citokinske

mreže. Povećane vrijednosti TNF- α u serumu povezane su s funkcionalnim i morfološkim promjenama glomerularnih stanica u akutnoj fazi bolesti. Ako su bubrezi teže zahvaćeni serumske vrijednosti TNF- α mogu se koristiti u procjeni aktivnosti bolesti. U bolesnika kod kojih bubrezi nisu zahvaćeni, vrijednosti TNF-alpha su značajno niže (68). U HSP serumske vrijednosti IL-1 u akutnoj fazi su značajno snižene ili se čak IL-1 ne može dokazati u serumu. Osim spomenutih citokina i IL-6 može biti odgovoran za patofiziološke promjene u koži bolesnika (69).

U djece s HSP mogu se dokazati antiendotelna stanična protutijela (engl. *anti-endothelial cell antibodies*-AECA). Najčešće su to IgA AECA, a njihov nastanak je potaknut s TNF- α . Istraživanje uloge IgA AECA pomoći će u razumijevanju imunološkog mehanizma nastanka HSP (70). Postotak limfocita T koji luče TGF- β je povećan tijekom akutne faze bolesti i smanjuje se u rekonvalescenciji. TGF- β potiče nastanak IgA, koji se zajedno s imunim kompleksima koji sadrže IgA talože na endotelu kapilara u bolesnika s HSP (71). Uspoređujući razlike u utjecaju TNF- α kod djece s HSP i SLE Gattorno i suradnici su dokazali da su vrijednosti solubilnih receptora TNF- α (sTNF-R) daleko veće u bolesnika sa SLE, dok se u bolesnika s HSP ne razlikuju od zdravih individua (72). Poremećaj ravnoteže između proinflammatory citokina i njihovih solubilnih receptora može pogoršati stanje u djece s IgA nefropatijom (IgAN) i HSP nefritisom. Bolesnici s IgAN ili HSP nefritisom luče u mokraći velike količine TNF- α i IL-1 β . Povećanje ovih citokina u urinu može značiti da se oni stvaraju lokalno i potiču upalu mezangija i oštećenje glomerula u djece (73). TNF- α i IL-6 su povećani i njihove serumske vrijednosti pozitivno koreliraju s težinom bolesti. Liječenjem intravenoznim imunoglobulinima serumske vrijednosti ovih proinflammatory citokina se normaliziraju (74).

Autoimuna trombocitopenijska purpura

AITP je bolest čiji mehanizam nastanka, kao ni terapijski i prognostički parametri, danas još nisu dovoljno i jasno

definirani. Različiti patogenetski mehanizmi mogu biti odgovorni za nastanak akutnog ili kroničnog oblika ove bolesti. Jedan od mogućih etioloških faktora je poremećaj citokinske ravnoteže, koji je zamijećen u tih bolesnika (75). Danas se još uvijek malo zna o ulozi citokina u autoimunoj patogenezi ove bolesti. U bolesnika s kroničnom AITP primarno su nađene povećane vrijednosti IL-2, IFN- γ i IL-10, što se odražava na Th0- i Th1-staničnu aktivaciju (76). Povećane vrijednosti citokina mogu biti važan test u otkrivanju razlike u patofiziologiji akutne i kronične forme AITP i mogu pomoći da se otkrije koja djeca će iz akutne forme razviti kroničnu formu bolesti. Semple sa suradnicima je istraživao hipotezu da abnormalne koncentracije citokina mogu biti značajne u patogenezi AITP. Navodi da 53% djece s kroničnom AITP i samo 9% onih s akutnom AITP imaju povećane vrijednosti IL-2 u serumu (77). Dokazana je značajna razlika u serumskim koncentracijama IL-2 između ispitanika s akutnom, kroničnom AITP pri dijagnozi i kontrolne skupine. Djeca s AITP pri dijagnozi su imala značajno veće serumske koncentracije IL-4 i značajno niže IL-2 i TNF- α od zdrave djece. Odrasli s AITP pri dijagnozi su imali značajno veće serumske koncentracije IL-1 α i IL-4, a značajno manje koncentracije IL-10 od zdravih ispitanika (77).

Brojni autori naglašavaju ulogu IL-3 u megakariocitopoezi i djelovanje ovog citokina utječe na pojačano stvaranje megakariocita i trombocita. Yang je, pišući o ulozi citokina na regulaciju megakariocitopoeze i nastanku trombocita, naglasio da u megakariocitopoezi osim trombopoetina sudjeluju i IL-1, IL-3 i IL-6 (78). Broj trombocita u perifernoj krvi pri dijagnozi je značajno negativno povezan sa serumskim koncentracijama IL-3 pri dijagnozi, a broj trombocita nakon 6 mjeseci od dijagnoze značajno pozitivno. Što su trombociti pri dijagnozi veći serumske koncentracije IL-3 su manje, za razliku od broja trombocita nakon 6 mjeseci, koji su veći što je IL-3 pri dijagnozi bio veći (77). Webber je dokazao u djece i odraslih s AITP, da serumske koncentracije Th2 citokina IL-4 su značajno veće u bolesnika s AITP nego u zdravih individua. Isti autor predlaže

liječenje AITP djelovanjem na solubilni IL-4. Nije dokazao povezanost između vrijednosti bolesnikovih trombocita i serumskih koncentracija IL-4, iako su koncentracije IL-4 u serumu bile povećane (79). Serumske koncentracije IL-4 u ispitivane djece i odraslih s AITP su također značajno veće nego u kontrolnoj skupini. Dokazano je da su i ispitanici s kroničnom AITP pri dijagnozi imali značajno veće serumske koncentracije IL-4 od ispitanika s akutnom AITP i kontrolne skupine (77). IL-4 citokin, esencijalan je za T zavisne limfocite B, može igrati značajnu ulogu u stvaranju autoprotutijela, pa može biti potencijalni cilj u liječenju ove bolesti. Crossley je dokazao da IFN- α ako se koristi u liječenju AITP povećava Th1 aktivnost i smanjuje stvaranje protutijela smanjujući visoke serumske koncentracije IL-4 i/ili IL-10 (80).

Serumske koncentracije TNF- α značajno se razlikuju između ispitanika s akutnom, kroničnom AITP pri dijagnozi i kontrolne skupine. Ispitanici s akutnom AITP imaju značajno manje koncentracije. Da abnormalno stvaranje TNF- α i IFN- γ može utjecati na patogenezu AITP zaključio je i Garcia-Suarez sa suradnicima primijetivši da su serumske koncentracije oba citokina značajno povišene u bolesnika koji su ovisni o liječenju. Ovi citokini djeluju na limfocite B da se diferenciraju u stanice koje luče imunoglobuline. Težina kliničke slike je povezana s poremećenom sekrecijom ova dva citokina (81). U djece akutna AITP se prezentira s Th1, Th0/Th1 ili Th0 ekspresijom citokina. U stabilnoj remisiji izraženi su Th0 ili Th2 citokini uz kojih je, nakon liječenja IVIG-om, vezana bolja prognoza bolesti, dok visoke koncentracije IFN- γ i neosjetljivost na liječenje IVIG-om govori u prilog lošijoj prognozi bolesti. Semple navodi da 53% djece sa kroničnom AITP i samo 9% onih sa akutnom AITP imaju povećane vrijednosti IFN- γ u serumu (76). Obzirom da su neki od serumskih citokina u bolesnika s AITP povišeni, a neki sniženi, manipulacija citokinima bi mogla biti jedan od načina liječenja AITP. Ona se već danas svakako koristi primjenom kortikosteroida i IVIG-a u autoimunim bolestima (82, 83).

Liječenje IVIG-om može modulirati Th1/Th2 ravnotežu. Yamada sa suradnicima je pokazao da infuzije IVIG-a mogu povisiti koncentracije citokina IFN- γ , TNF- α (Th1 citokini) i IL-4 i IL-10 (Th2 citokini) u perifernoj krvi i smanjiti Th1/Th2 odnos limfocita. Visoke doze IVIG-a mogu promijeniti perifernu Th1/Th2 ravnotežu (84).

Behcetova bolest

Behcetova bolest (BD) je sistemska imunološka bolest kod koje se također mogu dokazati povećane vrijednosti nekih citokina. Visoke vrijednosti s IL-2R, IL-6, IL-8 and TNF- α dokaz su patološke aktivacije imunološkog sustava. Kliničke manifestacije ove bolesti mogu se smanjiti manipulacijom citokinima (85). Humane mikrovaskularne endotelne stanice pojačano luče IL-8 u aktivnoj fazi Adamantiades-Behcetove bolesti u bolesnika s oralnim ili neurološkim manifestacijama, tako da u serumu ovih bolesnika nalazimo povećane vrijednosti IL-8 (86). Ovu autoimunosnu bolest karakterizira Th1 citokinski profil, a efektívno imunosupresívno liječenje smanjuje broj limfocita T4 i T8 koji luče citokine Th1 profila koji igraju značajnu ulogu u imunopatogenezi inflamacije u BD (87).

Kawasakijeva bolest

Kawasakijeva bolest se najčešće javlja u mlađe djece pa je 80% bolesnika mlađe od 5 godina. Karakterizira je poremećaj imunosnog sustava i povećanje koncentracija proinflatornih citokina u serumu. To je sistemski vaskulitis praćen poremećajem citokinske ravnoteže i teškom upalnom reakcijom. U patogenezi ove bolesti sudjeluju, limfociti T, monociti i citokini koje oni luče (88). Manifestira se bilateralnom konjuktivalnom injekcijom, promjenama na sluznici usne šupljine, suhim ispucalim usnicama i malinastim jezikom, edemom ili eritemom šaka i stopala, ljuštenjem kože oko noktiju, kožnim osipom, cervikalnom limfadenopatijom. Može se manifestirati artritismom s artralgijom, disfunkcijom jetre, uveitisom i abnormalnostima koronarnih arterija. Bolest je vezana uz značajan poremećaj imunosnog sustava. U bolesnika s akutnom bolesti nalazimo

povećane vrijednosti TNF- α , IL-1, IL-6 i IFN- γ (89). Kod ove bolesti dominiraju povećane vrijednosti proinflammatoryh citokina dok su vrijednosti regulatornog citokina TGF- β 1 snižene (90). Naročito povećane vrijednosti TNF- α i IL-6 nađene su u akutnoj fazi bolesti najčešće u bolesnika koji su razvili koronarnu aneurizmu (CA) (91-93). Ispitujući ulogu citokina u Kawasakijskoj bolesti Lin je ukazao da su u bolesnika s CA u prvom tjednu češće povećane serumske vrijednosti IL-6 i IL-8 (94).

Serumske vrijednosti IFN- γ rastu u akutnoj fazi bolesti, dok su serumske vrijednosti IFN- γ , TNF- α i interleukin 2 receptora (IL-2R) značajno veće u bolesnika koji su razvili lezije koronarnih arterija (engl. coronary artery lesion-CAL) nego u onih koji nisu, što znači da u bolesnika koji razvijaju CAL nastaje agresivna aktivacija imunokompetentnih stanica (95-97). Povećanje IL-15, koji inducira proliferaciju limfocita T, sazrijevanje limfocita B i citotoksičnost NK stanica, korelira s povećanjem TNF- α u akutnoj fazi ove bolesti (98). Intravenozni imuni gamaglobulin uspješno se primjenjuje u liječenju ove bolesti. Nakon aplikacije IVIG-a nestaju simptomi bolesti uz značajno sniženje IL-6 i drugih proinflammatoryh citokina kao što su IL-8 i TNF- α (99).

Sjogrenov sindrom

Sjogrenov sindrom je autoimuna bolest koja uzrokuje smanjeni protok sline zbog autoimunog sialoadenitisa. Zbog toga nastaje upala i atrofija žlijezda slinovnica. Plazmatski citokini igraju važnu ulogu u patogenezi ovog sindroma inicirajući i podržavajući različite celularne i humoralne autoimune procese. Za sada samo liječenje interferonom obećava nekakav uspjeh. Brojnim studijama dokazan je poremećaj u koncentracijama određenih citokina, tako bolesnici s primarnim i sekundarnim Sjogrenovim sindromom imaju povećane vrijednosti IL-2 i IL-6. Liječenje interferonom može povećati brzinu protoka sline i smanjiti vrijednosti ovih citokina, koji uzrokuju upalnu destrukciju tkiva žlijezda slinovnica (100). Szodoray je ispitivao 25 plazmatskih citokina i dokazao razlike

u koncentracijama IL-1 β , IL-6, IL-15, TNF- α , IL-8 i IL-12 (101). Serumske koncentracije navedenih citokina mogu se koristiti u dijagnozi bolesti i praćenju liječenja. U liječenju se može primjenjivati i anticitokinska terapija. Nađene su visoke vrijednosti Th1 citokina (IL-2) i Th2 citokina (IL-6, IL-10). Povećane vrijednosti IL-6 nađene su u bolesnika s oštećenjem jetre, pa se mogu koristiti u dokazivanju ekstraglandularnih oštećenja (102). Značajno povišene vrijednosti IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α i TGF- β RNA transkripta nađeni su u epitelu konjunktive u bolesnika s ovim sindromom. Koncentracija IL-6 bila je značajno veća u uzorcima konjunktive. Poremećena je i ravnoteža citokina u suzama i epitelu konjunktive. Porastom proinflammatoryh citokina u epitelu konjunktive pogoršava se i suhi keratokonjunktivitis. Ove činjenice o patogenezi keratokonjunktivitisa otvaraju nove mogućnosti ciljanog liječenja (103). Bolesnici s ovim sindromom posebno oni s mialgijom imaju smanjenu sekreciju citokina koje luče mononuklearne stanice periferne krvi i povećane serumske vrijednosti IL-18 (104).

Autoimuni glomerulonephritis

Postoje dokazi da je u SLE nefritis popraćen Th1 imunosnim odgovorom. IL-18 potiče polarizaciju imunog odgovora prema Th1, a serumske vrijednosti IL-18 su veće u bolesnika s lupus nefritom (LN) i koreliraju s albuminurijom. Vrijednosti IFN- γ u serumu i limfocitima periferne krvi su visoke, dok su vrijednosti IL-4 niske u bolesnika s LN. IL-18 važan je u patogenezi LN jer potiče poremećaj citokinske mreže prema Th1 imunom odgovoru, pa određivanje IL-18 može biti korisno u ranom otkrivanju bolesnika sa SLE koji imaju nefritis (105). IL-12 je patogen, dok IFN- γ je protektivan i obzirom na nefritogeni imuni odgovor može imati različiti efekt (106). Makrofazi značajno doprinose nastanku progredirajućeg glomerulonefritisa i smatra se da su najveći izvor TNF-a. Timoshanko je dokazao da su intrinzične renalne stanice također značajan izvor TNF-a i na taj način doprinose upalnom oštećenju bubrega (107). Oštećenje glomerula određeno je balansom Th aktiviranih stanica. U slučaju da prevladava

Th1 imuni odgovor može nastati teški progredirajući glomerulonefritis, koji je povezan i s IFN- γ (108).

Glomerulonefritis često progredira ako nastaje infiltracija glomerula limfocitima T i makrofazima uz odlaganje fibrina. Ovo oštećenje ovisno je o pomoćničkim limfocitima T. Liječenje s mAb na IFN- γ smanjuje oštećenje glomerula i progresiju glomerulonefritisa na mišjem modelu. Th1 odgovor vezan je uz teške progredirajuće promjene povezane s limfocitima Th i IFN- γ . Uloga IFN- γ u ovakvim oštećenjima je kontroverzna i može biti vezana uz ekspresiju citokinskih receptora (109). IL-10 je najvažniji citokin koji regulira imunosni Th1/Th2 odgovor. Njegovom se primjenom izvana može suprimirati nefritogeni Th1 odgovor, inhibirati funkciju makrofaga i oslabiti razvoj glomerulonefritisa. Itching je dokazao i da endogeni IL-10 regulira nefritogeni Th1 odgovor i slabi razvoj glomerulonefritisa (110). Izlučivanje proinflammatoryh citokina (TNF- α , IL-6 i IL-8) urinom je pojačano u bolesnika s aktivnim ANCA-pozitivnim renalnim vaskulitisom, za razliku od ANCA pozitivnog vaskulitisa u remisiji. Koncentracije citokina u urinu mogu biti korisne u praćenju aktivnosti bolesti (111).

Chronova bolest

Chronova bolest je kronična upalna bolest crijeva, a imunološki mehanizam nastanka ove bolesti još nije razjašnjen (112). Danas se smatra da TNF i Th1 citokini kao što su IL-12 i IFN- γ igraju najvažniju ulogu u patogenezi ove bolesti. Veliki broj limfocita Th u bolesnika s Chronovom bolesti luče dosta IFN- γ , a vrlo malo IL-4, dok u istih bolesnika brojni makrofazi luče IL-12. TNF- α igra značajnu ulogu u patogenezi Chronove bolesti i pojačana upalna aktivnost ovog citokina utječe i na pojavu artritoidnih promjena u ovih bolesnika (113). Limfociti Th1 igraju centralnu ulogu u patogenezi oštećenja tkiva u Chronovoj bolesti, dok IL-21 doprinosi patološkim promjenama u sluznici (114). IL-12/IL-18 značajno doprinosi imunopatološkim promjenama u ovih bolesnika (115). Nakon uspjeha u liječenju neutralizacijom TNF, interes istraživača sada je usmjeren na neutra-

lizaciju Th1 citokina. Neutralizacija IL-12 ili IFN- γ monoklonskim protutijelima ne može izliječiti bolest, ali može imati dodatni pozitivan efekt uz neutralizaciju TNF (116). Poremećaj imunoregulatornih faktora doprinosi nekontroliranoj sluzničkoj aktivnosti limfocita Th1 u bolesnika s Chronovom bolesti. IL-18 iz makrofaga utječe na razvoj Th1 klon, nastanak IFN- γ i doprinosi lokalnom imunoinflamatornom odgovoru (117).

Reumatoidni artritis

Ekscesivne količine IL-8, IL-1 i IL-6 nađene su u sinovijalnoj tekućini i smatra se igraju važnu ulogu u patogenezi kroničnog poliartritisa. Uloga IL-1 u reumatologiji najprije je dokazana u RA, gdje je upalno promijenjena sinovijalna membrana infiltrirana monocitima i makrofazima, koji su glavni izvori IL-1. IL-1 snažno inducira matrix-metalloproteinaze, koje degradiraju kolagen što može izazvati uništavanje vezivnog tkiva npr. u zglobovima kod RA (118, 119). Serumске vrijednosti proinflamatornih citokina IL-1 β , IL-6, TNF- α i antinflamatornog IL-1 razlikuju se u poliarтикуларном i sistemskom juvenilnom kroničnom artritisu (engl. *systemic juvenile chronic arthritis*-JCA). Dok vrijednosti IL-6 i TNF- α s aktivnošću bolesti rastu dotle vrijednosti IL-1 β padaju. U sistemskoj formi najviše rastu vrijednosti IL-6 i koreliraju s aktivnošću bolesti (120). Različite histološke varijante RA vezane su uz različite serumске aktivnosti citokina, tako bolesnici s folikularnim sinovitisom imaju manje koncentracije IFN- γ i IL-12 nego bolesnici s difuznim infiltratima, dok je TNF- α dominantni citokin u bolesnika s folikularnim sinovitisom. Heterogenost ove bolesti diktirana je aktivacijom različitih citokina (121).

S ciljem poboljšanja diferencijalne dijagnostike i praćenja aktivnosti bolesti u bolesnika s juvenilnim reumatoidnim artritisom (JRA) možemo pratiti serumске vrijednosti s IL-2R, IL-6 i s TNFR koje značajno koreliraju s upalom i značajno su veće kod sustavnog oblika bolesti. Serumске vrijednosti IL-1 β , and TNF- α su povećane u bolesnika s bolesti tipa I. Ove vrijednosti su normalne u bolesnika s bolesti tipa II, dok su s TNFR

i s IL-2R značajno povišeni. Stalno povećane serumске vrijednosti s TNFR su bolji indikator aktivnosti bolesti kod JRA nego ostali citokini (122). Proinflamatorni citokini se luče i lokalno kod JCA, tako da su vrijednosti IL-6, TNF- α i IL-1 α u sinovijalnoj tekućini ekstremno visoke, za razliku od sinovijalnih vrijednosti IL-4 i IL-2, koje su nemjerljive. Plazmatske koncentracije IL-6 i TNF- α mogu se koristiti kao markeri aktivnosti bolesti (123).

Sustavni lupus eritematodes

Abnormalno stvaranje citokina u bolesnika sa SLE nastaje zbog unutarnjeg defekta imunskog sustava, a ispoljava se različitim kliničkim manifestacijama ove bolesti. Bolest se može klinički manifestirati kao glomerulonefritis, sistemski vaskulitis, kožni osip, serozitis, trombocitopenija, miozitis ili hemolitička anemija. Kod većine bolesnika s aktivnim SLE IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) je povećan, značajno veće vrijednosti su nađene u bolesnika s ekstrarenalnom bolesti. Vrijednosti upalnih citokina ovise o organu u kojem je bolest aktivna. Relativni nedostatak IL-1Ra karakterističan je za zahvaćenost bubrega, dok njegov porast ćemo naći ako su zahvaćeni dugi organi (124). IL-2 igra središnju ulogu u humanom imunom odgovoru i povećane vrijednosti ovog citokina su pronađene kod različitih autoimunih bolesti kao što su multipla skleroza, RA i SLE.

Hipersekrecija endogenog IL-2 može voditi u autoagresiju na više načina, primjerice inducirajući ostale citokine, kao IFN- γ i IL-10. U SLE mogu biti povećani Th-1 (IL-12, IFN- γ), Th-2 citokini (IL-4, IL-10) ili pro-inflamatorni citokini (TNF- α , IL-1 β , IL-18) što potvrđuje teoriju da je lupus kompleksna bolest čija manifestacija ovisi o različitom profilu citokina. Jedino je IL-18 povezan s aktivnošću bolesti, dok su ostali citokini vezani uz zahvaćenost pojedinih organa (125). Serumске koncentracije IL-6, TNF- α i TNF-sR su veće u bolesnika sa SLE nego kod onih s RA. TNF-sR može biti koristan biološki marker u praćenju SLE, jer je povećan za vrijeme egzacerbacije bolesti (126).

Smatra se da citokini igraju značajnu ulogu u patogenezi SLE. U usporedbi s zdravim ispitanicima TNF- α i IL-6 su značajno povećani u bolesnika s SLE. TNF- α i solubilni receptori TNF-Rs koreliraju s European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) score, anti-dsDNA protutijelima i serumskim vrijednostima C-reaktivnog proteina (CRP). Sve to može ukazivati na centralnu ulogu sustava TNF- α u patofiziologiji SLE (127). Vrijednosti IFN- γ , TNF- α i IL-12 su značajno veće u bolesnika sa SLE, vrijednosti TNF- α i IL-12 su veće u bolesnika s vrlo aktivnom bolesti nego s inaktivnom. IL-10 vrijednosti su udružene s pojavom anti-DNA, anti-Ro i anti-LA protutijela (128).

Serumске vrijednosti IL-15 su povećane u bolesnika sa SLE, ali ne koreliraju s aktivnošću bolesti (129). Serumске vrijednosti IL-6 i IFN- γ su značajno povišene u bolesnika sa SLE koji imaju limfadenopatiju ili nefrotski sindrom, za razliku od serumskih vrijednosti TNF- α koje su povišene u bolesnika sa SLE i trombocitopenijom. Serumске vrijednosti TNF- α su bile u granicama normale u onih bolesnika koji su uz SLE imali nefrotski sindrom, limfadenopatiju ili bolest središnjeg živčanog sustava. Bolesnici sa SLE udruženim s bolesti imunodeficiencije, hipogamaglobulinemijom imaju jako povišene serumске vrijednosti IL-6 (130).

Autoimuna bolest štitne žlijezde

Izgleda da citokini potiču i podržavaju autoimuni tireoiditis. Ispitujući citokinsku solubilnu mRNAs za IL-2,-4,-5,-6, -10 i IFN- γ Paschke je dokazao da se u bolesnika s Hashimoto tireoiditisom (HT) može naći u velikim količinama za sve citokine, a u polovine bolesnika s Gravesovom bolesti (GB) povećana je akumulacija IL-2, -4, -10 i IFN- γ . Povećane količine mRNA u GB su najčešće udružene s visokim titrovima mikrosomalnih protutijela i/ili jakom intratireoidnom infiltracijom limfocita (131). Mazziotti je dokazao da periferni limfociti T4 i T8 u bolesnika s HT pokazuju Th1 tip aktivacije povezan isključivo s hipotireozom (132). HT nastaje zbog infiltracije parenhima limfocita Th1 koji mogu

uzrokovati oštećenje tkiva. Th1 profil je u HT dominantan. Da bi mogli bolje objasniti patogenost i ishod destruktivnog autoimunog tireoiditisa može nam pomoći flowcitometrijska dijagnostika (133). U bolesnika s GD, HT i RA oslabljeni odgovor IFN- γ na IL-2 stimulaciju izgleda da je naspecifičan fenomen i u organ specifičnoj i sistemsnoj autoimunosnoj bolesti. Može biti uzrokovan poremećenom regulacijom limfocita T4 na IL-2 zbog sniženog nivoa solubilnih IL2 receptora i smanjenog afiniteta na receptore. Sve to rezultira defektom stvaranja i otpuštanja IFN- γ (134).

Intratreoidalni limfociti T imaju oslabljeni potencijal sekrecije IFN- γ što je iznimno važno u patogenezi autoimunog tireoiditisa (135). Limfociti T koji infiltriraju štitnu žlijezdu u bolesnika s HT mogu stvarati povećane količine IFN- γ , ali se razlikuju po svom potencijalu da luče TNF- α (136). Fisfalen je dokazao da se limfociti T specifični za štitnu žlijezdu mogu klasificirati u Th0, Th1 i Th2 fenotip. Za HT karakterističan je Th1 fenotip, dok u GB Th0 fenotip može inducirati stvaranje antitireoidnih protutijela (137). Smatra se da su mnoge humane organ specifične autoimune bolesti kao što je HT uzrokovane Th1 aktivacijom limfocita. Th1 i Th2 aktivacija dokazana je u GB i HT. Limfociti T u GB predominantno proizvode IL-4, a u HT IFN- γ . Roura-Mir sa suradnicima je dokazao da se u štitnoj žlijezdi zahvaćenoj autoimunom bolesti proizvode i Th1 i Th2 citokini i da razlike u tipu autoimunog tireoiditisa mogu nastati zbog različitog citokinskog efekta koji funkcionalno dominira u određenoj populaciji (138). Guo smatra da prisutnost IL-4 zajedno s IL-2 inducira prelaz Th1 u Th2 citokinski odgovor klonalnih limfocita T koji infiltriraju tkivo štitne žlijezde. Da bi se klonirali limfociti T u autoimunoj bolesti štitnjače potreban je citokinski profil s IL-4 (140).

LITERATURA

- Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine Strategies in the Treatment of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *JAMA* 1993; 269: 1829-35.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-57.
- Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting regulatory cells. *Microbes Infect* 2001; 3: 947-54.
- van der Graaff WL, Prins APA, Niers TMH, Dijkmans BAC, van Lier RAW. Quantitation of interferon gamma- and interleukin-4-producing T cells in synovial fluid and peripheral blood of arthritis patients. *Rheumatology* 1999; 38: 214-20.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.
- Mantovani A, Bussolino F, Introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol Today* 1997; 18: 231-40.
- Matsushima K, Akahoshi T, Yamada M, Furutani Y, Oppenheim JJ. Properties of a specific interleukin 1 (IL 1) receptor on human Epstein Barr virus-transformed B lymphocytes: identity of the receptor for IL 1-alpha and IL1-beta. *J Immunol* 1986; 136: 4496-502.
- Lovett D, Kozan B, Hadam M, Resch K, Gemsa D. Macrophage cytotoxicity: interleukin 1 as a mediator of tumor cytostasis. *J Immunol* 1986; 136: 340-7.
- Kaye J, Gillis S, Mizel SB, Shevach EM, Malek TR, Dinarello CA et al. Growth of a cloned helper T cell line induced by a monoclonal antibody specific for the antigen receptor: interleukin 1 is required for the expression of receptors for interleukin 2. *J Immunol* 1984; 133: 1339-45.
- Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM. Cytokines in rheumatoid arthritis. *J Invest Med* 1995; 43: 28-38.
- Lipsky PE, Thompson PA, Rosenwasser LJ, Dinarello CA. The role of interleukin 1 in human B cell activation: inhibition of B cell proliferation and the generation of immunoglobulin-secreting cells by an antibody against human leucocytic pyrogen. *J Immunol* 1983; 130: 2708-14.
- Lee SW, Tsou AP, Chan H, Thomas J, Petrie K, Eugui EM et al. Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin 1 beta gene and decrease the stability of interleukin 1 beta mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1204-8.
- Trotter JL, van der Veen RC, Clifford DB. Serial studies of serum interleukin-2 in chronic progressive multiple sclerosis patients: occurrence of 'bursts' and effects of cyclosporine. *J Neuroimmunol* 1990; 28: 9-14.
- Tebib JG, Boughaba H, Letroublon MC, Bienvenu J, Noel E, Armanet P et al. Serum IL-2 level in rheumatoid arthritis: correlation with joint destruction and disease progression. *Eur Cytokine Netw* 1991; 2: 239-43.
- Huang YP, Perrin LH, Miescher PA, Zubler RH. Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1988; 141: 827-33.
- Liberman AC, Refojo D, Arzt E. Cytokine signaling/transcription factor cross-talk in T cell activation and Th1-Th2 differentiation. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2003; 51: 351-65.
- Seigel LJ, Harper ME, Wong-Staal F, Gallo RC, Nash WG, O'Brien SJ. Gene for T-cell growth factor: location on human chromosome 4q and feline chromosome B1. *Science* 1984; 223: 175-8.
- Taniguchi T, Miyazaki T, Minami Y, Kawahara A, Fujii H, Nakagawa Y et al. IL-2 signaling involves recruitment and activation of multiple protein tyrosine kinases by the IL-2 receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 766: 235-44.
- Akbar AN, Borthwick NJ, Wickremasinghe RG, Panayiotidis P, Pilling D, Bofill M et al. Interleukin-2 receptor common gamma-chain signaling cytokines regulate activated T cell apoptosis in response to growth factor withdrawal: selective induction of anti-apoptotic (bcl-2, bcl-xL) but not pro-apoptotic (bax, bcl-xS) gene expression. *Eur J Immunol* 1996; 26: 294-9.
- Strasser A, Harris AW, Cory S. bcl-2 transgene inhibits T cell death and perturbs thymic self-censorship. *Cell* 1991; 67: 889-99.
- Sarvetnick N, Shizuru J, Liggitt D, Martin L, McIntyre B, Gregory A et al. Loss of pancreatic islet tolerance induced by β -cell expression of interferon- γ . *Nature* 1990; 346: 844-7.
- Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265: 621-36.
- Vankelecom H, Carmeliet P, Van Damme J, Billiau A, Denef C. Production of interleukin-6 by folliculo-stellate cells of the anterior pituitary gland in a histiotypic cell aggregate culture system. *Neuroendocrinology* 1989; 49: 102-6.
- Ishibashi T, Kimura H, Uchida T, Kariyone S, Friese P, Burstein SA. Human interleukin 6 is a direct promoter of maturation of megakaryocytes in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5953-7.
- Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-37.
- Sehgal PB. Regulation of IL-6 gene expression. *Res Immunol* 1992; 143: 724-34.
- Navarro S, Debili N, Le Couedic JP, Klein B, Breton-Gorius J, Doly J et al. Interleukin-6 and its receptor are expressed by human megaka-

- ryocytes: In vitro effects on proliferation and endoreplication. *Blood* 1991; 77: 461-71.
28. Lyson K, McCann SM. The effect of interleukin-6 on pituitary hormone release in vivo and in vitro. *Neuroendocrinology* 1991; 54: 262-6.
 29. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 1986; 324: 73-6.
 30. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 41-78.
 31. Asano S, Okano A, Ozawa K, Nakahata T, Ishibashi T, Koike H et al. In vivo effects of recombinant human interleukin-6 in primates: stimulated production of platelets. *Blood* 1990; 75: 1602-5.
 32. Burstein SA, Downs T, Friese P, Lynam S, Anderson S, Henthorn J et al. Thrombocytopoiesis in normal and sublethally irradiated dogs: response to human interleukin-6. *Blood* 1992; 80: 420-8.
 33. Hill RJ, Warren MK, Levin J. Stimulation of thrombopoiesis in mice by human recombinant interleukin-6. *J Clin Invest* 1990; 85: 1242-7.
 34. Rock CS, Coyle SM, Keogh CV, Lazarus DD, Hawes AS, Leskiw M et al. Influence of hypercortisolemia on the acute-phase protein response to endotoxin in humans. *Surgery* 1992; 112: 467-74.
 35. Teoh HT, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H. Steroid Inhibition of Cytokine-Mediated Vasodilation After Warm Heart Surgery. *Circulation* 1995; 92: 347-53.
 36. Ryffel B, Car BD, Woerly G, Weber M, DiPadova F, Kammüller M et al. Long-term Interleukin-6 Administration Stimulates Sustained Thrombopoiesis and Acute-Phase Protein Synthesis in a Small Primate-The Marmoset. *Blood* 1994; 83: 2093-102.
 37. Choj EHS, Panayi GS. Mechanisms of Disease: Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-16.
 38. Alvarez-Hernandez X, Liceaga J, McKay IC, Brock JH. Induction of hypoferrremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1989; 61: 319-22.
 39. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison of monoclonal anti TNF- α antibody with interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw* 1995; 6: 225-30.
 40. Williams RO, Feldmann M, Maini RN. Antitumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 9784-8.
 41. Djeu JY, Matsushima K, Oppenheim JJ, Shitsuki K, Blanchard DK. Functional activation of human neutrophils by recombinant monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/IL-8. *J Immunol* 1990; 144 (6): 2205-10.
 42. Park YB, Kim DS, Lee WK, Suh CH, Lee SK. Elevated serum interleukin-15 levels in systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 1999; 40 (4): 343-8.
 43. Lee YB, Satoh J, Walker DG, Kim SU. Interleukin-15 gene expression in human astrocytes and microglia in culture. *Neuroreport*. 1996; 7 (5): 1062-6.
 44. Carson WE, Fehniger TA, Haldar S, Eckhart K, Lindemann MJ, Lai CF et al. A potential role for interleukin-15 in the regulation of human natural killer cell survival. *J Clin Invest* 1997; 99 (5): 937-43.
 45. Bulfone-Paus S, Ungureanu D, Pohl T, Lindner G, Paus R, Ruckert R et al. Interleukin-15 protects from lethal apoptosis in vivo. *Nat Med* 1997; 3 (10): 1124-8.
 46. Carson WE, Ross ME, Baiocchi RA, Marien MJ, Boiani N, Grabstein K et al. Endogenous production of interleukin 15 by activated human monocytes is critical for optimal production of interferon-gamma by natural killer cells in vitro. *J Clin Invest* 1995; 96 (6): 2578-82.
 47. van Roon JA, van Roy JL, Gmeling-Meyling FH, Lafeber FP, Bijlsma JW. Prevention and reversal of cartilage degradation in rheumatoid arthritis by interleukin-10 and interleukin-4. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 829-35.
 48. Sugiyama E, Kuroda A, Taki H, Ikemoto M, Hori T, Yamashita N et al. Interleukin 10 cooperates with interleukin 4 to suppress inflammatory cytokine production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 1995; 22: 2020-6.
 49. Chomarat P, Banchereau J. An update on interleukin-4 and its receptor. *Eur Cytokine Netw* 1997; 8: 333-44.
 50. Suzuki H, Sugiyama E, Tunru IS, Yamashita N, Matsuno H, Hamazaki T et al. Suppressive effect of interleukin-4 (IL-4) on IL-6 production adherent rheumatoid synovial cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 66: 67-72.
 51. Santiago ML, Fossati L, Jacquet C, Müller, Izui S, Reininger L. Interleukin-4 Protects against a Genetically Linked Lupus-like Autoimmune Syndrome. *J Exp Med* 1997; 185: 65-70.
 52. Bober LA, Rojas-Triana A, Jackson JV, Leach MW, Manfra D, Narula SK et al. Regulatory effects of interleukin-4 and interleukin-10 on human neutrophil function ex vivo and on neutrophil influx in a rat model of arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2660-7.
 53. Sonoda Y, Kuzuyama Y, Tanaka S, Yokota S, Maekawa T, Clark SC et al. Human interleukin-4 inhibits proliferation of megakaryocyte progenitor cells in culture. *Blood* 1993; 81: 624-30.
 54. Snoeck HW, Lardon F, Van Bockstaele DR, Peetermans ME. Effects of interleukin-4 on myelopoiesis: localization of the action of IL-4 in the CD34+HLA-DR++ subset and distinction between direct and indirect effects of IL-4. *Exp Hematol* 1993; 21: 635-9.
 55. Rennick D, Berg D, Holland G. Interleukin 10: an overview. *Prog Growth Factor Res* 1992; 4: 207-27.
 56. de Vaal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Fridgor CG, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-20.
 57. Briere F, Bridon JM, Chevet D, Souillet G, Bienvu F, Guret C et al. Interleukin 10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA. *J Clin Invest* 1994; 94: 97-104.
 58. Powrie F, Menon S, Coffman RL. Interleukin-4 and Interleukin-10 synergize to inhibit cell-mediated immunity in vivo. *Eur J Immunol* 1993; 23: 2223-9.
 59. Taga K, Chretien J, Cherney B, Diaz L, Brown M, Tosato G. Interleukin-10 Inhibits Apoptotic Cell Death in Infectious Mononucleosis T Cells. *J Clin Invest* 1994; 94: 251-60.
 60. Chawla-Sarkar M, Lindner DJ, Liu YF, Williams BR, Sen GC, Silverman RH et al. Apoptosis and interferons: Role of interferon-stimulated genes as mediator of apoptosis. *Apoptosis* 2003; 8: 237-49.
 61. Raefsky EL, Platanius LC, Zoumbos NC, Young NS. Studies of interferon as the regulator of hematopoietic cell proliferation. *J Immunol* 1985; 35: 2507-12.
 62. Belardelli F, Gresser I. The neglected role of type I interferon in the T-cell response: implications for its clinical use. *Immunol Today* 1996; 17: 369-72.
 63. Means RT, Dessypris EN, Krantz SB. Inhibition of human colony-forming unit erythroid by interleukin-1 is mediated by gamma interferon. *J Cell Physiol* 1992; 150: 59-64.
 64. Hsu DH, Moore KW, Spits H. Differential effects of IL-4 and IL-10 on IL-2-induced IFN-gamma synthesis and lymphokine-activated killer activity. *Int Immunol* 1992; 4: 563-9.
 65. Schmitz B, Wickenhauser C, Thiele J, Frimpong S, Brockbals C, Selbach B et al. Megakaryocyte induced fibroblast proliferation is enhanced by costimulation with IL-6/IL-3 and dependent on secretory and adhesion events. *Leuk Res* 1999; 23: 723-29.
 66. Hirayama F, Ogawa M. Cytokine regulation of early B-lymphopoiesis assessed in culture. *Blood Cells* 1994; 20:3 41-6; discussion 346-7.
 67. Tešija Kuna A. Autoimunosne bolesti. U: E. Topić, D. Primorac, S. Janković. Medicinsko biokemijska dijagnostika u kliničkoj praksi Zagreb: Medicinska Naklada, 2004; 288-303.

68. Ha TS. The role of tumor necrosis factor-alpha in Henoch-Schonlein purpura. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (2): 149-53.
69. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A et al. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 1997; 26 (6): 456-60.
70. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2002; 130 (2): 352-7.
71. Yang YH, Huang MT, Lin SC, Lin YT, Tsai MJ, Chiang BL. Increased transforming growth factor-beta (TGF-beta)-secreting T cells and IgA anti-cardiolipin antibody levels during acute stage of childhood Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2000; 122 (2): 285-90.
72. Gattorno M, Picco P, Barbano G, Stalla F, Sormani MP, Buoncompagni A et al. Differences in tumor necrosis factor-alpha soluble receptor serum concentrations between patients with Henoch-Schonlein purpura and pediatric systemic lupus erythematosus: pathogenetic implications. *J Rheumatol* 1998; 25 (2): 361-5.
73. Wu TH, Wu SC, Huang TP, Yu CL, Tsai CY. Increased excretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in urine from patients with IgA nephropathy and Schonlein-Henoch purpura. *Nephron* 1996; 74 (1): 79-88.
74. Rostoker G, Rymer JC, Bagnard G, Petit-Phar M, Griuncelli M, Pilatte Y. Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Schonlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? *Clin Exp Immunol* 1998; 114 (3): 468-76.
75. Kühne T, Imbach P, Bolton-Maggs PHB, Berchtold W, Blanchette V, Buchanan GR et al. Newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood: an observational study. *Lancet* 2001; 358: 2122-5.
76. Semple JW, Milev Y, Cosgrave D, Mody M, Hornstein A, Blanchette V et al. Differences in serum cytokine levels in acute and chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: Relationship to platelet phenotype and antiplatelet T-cell reactivity. *Blood* 1996; 87: 4245-54.
77. Čulić S. Serumski citokini u djece i odraslih s akutnom autoimunom trombocitopenijom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2004.
78. Yang M, Li K. The role of cytokines and transcription factors in megakaryocytopoiesis. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2002; 10: 580-5.
79. Webber NP, Mascarenhas JO, Crow MK, Bussel J, Schattner EJ. Functional properties of lymphocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol* 2001; 62: 1346-55.
80. Crossley AR, Dickinson AM, Proctor SJ, Calvert JE. Effects of interferon-alpha therapy on immune parameters in immune thrombocytopenic purpura. *Autoimmunity* 1996; 24: 81-100.
81. Garcia-Suarez J, Prieto A, Reyes E, Manzano L, Arribalzaga K, Alvarez-Mon M. Abnormal gamma IFN and alpha TNF secretion in purified CD2+ cells from autoimmune thrombocytopenic purpura (ATP) patients: their implication in the clinical course of the disease. *Am J Hematol* 1995; 49: 271-6.
82. Gonzalez H, Khademi M, Andersson M, Piehl F, Wallstrom E, Borg K et al. Prior poliomyelitis-IvIg treatment reduces proinflammatory cytokine production. *J Neuroimmunol* 2004; 150: 139-44.
83. Mouzaki A, Theodoropoulou M, Gianakopoulos I, Vlaha V, Kyrtsionis MC, Maniatis A. Expression patterns of Th1 and Th2 cytokine genes in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at presentation and their modulation by intravenous immunoglobulin G (IVIg) treatment: their role in prognosis. *Blood* 2002; 100: 1774-9.
84. Yamada H, Morikawa M, Furuta I, Kato EH, Shimada S, Iwabuchi K et al. Intravenous immunoglobulin treatment in women with recurrent abortions: increased cytokine levels and reduced Th1/Th2 lymphocyte ratio in peripheral blood. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49: 84-9.
85. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2002; 11 (2): 87-93.
86. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Tredler R, Kaklamani E, Hornemann S et al. Adamantiades-Behcet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 2000; 292 (6): 279-84.
87. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39 (6): 996-1004.
88. Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14 (3): 199-203.
89. Shulman ST, De Inocencio J, Hirsh R. Kawasaki disease. *Pediatric Clinics of North America* 1995; 42 (5): 1205-22.
90. Matsubara T, Umezawa Y, Tsuru S, Motohashi T, Yabuta K, Furukawa S. Decrease in the concentrations of transforming growth factor-beta 1 in the sera of patients with Kawasaki disease. *Scand J Rheumatol* 1997; 26 (4): 314-7.
91. Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med* 1989; 113 (5): 651-4.
92. Inoue Y, Kimura H, Kato M, Okada Y, Morikawa A. Sera from patients with Kawasaki disease induce intercellular adhesion molecule-1 but not Fas in human endothelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125 (3): 250-5.
93. Furukawa S, Matsubara T, Yone K, Hirano Y, Okumura K, Yabuta K. Kawasaki disease differs from anaphylactoid purpura and measles with regard to tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 in serum. *Eur J Pediatr* 1992; 151 (1): 44-7.
94. Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 1992; 121 (6): 924-6.
95. Matsubara T. Serum gamma interferon levels in relation to tumor necrosis factor and interleukin 2 receptor in patients with Kawasaki disease involving coronary-artery lesions. *Arerugi* 1990; 39 (2 Pt 1): 118-23.
96. Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang BN. Cytokines predict coronary aneurysm formation in Kawasaki disease patients. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (4): 309-12.
97. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 56 (1): 29-36.
98. Jang GC, Kim HY, Ahn SY, Kim DS. Raised serum interleukin 15 levels in Kawasaki disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (3): 264-6.
99. Gupta M, Noel GJ, Schaefer M, Friedman D, Bussel J, Johann-Liang R. Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *J Clin Immunol* 2001; 21 (3): 193-9.
100. Streckfus C, Bigler L, Navazesh M, Al-Hashimi I. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjogren's syndrome, secondary Sjogren's syndrome, and patients with primary Sjogren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition: a preliminary study. *Clin Oral Investig* 2001; 5 (2): 133-5.
101. Szodoray P, Alex P, Brun JG, Centola M, Jonsson R. Circulating cytokines in primary Sjogren's syndrome determined by a multiplex cytokine array system. *Scand J Immunol* 2004; 59 (6): 592-9.
102. Garcic-Carrasco M, Font J, Filella X, Cervera R, Ramos-Casals M, Siso A et al. Circulating levels of Th1/Th2 cytokines in patients with primary Sjogren's syndrome: correlation with clinical and immunological features. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 9 (4): 411-5.

103. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, Afonso A, Monroy D. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjogren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19 (3): 201-11.
104. Eriksson P, Andersson C, Ekerfelt C, Erne-rudh J, Skogh T. Sjogren's syndrome with my-algia is associated with subnormal secretion of cytokines by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 2004; 31 (4): 729-35.
105. Calvani N, Richards HB, Tucci M, Pannarale G, Silvestris F. Up-regulation of IL-18 and predominance of a Th1 immune response is a hallmark of lupus nephritis. *Clin Exp Immunol* 2004; 138 (1): 171-8.
106. Kitching AR, Turner AL, Semple T, Li M, Edgton KL, Wilson GR et al. Experimental autoimmune anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a protective role for IFN-gamma. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (7): 1764-74.
107. Timoshanko JR, Sedgwick JD, Holdsworth SR, Tipping PG. Intrinsic renal cells are the major source of tumor necrosis factor contributing to renal injury in murine crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1785-93.
108. Huang XR, Tipping PG, Shuo L, Holdsworth SR. Th1 responsiveness to nephritogenic antigens determines susceptibility to crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1997; 51 (1): 94-103.
109. Meyers CM, Zhang Y. Immunomodulatory effects of interferon-gamma on autoreactive nephritogenic T-cell clones. *Kidney Int* 1999; 55 (4): 1395-406.
110. Kitching AR, Tipping PG, Timoshanko JR, Holdsworth SR. Endogenous interleukin-10 regulates Th1 responses that induce crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 57 (2): 518-25.
111. Tesar V, Masek Z, Rychlik I, Merta M, Bartunkova J, Stejskalova A et al. Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (7): 1662-7.
112. Parronchi P, Romagnani P, Annunziato F, Sampognaro S, Becchio A, Giannarini L et al. Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol* 1997; 150 (3): 823-32.
113. Gonzalez S, Rodrigo L, Martinez-Borra J, Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Nino P et al. TNF-alpha -308A promoter polymorphism is associated with enhanced TNF-alpha production and inflammatory activity in Crohn's patients with fistulizing disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (5): 1101-6.
114. Monteleone G, Monteleone I, Fina D, Vavassori P, Del Vecchio Blanco G, Caruso R et al. Interleukin-21 enhances T-helper cell type 1 signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (3): 687-94.
115. Matsuoka K, Inoue N, Sato T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kishi Y et al. T-bet upregulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease. *Gut* 2004; 53 (9): 1303-8.
116. Colpaert S, Vastraelen K, Liu Z, Maerten P, Shen C, Penninckx F et al. In vitro analysis of interferon gamma (IFN-gamma) and interleukin-12 (IL-12) production and their effects in ileal Crohn's disease. *Eur Cytokine Netw* 2002; 13 (4): 431-7.
117. Monteleone G, Trapasso F, Parrello T, Bianco-ne L, Stella A, Iuliano R et al. Bioactive IL-18 expression is up-regulated in Crohn's disease. *J Immunol* 1999; 163 (1): 143-7.
118. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 145-9.
119. MacNaul KL, Chartrain N, Lark M, Tocci MJ, Hutchinson NI. Discoordinate expression of stromelysin, collagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts: synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *J Biol Chem* 1990; 265: 17238-45.
120. Rooney M, David J, Symons J, Di Giovine F, Varsani H, Woo P. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (5): 454-60.
121. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik B, Skowronski J, Chwiecko J. Serum cytokines in different histological variants of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28 (6): 1211-7.
122. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (2): 211-20.
123. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998; 17 (4): 288-92.
124. Sturfelt G, Roux-Lombard P, Wollheim FA, Dayer JM. Low levels of interleukin-1 receptor antagonist coincide with kidney involvement in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (12): 1283-9.
125. Amerio P, Frezzolini A, Abeni D, Teofoli P, Girardelli CR, De Pita O et al. Increased IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus: relations with Th-1, Th-2, pro-inflammatory cytokines and disease activity. IL-18 is a marker of disease activity but does not correlate with pro-inflammatory cytokines. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (4): 535-8
126. Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux-Lombard P, Meyer O, Dayer JM et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24 (2): 303-8.
127. Studnicka-Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35 (11): 1067-74.
128. Gomez D, Correa PA, Gomez LM, Cadena J, Molina JF, Anaya JM. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor alpha protective? *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33 (6): 404-13.
129. Park YB, Kim DS, Lee WK, Suh CH, Lee SK. Elevated serum interleukin-15 levels in systemic lupus erythematosus. *Yonsei Med J* 1999; 40 (4): 343-8.
130. al-Janadi M, al-Balla S, al-Dalaan A, Raziuddin S. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1993; 13 (1): 58-67.
131. Paschke R, Schuppert F, Taton M, Velu T. Intra-thyroidal cytokine gene expression profiles in autoimmune thyroiditis. *J Endocrinol* 1994; 141 (2): 309-15.
132. Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, Farzati A, Cioffi M, Perna R et al. Type-I response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 (4): 383-8.
133. Colin IM, Isaac J, Dupret P, Ledant T, D'Hautcourt JL. Functional lymphocyte subset assessment of the Th1/Th2 profile in patients with autoimmune thyroiditis by flowcytometric analysis of peripheral lymphocytes. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004; 18 (1): 72-6.
134. Matsubayashi S, Akasu F, Kasuga Y, Snow K, Keystone E, Volpe R. In vitro production of interferon-gamma by peripheral blood from patients with Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1990; 82 (1): 63-8.
135. Del Prete GF, Tiri A, Mariotti S, Pinchera A, Ricci M, Romagnani S. Enhanced production of gamma-interferon by thyroid-derived T cell clones from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1987; 69 (2): 323-31.
136. Del Prete GF, Tiri A, De Carli M, Mariotti S, Pinchera A, Chretien I et al. High potential to tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) pro-

- duction of thyroid infiltrating T lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis: a peculiar feature of destructive thyroid autoimmunity. *Autoimmunity* 1989; 4 (4): 267-76.
137. Fisfalen ME, Palmer EM, Van Seventer GA, Soltani K, Sawai Y, Kaplan E et al. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (11): 3655-63.
138. Roura-Mir C, Catalfamo M, Sospedra M, Alcalde L, Pujol-Borrell R, Jaraquemada D. Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Eur J Immunol* 1997; 27 (12): 3290-302.
139. Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Cytokine profiles of in vivo activated thyroid-infiltrating T cells cloned in the presence or absence of interleukin 4. *Autoimmunity*. 1997; 26 (2): 103-10.

Summary

CYTOKINES AND AUTOIMMUNE DISEASES

S. Čulić

Cytokines are polypeptides or glycopeptides, which transmit information between cells and are important as mediators in inflammatory diseases. Mechanisms of defence, such as receptor antagonist, autoantibodies against cytokines, soluble cytokine receptors and inhibitory actions of cytokines control pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. These parameters may be useful to monitor the activity of disease. There is a difference in the cytokine profiles in different autoimmune diseases such as: purpura anaphylactoides, autoimmune thrombocytopenic purpura, Behcet's disease, polyarticular and systemic juvenile chronic arthritis, systemic lupus erythematoses, Kawasaki disease, syndroma Sjogren, nephritis, Chron's disease or autoimmune thyroiditis. Increased local production of pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines appears to account for the manifestations of organ specific autoimmune disease. Although the immunopathogenesis of different autoimmune diseases is autoantibody-mediated, there is now evidence that T helper cells and the cytokines they produce are involved. Th-1, Th-0, Th-2 or Th3 cytokine profile can be found in serum. The balance of cytokines in the serum, fluids and the tissue is altered. Conclusion: Autoimmune diseases are complex and may be supported by different cytokine patterns in different time-points. In the future science has to examine the usefulness of determining extended serum cytokine profiles in patients with different autoimmune diseases, for the purpose of improving differential diagnosis, therapy and monitoring disease activity.

Descriptors: CYTOKINES, AUTOIMMUNE DISEASES