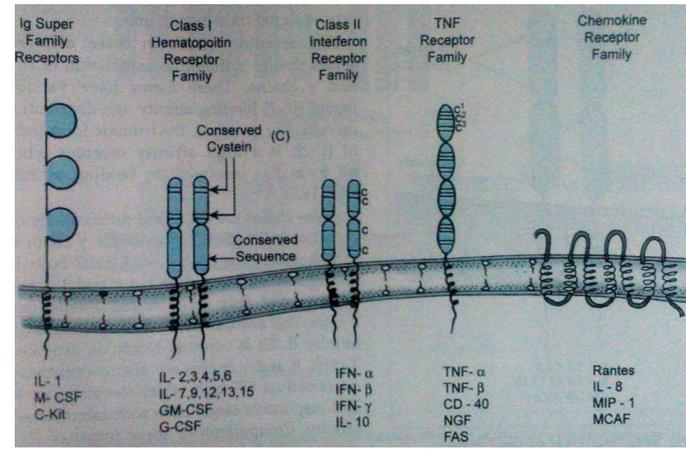
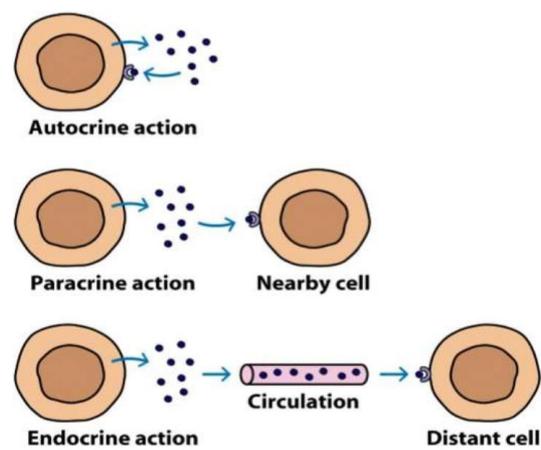
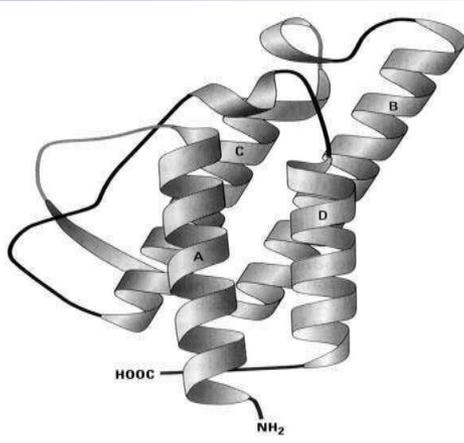


DR. Lamjed Mansour
lmansour@ksu.edu.sa



Cytokines and Interleukines

Immunology
Zoo 563

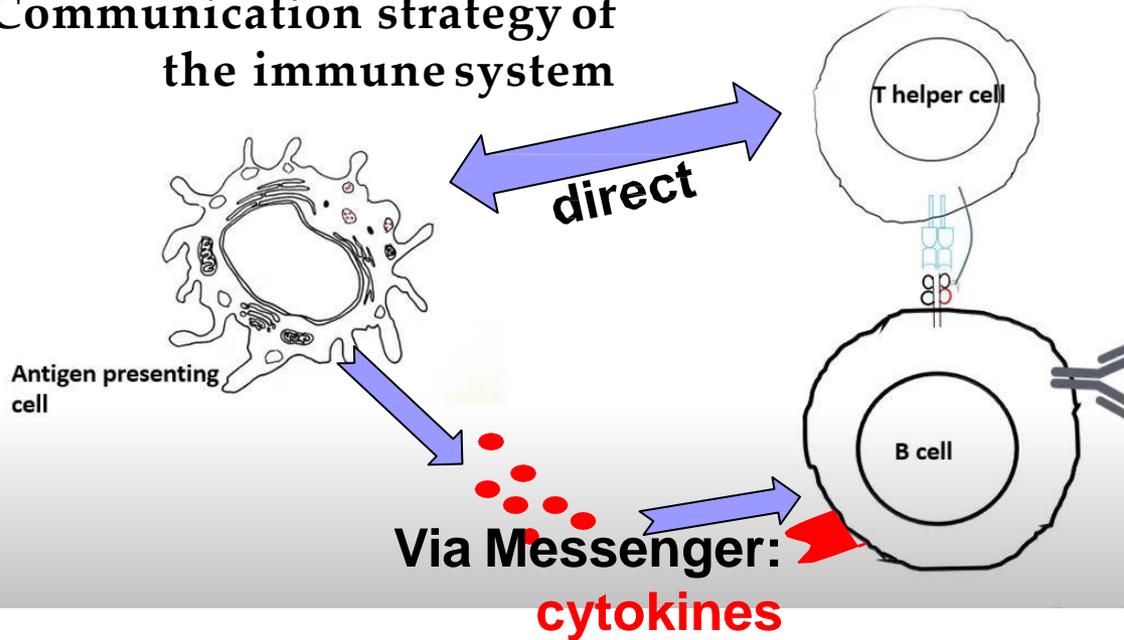


Cell-to-cell communication

Several divisions arm forces should be well connected to each other



Communication strategy of the immune system



Cytokines properties

خصائص السيتوكينات

Cytokines / immunocytokines (Greek , cyto = 'cell' & kinos = 'movement')

السيتوكينات / الخلايا المناعية (اليونانية ، السيتو = "الخلية"

والكينوس

= "حركة")

Low molecular weight soluble proteins (polypeptides) produced in response to microbes and other antigens

بروتينات قابلة للذوبان منخفضة الوزن الجزيئي (عديد

Most cytokines are low molecular weight polypeptides

الببتيدات) تنتج استجابة للميكروبات ومستضدات أخرى

or

معظم السيتوكينات منخفضة الوزن الجزيئي polypeptides

glycoprotein(8~80 KD), and most of them are monomer.

أو

They **act via cell surface receptors** to mediate and regulate the

بروتين سكري (8 ~ 80 كيلودالتون) عبر مستقبلات سطح الخلية للتوسط وتنظيم اتساع ومدة

الاستجابات الالتهابية المناعية ، والتحكم في نمو وتمايز الخلايا

amplitude and duration of the immune-inflammatory responses,

التائية والخلايا البائية

بشكل عام (وإن لم يكن دائماً) يعملون على مسافات قصيرة و

controlling growth and differentiation of T and B cells

فترات زمنية قصيرة وبتركيز منخفض للغاية

تم وصف -1IL حتى 29IL

They generally (although not always) act over short distances and

short time spans and at very low concentration.

IL-1 through IL 29 have been described

Cytokines names

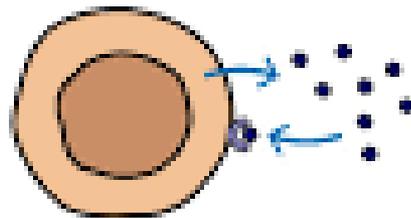
أسماء السيتوكينات

- *Interleukins* - produced exclusively by leukocytes
Interleukins - ينتج حصرياً بواسطة الكريات البيض
- *Lymphokines* - produced by lymphocytes
اللمفوكينات - التي تنتجها الخلايا الليمفاوية
- *Monokines* - produced exclusively by monocytes
المونوكينات - تنتجها حيدات فقط
- *Interferons* - involved in antiviral responses
الإنترفيرون - تشارك في الاستجابات المضادة للفيروسات
- *Colony Stimulating Factors* - support the growth of cells in semisolid medias
عوامل تحفيز المستعمرة - تدعم نمو الخلايا في الوسائط شبه الصلبة
- *Chemokines* - promote chemotaxis.
Chemokines - تعزيز الانجذاب الكيميائي.

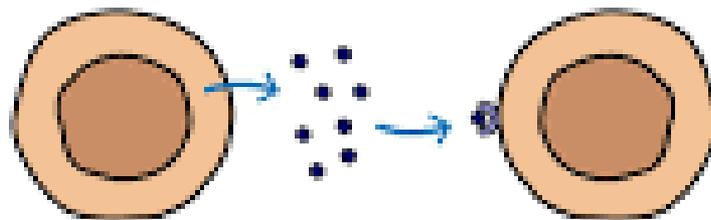
Cytokines properties

- Action of cytokine may be local or systemic
قد يكون عمل السيتوكين محليًا أو نظاميًا
- Cytokine act close to the site of production (autocrine act.)
يعمل السيتوكين بالقرب من موقع الإنتاج (قانون استبدادي).
- Cytokine act on a nearby cell (paracrine action)
يعمل السيتوكين على خلية قريبة (عمل باراكرين)
- Large amount secretion may enter circulation and act at a distance from site of production (endocrine action)
قد يدخل إفراز كمية كبيرة إلى الدورة الدموية ويعمل على مسافة من موقع الإنتاج (عمل الغدد الصماء)

Cytokines properties

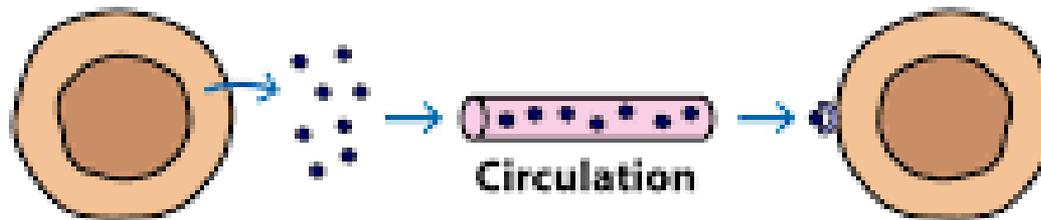


Autocrine action



Paracrine action

Nearby cell



Endocrine action

Distant cell

Cytokines action properties

- One cytokine can act on different cells (**pleiotropic**)
يمكن أن يعمل سيتوكين واحد على خلايا مختلفة (متعددة الاتجاهات)
- Multiple cytokines may have the same functional effects (**redundant**)
قد يكون لتعدد السيتوكينات نفس التأثيرات الوظيفية (زائدة عن الحاجة)
- Cytokines often influence synthesis and action of other cytokines
غالبًا ما تؤثر السيتوكينات على تخليق وعمل السيتوكينات الأخرى
- Two cytokines may **antagonize** each other's action (produce additive or **synergetic** effects)
اثنان من السيتوكينات قد يعادي كل منهما عمل الآخر (ينتج عنه تأثيرات مضافة أو تآزرية)

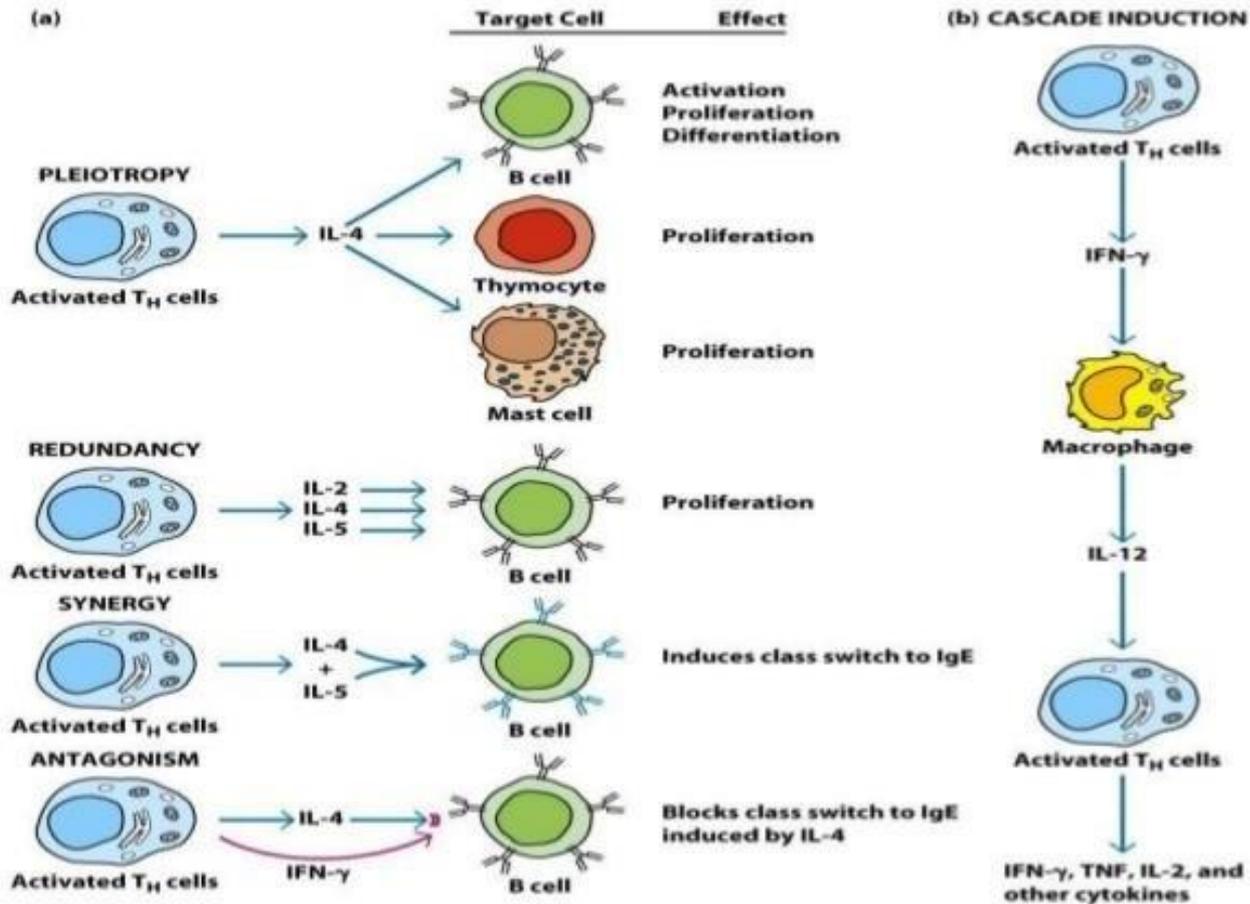


Figure 12-2
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Cytokines functions

وظائف السيتوكينات

Cytokines classified according to their biologic actions into three groups:

يتم تصنيف السيتوكينات وفقاً لأفعالها البيولوجية
ثلاث مجموعات:

1) Mediators and regulators of innate immunity

- Produced by activated macrophages and NK cells in response to microbial infection
- they act mainly on endothelial cells and leukocytes to stimulate the early **inflammatory** response to microbes

تنتجها البلاعم النشطة والخلايا القاتلة الطبيعية استجابة للعدوى
الميكروبية

وهي تعمل بشكل أساسي على الخلايا البطانية والكريات
البيضاء لتحفيز الاستجابة الالتهابية المبكرة للميكروبات

Cytokines function

2) Mediators and regulators of acquired immunity

- Produced mainly by T lymphocytes in response to specific recognition of foreign antigens

- They include IL-2, IL-4, IL-5,, IL-13, IFN,

Transforming growth factor- β (TGF- β) and Tumor necrosis factor (TNF- β)

وسطاء ومنظمون الحصانة المكتسبة تُنتج بشكل أساسي عن طريق الخلايا اللمفاوية التائية استجابةً للتعرف على المستضدات الأجنبية

وهي تشمل IL-2 و IL-4 و IL-5 و IL-13 و IFN و

3) Stimulators of haematopoiesis

تحويل عامل النمو- (TGF- β) وعامل نخر الورم (TNF- β)

- Produced by bone marrow, stromal cells, leukocytes

- Stimulate growth and differentiation of leukocytes

- Stem cell factor, IL-3, IL-7, GM-CSF

منبهات تكون الدم

ينتج عن طريق نخاع العظم ، الخلايا العاصفة ، الكريات البيض

تحفيز نمو وتمايز الكريات البيض

عامل الخلايا الجذعية ، IL-3 ، IL-7 ، GM-CSF

Cytokines and type of immunity

TABLE 12-1 Functional groups of selected cytokines*		
Cytokine†	Secreted by‡	Targets and effects
SOME CYTOKINES OF INNATE IMMUNITY		
Interleukin 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, endothelial cells, epithelial cells	Vasculature (inflammation); hypothalamus (fever); liver (induction of acute phase proteins)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	Macrophages	Vasculature (inflammation); liver (induction of acute phase proteins); loss of muscle, body fat (cachexia); induction of death in many cell types; neutrophil activation
Interleukin 12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells; influences adaptive immunity (promotes T_H1 subset)
Interleukin 6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells	Liver (induces acute phase proteins); influences adaptive immunity (proliferation and antibody secretion of B cell lineage)
Interferon α (IFN- α) (this is a family of molecules)	Macrophages	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
Interferon β (IFN- β)	Fibroblasts	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC class I expression; activates NK cells
SOME CYTOKINES OF ADAPTIVE IMMUNITY		
Interleukin 2 (IL-2)	T cells	T-cell proliferation; can promote AICD. NK cell activation and proliferation; B-cell proliferation
Interleukin 4 (IL-4)	T_H2 cells, mast cells	Promotes T_H2 differentiation; isotype switch to IgE
Interleukin 5 (IL-5)	T_H2 cells	Eosinophil activation and generation
Transforming growth factor β (TGF- β)	T cells, macrophages, other cell types	Inhibits T-cell proliferation and effector functions; inhibits B-cell proliferation; promotes isotype switch to IgA; inhibits macrophages
Interferon γ (IFN- γ)	T_H1 cells, CD8 ⁺ cells, NK cells	Activates macrophages; increases expression MHC class I and class II molecules; increases antigen presentation
*Many cytokines play roles in more than one functional category.		
†Only the major cell types providing cytokines for the indicated activity are listed; other cell types may also have the capacity to synthesize the given cytokine.		
‡Also note that activated cells generally secrete greater amounts of cytokine than unactivated cells.		

Table 12-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

pro-Inflammatory and anti-inflammatory Cytokines.

Cytokines can also be classified as **pro-inflammatory and anti-inflammatory**. While **the pro-inflammatory ones induce inflammation** in response to tissue injury.

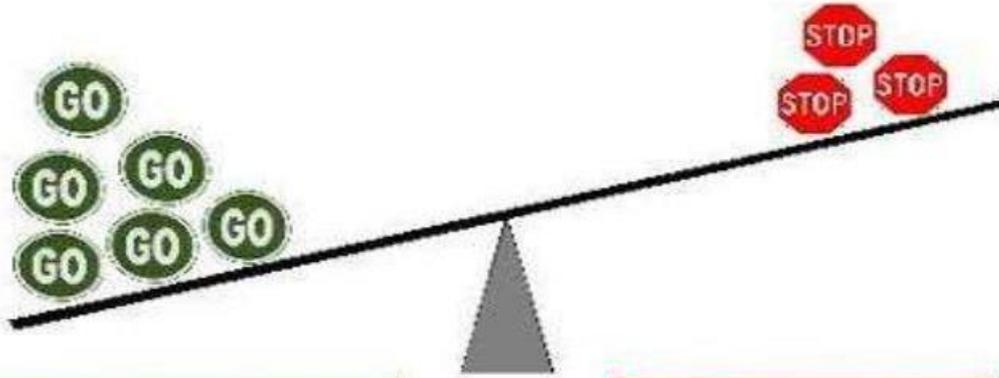
The function of **anti-inflammatory cytokines {(IL-4), (IL-10), and (IL-13)}** is **exactly the opposite**.

Their purpose is **to lower the inflammatory response**

السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والمضادة للالتهابات.

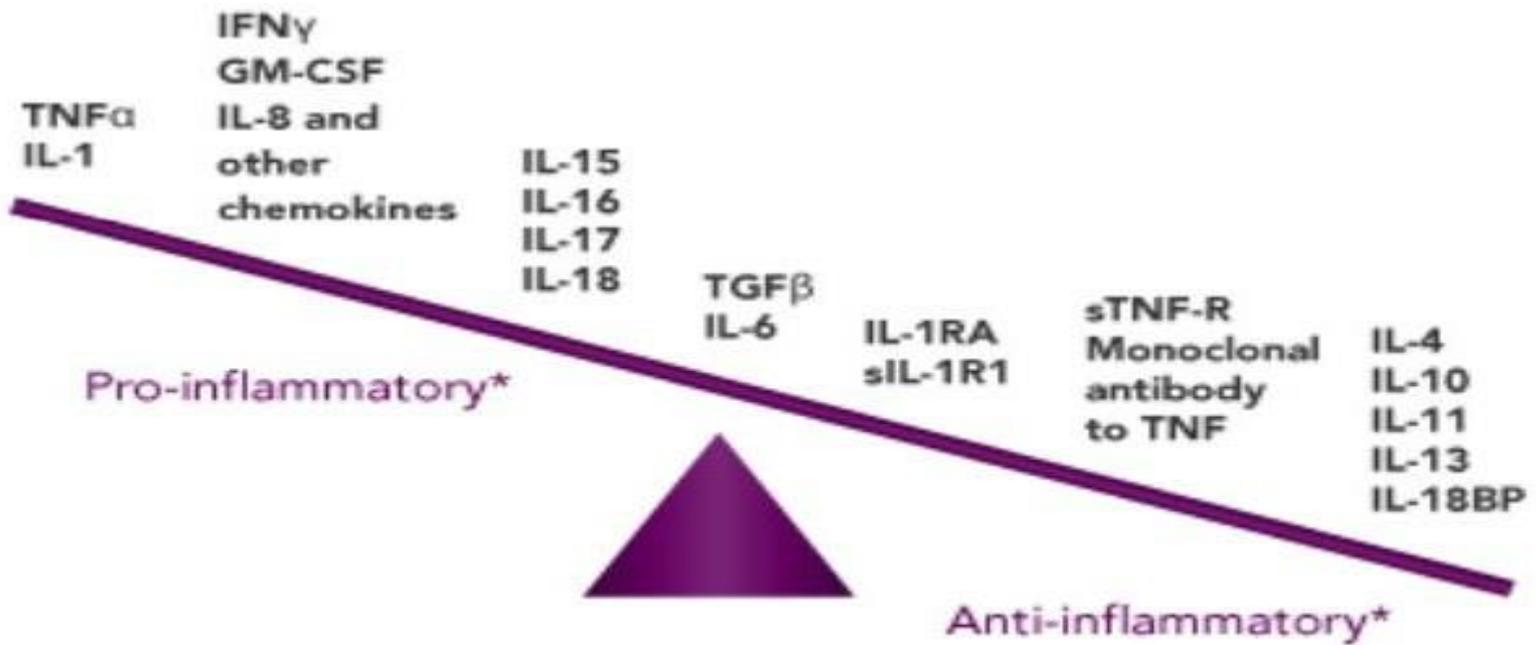
يمكن أيضًا تصنيف السيتوكينات على أنها مؤيدة للالتهابات ومضادة للالتهابات. في حين أن المواد المؤيدة للالتهابات تسبب الالتهاب استجابة لإصابة الأنسجة. وظيفة السيتوكينات المضادة للالتهابات {(IL-4) و (IL-10) و (IL-13)} هي عكس ذلك تمامًا.

الغرض منها هو خفض الاستجابة الالتهابية



Pro-inflammatory
Cytokines (TNF α , IL1, IL6)
Chemokines (MCP-1)
CD40L

Anti-inflammatory
TGF- β
IL-10



Cytokines drive the inflammatory response⁵

Cytokines belong to four families

تنتمي السيتوكينات إلى أربع عائلات

Falls in 4 families

يقع في ٤ عائلات

1. Hematopoietin family

عائلة الهيماتوبويتين

2. Interferon family

عائلة الإنترفيرون

3. interleukin family

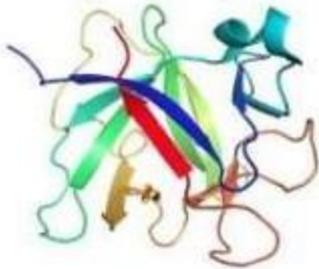
عائلة إنترلوكين

4. Tumor necrosis factor family

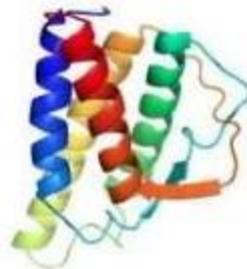
عائلة عامل نخر الورم

Diversity of the cytokine folds. I.

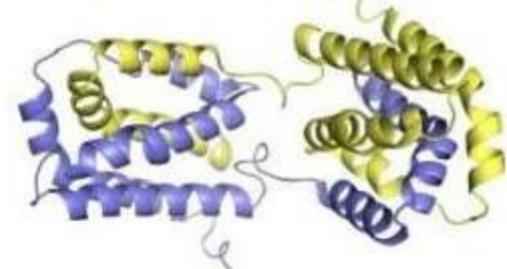
IL1 (β trefoil)



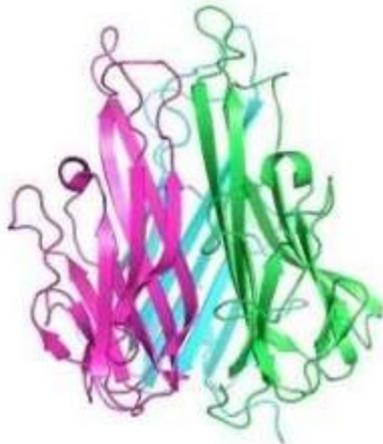
IL4 (4-helical)



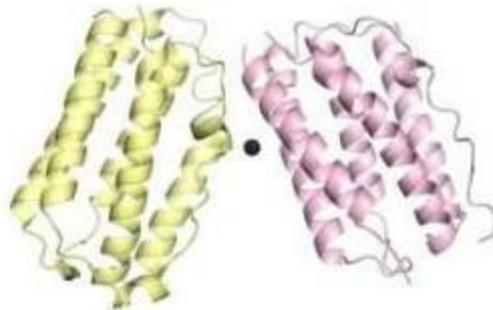
IL10 (4-helical)



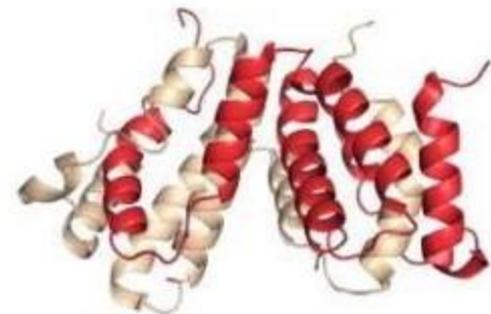
TNF α (jelly roll)



IFN- β (4-helical)



IFN- γ (4-helical)



Cytokine Activities

- Cytokines are made by many cell populations, but the predominant producers are helper T cells (Th), dendritic cells and macrophages,
 يتم تصنيع السيتوكينات بواسطة العديد من مجموعات الخلايا ، ولكن المنتجين الغالبين هم ، الخلايا التائية المساعدة (ث) ، الخلايا التغصنية والضامة ،
- The largest group of cytokines stimulates **immune cell proliferation and differentiation**.
 تحفز أكبر مجموعة من السيتوكينات تكاثر الخلايا المناعية وتمايزها. تشمل هذه المجموعة:
 - Interleukin 1 (IL-1), which activates T cells
 انترلوكين ١ (IL-١) ، الذي ينشط الخلايا التائية
 - IL-2, which stimulates proliferation of antigen-activated T and B cells
 IL-٢ ، الذي يحفز تكاثر الخلايا التائية والخلايا البائية التي ينشطها المستضد
 - IL-4, IL-5, and IL-6, which stimulate proliferation and differentiation of B cells
 IL-٤ و IL-٥ و IL-٦ ، والتي تحفز انتشار وتمايز الخلايا
 - Interferon gamma (IFN γ), which activates macrophages
 - IL-3, IL-7 and Granulocyte Monocyte Colony-Stimulating Factor (GM-CSF),
 البائية انترفيرون جاما (IFN γ) ، الذي ينشط الضامة
 IL-٣ و IL-٧ وعامل تحفيز مستعمرات الخلايا الأحادية الحبيبية (GM-CSF) ، الذي يحفز تكون الدم

Cytokine	Secreted by [†]	Targets and effects
SOME CYTOKINES OF INNATE IMMUNITY		
Interleukin 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, endothelial cells, epithelial cells	Vasculature (inflammation); hypothalamus (fever); liver (induction of acute phase proteins)
Tumor necrosis factor- α (TNF- α)	Macrophages, monocytes, neutrophils, activated T cells and NK cells	Vasculature (inflammation); liver (induction of acute phase proteins); loss of muscle, body fat (cachexia); induction of death in many cell types; neutrophil activation
Interleukin 12 (IL-12)	Macrophages, dendritic cells	NK cells; influences adaptive immunity (promotes T _H 1 subset)
Interleukin 6 (IL-6)	Macrophages, endothelial cells, and T _H 2 cells	Liver (induces acute phase proteins); influences adaptive immunity (proliferation and antibody secretion of B-cell lineage)
Interferon- α (IFN- α) (this is a family of molecules)	Macrophages dendritic cells, virus-infected cells	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC Class I expression; activates NK cells
Interferon β (IFN- β)	Macrophages, dendritic cells, virus-infected cells	Induces an antiviral state in most nucleated cells; increases MHC Class I expression; activates NK cells
SOME CYTOKINES OF ADAPTIVE IMMUNITY		
Interleukin 2 (IL-2)	T cells	T-cell proliferation; can promote AICD. NK cell activation and proliferation; B-cell proliferation
Interleukin 4 (IL-4)	T _H 2 cells, mast cells	Promotes T _H 2 differentiation; isotype switch to IgE
Interleukin 5 (IL-5)	T _H 2 cells	Eosinophil activation and generation
Transforming growth factor β (TGF- β)	T cells, macrophages, other cell types	Inhibits T-cell proliferation and effector functions; inhibits B-cell proliferation; promotes isotype switch to IgA; inhibits macrophages
Interferon γ (IFN- γ)	T _H 1 cells, CD8 ⁺ cells, NK cells	Activates macrophages; increases expression MHC Class I and Class II molecules; increases antigen presentation

*Many cytokines play roles in more than one functional category.

[†]Only the major cell types providing cytokines for the indicated activity are listed; other cell types may also have the capacity to synthesize the given cytokine. Activated cells generally secrete greater amounts of cytokine than unactivated cells.

TH1 and TH2 cytokines

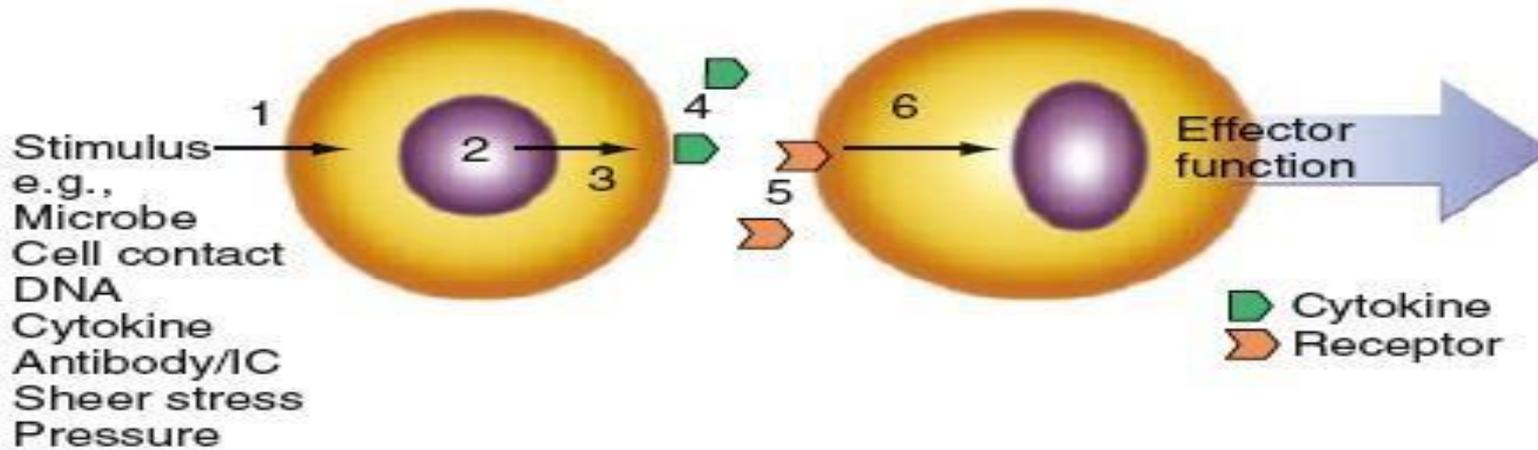
TABLE 12-4	Cytokine secretion and principal functions of mouse T _H 1 and T _H 2 subsets	
	T _H 1	T _H 2
CYTOKINE SECRETION		
IL-2	+	-
IFN- γ	++	-
TNF- β	++	-
GM-CSF	++	+
IL-3	++	++
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-10	-	++
IL-13	-	++
FUNCTIONS		
Help for total antibody production	+	++
Help for IgE production	-	++
Help for IgG2a production	++	+
Eosinophil and mast-cell production	-	++
Macrophage activation	++	-
Delayed-type hypersensitivity	++	-
T _C -cell activation	++	-
SOURCE: Adapted from F. Powrie and R. L. Coffman, 1993, <i>Immunology Today</i> 14:270.		

Table 12-4
 Kuby *IMMUNOLOGY, Sixth Edition*
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Chain of Cytokine Action

Stimulus>Cytokine-producing cell>

التحفيز < الخلية المنتجة للسيتوكين >



Stimulus
e.g.,
Microbe
Cell contact
DNA
Cytokine
Antibody/IC
Sheer stress
Pressure

السيتوكين < الخلية المستهدفة > المستقبل <

Cytokine>Target cell>Receptor>

التأثير (التأثيرات) البيولوجية

Biological effect(s)

Interferons

- Interferons (IFNs): are proteins secreted in response to viral infections or other stimuli

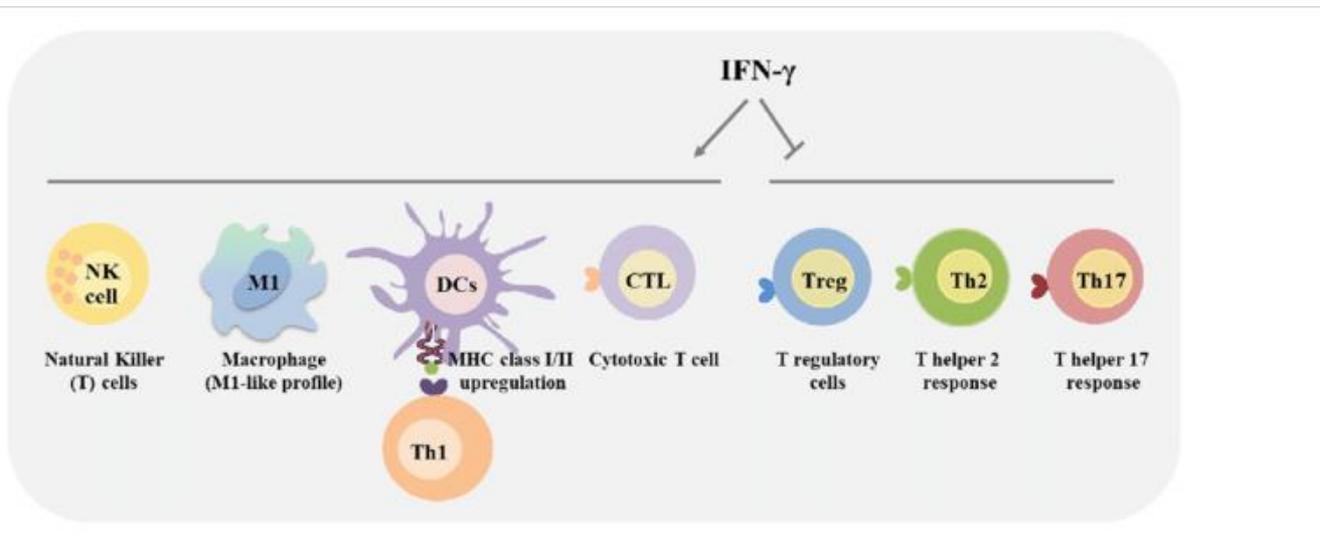
➤ They include:

- IFN- α produced by leucocytes
- IFN- β produced by fibroblasts
- IFN- γ produced by NK cells, TH1 cells, CD8 T-cells

الإنترفيرون (IFNs): بروتينات تفرز فيها الاستجابة للعدوى الفيروسية أو المحفزات الأخرى تشملوا:

IFN- α التي فتاتها الكريات البيض الخلايا الليفية

IFN- التي خلاياها خلايا NK وخلايا TH¹ وخلايا CD⁸ T.



Colony-stimulating factors (CSF)

عوامل تحفيز المستعمرات (CSF)

- Cytokines that stimulate proliferation and/or differentiation of pluripotent hematopoietic stem cell and different progenitors.
- Granulocyte macrophage-CSF(GM-CSF)
- Monocyte-CSF(M-CSF)
- Granulocyte-CSF(G-CSF)
- Stem cell factor(SCF)
- Erythropoietin(EPO)

وأسلاف مختلفة.

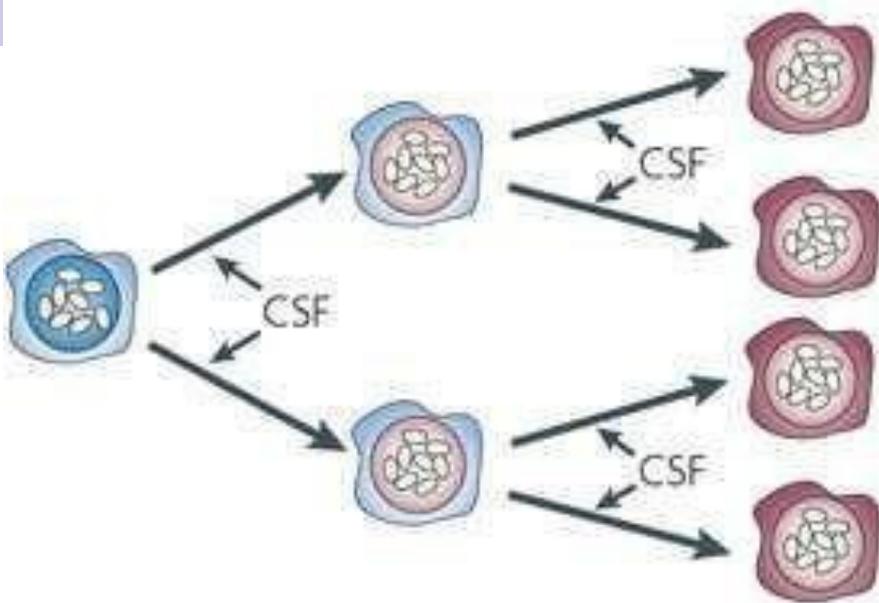
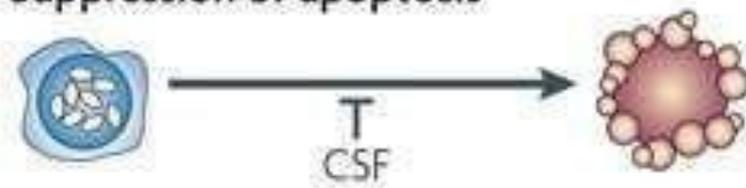
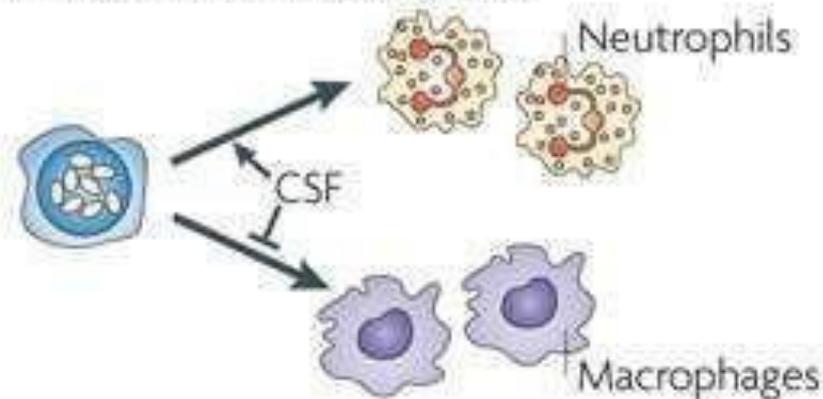
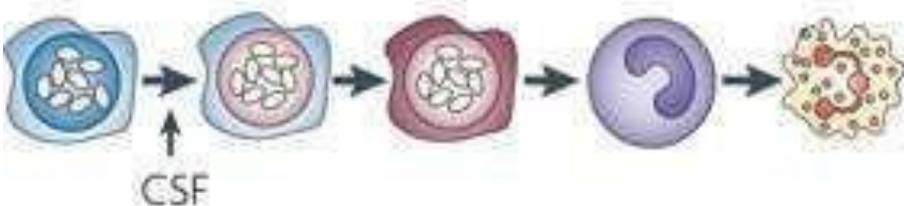
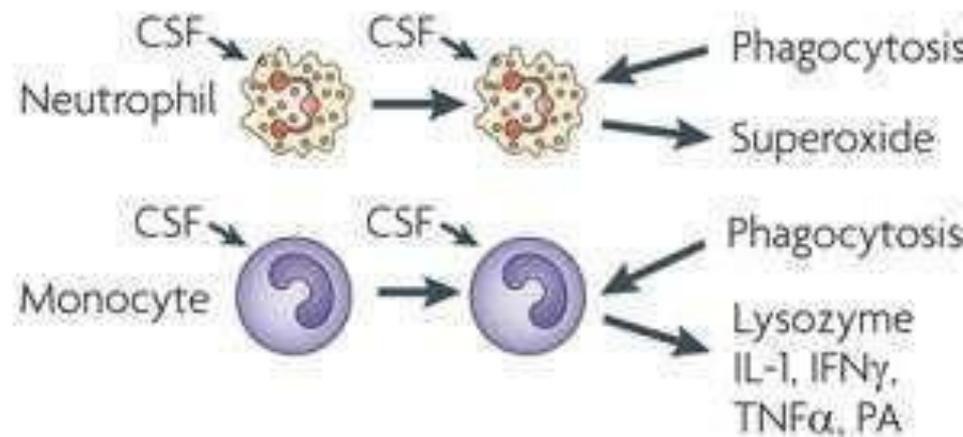
البلاعم المحببة CSF (GM-CSF)

الوحيدات- CSF (M-CSF)

الخلايا المحببة- CSF (G-CSF)

عامل الخلايا الجذعية (SCF)

إرثروبويتين (إبو)

a Proliferative stimulation**b Suppression of apoptosis****c Differentiation commitment****d Maturation induction****e Functional stimulation of mature cells**

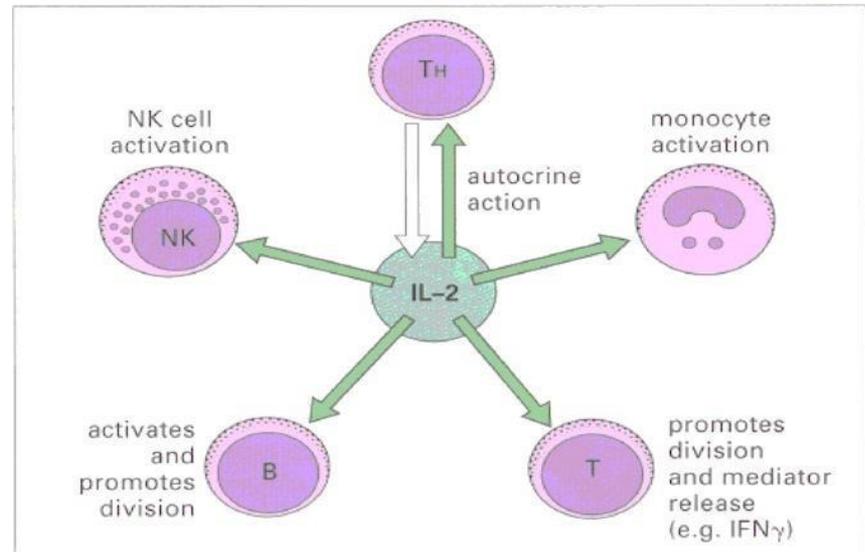
IL-2

IL-2 important actions:

- It can **increase immunoglobulin synthesis**
- Proliferation in B cells (with IL-4)
- potently **augment the cytolytic activity** of natural killer (NK) cells
- induce the cytolytic activity of lymphokine-activated killer (LAK) cells
- Due to its effects on T-cells and B-cells IL-2 is a **central regulator** of immune response

يمكن أن يزيد من الغلوبولين المناعي نتيجة الجمع بين الطريخة والنقيضة الانتشار في الخلايا البائية (مع IL-4) زيادة النشاط الخلوي للخلايا القاتلة الطبيعية (NK) تحفيز النشاط الخلوي للخلايا القاتلة التي تنشط الليمفوكين (LAK) نظرًا لتأثيره على الخلايا التائية والخلايا البائية ، فإن IL-2 هو منظم مركزي للاستجابة المناعية

Actions of IL2



IL-4

- IL-4, like IL-2, is produced principally by activated CD4+ T cells
- It is also produced by natural killer cells, and by mast cells and basophils
- IL-4 is the major B-cell growth factor
- IL-4 induces expression of class II major histocompatibility complex (MHC) molecules on B cells

يتم إنتاج IL-4 ، مثل IL-2 ، بشكل أساسي بواسطة CD4+ + المنشط

الخلايا التائية

يتم إنتاجه أيضًا بواسطة الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا البدنية والخلايا القاعدية

IL-4 هو عامل نمو الخلايا البائية الرئيسي

يحث IL-4 على التعبير عن جزيئات معقد التوافق النسيجي الرئيسي من الفئة الثانية (MHC) على الخلايا البائية

Cytokine Receptors

ه عائلات كبرى

5 Major Families

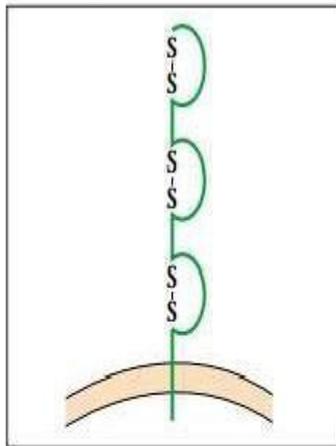
فصيلة الغلوبولين المناعي الفائقة

- Immunoglobulin Superfamily (الفئة الأولى) عائلة مستقبلات الهيماتوبويتين
- Hematopoietin Receptor Family (Class I)
- Interferon Receptor Family (Class II) (الفئة الثانية) عائلة مستقبلات الإنترفيرون
- TNF Receptor Family عائلة مستقبلات TNF
- Chemokine Receptor Family عائلة مستقبلات كيموكين

Class I and II (Majority Of Receptors)

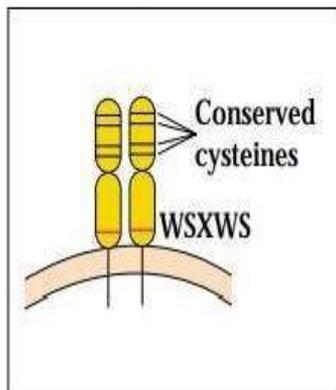
- Multimeric (الفئة الأولى والثانية) (غالبية المستقبلات) متعدد
- Upon Receptor Engagement, Tyrosine Phosphorylation عند ارتباط المستقبلات ، فسفرة التيروسين

(a) Immunoglobulin superfamily receptors



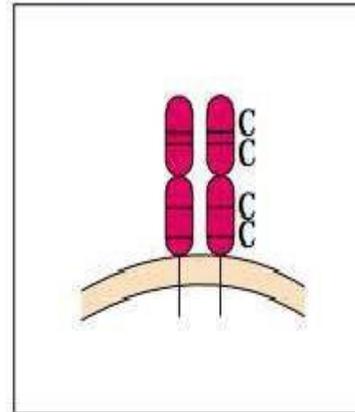
IL-1
M-CSF
C-Kit

(b) Class I cytokine receptors (hematopoietin)



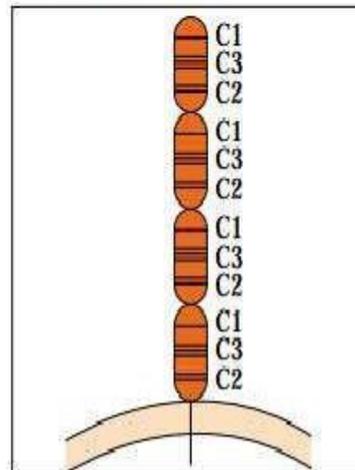
IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

(c) Class II cytokine receptors (interferon)



IFN- α
IFN- β
IFN- γ
IL-10

(d) TNF receptors



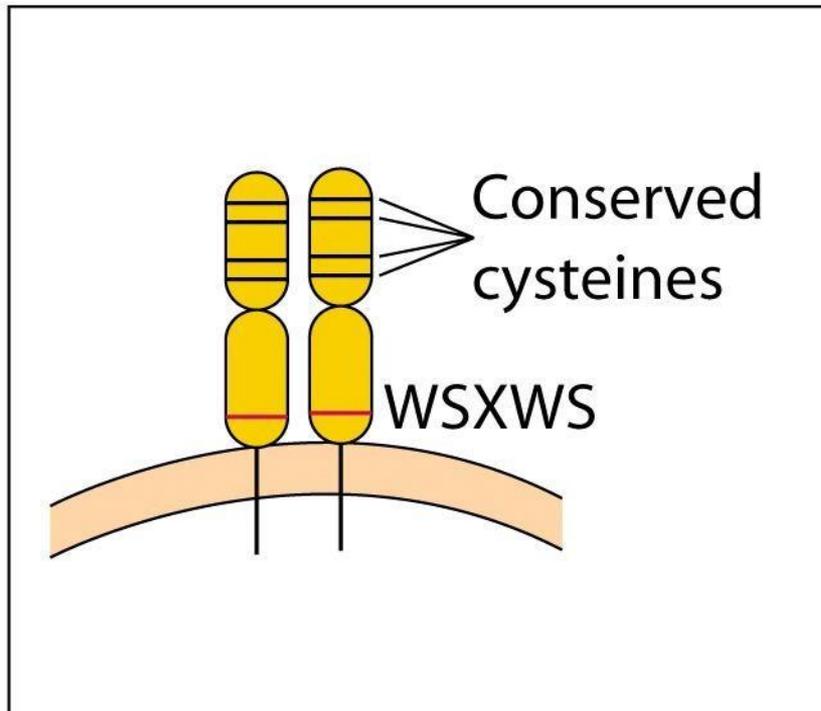
TNF- α
TNF- β
CD40
Nerve growth factor (NGF)
FAS

Hematopoietin Receptor Family (Class I)

عائلة مستقبلات الهيماتوبويتين (الفئة الأولى)

(b) Class I cytokine receptors
(hematopoietin)

LIGANDS



IL-2	IL-13
IL-3	IL-15
IL-4	GM-CSF
IL-5	G-CSF
IL-6	OSM
IL-7	LIF
IL-9	CNTF
IL-11	Growth hormone
IL-12	Prolactin

Receptor Signalling (IFN γ R)

- Ligand Binds α Subunit Ligand Binds الوحدة الفرعية
- Ligand Binding Causes Dimerization of Receptor يتسبب ارتباط Ligand في تقليل حجم المستقبلات
- JAKs Get Activated يتم تنشيط JAKs
 - Phosphorylation of tyrosine residues on receptor فسفرة بقايا التيروسين على المستقبلات
 - Phosphorylation of JAKs themselves فسفرة JAKs أنفسهم
- STATS Dock Receptor مستقبلات حوض STATS
 - Phosphorylation of STATS by JAKs فسفرة STATS بواسطة JAK
- Dimerized STATS Translocate To Nucleus تنتقل الإحصائيات الباهتة إلى النواة
- Gene Expression التعبير الجيني

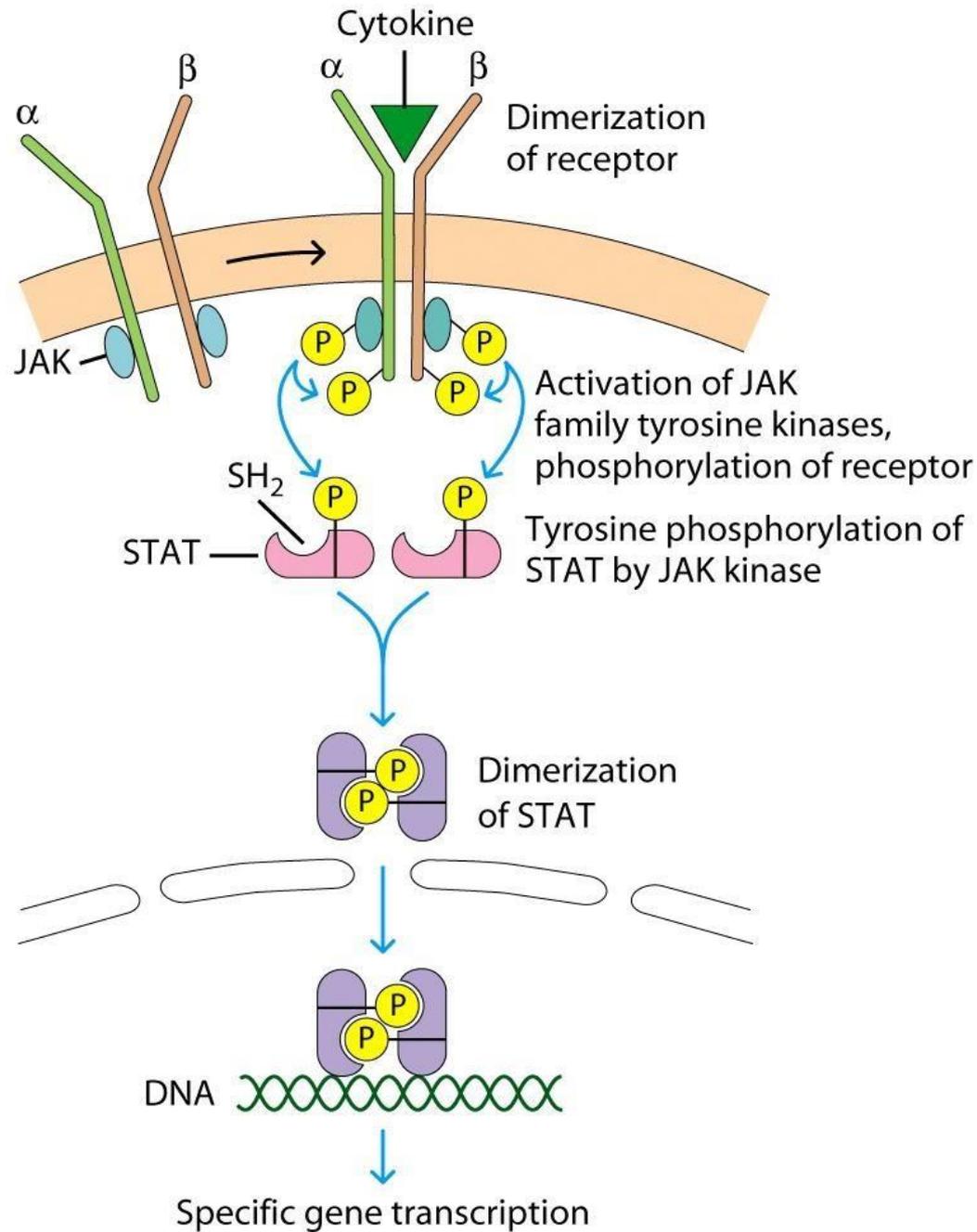


TABLE 12-2**STAT and JAK interaction with selected cytokine receptors during signal transduction**

Cytokine receptor	JAK	STAT
IFN- γ	JAK1 and JAK2	Stat1
IFN- α/β	JAK1 and Tyk-2	Stat2
IL-2	JAK1 and JAK3	Stat5
IL-3	JAK2	Stat5
IL-4	JAK1 and JAK3	Stat6
IL-6	JAK1 (and sometimes others)	Stat3
IL-10	JAK1 and Tyk-2*	Stat3
IL-12	JAK2 and Tyk-2*	Stat4

*Despite its name, Tyk-2 is also a Janus kinase.

SOURCE: Adapted from E. A. Bach, M. Aguet, and R. D. Schreiber, 1997, *Annu. Rev. Immun.* **15**:563.