

Chemotaktické cytokiny (chemokiny)

- Mediátory, které indukují migraci a aktivaci specializovaných populací leukocytů
- Mediátory leukocytární infiltrace v iniciační fázi zánětlivé reakce

Martin Petřek – 1.12.2011

Chemokiny

- Malé bázické proteiny (8-10 kDa)
- Rodina chemokinů u lidí čítá 40 členů
- Čtyři skupiny (podle biochemické struktury)
- Působí prostřednictvím specifických receptorů (G-proteiny)

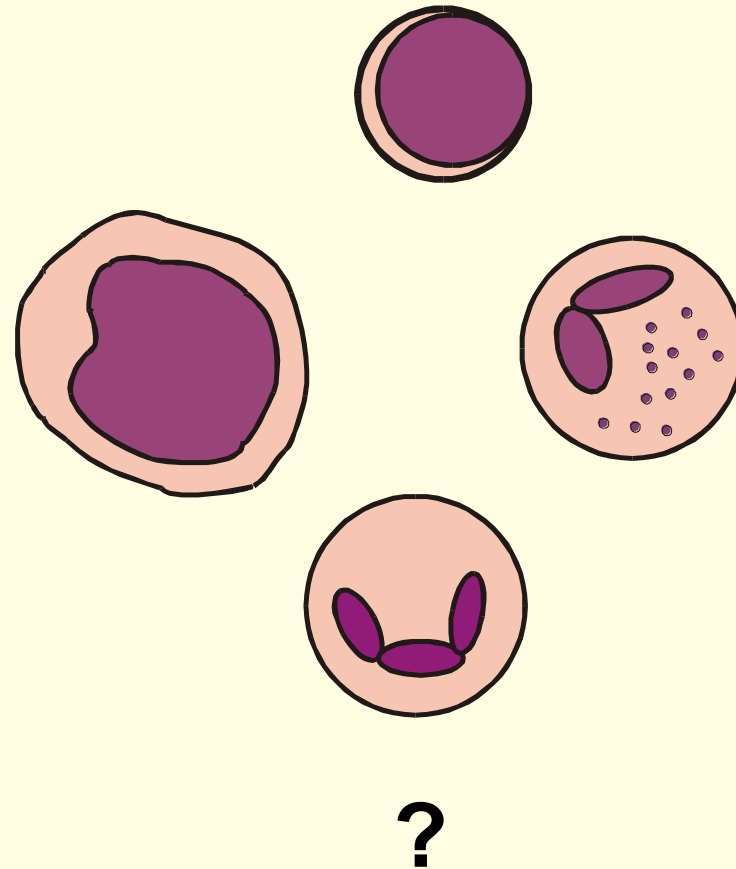
Chemokiny – základní skupiny

C (Lymfotaktin)

CC (RANTES)

CXC (Interleukin - 8)

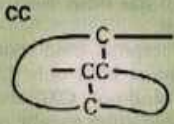
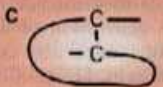
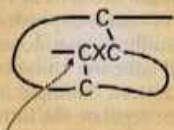
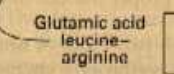
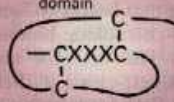
CX₃C



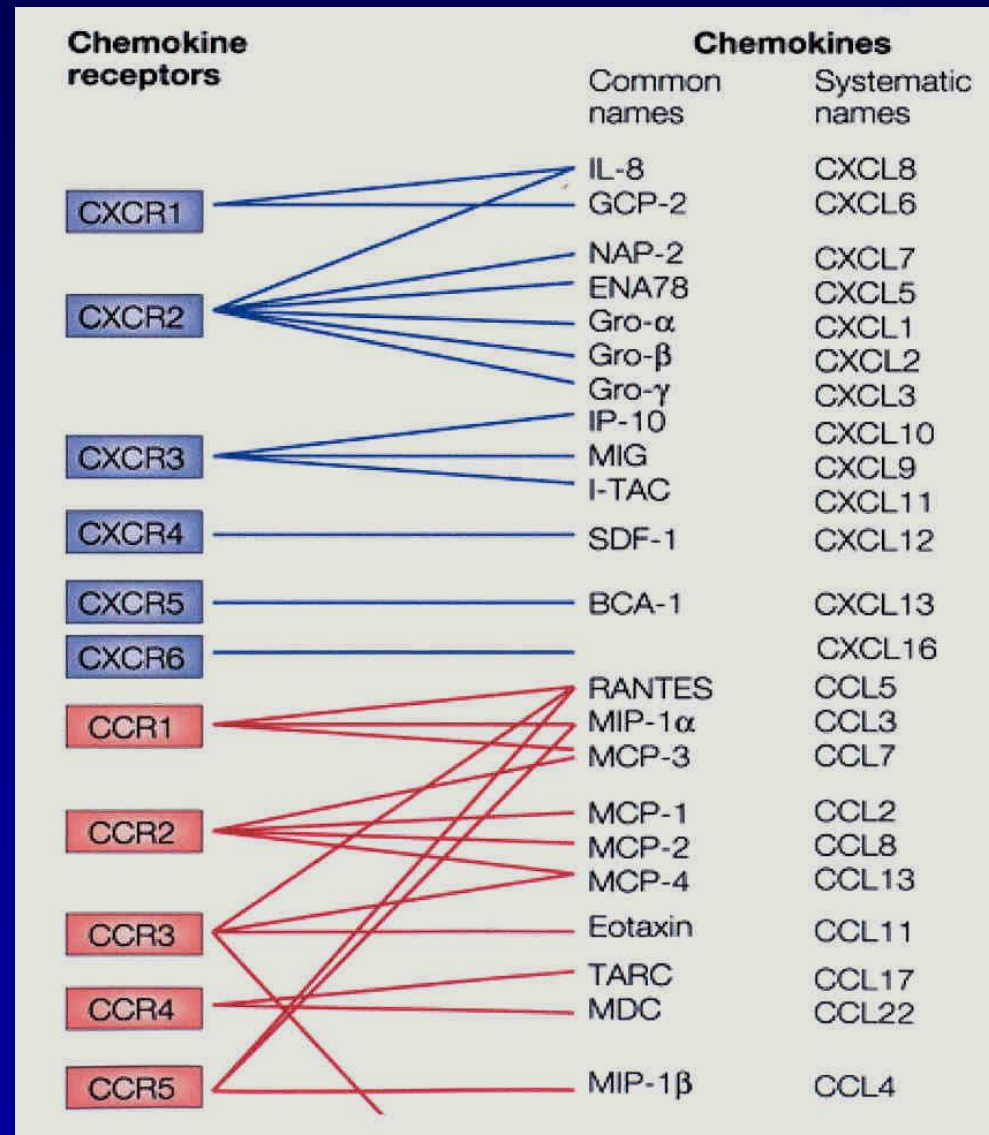
Chemokiny: nomenklatura

- Receptor **R** a Ligand **L** (chemokin)
- CCR a CCL (CCL5 = RANTES)
- CXCR a CXCL (CXCL8 = IL-8)
- XCR a XCL (XCL1 = Lymfotaktin)
- CX₃CR a CX₃CL (CX₃CL1 = Fraktalkin)

42 chemokinů 19 chemokin receptorů

Chemokine	Receptor	Cell Type
 MCP-3, -4; MIP-1α; RANTES MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES	 CCR1 CCR3	Eosinophil 
MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES	CCR2 CCR3	Basophil 
MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES I-309 MDC, HCC-1, TECK	CCR1 CCR2 CCR5 CCR6 ?	Monocyte 
Fractalkine	CX ₃ CR1	
SDF-1	CXCR4	
MCP-3, -4; MIP-1 α ; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 TARC MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES MIP-3 β (ELC) PARC, SLC, 6CKine (Exodus-2)	CCR1 CCR2 CCR4 CCR5 CCR7 ?	Activated T cell 
Fractalkine	CX ₃ CR1	
IP-10, MIG, I-TAC	CXCR3	
 PARC, DC-CK1 Lymphotactin SDF-1	? ? CXCR4	Resting T cell 
 MCP-3, -4; MIP-1α; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin 1, 2; RANTES TARC MIP-1α, MIP-1β, RANTES MIP-3α (LARC, Exodus-1) MDC, TECK SDF-1	CCR1 CCR2 CCR3 CCR4 CCR5 CCR6 ? CXCR4	Dendritic cell 
 Interleukin-8, GCP-2 Interleukin-8, GCP-2; GRO-α, -β, -γ; ENA-78; NAP-2; LIX	CXCR1 CXCR2	Neutrophil 
MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES	CCR2 CCR5	
 Chemokine domain Mucin like domain Cytoplasmic domain Fractalkine IP-10, MIG, I-TAC	CX ₃ CR1 CXCR3	Natural killer cell 

Vztahy mezi chemokiny a receptory

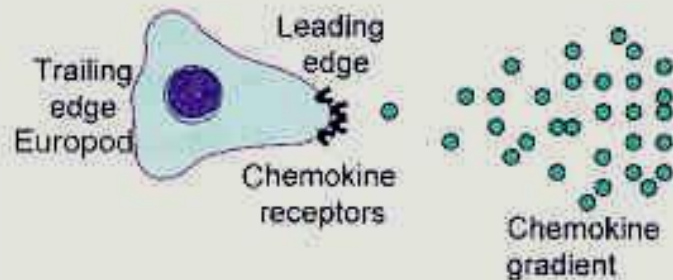


Čtyři základní funkce chemokinů

(Mackay C.R.: Nat. Immunol.)

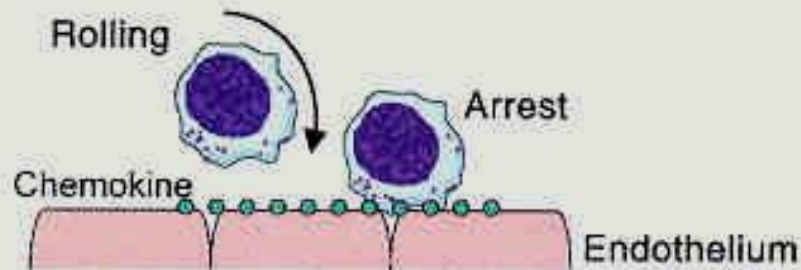
a

Leukocyte chemotaxis



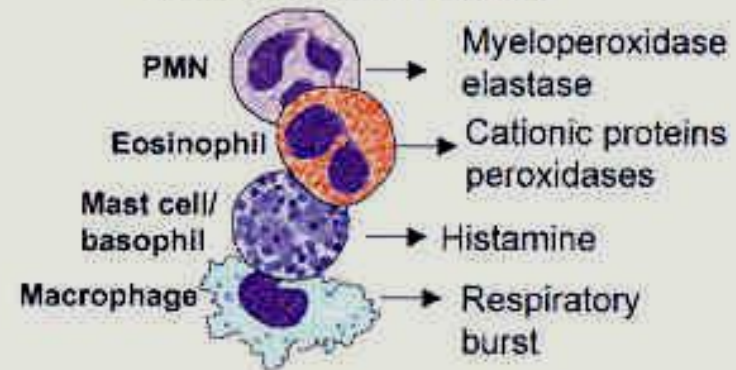
b

Integrin activation during leukocyte-endothelial interactions



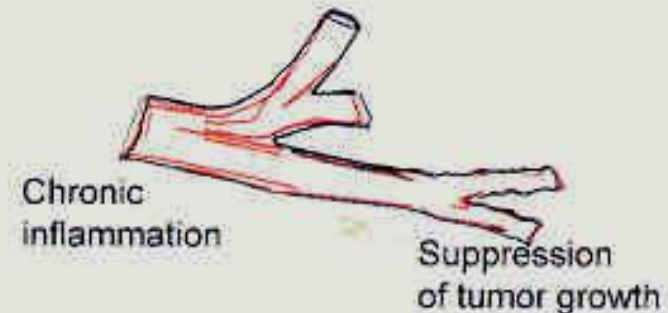
c

Leukocyte degranulation and mediator release



d

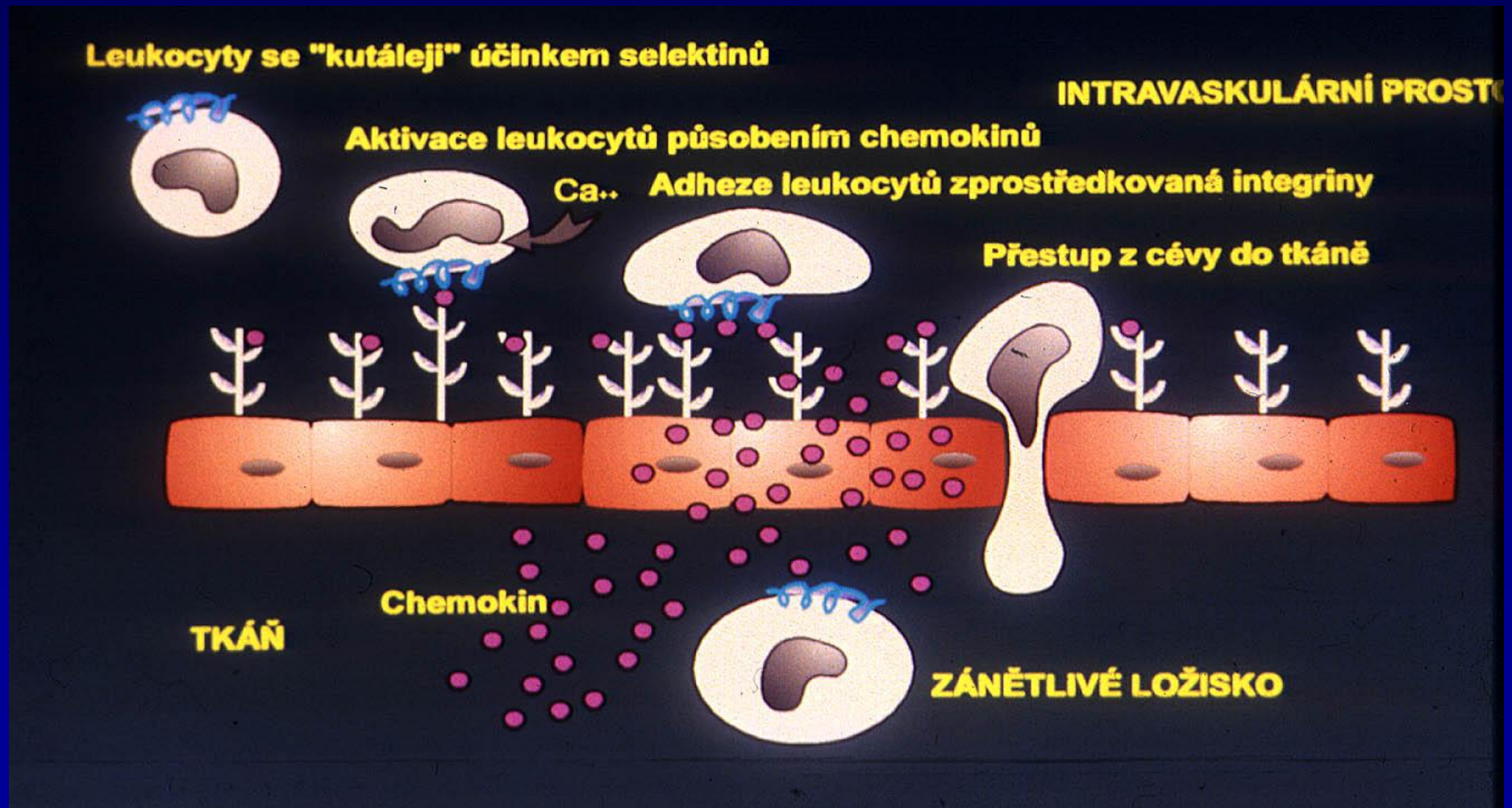
Angiogenesis or angiostasis



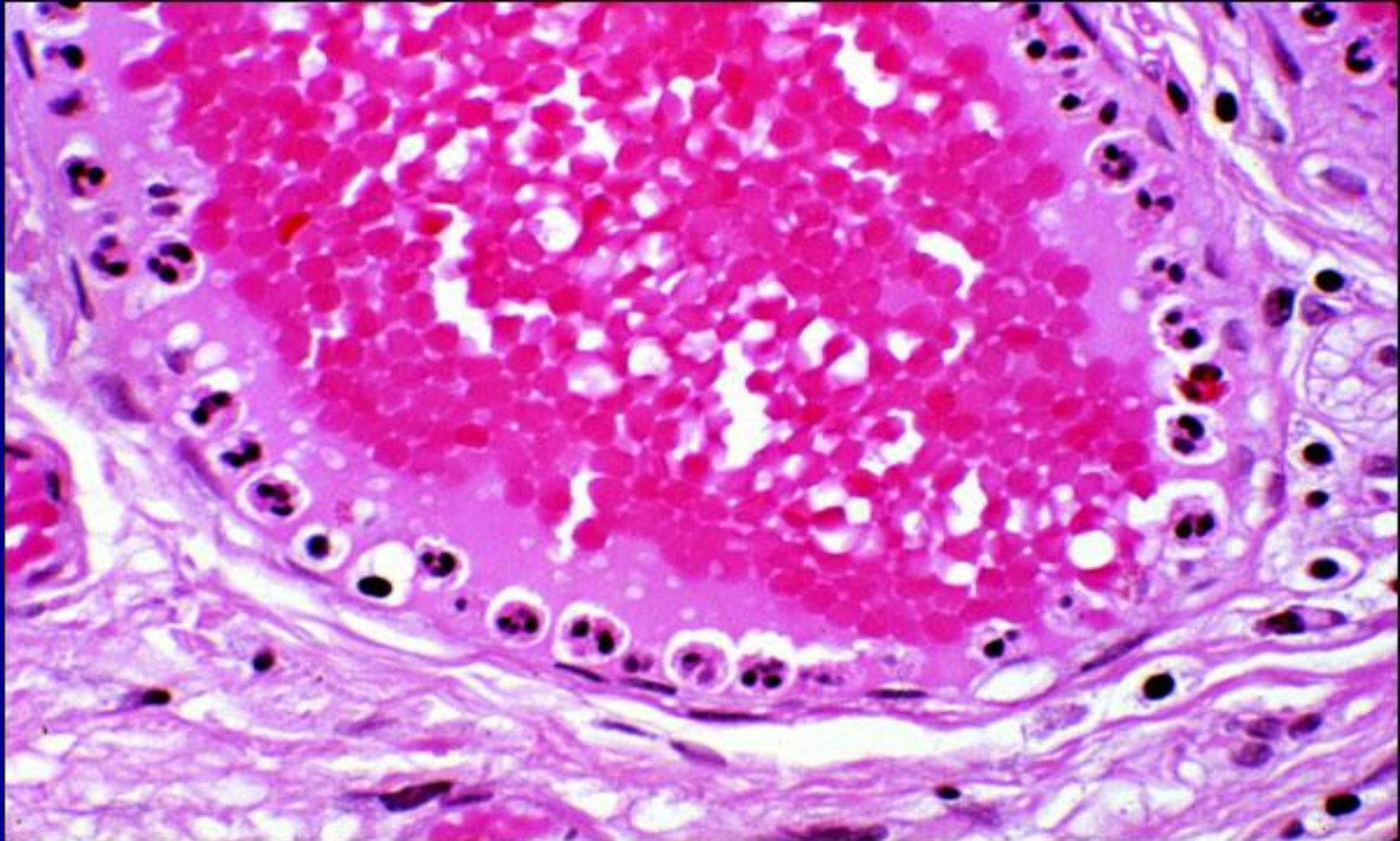
Extravazace leukocytů: vznik zánětlivého infiltrátu

- Marginace, „rolling“ a adheze
- Transmigrace (diapedéza)
- Migrace (pohyb) do ložiska zánětu po „chemokinovém gradientu“

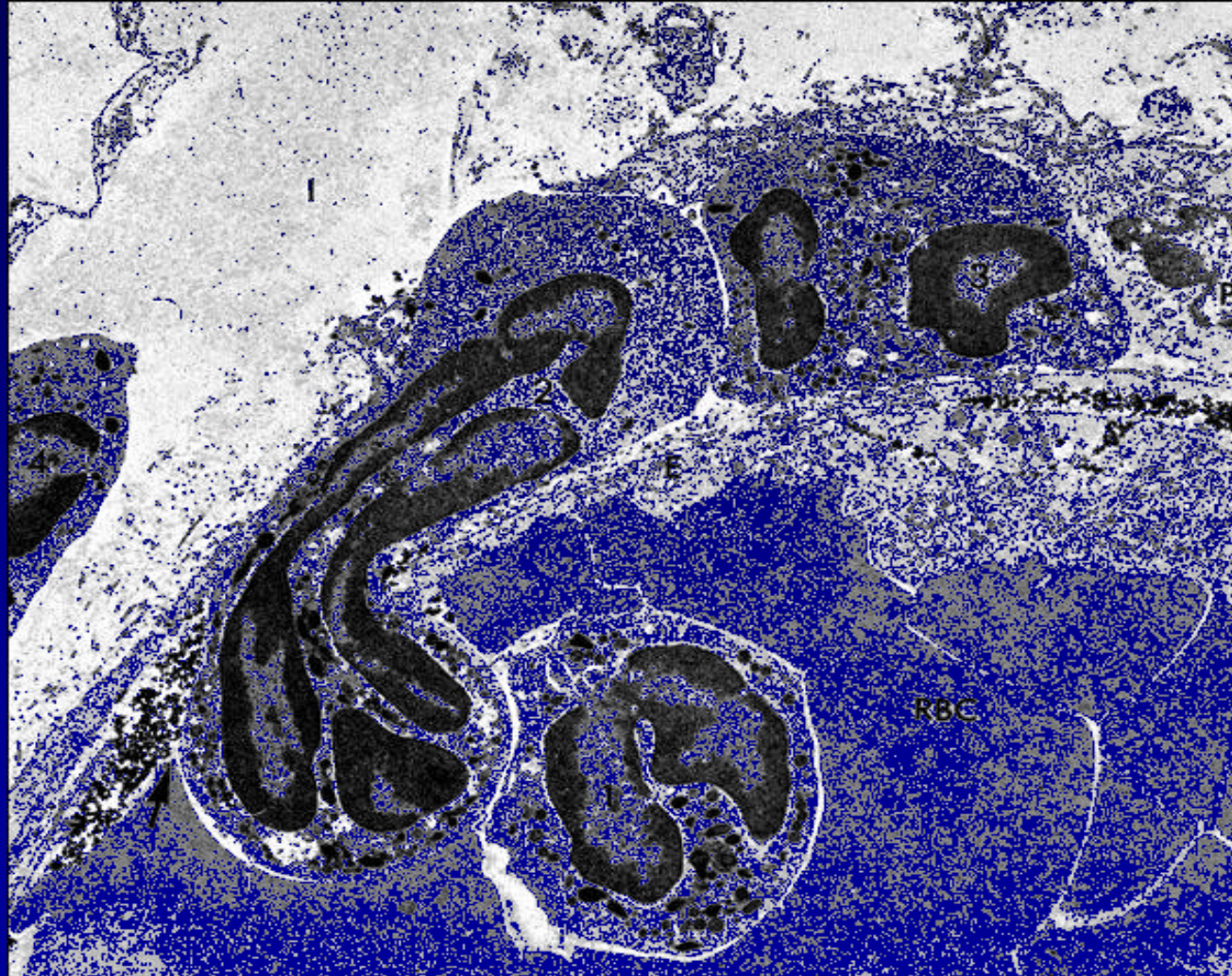
Čtyři fáze procesu migrace leukocytů z cirkulace do místa zánětu



Neutrofilní granulocyty na okraji endotelu cévy



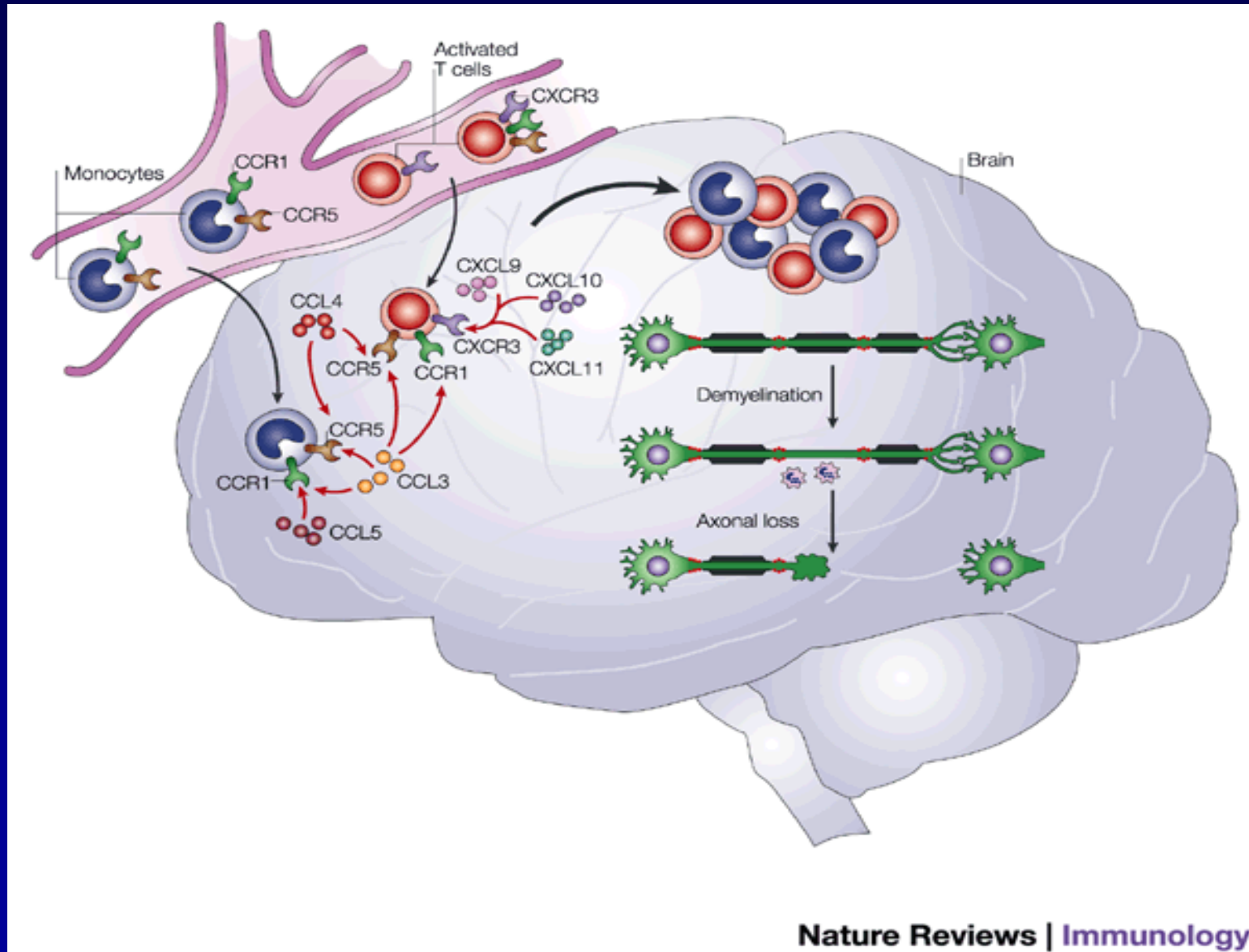
Transmigrace polymorfonukleárů přes stěnu cévy



Chemokiny v patogenezi (výběr)

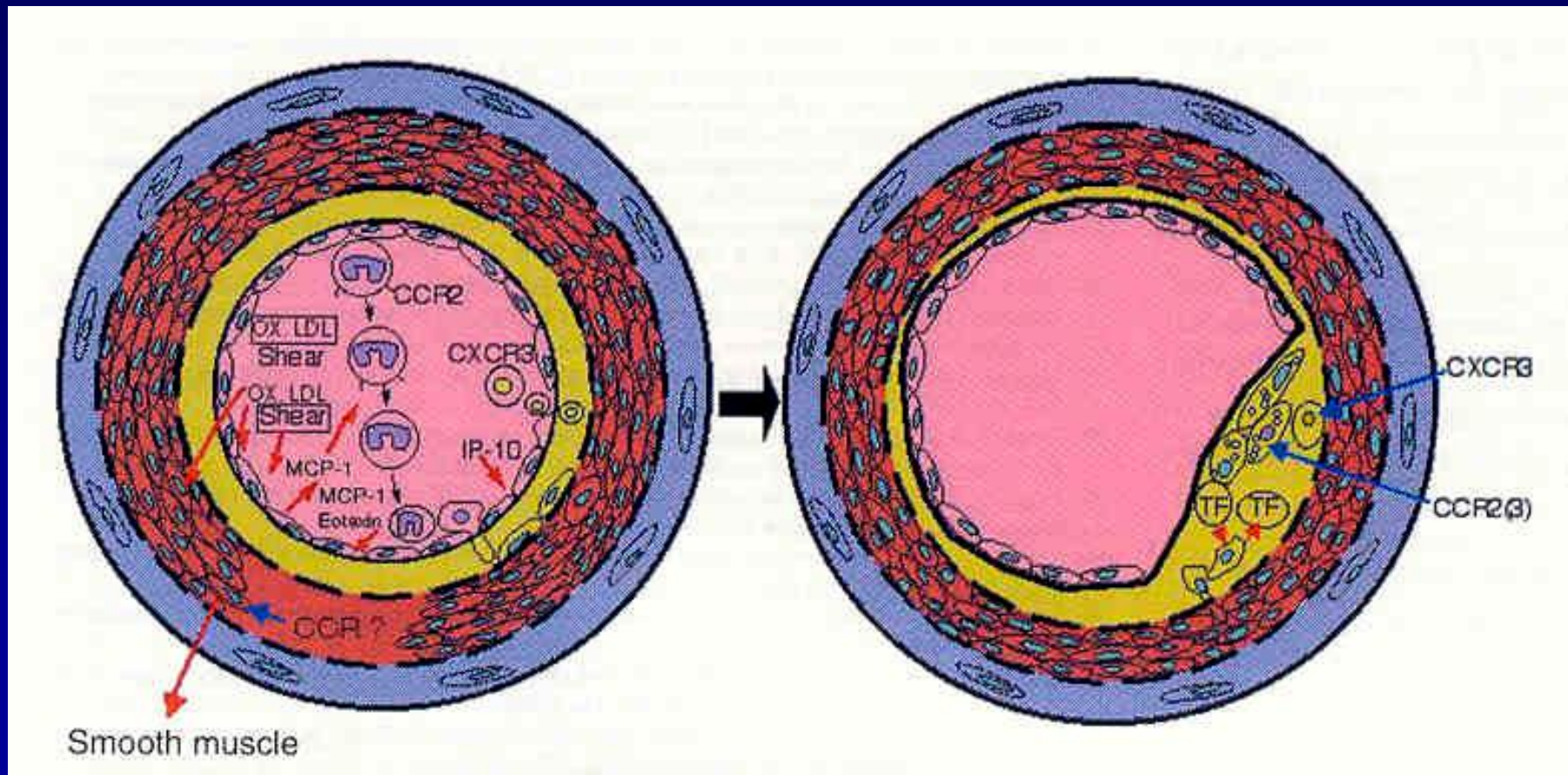
- Plicní záněty vč. astmatu (eotaxin, RANTES)
- Ateroskleróza (MCP-1)
- Roztroušená skleróza (IP-10)
- HIV-infekce (CCR5 Δ 32)
- IDDM (CCR4)

Úloha chemokinů v patogenezi sclerosis multiplex



Chemokiny u aterosklerózy

(Gerard C., Rollins B. J. Nat.Immunol.)



Proč studujeme chemokiny u zánětlivých onemocnění?

- patogenetický aspekt
- diagnostický aspekt
- terapeutický aspekt

Chemokiny v patogenezi plicní sarkoidózy

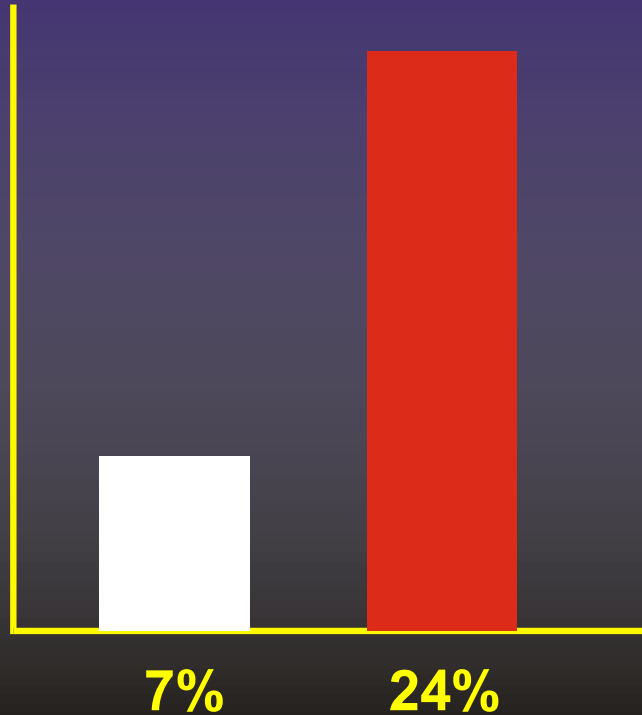
- RANTES (CCL5): mediátor lymfocytární alveolitidy u sarkoidózy
- CCR5 (RANTES-receptor) exprimován v plicních buňkách pacientů se sarkoidózou
- Deleční polymorfismus CCR5 (CCR5 Δ 32) asociován s progresívní sarkoidózou

RANTES protein u sarkoidózy

Petřek M. et al.: Eur. Respiratory Journal

Imunocytochemie
(10 pacientů, 11 kontrol)

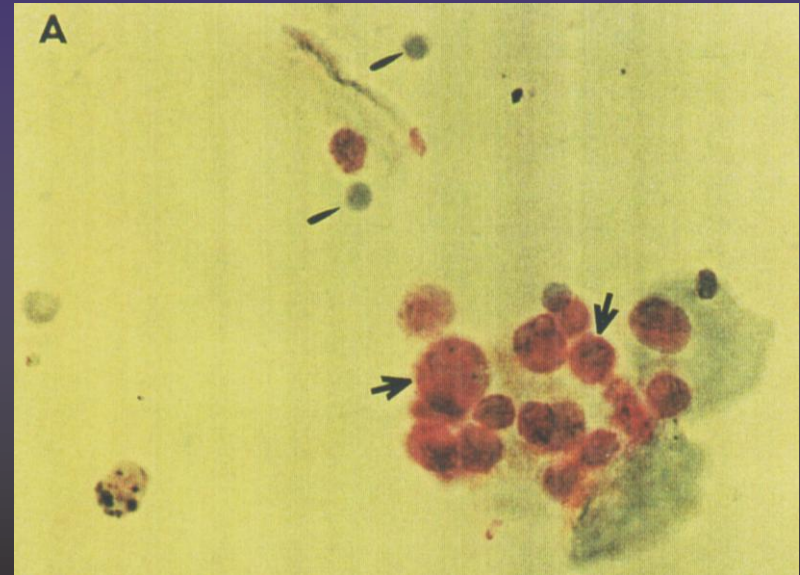
RANTES + buňky (%)



■ Kontroly

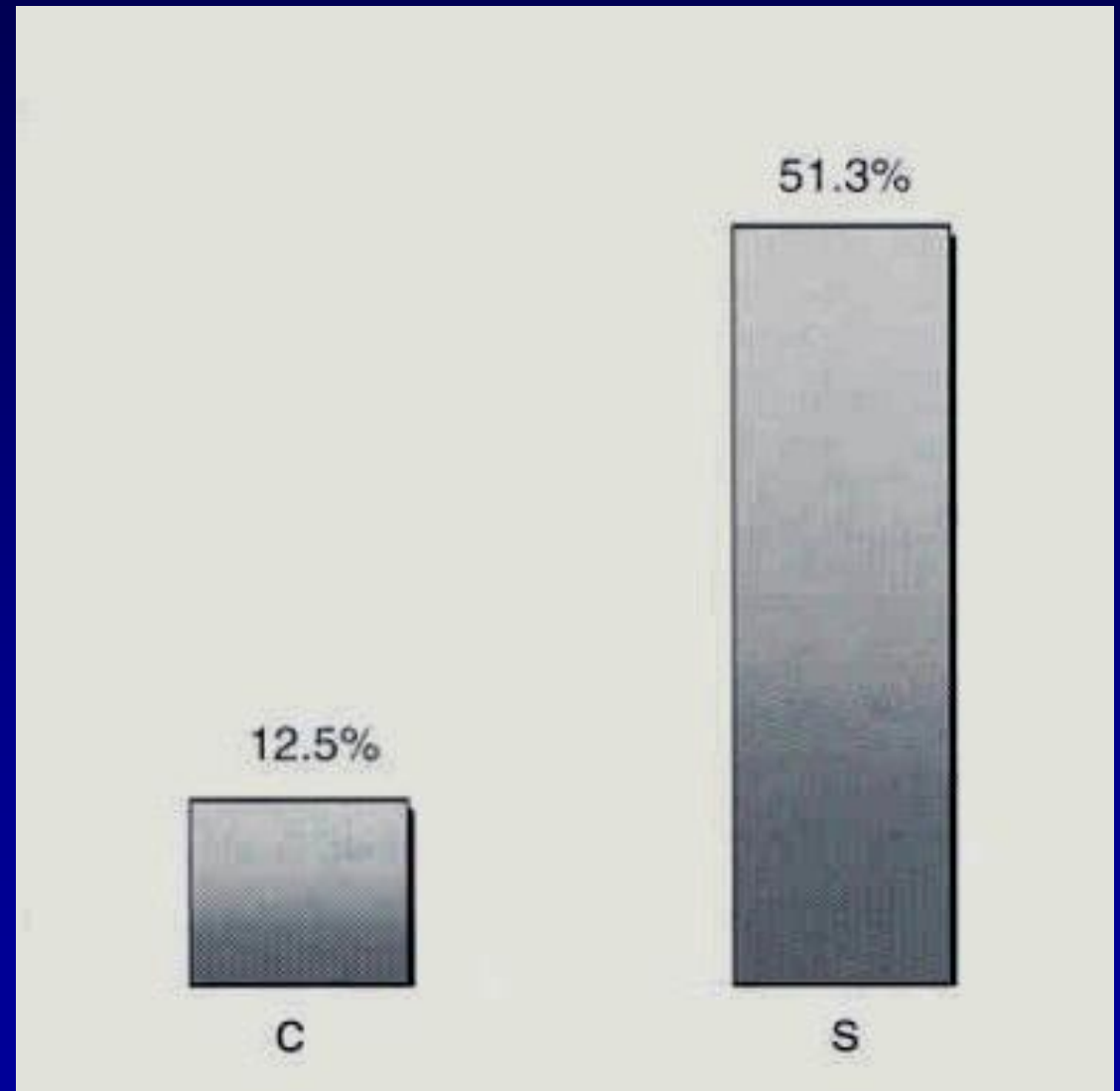
■ Pacienti

Lokalizace proteinu
(reprezentativní příklad)



Petřek M. et al.: Immunol. Lett.

- Exprese CCR5 mRNA
v plicních buňkách
pacientů se
sarkoidózou (S) a
zdravých jedinců (C)

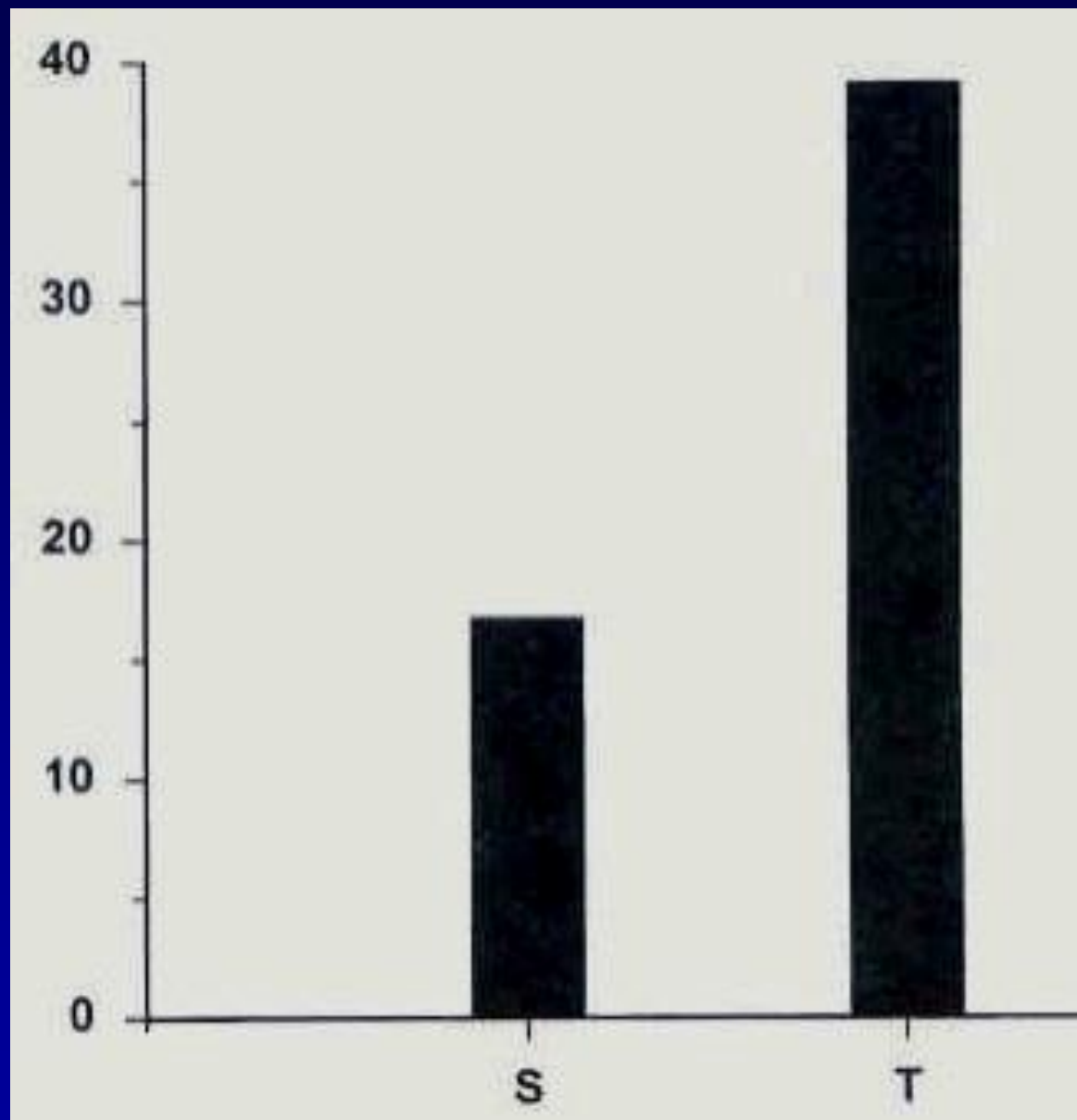


Chemokiny v diagnostice sarkoidózy

- Pomocné diagnostické ukazatele: závažnost a průběh nemoci, odpověď na léčbu; susceptibilita;...
- CCR5 Δ 32: podmiňuje závažnější průběh sarkoidózy
- MCP-1: typický pro rozvinutá stadia sarkoidózy

Petřek M. et al.:
Am. J. Respir. Crit.
Care Med.

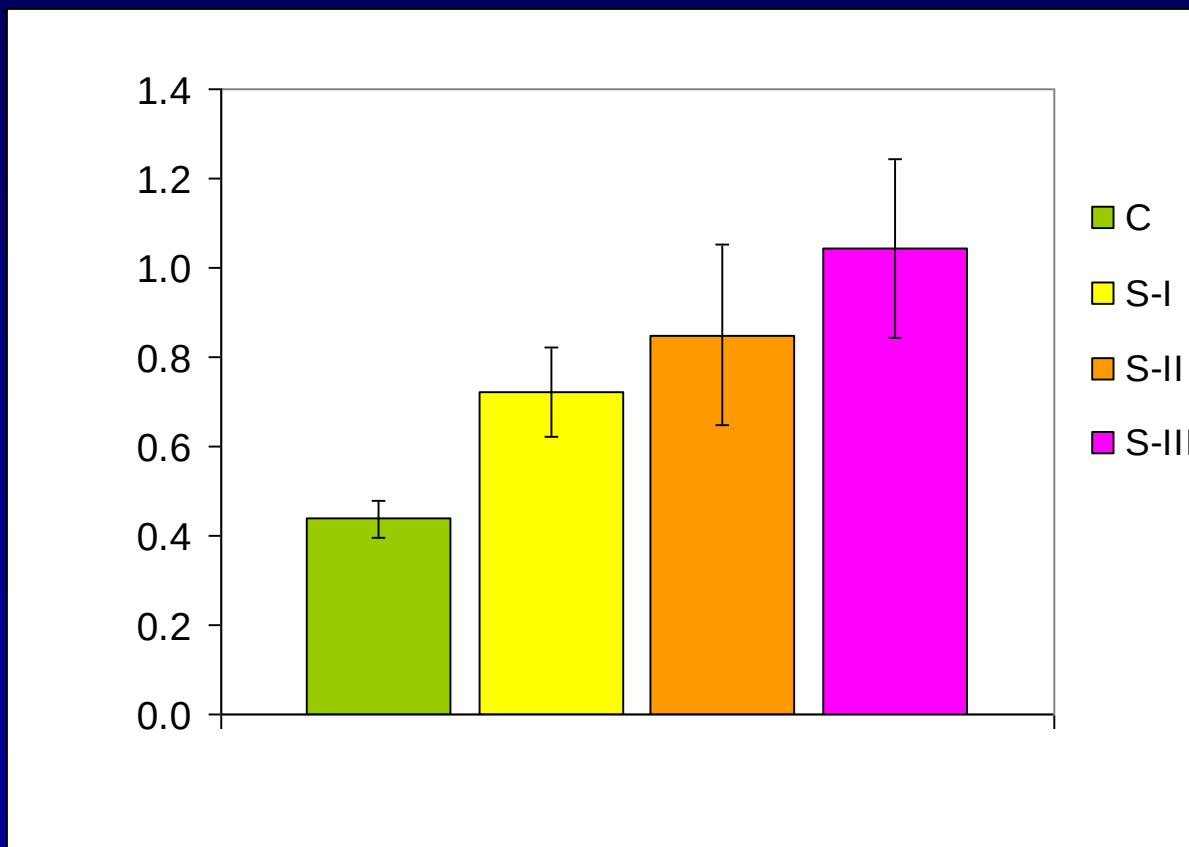
**CCR5 Δ 32 u pacientů se
spontánním ústupem
sarkoidózy (S) a u
pacientů s nutností
léčby kortikosteroidy
(T)**



**MCP-1 (pg/ml) v bronchoalveolární laváži pacientů
s rozdílným rtg stadiem / klinickým průběhem
sarkoidózy (Petřek M. et al., Eur. Respir.J.)**

	N	I st. / Ústup n.	II.st / Progrese
Stadium rtg (I/II)	52	9.8+3.7	40.5+7.8
Klinická kategorie	54	10.3+3.5	26.7+9.5

Expresja mRNA pro chemokin. receptor CCR11 (różne stadia sarkoidozy)



Chemokiny a léčba zánětlivých nemocí (výběr)

- Perspektiva - vývoj nových postupů
- x Receptor **R**, x Ligand **L** (chemokin)
- inhibitory chemokinových receptorů
- Protilátky
- Modifikované chemokiny
- (pokusy na zvířatech, klinické zkoušky)



Proč vyšetřujeme cytokiny?

(Co se chceme „dozvědět“, co chceme „poznat“?)

- **zánět** (*typ: akutní/chronický, infekční/parainfekční*)
- **stav** (zejm. aktivaci) imunitního systému
- **monitorování léčby**
- přítomnost **rizikového genotypu** (*high-responder*)

Jaký materiál vyšetřujeme?

(Co můžeme „získat“ k vyšetření)

- **Systémová úroveň:** periferní krev
- **Lokální úroveň:**
 - klouby: výpotek
 - dýchací cesty: bronchoalv. laváž
 - buňky: intracelulární cytokiny
- **Genomová úroveň**

Jak vyšetřujeme?

(Jaké metody používáme v laboratoři?)

- Detekce cytokinových **proteinu**
(*imunochemické metody - ELISA*)
- Stanovení **intracelulárních** cytokinů
(*průtoková cytometrie*)
- **Exprese mRNA** pro cytokiny (*analýza mRNA, „čipy“*)
- Určení **polymorfismů** cytokinových genů
(*molekulární metody – PCR, RT-PCR, sekvenace*)

Preanalytická fáze

(„Na co si dát pozor?“)

- **Odběr**

(sérum x heparinizovaná plazma)

- **Teplota**

(zmrazení x rozmrazení)

- **Cirkadiánní rytmus** (kont. sledování v pravid. intervalech)

- **Geny**

polymorfismy DNA: nesrážlivá krev (EDTA)

exprese mRNA: materiál (buňky, tkáň) chránit před RNázami



750&lisLab=OKB&lisUni=3477

Přejít

Google Hledání hp Total Care hp Nákupy E-Mail Zprávy



Navigační panel : FN Olomouc >>

Lab. vyšetření :

Lab. pracoviště :

Kategorie vyšetření :

Všechny laboratoře FNO -->>

Všechny kategorie vyšetření -->>

Vyhledat >>

Název vyšetření [zkratka] : **Interleukin 6 [IL6] - RUTINA + STATIM**
(synonyma: IL 6)

Kategorie vyšetření : Proteiny

Místo provádění vyšetření : Laboratoře Oddělení klinické biochemie

Výsledek dodán do : 2 H [H=hodina,D=den,W=týden,M=měsíc]

Biologický materiál : Krev - systém: Sérum

Plast bez úpravy (obecně) - množství : 3 ml

Odběrová nádobka :

V režimu RUTINA je výsledek dodán do 8 hod. od doručení do laboratoře. V režimu STATIM je výsledek dodán do 2 hod. od doručení do laboratoře.

Podmínky pro transport : Transportní čas do: 01:00 hod - transportní teplota: 15-25 st.C

Indikace :

* Mediátor imunitního systému, který se vyznačuje širokým spektrem biologického působení. Účastní se regulace imunitní odpovědi, hematopoiezy a zánětu, je zapojen do odpovědi na infekci a poranění včetně zvýšení tělesné teploty, indukuje syntézu proteinů akutní fáze v hepatocytech.

Měrná jednotka výsledku : ng/l

Referenční meze :

Sex : Věk :

<<< !!!

Normální
hodnoty :

!!! >>>

M+F 0 R 0 D - 999 R 0 D

1.5

-

7

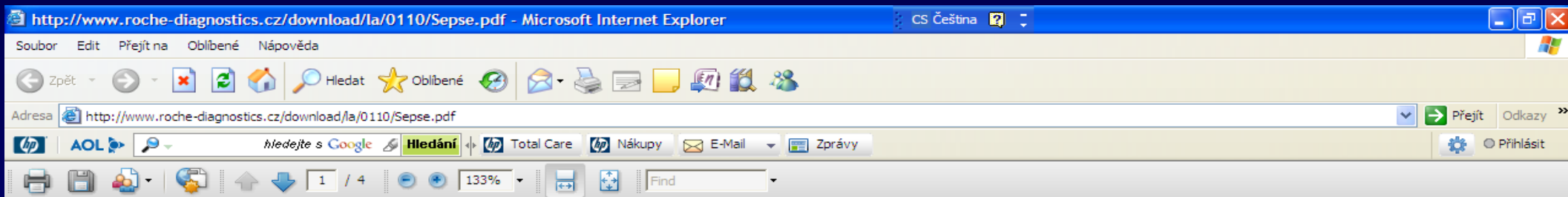
[Zpět na seznam >>](#)

TE SE PROTI
ENCEFALITIDĚ
SE OČKOVAT
U OČKOVÁNÍ
VNÍ MEDICÍNY
OLOMOUC

nancované z EU

INTEGROVANÝ
OPERAČNÍ
PROGRAM





IL-6, PCT, CRP -

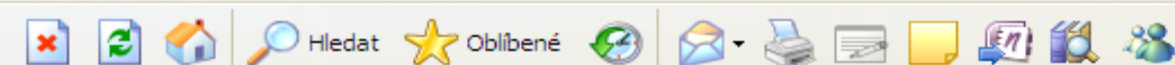
pomocné markery v diagnostice septických stavů

Septické stavy jsou významným medicínským problémem zejména vzhledem k vysoké úmrtnosti, která tyto stavy provází.

1992 - Critical Care Society - definice SIRS - syndrom systémové zánětlivé odpovědi (Systemic Inflammatory Response Syn-

vou odpovědi a mírou imunosuprese. Nedostatečnost CARS odpovědi vede k oběhové a orgánové alteraci a multior-

leukinu-6 (IL-6), prokalcitoninu (PCT) a z proteinů akutní fáze (APP) C-reaktivního proteinu (CRP).



problemu akutní fáze v hepatocytech, stimuluje B-lymfocyty a tím protilátkovou odpověď.

Význam v diagnostice

Hladiny za 48 hodin korelují s mortalitou pacienta.

O několik hodin předchází vzestup CRP.

Spolehlivý parametr pro charakteristiku imunitní reakce u těžkých onemocnění (hladina koreluje s rozsahem reakce a stupněm onemocnění).

U septických stavů stoupá úměrně s vývojem závažnosti sepse.

Hladina je snížena vlivem léčby kortikosteroidy (neovlivňují PCT).

Zvyšuje se u ARDS a u pankreatitid.

Má význam v diagnostice neonatální infekce a sepse.

sem koreluje se špatnou prognózou pacienta).

- Novorozenci - po porodu vzestup PCT s maximem za 24 hodin, během 48 hodin pokles hladiny na obvyklé hodnoty.

C-reaktivní protein - CRP

- Protein akutní fáze (APP), γ -globulin, syntetizován v játrech, pentagonální uspořádání.
- Nejpoužívanější marker v klinické praxi, hladina v průběhu zánětlivé reakce stoupá až na tisícinásobek výchozích hodnot.
- Na jeho syntézu v hepatocytech má rozhodující vliv IL-6.
- Uplatňuje se v patogenezi aterosklerózy (elevace CRP při ateroskleróze souvisí s poškozením intimy a medie arterií) a na rozvoji Alzheimerovy choroby.

denie.

Cíl práce

Interleukin-6 je prozánětlivý značující se širokým spektrem kazuje aktivity v B-buňkách a jeho produkce je náhle vy akutních zánětlivých proces jsou spojeny s popáleninami úrazy, virovými i bakteriální dami, těžkými sepsemi vyvol gramnegativními bakteriemi. tohoto cytokinu je v intenziv při včasném zachytu systém reakce (SIRS) a sepse zvlášt zenců, kde prokalcitonin ner lehlivým ukazatelem. Nejvíc na toto vyšetření přichází pr natologů, kterým jsme chtěl a začali s testováním nově v dy od firmy Roche. Laborato



t/labmet.jsp?lisId=-157&lisLab=IMU&lisUni=

hledejte s Google

Hledání

hp Total Care

hp Nákupy

E-Mail

Zprávy

FN OLOMOUC

PRO PACIENTY

PRO ODBORNÍKY

PRO MEDIA

VEŘEJNÉ ZAKÁZKY

PRACOVNÍ MÍSTA

SPONZORING

ODBORNÉ AKCE

Navigační panel : FN Olomouc >>

Lab. vyšetření :

Lab. pracoviště :

Všechny laboratoře FNO -->> ▼

Kategorie vyšetření :

Všechny kategorie vyšetření -->> ▼

Vyhledat >>

Název vyšetření [zkratka] :

QuantiFERON-TB Gold [QFT] - RUTINA

(synonyma:)

Kategorie vyšetření :

Proteiny

Místo provádění vyšetření :

Laboratoře Ústavu imunologie

Výsledek dodán do :

2 W [H=hodina,D=den,W=týden,M=měsíc]

Biologický materiál :

Krev - systém: Plazma

Odběrová nádobka :

viz pozn. k odběru - množství: 3 x 1 ml
Odběr 1 ml periferní žilní krve do 3 speciálních zkumavek NIL, TB Antigen, MITOGEN (k vyzvednutí na příjmu IMUNO). Po odběru pořádně promíchat (8-10x obrátit odběrovou zkumavku), do doby převzetí k transportu nechat stát ve vertikální poloze při pokojové teplotě.

Podmínky pro transport :

Transportní čas do: 04:00 hod - transportní teplota: 20-25 st.C

Indikace :

Diagnostika infekce M. tuberculosis. Pozitivní výsledek testu (spolu s dalšími diagnostickými kritérii) podporuje diagnózu tbc. Současně nelze vyloučit infekci následujícími kmeny: M. kansasii, M. szulgai a M. marinum.

[Zpět na seznam >>](#)**CHRAŇTE SE PROTI
KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ****NECHTE SE OČKOVAT
V CENTRU OČKOVÁNÍ
A CESTOVNÍ MEDICÍNY
FN OLOMOUC****Projekty financované z EU****INTEGROVANÝ
OPERAČNÍ**



www.finol.cz/labmet.jsp?lisId=-2015&lisLab=OKB&lisUni=3476

hledejte s Google **Hledání** Total Care Náklady E-Mail Zprávy

FN OLOMOUC

PRO PACIENTY

PRO ODBORNÍKY

PRO MEDIA

VEŘEJNÉ ZAKÁZKY

PRACOVNÍ MÍSTA

SPONZORING

ODBORNÉ AKCE

FN Olomouc

Pro pacienty

Pro odborníky

Pro media

Veřejné zakázky

Pracovní místa

Sponzoring

Odborné akce

Navigační panel : FN Olomouc >>

Lab. vyšetření :

Lab. pracoviště :

Kategorie vyšetření :

Všechny laboratoře FNO -->>

Všechny kategorie vyšetření -->>

Vyhledat >>

Název vyšetření [zkratka] : **Solubilní receptor pro IL - 2 [IL2r] - RUTINA**
(synonyma:)

Kategorie vyšetření : Ostatní nezatříděné komponenty

Místo provádění vyšetření : Laboratoře Oddělení klinické biochemie

Výsledek dodán do : 1 W [H=hodina,D=den,W=týden,M=měsíc]

Biologický materiál : Krev - systém: Sérum

Odběrová nádobka : Plast bez úpravy (obecně) - množství : 2 ml

Podmínky pro transport : Transportní čas do: 02:00 hod - transportní teplota: 18-25 st.C

Indikace : Marker aktivity při onemocnění sarkoidózou, zvýšená koncentrace u chorob autoimunity, novotvarů.

Měrná jednotka výsledku: KU/l

Referenční meze :

Sex : Věk :

<<< !!!

Normální hodnoty :

!!! >>>

M+F 0 R 0 D - 999 R 0 D

158

- 623

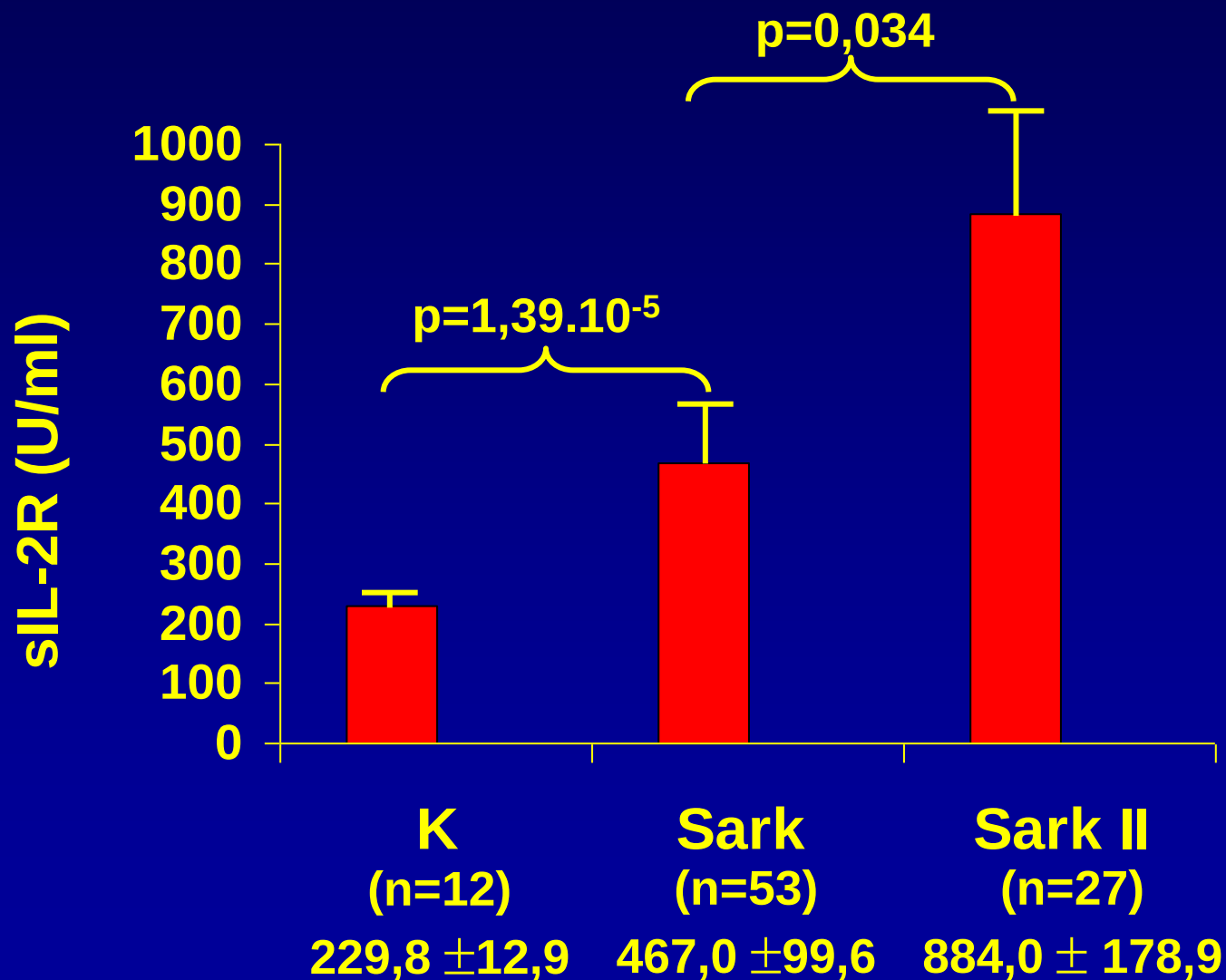
[Zpět na seznam >>](#)

CHRAŇTE SE PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

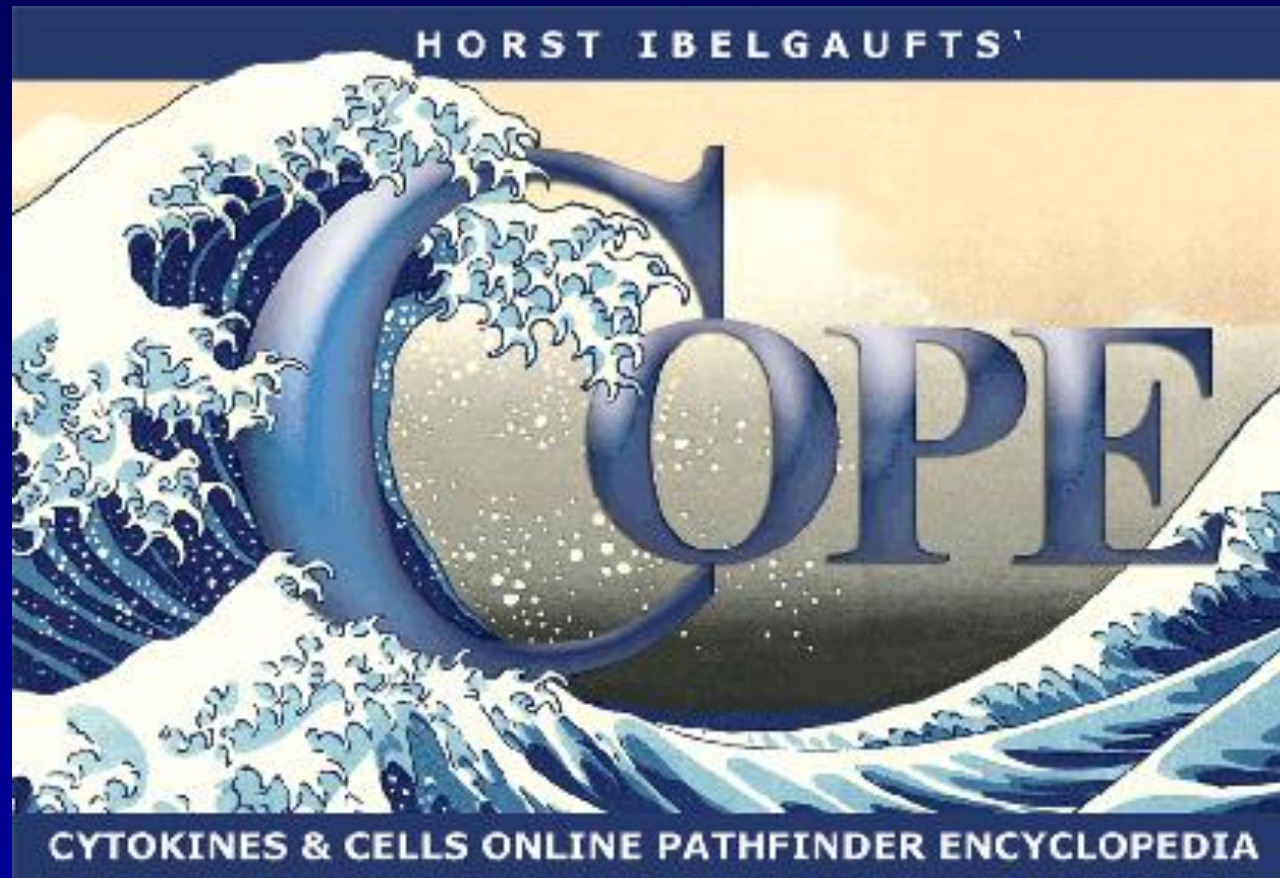
NECHTE SE OČKOVAT V CENTRU OČKOVÁNÍ A CESTOVNÍ MEDICÍNY FN OLOMOUC

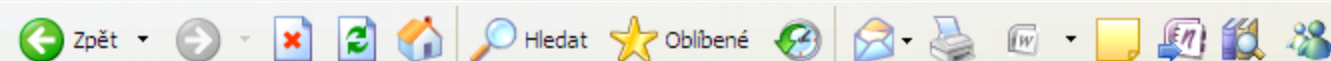
Projekty financované z EU

sIL-2R v séru zdravých jedinců a pacientů se sarkoidózou



<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi>





[Cytokine cascades](#)
[Cytokine Cx1](#)
[Integrin-alpha-2-beta-1](#)

Search COPE:

Cytokine Concentrations in Biological Fluids

This is a still scanty collection of information about the concentrations of [cytokines](#) and [growth factors](#) in serum and other body fluids. I have collected this data while I went along with work on other er have not pursued this systematically. Also, living in a third world country now, access to articles from specialized journals is a bit difficult. Be kind to your [cytokines](#) (and mine): please [drop me a line](#) if information.

Should [you](#) be as frustrated as I am about the range of "normal" values reported in the literature: don't shoot the messenger (me). Be reminded of the [quotation](#): "....After all, facts are facts, and although with a chuckle the words of the Wise Statesman, 'Lies - damned lies - and statistics,' still there are some easy figures the simplest must understand, and the astutest cannot wriggle out of." Leonard Henry Disciples at Saratoga Springs, The National Review [London] 26: 21-26 (1895).

[ADAMS \(disintegrin and metalloprotease domain 8, MS2, CD156\)](#)

• mean amniotic fluid concentrations in women with preterm delivery: mean 1213.9 [SE 96.7] pg/mL [range, 780-1854 pg/mL]; mean amniotic fluid concentrations in women delivering at term: 937.2 [SE 50.3 pg/mL] (Vrachnis et al, 2006)

LAST MODIFIED: August 2006

[Adiponectin \(Adpn, Apn, ACDC, adiponectin, C1q and collagen domain containing, ADIPOQ, apM1, adipose Most abundant gene transcript-1, GBP-28, gelatin-binding protein of 28 kDa, adipocyte co kDa, Acrp30, adipocyte-specific secretory protein\)](#)

- serum levels in uraemic patients on peritoneal dialysis: (mean $\pm$ SEM, 48.0 ± 4.5 mg/l; in uraemic patients on haemodialysis: 57.7 ± 4.4 mg/l; in conservative management (controls): 44.4 ± 7.0 mg/l) (Diez
- normal serum values: 46.0 ± 12.0 mg/L; in patients with hyperthyroidism: 27.8 ± 4.0 mg/L; in patients with hypothyroidism: 71.8 ± 16.0 mg/L (Iglesias et al, 2003)
- normal serum values: 6.7 ± 1.8 microg/mL; in patients with acromegaly: 4.3 ± 1.8 mg/L (Lam et al, 2004)
- serum concentrations in patients with heart failure and cachexia: 23.8 (10.2-37.2) microg/mL; in patients with heart failure and no cachexia: 8.1 (0.5-16.6) microg/mL; in patients with coronary artery disea healthy controls: 8.7 (2.5-16.8) microg/mL (McEntegart et al, 2007)
- serum concentrations in healthy females: 11.40 ± 6.73 micro g/mL; in healthy males: 4.90 ± 2.79 micro g/mL (Yannakoulia M et al, 2003)
- serum concentrations in females (moderate drinkers: 15.0 ± 7.2 microg/mL; in non-drinkers: 12.0 ± 6.5 microg/mL (Kotani et al, 2007)
- plasma levels in patients with Hypothyroidism: 10.23 ± 0.76 ng/mL; in normal controls: 10.10 ± 0.93 ng/mL (Nagasaki et al, 2005)
- serum levels in overweight or [obese](#) children before seven-day intensive lifestyle modification (physical activity, dietary modification, and behavioral modificationeducation): 6.50 ± 2.89 ng/mL; in over seven-day intensive lifestyle modification (physical activity, dietary modification, and behavioral modificationeducation): 7.28 ± 2.98 ng/mL (Lee [MK](#) et al, 2010)

LAST MODIFIED: October 2010