

Chemokines

Buc M, Bucova M

Chemokíny

Abstract

Buc M, Bucova M:
Chemokines
 Bratisl Lek Listy 2000; 101 (9): 507–511

Chemokines are a group of approximately 50 small peptides that are potent activators and chemoattractants of leucocytes. Except of their role in inflammation they are involved also in other biological activities as angiogenesis, hematopoiesis, and enhancing the host response to tumors. The chemokine family is divided according to their different biochemical structure and biological activities into 4 subfamilies – C, CC, CXC, and CX3C. Activities of chemokines are mediated by a family of 7-transmembrane G-protein-coupled receptors. Chemokine receptors have been implicated in several disease states, esp. in allergy and malaria. However, the most fascinating was discovery that some of them serve as coreceptors for human immunodeficiency virus type 1. (Tab. 2, Fig. 1, Ref. 38.)

Key words: chemokines, inflammation, subpopulations of T-lymphocytes, allergy, HIV.

Abstrakt

Buc M., Bucová M.:
 Chemokíny
 Bratisl. lek. Listy, 101, 2000, č. 9, s. 507–511

Chemokíny predstavujú skupinu približne 50 malých peptidov, ktoré sú účinnými aktivátormi a chemoatraktantmi leukocytov. Okrem ich úlohy v zápalových a imunitných reakciách participujú na procesoch angiogenézy, hematopoézy a zvyšujú antitumorové obranné mechanizmy. Rodinu chemokínov rozdeľujeme na základe rozdielnej biochemickej štruktúry a funkcie do štyroch podrodín — C, CC, CXC, CX3C. Aktivita chemokínov sa prejaví po ich väzbe na receptory, čo sú proteíny prechádzajúce membránou až 7-krát. Receptory pre chemokíny majú dôležitú úlohu v rozvoji niektorých chorôb, najmä alergie a malárie. Najvýznamnejším sa však ukazuje objav, že niektoré z nich slúžia ako koreceptory pre vírus ľudskej imunodeficiencie HIV-1. (Tab. 2, obr. 1, lit. 38.)

Kľúčové slová: chemokíny, zápal, subpopulácie T-lymfocytov, malária, alergia, HIV.

Posledných 15—20 rokov 20. storočia prinieslo so sebou okrem iného aj prudký nárast poznatkov o solubilných mediátoroch imunitnej odpovede. Zistilo sa, že bunky imunitného systému produkujú množstvo rôznych molekúl, ktoré zodpovedajú nielen za aktiváciu, proliferáciu a diferenciáciu imunokompetentných buniek, ale že ich účinok presahuje rámec imunitného systému — ovplyvňujú funkcie rôznych orgánov, tkanív, či systémov. Vzhľadom na túto skutočnosť, že mediátory imunitnej odpovede tvoria aj bunky patriace iným tkanivám, či orgánom organizmu, označujú sa vo všeobecnosti ako cytokíny. Cytokíny definujeme ako molekuly, ktoré prenášajú dôležitú informáciu medzi bunkami a majú veľký vplyv na reguláciu rastu, delenie bunky, diferenciáciu, zápal a obranyschopnosť. Cytokíny rozdeľujeme na základe ich rozdielnej funkcie do niekoľkých skupín (Buc, 1997, 2000), medzi ktorými majú významné miesto aj chemokíny.

Štruktúra, genetická determinácia a syntéza chemokínov

Leukocyty, mobilné bunky nášho imunitného systému, sú roztrúsené po celom našom tele. Indukcia imunitnej a zápalovej odpovede preto kriticky závisí od ich schopnosti odpovedať na lokálne fyziologické aj patologické podnety, od ich schopnosti pohybovať sa, a tak sa dostať na miesto, kde sú najviac aktuálne potrebné, kde prebieha zápalová reakcia. Látky, ktoré ich sem priťahujú, označujeme ako chemotaktické. Poznáme dve skupiny chemoatraktantov. Klasické chemoatraktanty sú známe už mnoho rokov a patria sem fragmenty komplementového systému C5a a C3a, leukotriény (LTB₄), faktor aktivujúci trombocyty (PAF), baktériové N-formylované peptidy a ďalšie (Buc, 2000). Druhú skupinu predstavuje rýchlo rastúca skupina chemoatraktantov patriacich k cytokínom, ktoré sa označujú ako chemokíny.

Department of Immunology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava. buc@fmed.uniba.sk

Address for correspondence: M. Buc, MD, DSc, Sasinkova 4, SK-811 08 Bratislava, Slovakia.
 Phone: +421.7.5935 7398, Fax: +421.7.5935 7578

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Adresa: Prof. MUDr. M. Buc, DrSc., Imunologický ústav LFUK, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava 1.

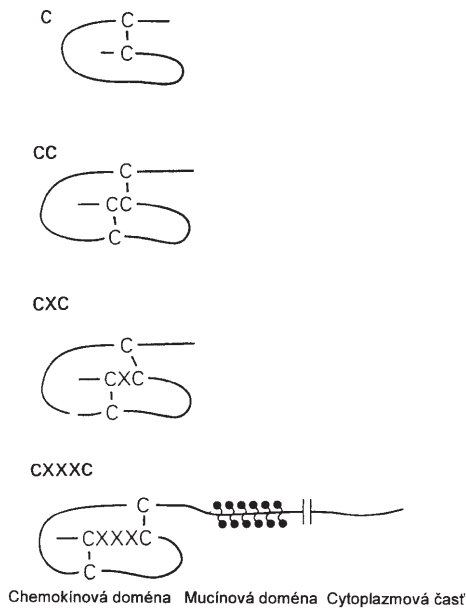


Fig. 1. The scheme of the biochemical structure of C, CC, CXC and CX3C chemokines respectively.

Obr. 1. Schéma biochemickej štruktúry chemokínov patriacim podrodinám C, CC, CXC a CX3C.

Chemokíny predstavujú rodinu príbuzných molekúl, ktorých prvou známou biologickou vlastnosťou bola chemotaktická aktivita pre leukocyty. Z tejto ich funkcie vychádzalo aj ich pomenovanie ako **chemotaktické cytokíny**, v skratke **chemokíny**. Postupne sa ukázalo, že ich biologická aktivita je širšia; zúčastňujú sa aj na angiogenéze, produkcii kolagénu, proliferácii prekursorových buniek hematopoetického systému a majú aj ďalšie aktivity. Pre ich pomerne malú molekulovú hmotnosť (8000–11 000) sa označujú aj ako „malé cytokíny“ (Alam, 1998; Luster 1998; Balkwill, 2000).

Rodina chemokínov sa delí do 4 podrodín, a to na základe charakteristickej pozície cysteínových jednotiek na N-konci molekuly (obr. 1). Ak dve cysteínové jednotky sú tesne vedľa seba (cys-cys; alebo C-C), zaraďujeme takéto chemokíny do podrodiny β -chemokínov (**CC-chemokíny**). Ak sú uvedené cysteíny od seba, oddeľuje iná aminokyselínová jednotka, označujeme ich ako α -chemokíny (**CXC-chemokíny**). Tieto dve skupiny chemokínov sú najpočetnejšie, α -chemokínov je v súčasnosti známych 15, β -chemokínov 28 (Nomiyama a spol., 2000 a) (tab. 1). Okrem nich poznáme členov ďalších dvoch podrodín. Lymfotaktín a SCM-1 β sú predstaviteľmi podrodiny γ -chemokínov (**C-chemokíny**), ktorá sa vyznačuje tým, že na N-konci reťazca je iba jedna cysteínová jednotka (obr. 1). Napokon *fraktalkín* (*neurotaktín*) je reprezentantom podrodiny delta-chemokínov (**CX3C-chemokíny**), ktorá sa vyznačuje tým, že konzervované dve N-koncové cysteínové jednotky od seba oddeľujú tri iné aminokyselínové jednotky. Fraktalkín je súčasne aj jediným cytokínom naviazaným na bunku, je to transmembránový glykoproteín. Okrem časti podobnej iným chemokínom má aj glykozylovaný úsek, ktorý sa podobá mucínu (Petřek a spol., 1995; Luster, 1998; Alam, 1999; Samson a Aubry, 1999; Lydyard a spol., 2000).

Tab. 1. The list of the most known chemokines.
Tab. 1. Zoznam najznámejších chemokínov.

Chemokíny Chemokines			
CXC	CC	C	CX3C
BCA-1	CKB8	Lymfotaktín	Fraktalkín
β -tromboglobulín	ELC	SMC-1 β	
CTAP III	Eotaxín 1, 2 a 3		
GCP-2	HCC-1		
GRO α , β , γ	I-309		
IL-8 (NAP-1)	LARC		
IP-10	MCP-1 až 4		
I-TAC	MDC		
NAP-2	MIP-1 α , MIP-1 β		
MiG	MPIF I		
PF-4	MPIF II		
SDF-1	PARC		
	RANTES		
	SLC		
	TARC		
	TECK		

Legenda: BCA-1 – B cell-activating chemokine, CTAP – connective tissue activating peptide, ELC – EBV-induced gene 1 – ligand chemokine, GCP – granulocyte chemotactic peptide, GRO – growth regulated oncogene, HCC-1 – haemofiltrate CC chemokine 1, I-TAC – interferon inducible T cell α chemoattractant, IP-10 = interferon γ inducible protein, LARC – liver and activation regulated chemokine, MCP – monocyte chemoattractant protein, MDC – macrophage derived cytokine, MiG – monokine induced by interferon γ , MIP – macrophage inflammatory protein, NAP – neutrophil – activating peptide, PARC – pulmonary and activation regulated chemokine, PF-4 – platelet factor 4, MCP – monocyte chemoattractant protein, IP – macrophage inflammatory protein, SDF-1 – stromal cell-derived factor 1, SLC – secondary lymphoid tissue chemokine, TARC – thymus and activation regulated chemokine, TECK – thymus expressed chemokine

U človeka v súčasnosti poznáme približne 46 rozdielnych chemokínov (tab. 1) a ich počet neustále rastie. Každý chemokín má svoje označenie vychádzajúce obyčajne zo začiatkových písmen slovo vyjadrujúcich jeho aktivitu. Situácia sa preto pre množstvo ťažko zapamätateľných skratiek stala neúnosnou, čo roku 1999 prinútilo medzinárodné spoločenstvo prijať novú nomenklatúru (Zlotnik a Yoshie, 2000; Nomiyama a spol., 2000 a). Chemokíny dostali, resp. dostanú svoje numerické označenie v poradí, v akom boli, resp. budú objavené. Navyše sa za názvom rodiny chemokínov uvádza písmeno „L“ (ligand). Takto máme podrodiny CCL, CXCL, CL a CX3CL. Napr. známy atraktant eozinofilov RANTES sa podľa tejto nomenklatúry označuje ako CCL5, interleukín 8 (NAP1) ako CXCL8, lymfotaktín ako CL1, fraktalkín ako CX3CL1 atď. Prehľad a aktuálny stav o počte, funkcii a genetickej determinácii jednotlivých chemokínov možno získať na internetovej adrese: <http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp>.

Jednotlivé podrodiny chemokínov sa ďalej delia, a to na základe určitých úsekov, ktoré sú kritické pre biologickú funkciu chemokínov. Podrodina CXCL sa delí na skupinu chemokínov, ktorá má na N-terminálnom konci úsek ELR (glu-leu-arg) a skupinu, ktorá tento úsek nemá. Táto druhá skupina CXCL-chemokínov nemá schopnosť indukovať tvorbu nových ciev, angiogézu, nemá chemotaktickú aktivitu pre neutrofile (ktorá je typická pre podrodinu s ELR-úsekom), ale naopak pôsobí chemotakticky na lymfocyty, čo je charakteristická črta najmä pre CCL-chemokíny (Mantovani, 1999; Mantovani a Sozzani, 2000).

Aj podrodina CCL-chemokínov, ktorej členovia vo všeobecnosti nemajú chemotaktickú aktivitu na neutrofile, ale pôsobia chemotakticky na monocyty, lymfocyty, eozinofily a bazofily, sa rozdeľuje na základe prítomnosti určitých aminokyselínových jednotiek na N-konci molekuly do dvoch skupín. Do prvej patrí päť proteínov MCP a eotaxíny 1, 2 a 3 a do druhej podrodiny ostatné β -chemokíny (Nomiyama a spol., 2000 a). Prítomnosť určitých aminokyselín-

nových jednotiek na N-konci molekuly chemokínu je kritická pre jej biologickú aktivitu. Napríklad pridanie jednej aminokyselínovej jednotky k molekule MCP-1 redukuje jej chemotaktickú aktivitu na monocytu 100—1000-násobne. Podobne, delécia jedinej aminokyselínovej jednotky v tejto oblasti spôsobí konverziu chemokínu, ktorý aktivuje bazofily na chemokín priťahujúci eozinofily (Mantovani, 1999; Samson a spol., 1999). Tieto údaje naznačujú, že chemokíny sa môžu po sekrécii proteolyticky ďalej upravovať, čo mení ich aktivitu. Poukazuje to na všeobecný mechanizmus, akým lokálne faktory môžu regulovať aktivitu chemokínov.

Terciárna štruktúra chemokínov CXCL a CCL je veľmi podobná. C-terminálny úsek má α -helikálnu štruktúru, po tejto doméne nasleduje úsek so štruktúrou skladaného listu a napokon je voľne plávajúci N-terminálny koniec reťazca. Podobnosť terciárnej štruktúry vysvetľuje funkčné prekrytie sa aktivity jednotlivých chemokínov (Alam, 1998; Samson a spol., 1999).

Gény pre α -chemokíny sa nachádzajú tesne vedľa seba na 4. chromozóme, v pozícii 4q12-21 (jediná výnimka je gén pre SDF-1, ktorý sa nachádza na 10. chromozóme), gény pre β -chemokíny na 17. chromozóme (17q11.2-12; výnimku tvoria: gén pre TARC — 16. chromozóm, gén pre MIP-3 β — 9. chromozóm a MIP-3/LARC — 2. chromozóm, gén pre lymfotaktín je na 1. chromozóme a napokon gén pre fraktalkín je na 16. chromozóme (Nomiya a spol., 2000 a).

Chemokíny produkujú prevažne aktivované mononukleárne fagocyty a aktivované T-lymfocyty, okrem nich však aj celé spektrum buniek, ktoré imunitnému systému nepatria, napr. epitelové a endotelové bunky, fibroblasty, megakaryocyty a iné bunky. Zdá sa, že syntéza chemokínov je ubikvitárna, čo znamená, že každá bunka a všetky typy tkanív v našom tele môžu za určitých okolností tvoriť chemokíny. Chemokínová mRNA v stimulovaných bunkách môže tvoriť až 1 % celkovej mRNA. Syntéza chemokínov je buď konštitučná, buď indukovaná. Konštitučne sa produkujú napr. SDF-1, BCA-1, TARC, TECK, SLC, ELC, HCC-1 (význam skratiek je pri tabuľke 1). Konštitučná produkcia chemokínov zodpovedá za vyladovanie imunitného systému, jeho udržiavanie v pohotovostnom stave, napr. reguláciou cirkulácie leukocytov. Indukovaná syntéza chemokínov sa deje pod vplyvom početných fyzikálnych a chemických stimulov, mikroorganizmov a mediátorov imunitných reakcií, napr. IL-1 a TNF. Indukovaná syntéza chemokínov prispieva k rýchlemu a účinnému zvládnutiu lokálneho zápalového procesu (Alam, 1998; Samson a spol., 1999).

Receptory pre chemokíny

Každá rodina chemokínov má svoje receptory. Poznáme 5 receptorov pre CXCL-chemokíny (CXCR1—CXCR5), 9 receptorov pre CCL-chemokíny (CCR1—CCR9); receptor pre fraktalkín a SCM-1 β sa označuje ako CX3CR1 a receptor pre lymfotaktín ako XCR1 (Wells a Proudfoot, 1999; Murdoch a Finn, 2000; Feng, 2000). Zoznam receptorov s uvedením chemokínov, ktoré sa na ne viažu, a buniek, ktoré ich exprimujú, je v tabuľke 2. Všetky doteraz známe receptory pre chemokíny patria k proteínom, ktoré prechádzajú membránou sedemkrát (heptahelikálne receptory) a svojou cytoplazmovou časťou sú napojené na G-proteíny, ktoré sú nevyhnutné pre prenos signálu. Najznámejším z CXC-receptorov je CXCR4 (fuzin), pretože je koreceptorom pre vstup lymfotropného vírusu získanej imunodeficiencie človeka (HIV-1) do bunky (Feng a spol., 1996; Broder a Collman, 1997; Buc, 1997; Mayer, 2000). CXCR4 je výnimočný aj v tom,

Tab. 2. Chemokine receptors.

Tab. 2. Receptory pre chemokíny.

Receptor	Ligand	Distribúcia
Receptor	Ligand	Distribution
Receptory pre CXC-chemokíny Chemokine CXC-receptors		
CXCR1 CXCR2 CXCR3 CXCR4(Fuzin) CXCR5	IL-8, GCP-2 IL-8, GCP-2, NAP-2, ENA-78, GRO α , β , γ IP-10, MiG, ITAC SDF-1 α , SDF-1 β BCA-1	N, M, T, NK, Ba, Ma, Eb N, M, T, NK, Ma, As, Nn, Eb, aktivovaný T T, B, Ep, Eb, DB B
Receptory pre CC-chemokíny Chemokine CC-receptors		
CCR1 CCR2A CCR2B CCR3 CCR4 CCR5 CCR6 CCR7 CCR8 CCR9 CCR10?	MCP-2 a 3, MIP-1 α , MIP-5, HCC-1, CK β RANTES MCP-1, -3 a 4 MCP-1, -2, -3 a -4 MCP-2, -3, -4, MIP-5, Eotaxin 1, 2 a 3, RANTES TARC, MDC MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-2, RANTES LARC ELC, SLC I-309 TECK MCP-1, MCP-3	N, M, T, NK, B, Ma, Nn M M, T, B, Ba Eo, Ba, T T, Tr T, M, MA, DB T, B, DB T, B, DB M, Týmus Týmus (T, DB) Placenta
Receptory pre CX3C-chemokíny Chemokine CX3C-receptors		
CX3CR1	Fraktalkín (neurotaktín) SCM-1 β	NK, M, T
Receptory pre C-chemokíny Chemokine C-receptors		
XCR1	Lymfotaktín	T, B, NK
Receptory pre chemokíny na erytrocytoch Chemokine -receptors on erythrocytes		
DARC (Duffy)	IL-8, Gro- α , RANTES, MCP-1, MCP-3, eotaxin 1	Er, T, Eb

As – astrocyt, B – B-lymfocyt, Ba – bazofil, DB – dendritová bunka, Eb – endotelová bunka, Eo – eozinofil, Ep – epitelová bunka, Er – erytrocyt, M – monocyt, MA – makrofág, Ma – mastocyt, N – neutrofil, NK – NK-bunka, Nn – neurón, T – T-lymfocyt, Tr – trombocyt. Význam jednotlivých skratiek pre chemokíny pozri pri tab. 1.

As – astrocyte, B – B-lymphocyte, Ba – basophil, DB – dendritic cell, Eb – endothelial cell, Eo – eosinophil, Ep – epithelial cell, Er – erythrocyte, M – monocyte, MA – macrophage, Ma – mastocyte, N – neutrophil, NK – NK-cell, Nn – neuron, T – T-lymphocyte, Tr – platelets. The meaning of acronyms for particular chemokines are at the table 1.

že umožňuje väzbu HIV-1 dokonca aj vtedy, keď terčové bunky v svojich membránach nemajú CD4-molekuly (Endress a spol., 1996). Jeho fyziologická funkcia je väzba SDF-1, chemokínu, ktorý sa zúčastňuje na diferenciácii B-lymfocytov (Oberlin a spol., 1996). CXCR4 je medzi chemokínovými receptormi výnimočný aj tým, že viaže iba jeden jediný chemokín, ostatné receptory viažu viaceré chemokíny. Gény kódujúce CXCR1 a CXCR2 sa nachádzajú na 2. chromozóme (2q32-37), (Nomiya a spol., 2000 b), v tesnej blízkosti génu pre *Nramp*, ktorý kóduje proteín zodpovedný za prirodzenú rezistenciu makrofágov proti intracelulárne parazitujúcim mikroorganizmom), čo naznačuje určitú funkčnú prepojenosť oboch génov (Buc, 2000). Z receptorov pre CCL-chemokíny je najznámejší CCR5, pretože, podobne ako CXCR4, je koreceptorom pre makrofágotropný HIV-1. Ľudia s mutáciou tohto CCR5-génu (R. 1996 sa u dvoch jedincov, ktorí napriek viacnásobnej expozícii HIV zostali neinfikovaní, zistila homozygótna delécia 32 bp v géne pre CCR5 (Liu a spol., 1996; Samson a spol., 1996). Neskôr sa tento nález potvrdil viacerými prácami. Heterozygóti sú chránení len čiastočne. Delécia CCR5 32 bp sa našla iba v Eurázii, ale nie u Afričanov, amerických Indiánov a príslušníkov populácií vo východnej Ázii (Biti a spol., 1997)) sú proti HIV-1 infekcii rezistentní (Alkhatib a spol., 1996; Doranz a spol., 1996; Dragic a spol., 1996). Neskôr sa dokázalo, že ako koreceptory pre

vstup HIV-1 do bunky slúžia aj receptory pre CCR2 a CCR3 a napokon k nim pribudol aj CCR8 (Horuk a spol., 1998; Murdoch a Finn, 2000). Známejším je aj CCR3 ako hlavný receptor eozinofilov, ktoré sú také významné pri imunopatologických procesoch vedúcich k rozvoju astmy (Teran, 2000). Najnovšie sa dostáva do pozornosti CCR7, receptor pre chemokíny MIP-3 β a SLC, ktorý sa vyskytuje na pamäťových T-lymfocytoch a spolu s CD45R0 sa stal ich charakteristickým znakom (Sallusto a spol., 1998; Mackay, 1999).

Existuje aj receptor, ktorý viaže chemokíny aj CXCL aj CCL. Nachádza sa na erytrocytoch a označuje sa ako erytrocytový receptor pre chemokíny (ECKR = erythrocyte chemokine receptor). Štruktúrne sa ECKR podobá iným receptorom pre cytokíny, na rozdiel od nich nemá cytoplazmovú časť a nie je napojený na nijaký G-proteín, čo znamená, že neprenáša nijaký signál. Erytrocyty môžu preto viazať cirkulujúce chemokíny, a tak znižovať ich koncentráciu v krvi, alebo takýmto spôsobom transportujú chemokíny do vzdialenejších oblastí organizmu (Murdoch a Finn, 2000). ECKR je zhodný s antigénom Duffy, a preto sa označuje aj ako DARC (Duffy antigen receptor for chemokines). Táto skutočnosť je zaujímavá aj tým, že krvná skupina Duffy slúži ako receptor pre pôvodcov malárie *Plasmodium vivax* a *Plasmodium knowlesi* (Chaudhuri a spol., 1993). Je preto mysliteľné, že aplikácia modifikovaných chemokínov by mohla blokovať napádanie erytrocytov plazmódiami, čo by sa mohlo terapeuticky využiť.

Receptory pre chemokíny sú v rámci subpopulácií T-lymfocytov rozdielne distribuované – T_H1-bunky exprimujú CXCR3 a CCR5, kým T_H2-lymfocyty charakterizujú najmä receptory CCR4, CCR8 a CCR3 (tento len na aktivovaných T_H2-bunkách). Naivné T-lymfocyty sa vyznačujú prítomnosťou receptoru CXCR4 a pamäťové T-lymfocyty receptorom CCR7 (Sallusto a spol., 1998; Romagnani, 1999; Aliberti a spol., 2000; Murdoch a Finn, 2000; Buc, 2000).

Biologické účinky chemokínov

Biologické účinky chemokínov sú pestré. Chemokíny stimulujú chemokinézu leukocytov, ktoré adherujú na aktivované endotélium prostredníctvom adhezívnych molekúl (selektínov, integrínov a členov veľkej imunoglobulínovej rodiny) (Buc, 2000). CXCL-chemokíny pôsobia predovšetkým na neutrofile, prakticky neovplyvňujú bazofily a eozinofily. Z mononukleárných buniek pôsobia na lymfocyty T a B, ale nie na monocyt. CCL-chemokíny pôsobia na monocyt, bazofily, eozinofily, NK-bunky a dendritové bunky, ale vo všeobecnosti neovplyvňujú neutrofile. MIP-1 a MCP-1 priťahujú aj lymfocyty. MIP-1 je silným chemoatraktantom a stimulátorom T_H1-lymfocytov a cytotoxických CD8⁺-buniek, MCP-1 síce priťahuje aj T_H1 aj T_H2 bunky, ale podporuje predovšetkým T_H2-odpoveď. MDC a I-309 preferenčne atrahujú T_H2-lymfocyty, hoci ich produkujú aj T_H1 aj T_H2. Eotaxíny sú zase významnými regulátormi alergických reakcií, ovplyvňujú eozinofily, bazofily, mastocyty a T_H2-lymfocyty (Taub a spol., 1996; Kaplan a Kuna, 1998; Gutierrez-Ramos a spol., 1999; Teran, 2000). CL-chemokíny pôsobia chemotakticky na lymfocyty. Zatiaľ jediný CX3C-chemokín (fraktalkín = CX3CL1) priťahuje monocyt, T-lymfocyty a NK-bunky. Je zvláštny tým, že je to transmembránový glykoproteín. Nachádza sa v membránach endotelových buniek a v niektorých bunkách mozgu. Extracelulárna časť sa môže odštiepiť, vzniká solubilný chemokín (Petřek a spol., 1995; Samson a spol., 1999; Lydyard a spol., 2000; Mantovani a Sozzani, 2000).

Chemokíny pôsobia buď špecificky, alebo redundantne. Špecifické pôsobenie závisí od typu buniek a stavu aktivácie. Pokiaľ ide o lymfocyty, napr. RANTES pôsobí prevažne na CD45R0⁺-lymfocyty, MIP-1 β na CD4⁺-lymfocyty, MCP-1 a MCP-2 pôsobia tak na lymfocyty CD4⁺, ako aj CD8⁺, MIP-1 pôsobí aj na CD8⁺-lymfocyty aj na B-lymfocyty a pod. Väčšinou však chemokíny pôsobia redundantne — ani jeden chemokín nepôsobí iba na jednu populáciu leukocytov a naopak, aj daná populácia leukocytov odpovedá na rozdielne chemokíny. Je zaujímavé, že mononukleárne fagocyty, evolučne najstaršie bunky zúčastňujúce sa na prirodzenej obranyschopnosti, odpovedajú na najširšie spektrum chemokínov, na väčšinu CCL-chemokínov, na fraktalkín a na niektoré CXCL-chemokíny (Mantovani, 1999; Samson a spol., 1999). Celkovo však možno konštatovať, že charakter imunitnej odpovede reprezentovaný jednotlivými bunkovými populáciami je časovo regulovaný proces nadviazaný práve na dynamiku produkcie chemokínov.

Jedna jediná bunka je schopná produkovať viaceré chemokíny s prekrývajúcim sa účinkom. Najvýraznejšia je táto vlastnosť opäť pri makrofágoch. Tieto bunky po stimulácii lipopolysacharidom (LPS), faktorom nekrotizujúcim nádory (TNF) a inými látkami produkujú MCP, MIP, RANTES, fraktalkín a viaceré CXCL-chemokíny. Syntéza početných chemokínov s redundantným účinkom takto zabezpečí žiadaný výsledok reakcie bez ohľadu na kvalitu a kvantitu uvoľňovaného chemokínu a bez ohľadu na špecifický charakter biochemickej aktivačnej dráhy, ktorú príslušný chemokín aktivuje. Robustnosť odpovede je takto charakteristickou črtou chemokínov. Pravdivosť uvedeného potvrdzujú experimenty na myšiach, ktorým sa umelo inaktivuje určitý konkrétny gén, kódujúci daný chemokín (knock-out myši). Obyčajne sa výpad funkcie jedného cytokínu na celkovom charaktere imunitnej odpovede neprejaví (Taub a spol., 1996; Mantovani, 1999).

Biologický účinok chemokínov sa neobmedzuje iba na chemotaxiu, ale terčové bunky aj aktivujú. Významná je potenciácia cytotoxickej aktivity monocytov a makrofágov chemokínom MCP-1 (monocytový chemoatraktantový proteín 1; CCL2). MCP-1 podporuje aj uvoľňovanie enzýmov a indukuje respiračné vzplanutie (t.j. zvýšenú tvorbu reaktívnych radikálov kyslíka). Tieto jeho biologické aktivity naznačujú jeho významnú úlohu v boji proti nádorovým bunkám. Nedávno sa dokázalo, že MCP-1 spolu s RANTES a MIP-1 indukujú aj chemotaxiu NK-buniek a LAK-buniek, čím sa dôležitosť tohto cytokínu v protinádorovej imunitě ďalej zvyšuje (Mantovani a Sozzani, 1999). Chemokíny, najmä MCP-1, MCP-3 a RANTES, aktivujú aj bazofily, čoho výsledkom je uvoľnenie histamínu (Alam, 1998; Teran, 2000). Táto aktivita chemokínov pri alergickom zápale síce podporuje jeho ďalší rozvoj, ale na druhej strane, pri obrane proti parazitom, je to reakcia prospešná, najmä keď zoberieme do úvahy, že uvedené chemokíny súčasne zvyšujú aj cytotoxickú aktivitu eozinofilov (Kaplan a Kuna, 1998; Bacon a Schall, 1996). Chemokíny, najmä IL-8, sa zúčastňujú aj na regulácii bunkového rastu a diferenciácie, na remodelácii tkanív a na hojení rán (Samson a spol., 1999; Mantovani a Sozzani, 1999). Nedávno sa dokázalo, že receptory pre chemokíny slúžia nielen na väzbu chemokínov, ale aj mikróbných antigénov, ktoré potom v terčovej bunke indukujú tvorbu cytokínov. Konkrétne sa to dokázalo pre CCR5 v membránach dendritových buniek, ktorý viazal solubilný antigén z tachozoidov *Toxoplasma gondii*; výsledkom bola ich syntéza IL-12 a následná profilácia imunitnej odpovede v smere T_H1-typu (Aliberti a spol., 2000).

Fyziologická úloha chemokínov spočíva predovšetkým v ich účasti na regulácii zápalového procesu a v protinádorovej imunite. V prípade, že dôjde k ich nadmiernej produkcii, objavujú sa patologické prejavy. Zvýšené hladiny chemokínov sa zaznamenali pri viacerých chorobách, napr. pri reumatoidnej artritíde, ulceróznej kolitíde a inde (Murdoch a Finn, 2000). V poslednom čase priťahuje na seba pozornosť najmä *respiračný stresový syndróm dospelých (ARDS – adult respiratory distress syndrome)*. Pri tejto chorobe sa v krvi a bronchoalveolovej tekutine chorých nachádzajú zvýšené hladiny IL-8 a ich výška koreluje s vážnosťou klinických príznakov (Wells a Proudfoot, 1999; Teran, 2000).

Literatúra

- Aliberti J., Reis e Sousa C., Schito M., Hieny S., Wells, T., Huffnagle G.B., Sher A.:** CCR5 provides a signal for microbial induced production of IL-12 by CD8⁺ dendritic cells. *Nature Immunol.*, 1, 2000, s. 83—87.
- Alam R.:** Chemokines in the biology of cell movement and inflammation. S. 124—136. In: Middleton E. a spol. (Eds.): *Allergy. Principles & Practice*. St. Louis, Mosby 1998, 1249 s.
- Akhatib G., Gombadiere C., Broder C.C.:** CC/CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1). *Science*, 272, 1996, s. 1995—1998.
- Balkwill F. (Ed.):** The cytokine network. Oxford—New York, Oxford Univ. Press 2000, 199 s.
- Bacon K.B., Schall T.J.:** Chemokines as mediators of allergic inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 109, 1996, s. 97—109.
- Biti R., French R., Young J., Bennetts B., Stewart G., Liang T.:** HIV-1 infection in an individual homozygous for the CCR5 deletion allele. *Nat. Med.*, 3, 1997, s. 252—255.
- Broder Ch.C., Collman R.G.:** Chemokine receptors and HIV. *J. Leukoc. Biol.*, 62, 1997, s. 20—29.
- Buc M.:** *Klinická imunológia*. Bratislava, Veda 1997, 363 s.
- Buc M.:** *Imunológia*. Bratislava, Veda 2000, v tlači.
- Dragic T., Litwin V., Allaway G.P.:** HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR5. *Nature*, 381, 1996, s. 667—669.
- Doranz B.J., Rucker J., Yi Y.:** A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR2b as fusion cofactor. *Cell*, 85, 1996, s. 1149—1156.
- Endress M.J., Clapham P.R., Marsh M.:** CD4-independent infection by HIV-2 is mediated by fusin/CXC4. *Cell*, 87, 1996, s. 263—269.
- Feng L.:** role of chemokines in inflammation and immunoregulation. *Immunol. Res.*, 21, 2000, č. 2—3, s. 203—210.
- Feng L., Broder C.C., Kennedy P.E., Berger E.A.:** HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven transmembrane, G-protein-coupled receptor. *Science*, 272, 1996, s. 872—874.
- Gutierrez-Ramos J.C., Lloyd C., Gonzalo J.A.:** Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol. Today*, 20, 1999, s. 500—504.
- Horuk R., Hesselgesser J., Zhou Y.:** The CC chemokine I-309 inhibits CCR8-dependent infection by diverse HIV-1 strains. *J. Biol. Chem.*, 273, 1998, s. 386—391.
- Chaudhuri A., Polyakova J., Zbrzezna V., Williams K., Gulati S., Pogo A.O.:** Cloning od glycoprotein D cDNA, which encodes the major subunit of the Duffy blood group system and the receptor for the *Plasmodium vivax* malaria parasite. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90, 1993, s. 10—17.
- Kaplan A.P., Kuna P.:** Chemokines and the activation of basophils and eosinophils. *ACI Internat.*, 10, 1998, č. 5, s. 154—157.
- Liu R., Paxton W.A., Choe S.:** Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*, 86, 1996, s. 367—372.
- Luster A. D.:** Chemokines — chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New J. Med.*, 338, 1998, s. 43—45.
- Lydyard P.M., Whelan A., Fanger M.W.:** Instant notes in immunology. Oxford. Bios 2000, 318 s.
- Mackay Ch. R.:** Dual personality of memory T cells. *Nature*, 401, 1999, s. 659—660.
- Mantovani A., Sozzani S.:** Chemokines. In: Balkwill F. (Ed.): *The cytokine network*. Oxford—New York. Oxford Univ. Press 2000, 199 s.
- Mantovani A.:** The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol. Today*, 20, 1999, s. 254—257.
- Mayer V.:** AIDS. Úvod do patogenézy ochorenia, klinického obrazu a liečby. *Infekcia HIV pri drogovej závislosti. Prevencia a profylaxia*. Bratislava, Slovak Academic Press 1999, 584 s.
- Murdoch C., Finn A.:** Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood*, 15, 2000, s. 3032—3043.
- Nomiyama H., Tanase S., Kuhara S., Sakaki Y.:** Chemokine family. Internet: <http://cytokine.medic.umamoto-u.ac.jp>, 2000 a.
- Nomiyama H., Tanase S., Yoskie, O.:** Cytokine receptor family database. Internet: <http://crf.medic.kumamoto-u.ac.jp>, 2000 b.
- Oberlin E., Amara A., Bachelier F.:** The CXC chemokine SDF-1 is a ligand for LAESTR/fusin and prevents infection by T cell line adapted HIV-1. *Nature*, 362, 1996, s. 833—836.
- Petřek M., Du Bois R.M., Šírová M., Weigl E.:** Chemotactic cytokines (chemokines) and their role in physiological and immunopathological reactions. *Folia Biol.*, 41, 1995, s. 263—283.
- Romagnani S.:** Cytokine and the Th1/Th2 paradigm. In: Balkwill F. (Ed.): *The cytokine network*. Oxford—New York, Oxford Univ. Press 2000, 199 s.
- Sallusto F., Lanzavecchia A., Mackay Ch.:** Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol. Today*, 19, 1998, s. 568—574.
- Samson M., Libert F., Doranz B.J.:** Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*, 382, 1996, s. 722—725.
- Samson M., Aubry F., Parmentier M.:** Que sont les chimiokines? *Médecine/Science*, 15, 1999, s. 966—973.
- Taub D.T., Ortaldo J.R., Turcovski-Corrales S.M., Key M.L., Longo D.L., Murphy W.J.:** β -chemokines costimulate lymphocyte cytolysis, proliferation, and lymphokine production. *J. Leukocyte Biol.*, 59, 1996, s. 81—89.
- Teran L.M.:** CCL chemokines and asthma. *Immunol. Today*, 21, 2000, č. 5, s. 235—242.
- Wells T.N.C., Proudfoot A.E.I.:** Chemokine receptors and their antagonists in allergic lung disease. *Inflamm. Res.*, 48, 1999, s. 353—362.
- Zlotnik A., Yoshie O.:** Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*, 12, 2000, s. 121—127.

Received July 26, 2000.

Accepted September 8, 2000.