

KEMOKİNLER, KEMOKİN RESEPTÖRLERİ VE İNFLAMASYON

Mine ÇAĞLAR, Emin KANSU

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye, ANKARA

ÖZET

Kemokinler yeni bir sitokin ailesidir. Son yıllarda hızla gelişme gösteren araştırmalarla 50 ayrı üyesi normal biyolojik ve patolojik süreçte düzenleyici türde görev alan mediatörlerdir. Kemokin genleri kromozom üzerinde belirli bölgelerde toplanırlar; uyarılma sonucunda heparin-bağlayıcı nitelikte ve 8 ila 18 kilodalton ağırlığında protein sentezlerler. Moleküldeki cystein (C) amino asidinin pozisyonuna göre sınıflandırılarak isimlendirilirler. Alfa-kemokinler, amino terminal ucundaki iki cystein arasında bir amino asit bulunduğu için CXC kemokinleri olarak tanımlanır. Beta-kemokinler ise uçtaki cystein'ler yan yana oldukları için CC-kemokinler olarak isimlendirilir. Kemokin ailesinin hücreler üzerinde bağlandıkları 20 kadar kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Kemokin reseptörleri G-protein-bağımlı türde hücre-içi sinyal ileten türde yapılarıdır. Kemokinlerin uygun reseptöre bağlanması sonucunda sinyal iletimi ile uyarılan hücreler, doku zedelenmesi, inflamasyon veya gerek görülen bölgeye migrasyon (kemotaksi) yapmak üzere harekete geçerler. Bu yeni biyolojik mediatör sisteminin fonksiyonel yapılaşmaları, yeni üyeler ve reseptörlerinin belirlenmesi amacıyla araştırmalar hızla ilerlemektedir.

Anahtar sözcükler: homeostasis, kemokin reseptörleri, kemokinler, inflamasyon

SUMMARY

Chemokines, Chemokine Receptors and Inflammation

Chemokines are a new cytokine family and has grown very rapidly to have in excess of 50 distinct members. Chemokines are recognized as critical regulators of a wide variety of homeostatic functions including normal leukocyte trafficking, inflammation, hematopoiesis, infectious diseases and malignancies. The chemokine genes cluster at specific chromosome loci. These are small inducible heparin-binding proteins, 8 to 18 kDa in size. They are all related to each other on the basis of the relative position of the cysteine residues in the mature protein. In the alpha-chemokines, the first two cysteine residues are separated by a single AA (CXC) and in the beta-chemokines, the first two cysteine residues are adjacent to each other (CC). The chemokine system also comprises about 20 G-protein-coupled chemokine receptors. The receptors play a key role in directing the migration of inflammatory cells into various injured or infected organs. As the area of chemokine and chemokine receptor families rapidly evolves much is still to be learned in terms of functional architecture of this novel mediator system.

Key words: chemokine receptors, chemokines, homeostasis, inflammation

İnflamasyonda ve infeksiyonlara karşı konakçı cevabında lökositlerin dokulara yerleşimi önemli bir basamağı teşkil etmektedir. Bu süreç kemotaktik sitokinler olarak bilinen kemokinler tarafından kontrol edilmektedir. Kemokinler, inflamasyonda ve homeostazda lökositlere ve stem hücrelere kemotaksi yaptıran sitokinlerdir. Kemokinler, heparin bağlayan proteinlerdir ve lökosit migrasyonunu düzenlemekte, bunun yanında anjiyogenez ve lökosit degranülasyonu gibi süreçlerin de gerçekleşmesine yardımcı olmaktadır. Kemokinlerin organizmada gerçekleşen birçok biyolojik süreçte önemli rolleri bulunmaktadır. Kemokinler, lökosit-endotelial hücre ilişkilerinde, T ve B hücre matürasyonunda, immün denetim, tolerans ve immünitenin oluşumunda, T-B hücre iletişiminde ve primer immün cevabın oluşmasında etkin olmaktadır.

Ayrıca, dendritik hücre fonksiyonlarında, T hücre farklılaşması ve fonksiyonlarının sağlanmasında, efektör T hücre cevabı ve inflamatuvar hastalıklarda, mukozal immünitede ve HIV-1 virüsünü de içeren çeşitli virüsler tarafından konakçı immün cevabı baskılayan olaylarda rol oynamaktadırlar.

Kemokinlerin Yapı ve Fonksiyonları

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda insanlarda yaklaşık olarak 50 kadar kemokin tanımlanmıştır. Kemokinler, 8-12 kD moleküler ağırlığa sahip, multiple domainleri bulunan protein yapısında moleküllerdir. Kemokin genleri spesifik lokuslarda yer almaktadırlar. CC kemokin genleri 17q11.2-12 ve CXC kemokin genleri de 4q13 lokusunda bulunurlar.

Kemokin ailesinin ilk üyesi platelet factor-4 (günümüzde

CXCL4, CXC kemokin ligand 4) olarak tanımlanmıştır. Ancak, 1987 yılında, IL-8'in (CXCL8) karakterizasyonuna kadar kemokin molekülleri çok iyi bilinmez iken ilk kemokin reseptörü olan IL-8 reseptörü 1991 yılında klonlanmıştır. Günümüze kadar, en fazla da son birkaç yıl içerisinde olmak üzere 50'nin üzerinde kemokin molekülü ve 20'den fazla kemokin reseptörü tanımlanmıştır ve bu kemokinlerden en önemlileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Kemokinler-Terminoloji.

MCP	: monocyte chemoattractant protein;
MIP	: macrophage inflammatory protein;
MDC	: macrophage-derived chemokine;
HCC-1	: hemofiltrate CC kemokine;
TECK	: thymus-eksprese eden kemokin;
SDF-1	: stromal cell derived factor-1;
TARC	: thymus ve activation-regulated kemokin;
ELC EB11	: (Epstein-Barr virus-induced gene 1)-ligand kemokin;
PARC	: pulmonary ve activation-regulated kemokin;
SLC	: secondary lymphoid-tissue kemokin;
6CKine	: 6-cysteine kemokin;
IP-10	: interferon-inducible protein 10;
MIG	: monokine induced by interferon- γ ;
I-TAC	: interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant;
DC-CK1	: dendritic cell kemokin 1;
LARK	: liver ve activation regulated kemokin;
GCP	: granulocyte chemotactic protein;
GRO	: growth-regulated onkogen;
ENA-78	: epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide 78;
NAP-2	: neutrophil-activating peptide 2 ;
LIX	: lipopolysaccharide-induced CXC kemokin.

Başlangıçta kemokinler arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Kemokinler ilk olarak tanımlandıklarında, bu proteinlerin biyolojik aktiviteleri hakkında az bilginimiz olmasına rağmen kemokinlerin inflamasyon hastalıkları ile ilişkileri kısa zaman içinde ortaya çıkarılmıştır. İnterlökin-8, monosit kemoatraktan protein-1 ve makrofaj inflamatory protein-1 α ve 1 β , lökosit kemotaktik faktör olarak tanımlanmıştır. Bu proteinler aynı yapısal özelliklere sahip olup lökositleri sahaya çekebilme yetenekleri bulunmaktadır.

Kemokinler, 8-12 kD yapısındaki heparin bağlayan proteinler olup % 20-70 oranında amino asit dizilerinde homoloji göstermektedirler. Kemokinler, yapılarında bulunan sistein (cystein) rezidülerinin bulunduğu molekülün N-terminal ucundaki yerleşim pozisyonlarına göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadırlar. Kemokinler bu özelliklerine göre 4 gruba ayrılmaktadırlar. Fakat bu gruplardan sadece iki tanesi detaylı olarak karakterize edilmiştir. Alpha (α) ve beta (β) kemokinler, yapılarında 4 sistein içermekte olup kemokinlerin en büyük grubunu oluşturmaktadırlar.

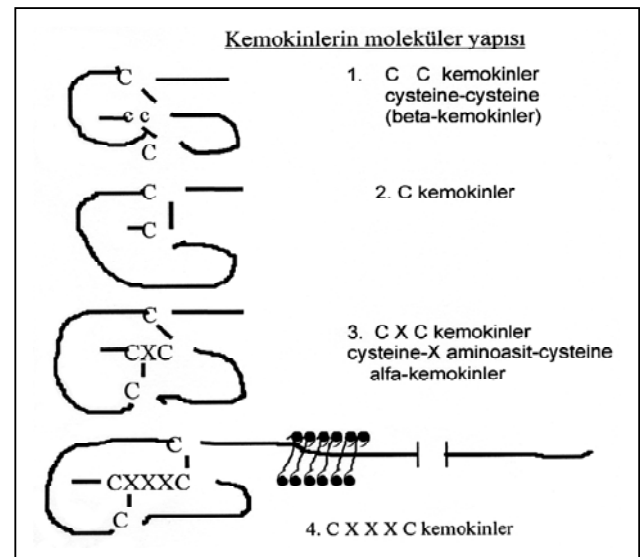
Alpha (α) kemokinler, yapılarında bulunan ilk 2 sistein rezidüsü tek bir aminoasit tarafından ayrılmış bulunmaktadır (Cysteine-X amino acid-Cysteine) ve CXC kemokin olarak, buna karşılık β -kemokinler, ilk iki sistein rezidüsü birbirileriyle yan yana bulunan kemokinlerdir (Cysteine-Cysteine) ve CC kemokin olarak sınıflanırlar. CXXXC sınıfındaki fractalkine,

membran bağımlı glikoprotein yapısında olup ilk iki sistein rezidüsü üç aminoasitle ayrılmış konumda bulunmaktadır.

Alpha (α) kemokinler, N-terminal ucuna yakın glutamik acid-leucine-arginine dizilerini içerip içermemelerine göre de alt gruplara ayrılmaktadırlar. Alpha-kemokinler CXC dizilerinde nötrofiller için kemotaktik özelliğe sahip olan glutamic acid-leucine-arginine aminoasit dizilerini taşımaktadırlar. Buna karşılık, α -kemokinler CXC dizilerinde lenfositler üzerinde rol oynayacak aminoasit dizileri taşımamaktadırlar. Örneğin, IP-10 ve MIG (monokine induced by interferon- γ), istirahat halindeki lenfositleri etkileyerek aktive T-lenfositler ve stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1)'in etkisi altında hareket edebilmektedir.

Beta (β) kemokinler, genel olarak nötrofiller üzerinde etki gösterirler. Fakat, monositler, eozinofiller, bazofiller ve lenfositler üzerinde farklı seçicilikte etki göstermektedirler. Yapısal olarak β -kemokinler iki alt gruba ayrılmaktadırlar. Monocyte-chemoattractant-protein-cotaxin ailesi, 5-monocyte-chemoattractant-protein ve cotaxin içermektedir. Yaklaşık olarak % 65 oranında birbirileriyle ve β -kemokinlerle yapısal olarak benzerlik göstermektedirler. CXC-kemokin ailesi ile birlikte β -kemokinlerin N-terminal amino asitlerinin CC rezidüleri, kemokinlerin biyolojik aktivitesi ve lökosit seçiciliği için kritik öneme sahip komponentlerdir (Tablo 2).

Tablo 2: Kemokinlerin moleküler yapılarına göre sınıflandırılmaları .

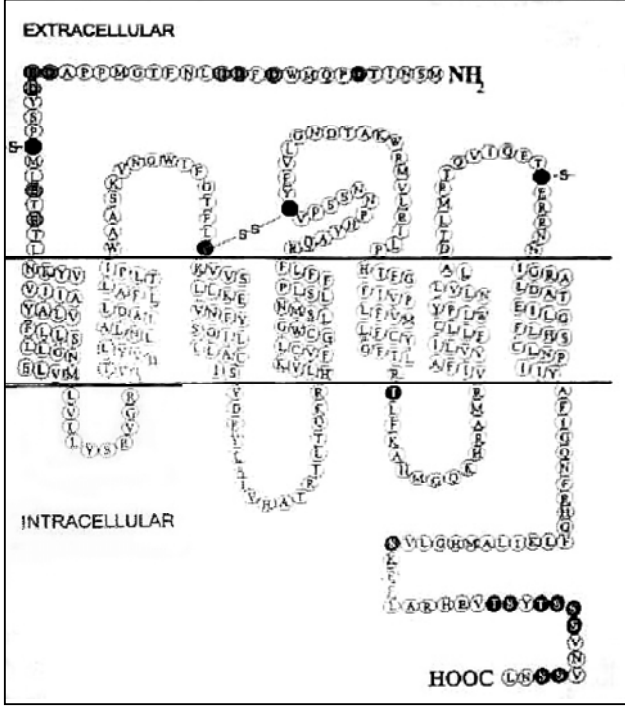


Kemokin Reseptörleri

Tüm kemokin reseptörleri membran bağımlı moleküller olup yapılarında 7-transmembran domainleri bulunmaktadır ve G-proteinleri ile çiftler oluşturmaktadır.

Kemokin reseptörleri, "G-protein-coupled proteinler" olup lökositler üzerinde eksprese olmaktadır. Kemokinler, hedef hücreler üzerindeki spesifik G-protein-coupled hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak hücre-içi sinyali başlatırlar ve hücre migrasyonu ile aktivasyonunu indüklemektedirler. Bu güne kadar 20 kadar kemokin reseptörü tanımlanmıştır.

Kemokin reseptörlerinin temel yapısı şekil 1'de şematize edilmiştir⁽⁴⁾.



Şekil 1: Kemokin reseptörlerinin hücre zarındaki yemel yapısı.

Kemokin reseptörleri farklı tipteki lökositler üzerinde eksprese olmaktadır. Bazı reseptörler hücelere sıkıca bağlıdır (örneğin; CXCR1 esas olarak nötrofillere çok sıkı bağlıdır), buna karşılık diğerleri geniş olarak diğer tüm hücelerde eksprese olmaktadır (Örneğin; CCR2 monositler, T hüceler, natural killer hüceler, dendritik hüceler ve bazofiller). Buna ek olarak, kemokin reseptörleri diğer bazı hüceler üzerinde de eksprese olmaktadır. CCR1 ve CCR2 monositler üzerinden eksprese olmaktadır. Fakat bu reseptörlerin lenfositler üzerinden ekspresyonu ancak interlökin-2 tarafından stimülasyonundan sonra olmaktadır. Ayrıca, bazı yapısal kemokin reseptörleri down-regüle olabilmektedirler. CCR2, lipopolisakkaritler tarafından down-regüle olmakta, bunun sonucunda da bu hüceleri monocyte-chemoatraktant protein-1'e karşı cevapsız bırakmaktadır ve hüceler sadece bu reseptörleri aktive etmektedir.

Buna karşılık diğer kemokin reseptörlerinin ekspresyonu hücelerin aktivasyon ve farklılaşma aşamalarına bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, CXCR3 kemokin reseptörü, T-helper tip-1 (Th1) fenotipinin aktive T lenfositleri üzerinde eksprese olmaktadır.

Bazı kemokin reseptörleri de nöronlar, astrositler, epitelyal hüceler ve endotelyal hüceler gibi non-hematopoietik hüceler üzerinde eksprese olmaktadır. Bu bilgiler kemokin sisteminin lökosit kemotaksisi dışında diğer önemli görevlerinin de bulunduğunu göstermektedir.

Her ne kadar birçok kemokin reseptörü birden fazla kemokine bağlanma özelliğine sahipse de, CC kemokin reseptörleri sadece CC kemokinine ve CXC kemokin reseptörleri

Tablo 3: Kemokin reseptörleri [Blood 2000; 95(10):3032-43]

Reseptör	Aminoasit	Ligand	Hüresel Dağılım
XCR1 (GPR5)	333	Lymphotoctin	T, B, NK
CXCR1(IL8RA)	350	IL8, GCP-2	N,M,T,NK,Bs,Ms,En
CXCR2(IL8RB)	355	IL8,GRO- α ,GRO- β	N,M,T,NK,Ms,As,Nn,En
CXCR3	368	NAP-2,ENA-78,GCP-2	Aktive T hüceleri
CXCR4		IP-10,Mlg,I-TAC	
(LESTR,FUSİN)	352	SDF-1 α ,SDF-1 β	Miyeloid,T,B,Ep,En,DC
CXCR5(BLR1)	372	BCA-1	B
CX3CR1(V28)	355	Fractalkine	NK,M,T
CCR1	355	RANTES,MIP-1 α , HCC-1,MCP-2,MCP-3	N,M,T,NK,B,Ms,As,Nn
CCR2A	374	MCP-1,MCP-3,MCP-4	M
CCR2B	380	MCP-1,MCP-2,MCP-3,MCP-4	M,T,B,Bs
CCR3	355	Eotaxin,Eotaxin-2,Eotaxin-3 RANTES,MCP-2,3,4,MIP-5	Eo,Bs,T
CCR4	380	TARC,MDC	T,P
CCR5(ChemR13)	352	RANTES,MIP-1 α ,MIP-1 β ,MCP-2	T,M,MQ,DC
CCR6			
(STRL22,DRY-6, GPR-CY4,CKR-L3)	374	MIP-3 α	T,B,DC
CCR7(BRL2,EBI1)	378	MIP-3 β ,6C-kine	T,B,DC
CCR8			
(TER1,CKR-L1)	355	I-309	M,Timus
CCR9 (GPR-9-6)	369	TECK	T,Timus
D6(CCR107)	384	MCP-1,MCP-3	plasenta,karaciğer
DARC(Duffy antijen)	338	IL-8,GRO- α ,RANTES,MCP-1 MCP-3,MCP-4,Eotaxin	En,eritrositler,T

N,nötrofil; M,monosit/makrofaq; T,T-lenfosit; B,B-lenfosit; NK,natural killer hüceler; Eo,eozinofil;

Bs,bazofil; MS,mast hüceleri; As,astrosit; Nn,nöron; P,trombositler; En,endotelyal hücre; Ep,epitelyal hücre; DC,dendritik hücre; MQ,makrofaq.

de sadece CXC kemokinine bağlanmaktadır.

Kemokin reseptörleri, “G-protein-coupled reseptör” ailesinin diğer üyeleri gibi fonksiyonel olarak fosfolipazlarla G-proteinlerine bağlıdır. Bazı kemokinlerin indüklenmiş sinyal olayları, *Bordetella pertussis* toksini ile inhibe olmakta, kemokin reseptörlerinin G-proteinleri ile ilişkisini kanıtlamaktadır. Reseptör aktivasyonu hücrel aktivasyon sinyallerinin başlamasına yol açmakta, intrasellüler kalsiyumun açığa çıkmasına ve sonunda protein kinaz C'nin aktivasyonuna sebep olmaktadır. Kemokin reseptör sinyali ayrıca, Ras ve Rho ailelerinin bazı küçük moleküler ağırlıklı guanozin-trifosfat bağlanma proteinlerini de aktive etmektedir. Rho proteinleri, aktin bağımlı süreçlerin düzenlenmesinde, hücre hareketlerinin sağlanmasında ve psödopod formasyonunun oluşumunda görev almaktadır.

Kemokinler ayrıca 2 tip sinyal yaratmayan moleküllerle de interaksiyona girmektedirler. Bunlardan birincisi, eritrosit kemokin reseptör ve DARC (Duffy antigen receptor for kemokin) olarak bilinmektedir. İkinci tip ise heparin sülfat proteoglikan grubu moleküllerdir.

KEMOKİNLER VE İNFLAMASYON

Kemokinler ve kemokin reseptörleri birçok önemli biyolojik süreçte görev almaktadırlar. Kemokinler, lökositlerin inflamasyon ve homeostasisin sağlanması aşamalarında hücrel hareketleri düzenlemektedirler. Kemokinlerin, homeostatik sirkülasyondaki lökositlerin dokulara yönelimlerinde de görev aldıkları kabul edilmektedir.

İnflamasyon boyunca kemokinlerin sekresyonunda dramatik bir şekilde artış gözlenmektedir. İnflamasyonda birçok dokuda (deri, beyin, eklem, meninges, akciğer, kan damarları, böbrek ve gastrointestinal sistem) kemokinlerin varlığı tespit edilmiştir. Tüm hücrelerde olmasa dahi birçoğunda hücreler uygun stimülasyon sonucunda kemokin moleküllerini sentezleyerek ortama salmaktadırlar. Kemokin üretimi için en önemli uyarı erken proinflatuvar sitokinlerdir (İnterlökin-1 ve tümör nekrozis faktör- α , viral infeksiyon, lipopolisakarit gibi bakteriyel ürünler).

İnflamasyonla seyreden hastalıklarda kemokinlerin çok önemli görevleri bulunmaktadır. İnflamasyonda kandan kemokinler, lökositlerin dokuya geçişine ve inflamasyonun bulunduğu yerde birikimine ve aktivasyonuna yol açmaktadır. Kemokinler, özellikle de eotaxin ve monocyte chemoattractant proteinler, potent eozinofil kemoatraktanları ve histamin releasing faktör türünde mediatörler olarak görev yapmakta ve allerjik inflamasyonda da önemli rolleri bulunmaktadır. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunan hastaların intestinal dokularında bazı kemokinlerin anlamlı artışı gözlenmektedir.

İnflatuvar süreçte kemokinlerin sentezi ve salınımindaki belirgin artım lökositlerin inflamasyonlu dokuya geçişlerinde önemli rol oynamaktadır. Uygun uyarılar altında deri, beyin, eklemler, akciğerler, kan damarları, böbrekler ve meningesler gibi dokularda kemokinlerin sentezinin arttığı gözlenmiştir. Kemokinlerin sentezini arttıran en önemli uyarıcılar IL-1, LPS,

TNF- α , IFN- γ ve IL-4'dir. Kemokinlerin artımı birçok dokuda lökositlerin inflamasyon bölgesine gelmesine ve birikimine neden olmaktadır.

Allerjik veya otoimmün inflamasyonlarda immün sistem ve inflamatuvar yanıtdan sorumlu hücrelerin inflamasyon alanında birikimi kemokinlerin etkisi sonucu oluşmaktadır. Mukozalara nötrofillerin, monositlerin ve makrofajların gelmesi, yerleşmesi ve inflamatuvar sürece katılımları da yine büyük oranda kemokinlerin katkısına bağlıdır.

Damar içinde “steady-state” homeostaz durumunda dolaşımına devam eden lökositlerin inflamasyon sürecini başlatan sinyallerin, özellikle kemokinlerin etkisi altında önce endotel hücreleri ve daha sonra da matriks proteinleri ile etkileşimleri gerekmektedir. Dokulardan ve hücrelerden açığa çıkan başta CXC tipteki kemokinler olmak üzere büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve sitokinlerin yaratmış olduğu ortam inflamasyon, anjiogenez, doku tamiri ve yeni doku yapımında önemli görevler üstlenmektedir.

İnflatuvar süreci damar dışındaki dokuda başlatan uyarıdan (bakteri, cerrahi, ag-ab kompleksi, v.b.) sonra trombositlerden salınan PDGF, VEGF-A gibi maddeler, CXC türünde CXCL1, CXCL5, CXCL7, CXCL4 gibi kemokinler ilk aşamada invazyon yapmakta olan mikroorganizmalara karşı bir bariyer oluşturmakta etkin olurlar. Damar duvarında ekspres edilen CXCL1 nötrofil diapedezini kolaylaştırır ve CXCL1 ile CXCL8'in birlikte ko-ekspresyonları yara/veya infeksiyon bölgesine nötrofil migrasyonunu sağlar. Bölgeye gelen nötrofiller reaktif oksijen türevleri ve değişken sayılarda proteinazlar sentezleyerek fagositozu kolaylaştırırlar. Böylece hücre artıkları, degradasyon ürünleri ve diğer mikrobiyal artıklar inflamasyon sahasından temizlenmeye çalışılır. Neovaskülerizasyon sürecinde bulunan endotel hücrelerinde CXCR2 reseptör ekspresyonu olur ve 1.ci ile 4.cü günler arasındaki yoğun anjiogenez sırasında yeni damarlar belirirken CXCL8 ekspresyonu da giderek artış gösterir. Yara bölgesinde böylece granülasyon oluşumu ve fazla sayıda kapiller damar ortaya çıkar. Nötrofil birikimini takiben CCL2 ile CCR2A reseptör ilişkisi sonucunda bölgeye monosit ve makrofajların geldiği izlenir. IL-1 ile TNF- α 'nın inhibitör etkisi altında 6.cı güne kadar fibroblastlar ve keratinositlerden sentezlenen CXCL12 yapımı gittikçe azalır. Daha sonra, 14.cü günden itibaren bölgeye CXCL9 ve CXCL10'un etkileri altında fazla sayıda lenfosit birikimi olur.

Ayrıca, HEV-endotel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen CXCL11'in etkisi ile lenfosit kemotaksisi artabilir. Aktive lenfositlerin de CXCR3-A ekspresyonlarında artış olur. Yara bölgelerinde gelişen inflamasyonlarda keratinositlerin migrasyonu ve proliferasyonu dermal fibroblastların da yara alanına ilerlemesine kolaylık sağlar. Bu hücreler kontraktıl bir fenotipe dönüşerek miyofibroblastlar şekline transforme olabilirler. Artan keratinosit proliferasyonu sonucunda CXCL8 epitelizasyonu uyarır ve sonuçta bölgede CXCL10 ve CXCL11'den gelen sinyallerin etkisi altında kollajen sentezi hızla artarak yara iyileşmesi skarlaşma ile sonuçlanır.

Sonuç olarak, inflamasyon sürecinde damar içinden, endotel hücre duvarına, transendotelial migrasyon ve

inflamasyon bölgesine kadar olan hücre trafiği değişik tür ve sayıda kemokin ve kemokin reseptörlerinin etkisi altında gerçekleşmektedir. Özellikle CXC kemokinler hem inflamasyon hem de anjiyogeneze koordinasyon halinde süreci etkilemektedirler. Bu sürecin düzenlenmesindeki bozukluklar kronik inflamasyonun başlamasına hatta immün sistem hücrelerini de etkileyerek hücrelerin neoplastik transformasyonuna yol açabilmektedir. Günümüzde, CXC kemokinler ve/veya CXC-reseptörlerini hedefleyen endotel hücreleri, perivasküler hücreler ve inflamatuvar hücreleri içeren yeni terapötik yaklaşımlar üzerinde çalışılmaktadır.

Birçok infeksiyon hastalığında kemokinlerin ve kemokin reseptörlerinin görevleri olduğu tespit edilmiştir. Kemokin reseptörleri, çok önemli iki insan patojeni olan *Plasmodium* ve AIDS etkeni *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) için koreseptör görevi yapmaktadır.

Kemokinler ve kemokin reseptörleri ayrıca anjiyogenezinin, tümör büyümesinin ve stem hücre proliferasyonunun modülasyonunda da önemli rol oynamaktadırlar. Kemokinler, anjiyogenezin ve tümör büyümesini modüle etmekte ve stem hücre proliferasyonunu da inhibe etmektedirler. Platelet faktör-4 ve IP-10 neovaskülarizasyon, tümör büyümesi ve metastazı inhibe etmektedir. Buna karşılık interlökin-8, anjiyogenezi ve tümör metastazının oluşumuna yardımcı olmaktadır. Anjiyogenezin inhibisyonu ile ilgili mekanizmanın altında yatan neden olarak, ilişkili bulunan kemokinlerin, diğer büyüme faktörleriyle (basic fibroblast growth faktör ve transforming growth faktör- α) yer değiştirmesi şeklinde olduğu tespit edilmiştir.

Kemokinlerin lökosit hareketlerini kontrol etme kapasiteleri bulunmaktadır. Yapılan birçok hayvan deneylerinde kemokin aktivitelerinin nötralizasyonu terapötik değer taşımaktadır. Kemokin veya kemokin reseptörlerinin antagonistleri otoimmün, allerjik ve septik olayların oluşumunu inhibe etmektedir. Bunlara ek olarak kemokinler infeksiyon, tümör ve aşılarla karşı konakçı cevabını da güçlendirmektedir. Kemokinlerin diğer sitokinlerle kombinasyonu daha etkin olup antitümör terapinin oluşumunu sağlamaktadır. Kemokinler ve analogları, HIV-1 infeksiyonunda ve hastalığın gelişiminde inhibitörler olarak klinik açıdan çok kullanışlı olabilecekleri konusunda görüşler ileri sürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bleul CC, Boehm T: Chemokines define distinct microenvironments in the developing thymus, *Eur J Immunol* 2000;30:3371-9.
2. Bokoch GM: Chemoattractant signalling and leukocyte activation, *Blood* 1995;86:1649-60.
3. Campbell JD, Stinson MJ, Simons FE, Hay Glass KT: Systemic chemokine and chemokine receptor responses are divergent in allergic versus non-allergic humans, *Int Immunol* 2002;14:1255-62.
4. D'Ambrosio D, Panina-Bordignon P, Sinigaglia F: Chemokine receptors in inflammation: an overview, *J Immunol Methods* 2003;273:3-13.
5. Luster AD: Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation, *N Engl J Med* 1998;338:436-45.
6. Mackay CR: Chemokines: immunology's high impact factors, *Nature Immunol* 2001;2:95-101.
7. Murdoch C, Finn A: Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases, *Blood* 2000;95:3032-43.
8. Nagasawa T, Tachibana K, Kawabata K: A CXC chemokine SDF-1 / PBSF:A ligand for a HIV coreceptor, CXCR4, *Adv Immunol* 1999; 71:211-25.
9. Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, Ohbayashi M, Dawson M, Toda M: Chemokines. Roles in leukocyte development, trafficking and effector function, *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1185-99.
10. Rossi D, Zlotnik A: The biology of chemokines and their receptors, *Annu Rev Immunol* 2000;18:217-42.
11. Shapiro SD: Immunology:mobilizing the army, *Nature* 2003;421:223-4.
12. Van Damme J, Probst P, Lenaerts J-P, Opdenakker G: Structural and functional identification of two human, tumor-derived monocyte chemotactic protein (MCP-2 and MCP-3) belonging to the chemokine family, *J Exp Med* 1992;176:59-65.
13. Vicari AP, Caux C: Chemokines in cancer: Cytokine growth factor, *Rev* 2002;13:143-54.
14. Wong MM, Fish EN: Chemokines: attractive mediators of the immune response, *Sem Immunol* 2003;15:5-14.
15. Yoshie O, Imai T, Nomiyama H: Chemokines in immunity, *Adv Immunol* 2001;78:57-110.
16. Zlotnik A, Yoshie O: Chemokines. A new classification system and their role in immunity, *Immunity* 2000;12:121-7.