

Cytokinen

*door dr. A.J.M. van Oosterhout
Farmacologie, Faculteit Farmacie
Universiteit Utrecht*

1.	Inleiding	108- 3
2.	Historie	108- 3
3.	Productie	108- 3
4.	Eigenschappen	108- 5
5.	Meetmethoden	108- 6
6.	Toepassingen	108- 6
7.	Aanvullende informatie	108- 9

1. Inleiding

Cytokinen zijn eiwitten die in het lichaam een functie vervullen als *chemische boodschapper* tussen cellen. Allerlei of misschien zelfs wel alle cellen in het lichaam kunnen een of meer cytokinen produceren. Deze cytokinen spelen onder andere een belangrijke rol bij de coördinatie van de afweer tegen ziekten. Ze staan op dit moment sterk in de belangstelling omdat ze mogelijk ook als geneesmiddel bruikbaar zijn. Aan de andere kant kan ook de remming van de synthese of de werking van een cytokine een aangrijpingspunt voor geneesmiddelen vormen. Potentiële toepassingen van cytokinen en cytokine-antagonisten liggen op het gebied van kanker, aids, allergie, astma en tekorten aan bepaalde witte bloedcellen zoals na chemotherapie.

2. Historie

Vanaf de jaren vijftig zijn tal van eiwitten geïsoleerd die een bepaalde werking hadden op het afweersysteem. Een belangrijk voorbeeld is de ontdekking in 1957 van interferon dat cellen beschermt tegen virussen. De naamgeving van deze eiwitten was vaak gebaseerd op het celtype waardoor ze geproduceerd werden of op de biologische werking die ze in het lichaam hadden. Later bleek dat hetzelfde eiwit vaak door verschillende celtypen geproduceerd kon worden en ook verschillende werkingen in het lichaam had. Tegenwoordig wordt deze groep, aangevuld met nog andere eiwitten, aangeduid met de verzamelnaam cytokinen. Hieronder vallen onder andere lymfokinen, monokinen, interleukinen, interferonen en groeifactoren.

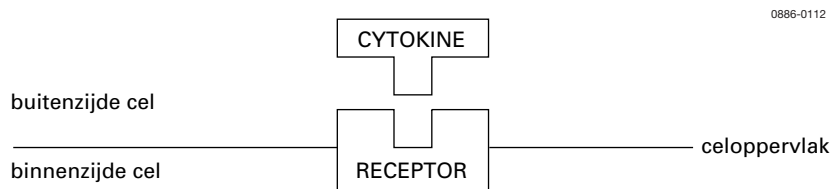
3. Productie

De meeste cytokinen zijn ontdekt door onderzoek naar de coördinatie van het afweersysteem. In het begin leek het daardoor dat vooral de cellen die betrokken zijn bij de afweer cytokinen produceren. Later bleek dat ook andere cellen cytokinen kunnen aanma-

108-4 Cytokinen

ken. Cytokinen worden slechts onder bepaalde omstandigheden door cellen gevormd. Ze fungeren dan als boodschapper-moleculen voor andere cellen. Een goed voorbeeld hiervan zijn T-lymfocyten. Rustende T-lymfocyten maken geen cytokinen. Pas als lichaamsvreemde stoffen (antigenen) ons lichaam binnendringen, zoals tijdens een infectie, worden deze cellen geactiveerd en gaan ze allerlei cytokinen produceren. Deze cytokinen zorgen ervoor dat andere cellen worden geactiveerd die vervolgens de binnendringers snel opruimen.

Cytokinen worden in zeer geringe hoeveelheden door cellen geproduceerd. Om hun boodschapperfunctie te kunnen vervullen moeten andere cellen zeer gevoelig zijn om deze geringe hoeveelheden (picogrammen per milliliter) te kunnen detecteren. Hiervoor zijn deze cellen uitgerust met receptoren. Dit zijn eiwitten aan het oppervlak van cellen. Elk cytokine hecht zich alléén aan zijn eigen receptor doordat het bepaalde structuren in de receptor herkent. Een cytokine hoort bij zijn receptor als een sleutel bij een slot. De koppeling van een cytokine met zijn receptor brengt een kettingreactie op gang in de cel waardoor deze zeer snel haar opdracht gaat uitvoeren.



Figuur 1. Schematische voorstelling van de binding van een cytokine aan een receptor aan het oppervlak van een cel.

Omdat cytokinen in zulke geringe hoeveelheden door cellen geproduceerd worden, was het in het verleden erg moeilijk om deze eiwitten zuiver in handen te krijgen. Het onderzoek naar cytokinen raakte in een stroomversnelling met de introductie van de recombinant-DNA-technieken waarmee de genen voor de cytokinen kunnen worden geïdentificeerd en vervolgens worden gekloneerd in bacteriën of gistcellen. Deze bacteriën of gisten produceren dan grote hoeveelheden (grammen) cytokinen die gemakkelijk zuiver in handen te krijgen zijn. Verder bleek van veel cytokinen die men op basis

van hun biologische effect een verschillende naam had gegeven, dat ze hetzelfde eiwit waren. Zo bleken de door macrofagen (afweercellen, gevormd in lichaamsweefsel) geproduceerde cytokinen „endogeen pyrogeen” en „lymfocyt-activerende factor” hetzelfde eiwit te zijn met diverse werkingen in het lichaam, zoals het opwekken van koorts en het activeren van lymfocyten. Dit cytokine werd later interleukine-1 genoemd. Tot nu toe zijn al meer dan 50 verschillende cytokinen gekloneerd en gekarakteriseerd.

4. Eigenschappen

Een cytokine is een eiwit bestaande uit 50-300 aminozuren waaraan soms bepaalde suikergroepen zijn gebonden. Het belang van deze suikergroepen is per cytokine verschillend. De suikergroepen kunnen nodig zijn voor de biologische activiteit of om de afbraak van het cytokine in het lichaam tegen te gaan. De molecuulgewichten van cytokinen variëren van 5.000 tot 100.000. De driedimensionale structuur van cytokinen is erg belangrijk voor de binding aan cytokine-receptoren aan het oppervlak van cellen. Per cel kunnen afhankelijk van het type receptor 1.000 tot 50.000 receptoren voor één cytokine voorkomen. De affiniteit van cytokinen voor de receptoren is erg groot, meestal groter dan 10^{-10} Molair (mol/l), hetgeen betekent dat bij een concentratie van 10^{-10} Molair aan de helft van alle receptoren een cytokine is gebonden. Dit verklaart waarom cytokinen al in zeer geringe hoeveelheden biologische activiteit vertonen. Een aantal biologische eigenschappen is kenmerkend voor cytokinen: (1) een cytokine heeft vaak velerlei werkingen op verschillende cellen in het lichaam; (2) verschillende cytokinen hebben vaak overlappende werkingen; (3) door een cel wordt meestal tegelijkertijd meer dan één cytokine geproduceerd; (4) het komt vaak voor dat twee cytokinen elkaars werking tegengaan danwel juist elkaars werking sterk verhogen; (5) cytokinen kunnen vaak de expressie van hun eigen receptor aan het celoppervlak veroorzaken; (6) een cytokine veroorzaakt vaak de produktie van een ander cytokine. Het is duidelijk dat deze complexe interacties nauwelijks te overzien zijn. Men spreekt dan ook meestal van het *cytokine-netwerk*. Veel onderzoek zal nog verricht moeten worden om dit netwerk tot in detail

te begrijpen. Tot die tijd is voorzichtigheid met therapeutische toepassingen geboden.

5. Meetmethoden

Een ander probleem bij het onderzoek naar cytokinen is het meten van de hoeveelheid van een bepaald cytokine in bijvoorbeeld het bloed. Omdat cytokinen in zeer geringe hoeveelheden geproduceerd worden en bovendien snel worden afgebroken, moeten de bepalingmethoden uiterst gevoelig zijn. Een zeer gevoelige meetmethode is de bioassay. Hierbij gaat men uit van een doelwitcel die voor zijn groei afhankelijk is van één bepaald cytokine. Als die doelwitcellen worden samengebracht met een te testen monster dan zal de groei van die cellen toenemen afhankelijk van de hoeveelheid cytokine in dat monster. De detectie berust op de gevoeligheid van de cytokine-receptoren op deze cellen. Zo zijn er zeer veel verschillende doelwitcellen om de verschillende cytokinen te meten. De methode is echter erg bewerkelijk. Veel specifiekere en nauwkeuriger zijn de immunologische bepalingen die gebaseerd zijn op (monoklonale) antistoffen. Met behulp van antistoffen die specifiek één bepaald cytokine binden is het mogelijk een meetmethode op te zetten. De binding van het cytokine aan de antistof wordt gemeten en vergeleken met een bekende standaard van het cytokine. Voorbeelden zijn de „Radio Immuno Assay” (RIA) en de „Enzyme Linked Immunosorbent Assay” (ELISA). Omdat cytokinen vaak lokaal in de weefsels worden gevormd, zijn er ook detectiemethodes ontwikkeld om in weefselcellen zelf de productie van cytokinen te kunnen meten.

6. Toepassingen

Omdat al veel bekend is over de rol van cytokinen bij de regulatie en coördinatie van de afweer, zijn de toepassingen op dit gebied het verst gevorderd. In situaties waarbij de normale afweer tekort schiet of juist te sterk reageert kan therapie met cytokinen uitkomst bieden.

De afweer tegen kankercellen kan bijvoorbeeld worden gestimu-

leerd met interleukine-2. Rosenberg beschreef deze therapie als eerste in 1985. Lymfocyten (bepaald type witte bloedcellen) uit het bloed van kankerpatiënten werden buiten het lichaam geactiveerd met interleukine-2 en vervolgens aan de patiënt toegediend samen met nog extra interleukine-2. Op deze manier geactiveerde lymfocyten, ook wel LAK (Lymphokine Activated Killer)-cellen genoemd, waren in staat kankercellen te doden. Een nadeel van deze en andere op cytokinen gebaseerde therapieën is echter dat ze niet bruikbaar zijn tegen alle typen kanker en dat niet alle patiënten met een bepaald type kanker eenduidig reageren op de therapie. Een andere toepassing van cytokinen is de bevordering van de groei en ontwikkeling van bepaalde witte bloedcellen bij patiënten met een tekort hieraan. Dit tekort kan bijvoorbeeld ontstaan na chemotherapie ter bestrijding van kanker, na blootstelling aan radioactieve straling zoals tijdens de Tsjernobyl-ramp in de voormalige Sovjet-Unie (1986) of als gevolg van een aangeboren afwijking zoals bij het syndroom van Kossmann.

Behandeling met cytokinen kan vaak ook allerlei vervelende bijwerkingen veroorzaken. Hieruit blijkt dat cytokinen niet alleen positieve eigenschappen hebben, maar mensen ook ziek kunnen maken.

Tabel 1. *Een aantal cytokinen met een van de bijbehorende activiteiten.*

cytokine	aantal aminozuren	molecuulgewicht*	biologische activiteit
IL-1	270	17000	koorts
IL-2	153	19000-22000	groefactor voor lymfocyten
IL-3	152	15000	groefactor voor granulocyten
IL-4	140	18000-20000	stimulatie immuunglobuline E productie
IL-5	134	45000 (dimeer)	groefactor voor eosinofiele granulocyten
IL-8	72	8500	aantrekken van neutrofiële granulocyten
TNF- α	157	36000 (dimeer)	necrose van bepaalde tumoren
IFN- γ	166	20000-25000	anti-virale activiteit
M-CSF	189	70000-90000 (dimeer)	groefactor voor macrofagen

* Bepaald met gel-filtratie-chromatografie.
IL: Interleukine; TNF: tumor-necrose-factor; IFN: interferon; M-CSF: macrofaag-kolonie-stimulerende factor.

Een bekend voorbeeld is de opwekking van koorts door interleukine-1. Een ander voorbeeld is het optreden van een septische shock bij patiënten met ernstige bacteriële infecties. De symptomen van de septische shock (sterke bloeddrukdaling) worden veroorzaakt door het cytokine „tumor-necrose-factor” (TNF) en kunnen dan ook worden bestreden door behandeling met specifieke antistoffen hiertegen. TNF heeft echter naast deze kwalijke werking ook goede eigenschappen zoals het doden van kankercellen. Minder positieve effecten van cytokinen treden ook op bij astma. Bij astmapatiënten komen T-helper-lymfocyten voor die met name interleukine-4 en interleukine-5 produceren terwijl soortgelijke lymfocyten van gezonde personen met name interferon- γ en interleukine-2 produceren. Hierdoor kan gedeeltelijk verklaard worden waarom bepaalde symptomen wel optreden bij astmapatiënten en niet bij gezonde personen. Zo stimuleert interleukine-4 de immuunglobuline E-(IgE)-productie terwijl interferon- γ de IgE-productie juist remt. IgE veroorzaakt de bekende directe benauwdheid die optreedt als astmapatiënten in de buurt komen van iets waarvoor ze allergisch zijn, bijvoorbeeld katten. Interleukine-5 is betrokken bij de chronische ontsteking van de luchtwegen. Deze ontsteking veroorzaakt bij astmapatiënten bronchiale hyperreactiviteit: een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor tal van luchtwegvernauwende prikkels van fysische (koude lucht), chemische (zwaveldioxide) en farmacologische (histamine, acetylcholine) aard. Astmapatiënten zouden waarschijnlijk gebaat zijn bij een behandeling waarbij de productie van deze cytokinen selectief kan worden verminderd.

Farmacologisch gezien zijn er verschillende mogelijkheden voor therapeutisch ingrijpen in het cytokine-netwerk. Naast het toedienen van cytokinen is het mogelijk om medicijnen te ontwikkelen die binden aan een bepaalde cytokine-receptor. Deze medicijnen kunnen ofwel de biologische werking van een cytokine nabootsen (agonist) ofwel de binding van een cytokine aan die receptor voorkomen (antagonist). Klinisch onderzoek kan voorlopig echter alleen nog maar gedaan worden met cytokinen zelf en antistoffen tegen cytokinen. Een andere mogelijkheid voor therapeutisch ingrijpen is remming van de productie van cytokinen in het lichaam met bestaande of nieuw te ontwikkelen geneesmiddelen. Synthetische glucocorticoïden (bijnierschorshormonen) kunnen in therapeutische concentra-

ties bijvoorbeeld de produktie van interleukine-1 door monocyten (bepaald type witte bloedcellen) en de produktie van interleukinen door T-lymfocyten remmen. Een deel van de ontstekingsremmende werking van op glucocorticoïden gebaseerde geneesmiddelen kan hieraan worden toegeschreven.

De ontwikkeling van cytokine-receptor-agonisten en -antagonisten en van medicijnen die de produktie van cytokinen moduleren is veelbelovend voor nieuwe therapeutische strategieën.

7. Aanvullende informatie

- D. W. van Bekkum e.a., Nieuwe Hormonen, Cellen & Cytokines. Cahiers Biowetenschappen en Maatschappij, 15(1) (1991) (ISBN 90-73196-05-1).
- G. Kloeg, Cytokinen, De eiwitwapens van het lichaam. Natuur en Techniek, 59(11) (1991).
- A. Meager, Cytokines. Open University Press, Ballmoor, UK (1990) (ISBN 0-335-09401-5).
- M.W. Dawson, Lymphokines and Interleukins. Open University Press, Ballmoor, UK (1991) (ISBN 0-335-09370-1).