



İnfeksiyon Hastalıklarının Tanısında Biyobelirteçler İşe Yarıyor mu?

Kemokin/Sitokinler

Doç. Dr. Şafak ÖZER BALIN

Fırat Üniversitesi

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji AD

2022



- ❑ Sitokinler, hemen her çekirdekli hücre tarafından üretilen ve diğer hücrelerin aktivitesini etkilemek üzere sıklıkla parakrin olarak etki eden çözünür, küçük proteinlerdir.
- ❑ "Sitokin", **tümör nekroz faktör ailesi, interlökinler ve kemokinler** gibi proteinleri tanımlamaktadır.

Cooper AM. Annu Rev Immunol. 2009



- ❑ Sitokin kaskatı **doğal ve edinsel immün yanıtların hızla oluşmasına** yol açan aktivitelere neden olabilir
- ❑ Hatta bazen aşırı ve düzensiz üretimleri şok, çoklu organ yetmezliği veya ölümlle sonuçlanan **sitokin fırtınasına** sebep olabilir.

Abbas AK. Effector mechanisms of immune responses. Cytokines. 2010.



❑ Geniş pro- ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle sitokinler, çeşitli hastalık süreçlerinde yer almıştır.

- ✓ Enfeksiyonlar
- ✓ Maligniteler
- ✓ Alzheimer hastalığı
- ✓ Romatolojik hastalıklar....

İnfeksiyon Hastalıklarında Tanısal Rolü ???



- ❖ Sitokinler bireyler arasında büyük farklılıklar gösterdiğinden **tanısal olarak sitokinleri kullanmak genellikle zordur**
- ❑ Sitokin salınımı ve sonraki etkileri;
 - ✓ Aktive edici sinyallere, spesifik hücre hedeflerine, stres, zindelik düzeyi ve beslenme durumu gibi fizyolojik faktörlere bağlı olarak değişir

X. Zhou, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 2010





❖ "Normal" ve "anormal" sitokin seviyelerini belirlemenin zorluğundan dolayı **tanısal olarak sitokinleri kullanmak genellikle zordur**

❑Çünkü;

- ✓ Sağlıklı deneklerde sitokin düzeylerini araştırmak için kapsamlı **çalışma çok azdır** ve sağlıklı deneklerin sitokin profilleri göz önüne alındığında **değişkenlerin rolü netleştirilmemiştir**
- ✓ Ayrıca, çoğu çalışma, **çalışma popülasyonlarının özelliklerine ve sitokin ölçüm modlarına** dayalı olarak farklı "normal" sitokin profilleri oluşturmuştur

Kim HO, Journal of Translational Medicine, 2011.

Kleiner G, Mediators of Inflammation, 2013.

Chapman P, Bio-Rad Bulletin: Technical Note 2010.

- ❑ Sitokin referans değerleri için bir popülasyon kümesindeki sağlıklı deneklerin medyan sitokin düzeyleri "**normal**" olarak kabul edilir
- ❑ Normal sitokin seviyesi, hastalarda **anormal sitokin seviyelerini belirlemek için** bir referans eşik değeri olarak kullanılır = sadece o popülasyonun ortalamasından yaklaşık 2 standart sapma kadar farklılık gösteriyorsa anormal kabul edilir
- ❑ Tanısal olarak güvenilir deęil

Monastero RN, Hindawi International Journal of Inflammation 2017.



❖ Tanısal olarak sitokin kullanımını kısıtlayan bir diğer durum;

❑ Tanıyı desteklemek ve ayırt etmek için normal ve anormal sitokinler saptansa dahi **cut-off'un belirlenmesi gerekir.**

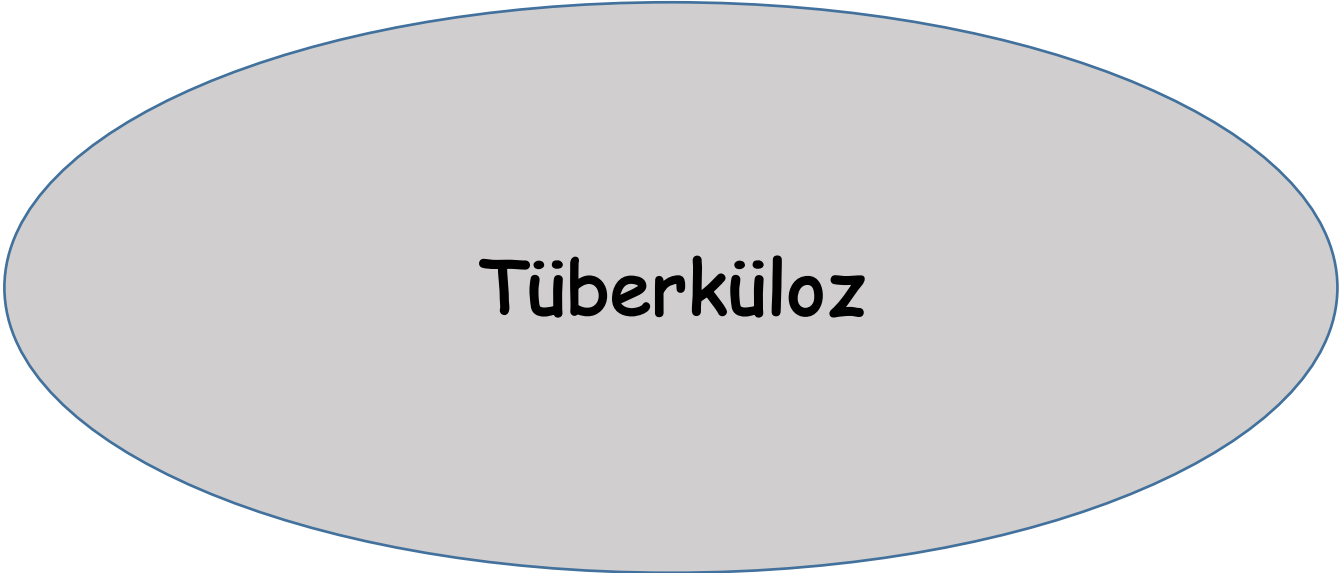
❑ Pek çok hastalık tanısında sitokin cut-off değeri araştırılmıştır

✓ Tüberküloz,

✓ Pnömoni

✓ Sepsis, SIRS

✓ Hastane kaynaklı ve postoperatif enfeksiyonlar...

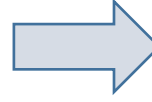


Tüberküloz

Diagnostic Utility of Pleural Fluid IFN- γ in Tuberculosis Pleural Effusion

S.K. Sharma and Amit Banga

Published Online: 7 Jul 2004 | <https://doi.org/10.1089/107999004323034088>



- ❑ IFN- γ , Tb plevral efüzyonun bir öngörücüsü olarak araştırılmış
- ❑ Bu çalışma popülasyonunda, Tb hastalarının IFN- γ seviyeleri sağlıklı bireylerden anlamlı derecede yüksek saptanmış
- ❑ Tb plevral efüzyon 138 pg/mL (AUC %95.4, duyarlılık: %90,2, özgüllük: %97,3).

Diagnostic accuracy of ascitic fluid IFN- γ and adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculous ascites

S. K. Sharma, Mohammad Tahir, Alladi Mohan, Duncan Smith-Rohrberg, Hemant K. Mishra, R. M. Pandey

Veterinary and Biomedical Sciences

Research output: Contribution to journal › Article › peer-review



- ❑ Periton asitinde IFN- γ için 112 pg/mL'lik bir optimal sınır değeri (AUC %99.0, duyarlılık: %97, özgüllük: %97)

Pahalı

«Yöntemi klinik olarak daha az kullanışlı ve pratik hale getirebilir»
olarak sonuçlanmış

Diagnostic Accuracy of Cytokine Levels (TNF- α , IL-2 and IFN- γ) in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis Patients

Kıpeli E.¹ - Karamak D.² - Beder S.³ - Kayaçan O.⁴ - Tazkık H.⁵

¹Author affiliations

¹Respiratory Medicine, ²Interventional Pulmonology, ³Internal Medicine, ⁴Internal Medicine, ⁵Internal Medicine

- ❑ TB'de sitokinlerin tanısal biyobelirteç olarak serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısında test etmenin daha ucuz bir yöntem olup olmadığı?
- ❑ Bu çalışma, yayma negatif Tb'li hastaları sağlıklı deneklerden ayırt etmek için serum ve BAL'da TNF- α için eşik değer, 17.6 pg/mL (duyarlılık: %73; özgüllük: %76)
- ❑ Ancak smear negatif Tb hastaları ile Tb olmayan akciğer hastalığı gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamış ve bu nedenle **klınik tanısal eşikleri değerlendirilememiş**
- ❑ Tanısal açıdan **sınırlı** bir destek sağlamıştır

ORIGINAL ARTICLE

Diagnostic role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines and effector molecules of cytotoxic T lymphocytes in tuberculous pleural effusion

CHIN-CHUNG SHU,^{1,2,3} JANN-YUAN WANG,^{1,2} CHIA-LIN HSU,^{1,2} LI-TA KENG,⁴ KOCHUNG TSUI,^{5,6}
JENG-FENG LIN,⁵ HSIN-CHIH LAI,⁷ CHONG-JEN YU,^{1,2} LI-NA LEE^{1,2,8} AND KWEN-TAY LUH^{1,2,8}

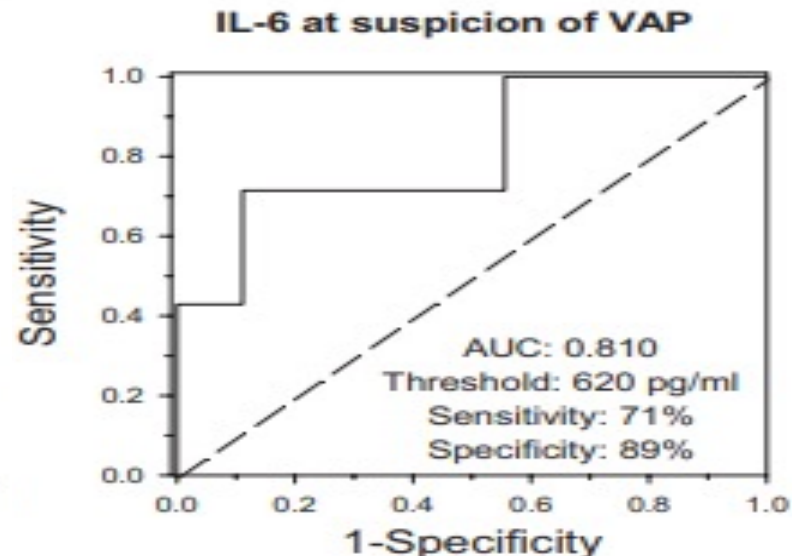
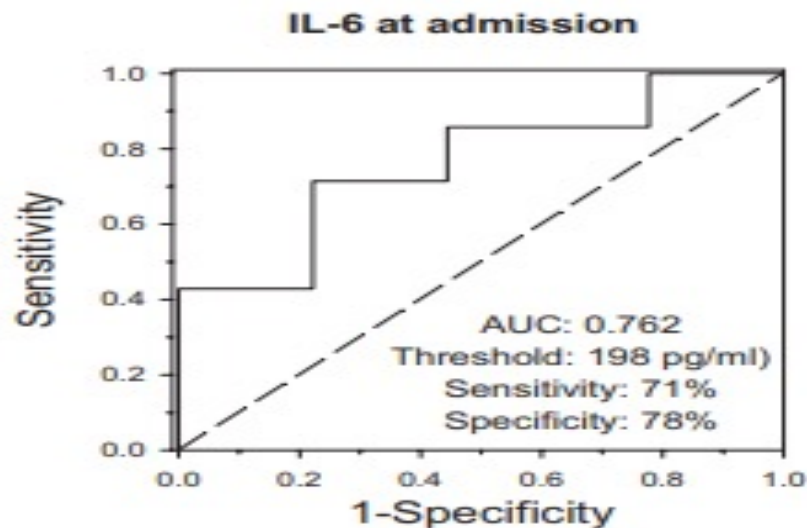
- ☐ Prospektif çalışma, 2015
- ☐ İnflamatuar/anti-inflamatuar sitokinleri, kemokinleri ve T-lenfosit efektör moleküllerini ölçerek Tb plevral efüzyonundaki immün yanıtı ve bu belirteçlerin tanısal etkilerini araştırmak için yürütülmüş
- ☐ Tanısal açıdan anlamlı sonuçlanmış
- ☐ Ancak Tb plevral efüzyonunda tanı aracı olarak kullanırken **komorbidite gibi ek faktörlerin** göz önünde bulundurulmaması çalışmanın kısıtlılığı olarak bildirilmiş

Ventilatör ilişkili pnömoni

Systemic inflammatory response and increased risk for ventilator-associated pneumonia: A preliminary study

Paula Ramírez, MD; Miquel Ferrer, MD; Ricardo Gimeno, MD; Sergi Tormo, MD; Mauricio Valencia, MD; Raquel Piñer, RN; Rosario Menendez, MD; Antoni Torres, MD

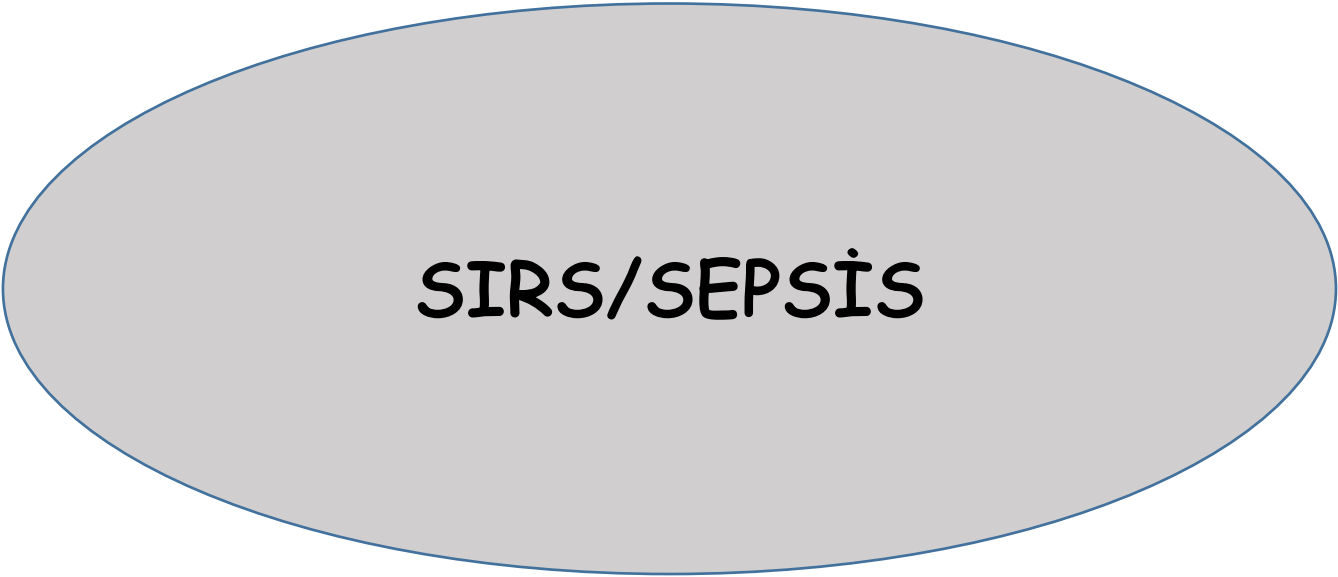
- ❑ Serum IL-6 seviyeleri kullanılarak VIP teşhis edilebileceği ileri sürülüyor
- ❑ Ancak sonuçların ekstrapulmoner enfeksiyonları ve diğer inflamasyon kaynakları olan hastalardan ve sağlıklı bireylerden oluşan daha büyük popülasyonları içeren çalışmalarla desteklenmelidir



Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1 β and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia

Andrew Conway Morris,¹ Kallirroi Kefala,¹ Thomas S Wilkinson,¹
Olga Lucia Moncayo-Nieto,¹ Kevin Dhaliwal,¹ Lesley Farrell,¹ Timothy S Walsh,²
Simon J Mackenzie,² David G Swann,² Peter JD Andrews,³ Niall Anderson,⁴
John RW Govan,⁵ Ian F Laurenson,⁶ Hamish Reid,⁷ Donald J Davidson,¹
Christopher Haslett,¹ Jean-Michel Sallenave,⁸ A John Simpson¹

- ❑VIP tanısında, IL-6, TNF- α ve IL-10 ilaveten, IL-1 β ve IL-8 kullanılabilecek iki ek sitokin daha tanımlanmış
- ❑VIP tanısı için IL-1 β eşik değerini 10 pg/mL (duyarlılık: %94; özgüllük: %64) ve IL-8 için 2000 pg/mL (duyarlılık: %81; özgüllük: %83) olarak saptamış
- ❑Sonuç olarak, VIP'i tanımlamak için belirli sitokin profili önerilmiş ancak, benzer semptomları ve klinik bulguları nedeniyle diğer akciğer patolojilerinden (Tb..) ayırt etmeye yardımcı olamayacağını vurgulamış



SIRS/SEPSIS

Correlation Between IL-6 Levels and the Systemic Inflammatory Response Score: Can an IL-6 Cutoff Predict a SIRS State?

Peter V. Giannoudis, MD, EEC (Orth), Paul John Harwood, MB ChB, Peter Loughenbury, MB ChB, Martijn Van Griensven, PhD, Christian Krettek, MD, and Hans-Christoph Pape, MD

- ❑ SIRS, travma, enfeksiyon gibi çeşitli durumlar sonucu ortaya çıkabilir
- ❑ Bu nedenle sitokinlerle SIRS arasındaki ilişki ve cut-off değerinin saptanması araştırılması gereken önemli bir alandır
- ❑ Bu çalışmada travma sonrası IL-6 düzeyine bakılıyor
- ❑ Erken (0 ve 1. günler), >200 pg/mL IL-6 değeri, %83 duyarlılık ve %75 özgüllük ile tanısal olarak anlamlı bulunuyor
- ❑ SIRS hastalarında >300 pg/mL IL-6 seviyesi, pnömoni gibi komplikasyon anlamına geldiği ileri sürülüyor
- ❑ Ancak seri nispeten küçük ve femur kırığı geçirmiş travma hastalarıyla sınırlı

- ❑ Sitokinler Sepsis tanı veya değerlendirmede potansiyel biyolojik belirteç olarak araştırılmış pek çok çalışmada,
- ❑ Biyobelirteçlerin tanısal değeri; sepsis tanı ve değerlendirmesinde belirsizliğini sürdürmekte

Nimah M, Crit Care Clin 2003

Guignant C, Intensive Care Med 2009

Wu HP, J Formos Med Assoc 2009

POSTOPERATİF İNFEKSİYONLAR

Synovial Cytokines and the MSIS Criteria Are Not Useful for Determining Infection Resolution After Periprosthetic Joint Infection Explantation

- 8,26 pg/mL ve 34 pg/mL eşik değerlerinde hastalık için potansiyel tanısal biyobelirteçler olarak **IL-1 β** ve **IFN- γ** 'yi ve başka pek çok sitokin araştırmış
- Sonuç olarak, «Bu sitokinler, PEİ tanısında anlamlı olma potansiyeline sahip olsa da reimplantasyondan önce enfeksiyonu ekarte etmek için **düşük duyarlılık** sebebiyle **önemli tanısal fayda göstermez**» diye belirtilmiş

Cytokine	Cutoff (pg/mL)	Sensitivity	Specificity
IL-1 β	8.26	0.90 (0.74–0.98)	0.87 (0.76–0.95)
IFN- γ	34	0.73 (0.52–0.88)	0.96 (0.87–1.00)
IL-6	8,671	0.81 (0.63–0.93)	0.96 (0.88–1.00)
TNF- α	18.8	0.7 (0.51–0.85)	0.96 (0.87–1.00)
IL-12p70	10.52	0.69 (0.49–0.85)	0.96 (0.87–1.00)
IL-8	7779.5	0.74 (0.55–0.88)	0.91 (0.80–0.97)
IL-10	48.7	0.76 (0.57–0.90)	0.85 (0.72–0.93)
GM-CSF	3.9	0.74 (0.55–0.88)	0.86 (0.73–0.94)
IL-2	2.46	0.77 (0.59–0.90)	0.8 (0.67–0.90)

Sitokinlerin tanısal cut-off değerlerinin çok daha geniş popülasyonlarda çalışılncaya kadar tanısal yararı sınırlı olmaya devam edecektir

Sitokinlerin tanısal yararının sorgulandığı diğer sebepler ??

- ❑ Sıklıkla genel popülasyondaki sitokin üretim kapasitesini etkileyen faktörlerin varyasyonu sadece küçük çalışmalarda araştırılmış ve bu durum çelişkili sonuçlara yol açmıştır

Aulock SV, Journal of interferon & cytokine research, 2006.

Hwang LY, American journal of reproductive immunology, 2015.

Nielsen NO, American journal of human biology, 2013

Age-related deregulation of naive T cell homeostasis in elderly humans

Sara Ferrando-Martínez • Ezequiel Ruiz-Mateos • Ana Hernández • Encarnación Gutiérrez • Maria del Mar Rodríguez-Méndez • Antonio Ordoñez • Manuel Leal



□ Yaşlılığa bağlı bağışıklık tepkilerinde meydana gelen değişiklikler artan yaş ile gelişen lenfosit disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiş

□ Bağışıklık tepkilerini etkileyen önemli konak faktörü; yaştır.

Baylis et al. Longevity & Healthspan
http://www.longevityandhealthspan.org

Healthspan

REVIEW

Open Access

Understanding how we age: insights into inflammaging

Daniel Baylis^{1,2*}, David B Bartlett³, Harnish P Patel^{1,2} and Helen C Roberts^{1,2}



□ Yaşlılarda dolaşımdaki çeşitli inflamatuvar mediatörlerin daha yüksek konsantrasyonlarının varlığı, devam eden inflamatuvar durumun bir yansıması

□ Bunun inflamasyonla ilişkili yaşa bağlı bazı kronik hastalıklardan sorumlu olduğu varsayılmıştır



Review

The influence of sex and gender on the immune response

Sabine Oertelt-Prigione *

Institute of Gender in Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

□Bağışıklık tepkilerini etkileyen bir diğer önemli konak faktörü ise cinsiyettir

Autoimmunity Reviews (2015) 43:399–403
DOI 10.1007/s15010-015-0791-9



REVIEW

Sex differences in immune responses to infectious diseases

Julia Fischer^{1,3,4} · Norma Jung¹ · Nirmal Robinson^{2,3} · Clara Lehmann^{1,4}

The study of Cytokines and Chemokines in
patient's infectious diseases and the impact
of age and sex

Inter-individual variability and genetic influences on cytokine responses to bacteria and fungi

Yang Li^{1,8}, Marije Oosting^{2,3,8}, Patrick Deelen^{1,4}, Isis Ricaño-Ponce¹, Sanne Smeekens^{2,3}, Martin Jaeger^{2,3}, Vasiliki Matzaraki¹, Morris A Swertz^{1,4}, Ramnik J Xavier⁵⁻⁷, Lude Franke¹, Cisca Wijmenga^{1,9}, Leo A B Joosten^{2,3,9}, Vinod Kumar^{1,9} & Mihai G Netea^{2,3,9}

- ❑ Birkaç mikrobiyal uyaran sonrasında monosit türevli 3 sitokin (TNF- α , IL-1b ve IL-6) değerlendirilmiş
- ❑ Sitokin salınımını etkileyen genom çapında dört lokus belirlenmiş
- ❑ Bu çalışma ile insanlarda sitokin üretimi için genetik varyasyonun önemi açıkça ortaya konuluyor ve sitokin tepkilerini etkileyen genetik faktörleri ortaya çıkarmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç var deniliyor

❑Bağışıklık tepkilerini etkileyen çevresel ve konakçı ile ilgili faktörleri kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için sistem biyolojisi tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır

❑İnsan Fonksiyonel Genomik Projesi (HFGP; www.humanfunctiongenomics.org) bu boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır.

❑Bu kapsamda üç çalışma yapılmış,

✓ Çevresel ve genetik olmayan konak faktörlerinin,

✓ Konağın genetik yapısının ve

✓ Bağırsak mikrobiyomunun insanlarda sitokin tepkileri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş



Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses

Rob ter Horst^{†,1}, Martin Jaeger^{†,1}, Sanne P. Smeekens¹, Marije Oosting¹, Morris A. Swertz², Yang Li², Vinod Kumar², Dimitri A. Diavatopoulos³, Anne F.M. Jansen¹, Heidi Lemmers¹, Helga Toenhake-Dijkstra¹, Antonius E. van Herwaarden⁴, Matthijs Janssen^{1,1}, Renate G. van der Molen⁴, Irma Joosten⁴, Fred C.G.J. Sweep⁴, Jan W. Smit^{1,5}, Romana T. Netea-Maier^{1,5}, Mieke M.J.F. Koenders⁶, Ramnik J. Xavier^{7,8}, Jos W.M. van der Meer¹, Charles A. Dinarello^{1,9}, Norman Pavelka^{1,10}, Cisca Wijmenga², Richard A. Netea¹, Leo A.B. Joosten^{*,1}, and Mihai G. Netea^{*,1}

- ❑ 534 sağlıklı denekte mikrobiyal veya mikrobiyal olmayan uyaranla stimülasyondan sonra bu faktörlerin dolaşımdaki sitokin ile ilişkisi analiz ediliyor
- ❑ İmmün yanıtı ve/veya hastalık prevalansını etkilediği açıklanan ancak sitokin yanıtları üzerindeki etkilerinin kapsamlı bir değerlendirmesinin eksik olduğu çevresel ve genetik olmayan konakçı faktörlere odaklanan **ilk çalışma**
- ✓ Örn. yaş, cinsiyet, VKİ, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, D vitamini ve mevsimsellik
- ❑ Yaş veya cinsiyet gibi konakçı faktörlerin sitokin yanıtları üzerinde açık bir etkiye sahip olduğu
- ✓ Örn. İleri yaş, IL-22 ve IFN γ 'nin üretimindeki açık kusurlarla ilişkilendirilirken, monosit türevli sitokinlerin ve IL-17'nin üretimi yaşla birlikte değişmez. Ve Monosit türevli sitokinlerin stimülasyon ile erkeklerde daha yüksek olduğu.



Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses

Rob ter Horst^{†,1}, Martin Jaeger^{†,1}, Sanne P. Smeekens¹, Marije Oosting¹, Morris A. Swertz², Yang Li², Vinod Kumar², Dimitri A. Diavatopoulos³, Anne F.M. Jansen¹, Heidi Lemmers¹, Helga Toenhake-Dijkstra¹, Antonius E. van Herwaarden⁴, Matthijs Janssen^{1,1}, Renate G. van der Molen⁴, Irma Joosten⁴, Fred C.G.J. Sweep⁴, Jan W. Smit^{1,5}, Romana T. Netea-Maier^{1,5}, Mieke M.J.F. Koenders⁶, Ramnik J. Xavier^{7,8}, Jos W.M. van der Meer¹, Charles A. Dinarello^{1,9}, Norman Pavelka^{1,10}, Cisca Wijmenga², Richard A. Netea¹, Leo A.B. Joosten^{*,1}, and Mihai G. Netea^{*,1}

- Stimülasyona göre sitokin yanıtının etkilendiği saptanmış
 - ✓ Örn. *Candida albicans* uyararında IL-17 yanıtları kadınlarda daha yüksek saptanmış
- Yaş ve cinsiyetin aksine, BMI veya sigara içme gibi konakçıyla ilgili diğer önemli faktörler sitokin üretim kapasitesi üzerinde büyük bir etki göstermediği
- Çalışmanın en ilginç sonuçlarından biri, mevsimselliğin sitokin üretimini etkileyen önemli bir çevresel faktör olduğu saptanmış.

A Functional Genomics Approach to Understand Variation in Cytokine Production in Humans

Yang Li,^{1,8,9,*} Marije Oosting,^{2,8} Sanne P. Smeeckens,^{2,8} Martin Jaeger,^{2,8} Raul Aguirre-Gamboa,¹ Kieu T.T. Le,¹ Patrick Deelen,^{1,3} Isis Ricaño-Ponce,¹ Teske Schoffelen,² Anne F.M. Jansen,² Morris A. Swertz,^{1,3} Sebo Withoff,¹ Esther van de Vosse,⁴ Marcel van Deuren,² Frank van de Veerdonk,² Alexandra Zhernakova,¹ Jos W.M. van der Meer,² Ramnik J. Xavier,^{5,6} Lude Franke,¹ Leo A.B. Joosten,^{2,*} Cisca Wijmenga,^{1,7,*} Vinod Kumar,^{1,2} and Mihai G. Netea^{2,*}

¹Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, 9700 RB Groningen, the Netherlands

²Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases, Radboud University Medical Center, 6525 HP Nijmegen, the Netherlands

³Genomics Coordination Center, University Medical Center Groningen, University of Groningen, 9700 RB Groningen, the Netherlands

⁴Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, 2333 ZA Leiden, the Netherlands

⁵Center for Computational and Integrative Biology and Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard School of Medicine, Boston, MA 02114, USA

⁶Broad Institute of MIT and Harvard University, Cambridge, MA 02142, USA

⁷Department of Immunology, University of Oslo, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, 0372 Oslo, Norway

⁸Co-first author

⁹Lead Contact

*Correspondence: y.li01@umcg.nl (Y.L.), leo.joosten@radboudumc.nl (L.A.B.J.), c.wijmenga@umcg.nl (C.W.), v.kumar@umcg.nl (V.K.), mihai.netea@radboudumc.nl (M.G.N.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.017>

- İnsan sitokin tepkilerinin değişkenliğini değerlendirmeyi amaçlayan ilk büyük çalışma,
- 500 sağlıklı gönüllü
- Amaç, bireysel insan sitokin tepkilerini etkileyen genetik faktörleri değerlendirmek
- Çalışmanın önemli avantajı sitokin cevabının (tam kan, periferik kan mononükleer hücreleri ve makrofajlar) üç farklı hücresel sistemde değerlendirilmesi

A Functional Genomics Approach to Understand Variation in Cytokine Production in Humans

Yang Li,^{1,8,9,*} Marije Oosting,^{2,8} Sanne P. Smeekeens,^{2,8} Martin Jaeger,^{2,8} Raul Aguirre-Gamboa,¹ Kieu T.T. Le,¹ Patrick Deelen,^{1,3} Isis Ricaño-Ponce,¹ Teske Schoffelen,² Anne F.M. Jansen,² Morris A. Swertz,^{1,3} Sebo Withoff,¹ Esther van de Vosse,⁴ Marcel van Deuren,² Frank van de Veerdonk,² Alexandra Zhernakova,¹ Jos W.M. van der Meer,² Ramnik J. Xavier,^{5,6} Lude Franke,¹ Leo A.B. Joosten,^{2,*} Cisca Wijmenga,^{1,7,*} Vinod Kumar,^{1,*} and Mihai G. Netea^{2,*}

¹Department of Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, 9700 RB Groningen, the Netherlands

²Department of Internal Medicine and Radboud Center for Infectious Diseases, Radboud University Medical Center, 6525 HP Nijmegen, the Netherlands

³Genomics Coordination Center, University Medical Center Groningen, University of Groningen, 9700 RB Groningen, the Netherlands

⁴Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Center, 2333 ZA Leiden, the Netherlands

⁵Center for Computational and Integrative Biology and Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard School of Medicine, Boston, MA 02114, USA

⁶Broad Institute of MIT and Harvard University, Cambridge, MA 02142, USA

⁷Department of Immunology, University of Oslo, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, 0372 Oslo, Norway

⁸Co-first author

⁹Lead Contact

*Correspondence: y.li01@umcg.nl (Y.L.), leo.joosten@radboudumc.nl (L.A.B.J.), c.wijmenga@umcg.nl (C.W.), v.kumar@umcg.nl (V.K.), mihai.netea@radboudumc.nl (M.G.N.)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.017>

- ❑ Bakteriyel, fungal, viral ve non-mikrobiyal uyaranlara genetiğin sitokin üretim kapasitesi üzerine güçlü bir etkisi olduğu saptanmış
- ❑ Sitokin üretimini etkileyen 17 yeni genom çapında lokus tanımlanmış
- ❑ Genetik varyasyonun sitokin tepkilerini etkileyen ana faktörlerden biri olduğu sonucuna varılmış
- ❑ Belirli bir patojen ile hücreler uyarıldığında, çeşitli monosit türevli veya lenfosit türevli sitokinlerin üretim kapasitesi güçlü bir şekilde ilişkilendirildiği ve özellikle mantar ve viral uyaranlarda bu durum daha dikkat çekici olarak sonuçlanmıştır



Published in final edited form as:

Cell. 2016 November 3; 167(4): 1125–1136.e8. doi:10.1016/j.cell.2016.10.020.

Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity

Melanie Schirmer^{1,2}, Sanne P. Smeekens³, Hera Vlamakis¹, Martin Jaeger³, Marije Oosting³, Eric A. Franzosa^{1,2}, Rob ter Horst³, Trees Jansen³, Liesbeth Jacobs³, Marc Jan Bonder⁴, Alexander Kurilshikov^{4,5,6}, Jingyuan Fu^{4,7}, Leo A.B. Joosten³, Alexandra Zhernakova⁴, Curtis Huttenhower^{1,2}, Cisca Wijmenga⁴, Mihai G. Netea^{3,*}, and Ramnik J. Xavier^{1,8,9,10,11,*}

- ❑Bağırsak mikrobiyal disbiyozu, anormal inflamatuvar sitokin üretiminin eşlik ettiği anormal bağışıklık tepkileriyle bağlantılı
- ❑Sitokin tepkisindeki bireyler arası varyasyonun bir başka nedeni

HFGP ÇALIŞMASI;

□ HFGP çalışmaları, konakçı ve çevresel faktörlerin sitokin üretim kapasitesi üzerindeki etkilerinin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlar.

□ Sonuçlar;

- ✓ Yaş ve cinsiyet gibi konağın genel özelliklerinin inflamasyon üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve erkekler de daha yüksek monosit türevli proinflamatuvar sitokin üretimi sergiler
- ✓ HFGP'deki genomik yaklaşımlar, sitokin tepkilerini belirlemek için konak genetiğinin önemini gösterir. Spesifik tepkilerle ilişkili 17 yeni genetik lokus saptanmış
- ✓ Mikrobiyomun önemli bir rolü olduğu saptanmış ancak sitokin üretimi üzerinde konakçı genetik faktörlerden daha küçük bir etkiye sahip olduğu saptanmış, (%25-75' karşın %10)
- ✓ Hem genetik hem de mikrobiyom faktörlerinin etkilerinin uyarana göre değiştiği ortaya konmuş

RESEARCH

Open Access

Cytokines for evaluation of chronic inflammatory status in ageing research: reliability and phenotypic characterisation



Liselot Koelman^{1,2}, Olga Pivovarova-Ramich^{3,4,5,7}, Andreas F. H. Pfeiffer^{3,4,5}, Tilman Grune⁶ and Krasimira Aleksandrova^{1,2*}

□BMI???

□Yüksek IL-6, TNF- α , IL-10 ve IFN- γ konsantrasyonları aşırı kilo ve obezite ile ilişkilendirilmiş (>BMI 25)



RESEARCH

Open Access

Diurnal rhythms of serum and plasma cytokine profiles in healthy elderly individuals assessed using membrane based multiplexed immunoassay

Raffaele Altara^{1*}, Marco Manca², Kevin CM Hermans¹, Evangelos P Daskalopoulos¹, Hans-Peter Brunner-La Rocca³, Rob JJ Hermans¹, Harry AJ Struijker-Boudier¹ and Matthijs W Blankesteyn¹

- ❑ Mevsimsel, hormonal veya sirkadiyen fizyolojik değişkenlik, dolaşımdaki sitokin konsantrasyonları arasında farklılıklara yol açar
- ✓ Öğleden sonra ölçümlerinde sabah ölçümlerine kıyasla sitokin konsantrasyonları daha yüksek

❑ Sonuç olarak;

- ✓ Sitokin düzeylerini daha iyi anlamak ve hastalık durumlarında tanısal cut-off değerleri oluşturmak için, çeşitli popülasyonlarda normal ve anormal sitokin düzeylerini belirlemek önemlidir.
- ✓ Anormal ve normal koşullarda sitokinleri ölçen çalışmaların sonuçları yalnızca ilgili popülasyonda, aynı biyolojik sıvının (örn. serum, amniyotik sıvı ve plevral sıvı) diğer çalışmalarla karşılaştırılması halinde anlamlı olabilir
- ✓ Bireyler arasında bağışıklık tepkilerindeki değişkenlik nedenleri; konakçıya ait faktörler yaş, cinsiyet, BMI ve mikrobiyota, genetik faktörler ve mevsimsellik
- ✓ Dolayısıyla bağışıklık tepkilerini etkileyen çevresel ve konakçı ile ilgili faktörlerin de yeni araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

❑ Bu süreçler tamamlanıncaya kadar sitokinlerin, günlük uygulamada tanısal araç olarak kullanılmasının beklenen yararı sağlamayacağı akılda tutulmalı

