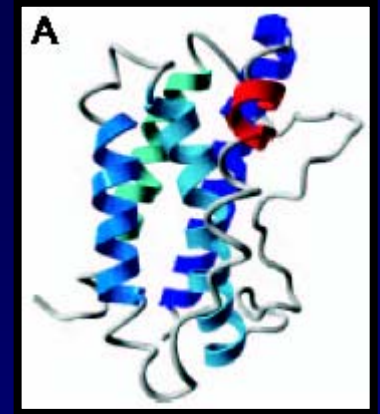


Biologie cytokinů rodiny gp130/IL-6

e-mail: jipa@sci.muni.cz
Tel: 532 146 223 / 116

Gp130/IL-6 rodina

- Rodina cytokinů sdílejících transmembránový receptor, glykoprotein - gp130.
- gp130/IL-6 cytokiny náležejí do cytokinové třídy I, do skupiny s dlouhými řetězci tvořené 4 těsně semknutými α -helixy (**A**).
- Na rozdíl od ostatních cytokinů třídy 1, jejichž hlavní funkce je regulace hematopoetického a lymfatického systému, gp130 cytokiny mají významné uplatnění i v ostatních buněčných systémech v rámci regulace ontogeneze a homeostáze.



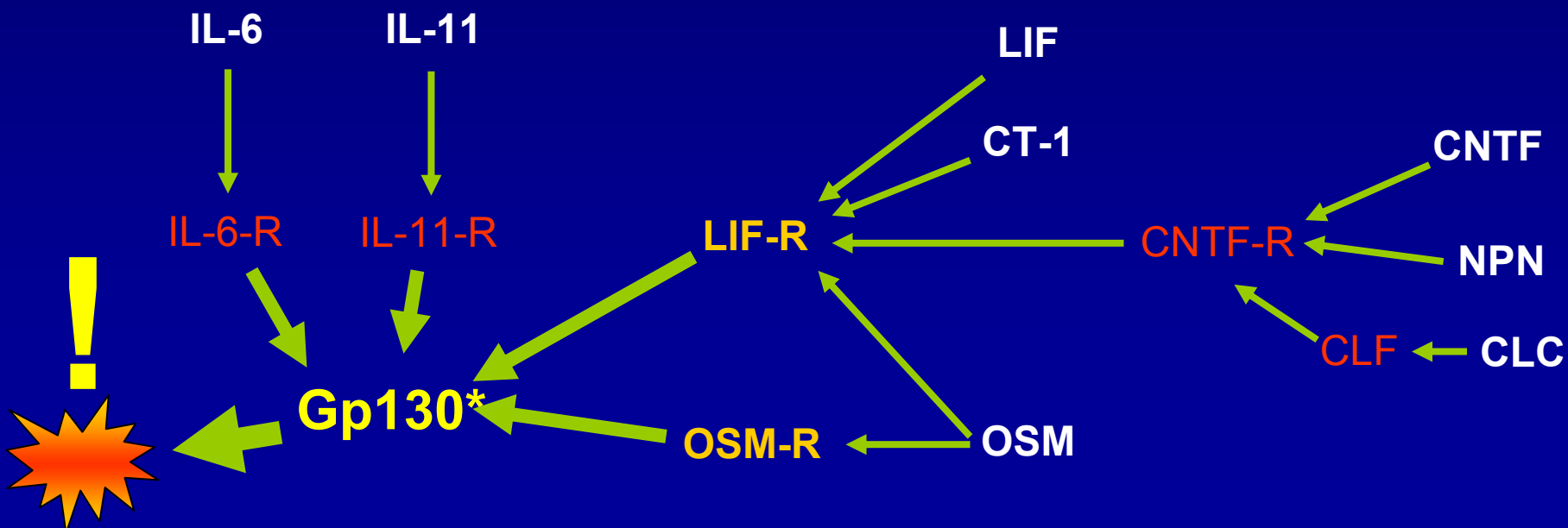
Gp130 / IL-6 cytokiny (ligandy)

IL-6	– interleukin-6
IL-11	– interleukin-11
LIF	– leukemia inhibitory factor
CT-1	– cardiotrophin-1
CNTF	– ciliary neurotrophic factor
OSM	– oncostatin M
CLC	– cardiotrophin-like cytokine
NPN	- neuropoietin

Specifické receptory k jednotlivým ligandům

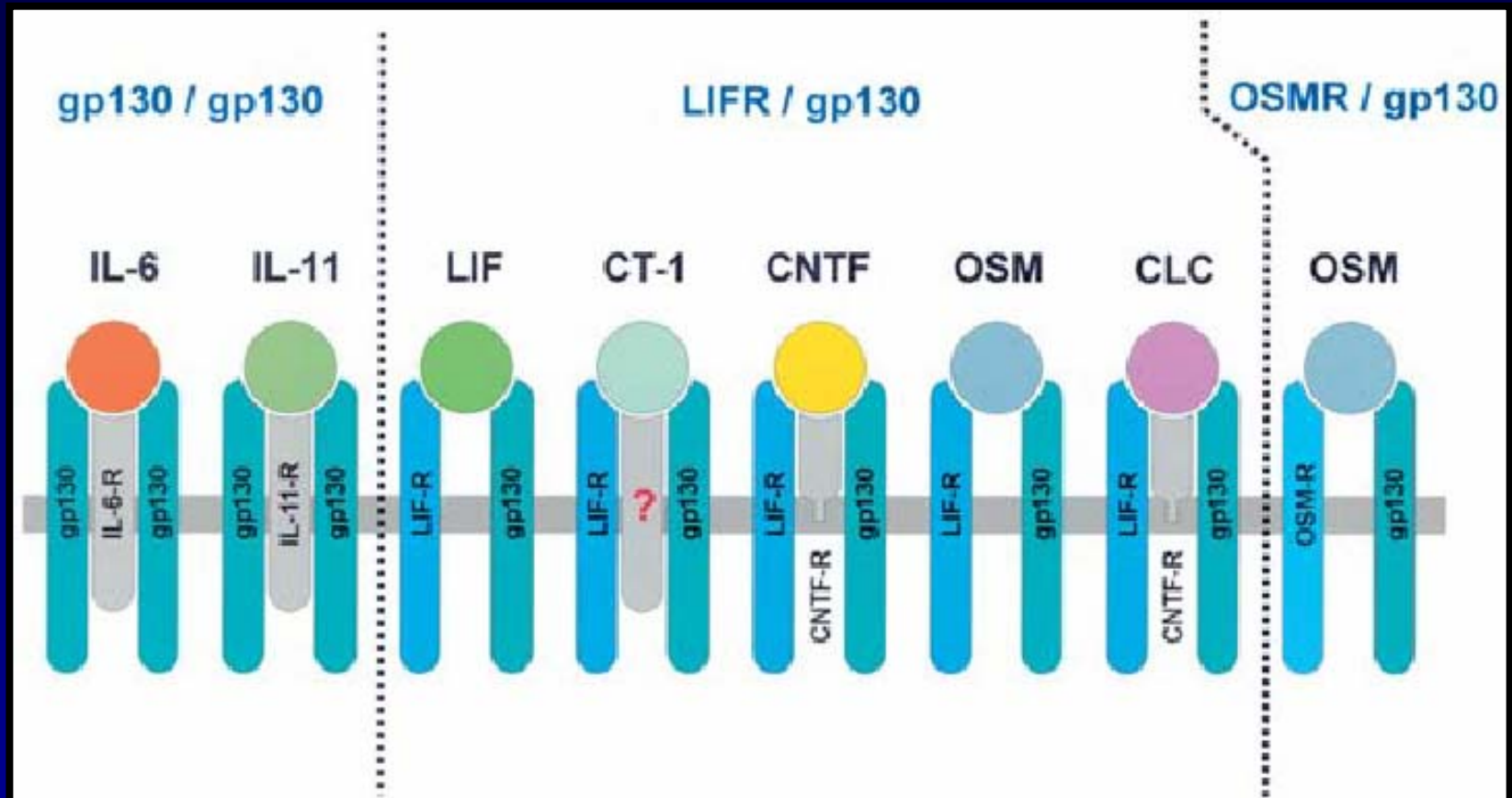
IL-6-R	Nesignalizující receptory - α
IL-11-R	
CNTF-R	
CLF	
OSM-R	Signalizující receptory - β
LIF-R	

Po navázání ligandu na specifický receptor se tento komplex váže na receptor gp130 za vzniku stabilního komplexu a spouští se transdukce signálu



*gp130 samotný má k ligandům velice nízkou afinitu, tím je zabráněno aktivaci gp130 samotným ligandem!

Komplexy tvořené cytokiny IL-6 rodiny s jejich receptory



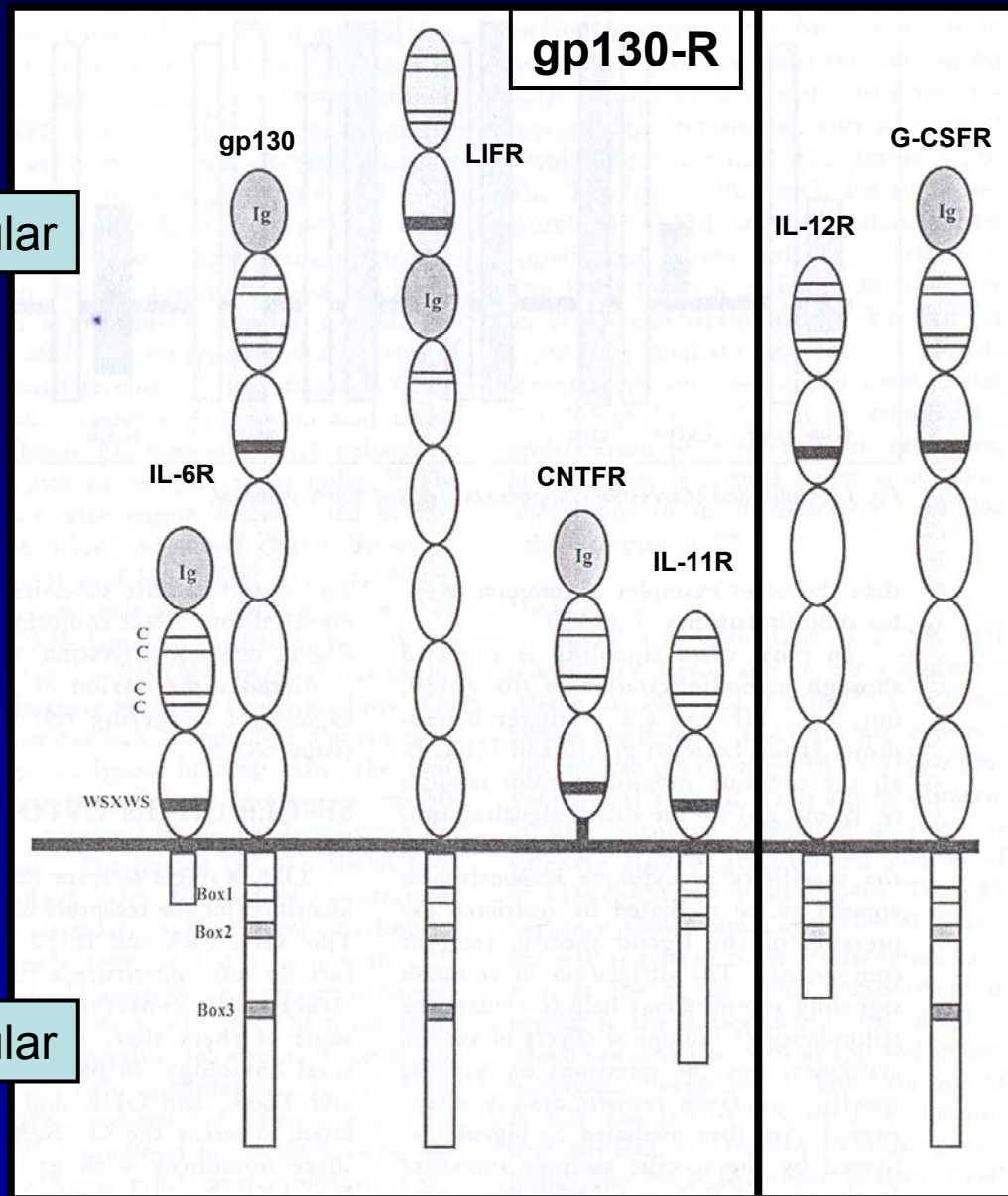
Heinrich 2003

Nesignalizující receptory váží dva signalizující receptory, gp130 případně LIFR

- IL-6 a IL-11 → jejich receptor váže dvě molekuly gp130
- LIF, CT-1, CNTF, CLC → sdílejí receptor LIF-R, který se po navázání ligandu váže k jedné molekule gp130. CNTF a CLC sdílejí dále CNTF-R tvořící tak receptorový hetero-trimer.
- OSM → se kromě LIF-R váže i na OSM-R

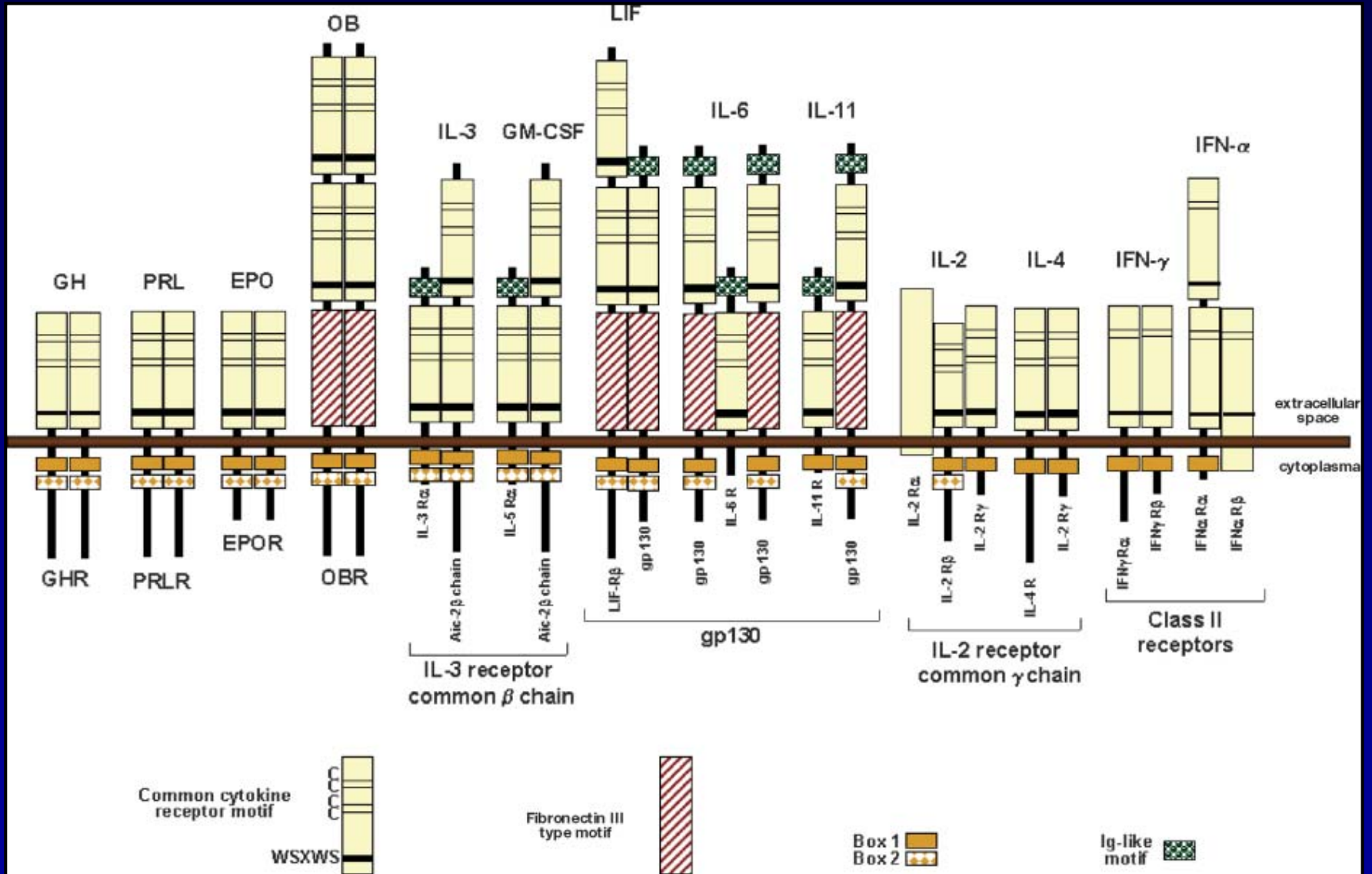
Příklady struktury receptorů gp130 cytokinů

extracellular

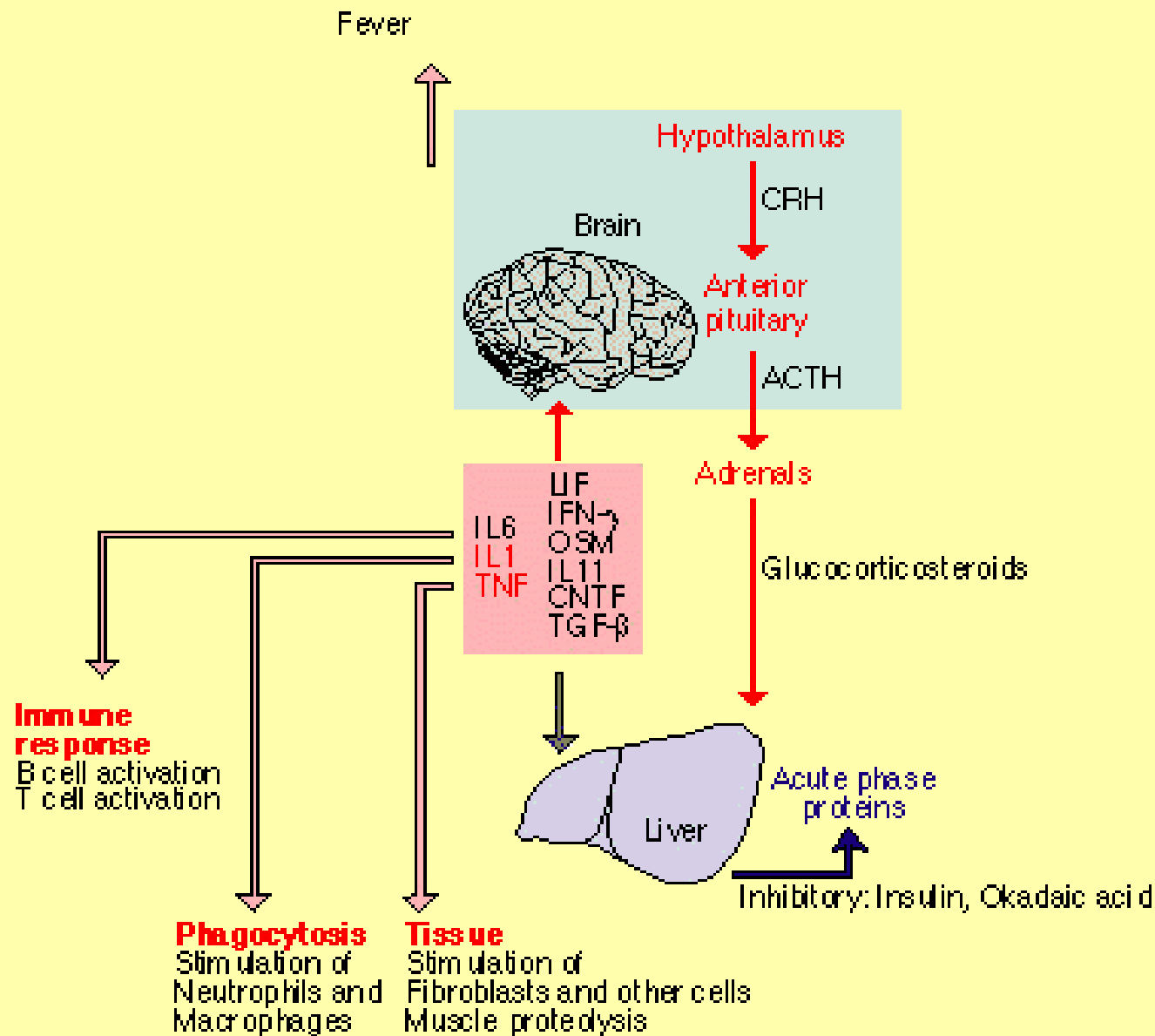


intracellular

Receptory cytokinů třídy 1



- Obecně regulují proliferaci, diferenciaci a apoptósu u imunitního, hematopoetického, nervového, kardiovaskulárního a endokrinního systému. Dále se uplatňují v metabolismu kostní a tukové tkáně, v zánětu a v indukci akutní odpovědi na zánět.
- V současné době je nejlépe zmapován jejich význam v hematopoéze, imunitní odpovědi, neurogenezi, adipogenezi a reprodukci.
- Předpokládá se, že gp130 indukovaná kaskáda transdukce signálu hraje jednu z klíčových rolí v regulaci kmenových buněk obecně.



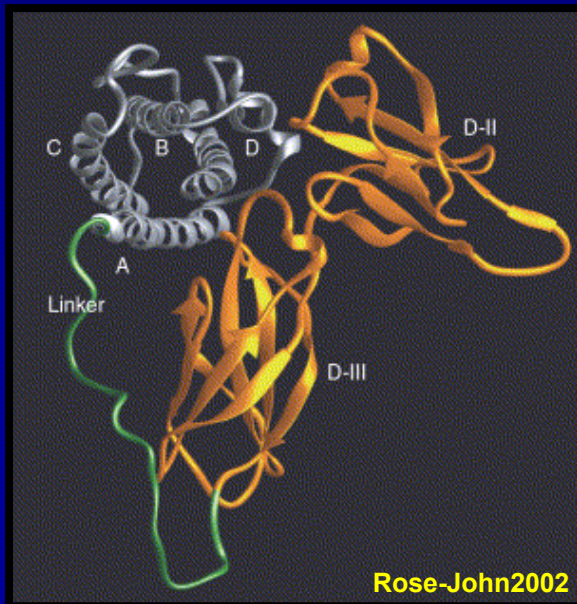
Regulation of Acute phase reactions

Mezi gp130 signalizující cytokiny se řadí i **IL-27** (interleukin 27) patřící do rodiny IL-12 (interleukin 12), jeho specifickým receptorem je **IL-27R α** (WSX-1)

Do rodiny IL-6 cytokinů se dále řadí **IL-31** (interleukin 31), který ovšem neváže gp130, ale „gp130-like monocyte receptor“- **IL-31-R α** , který heterodimerizuje s OSM-R

IL-6 cytokiny – regulace a funkce

- Jednotlivé IL-6 cytokiny jsou ve svých účincích z velké části vzájemně zastupitelní
- Specifičnost účinků je dána přítomností specifického receptoru na povrchu nebo v okolí buněk, ale také koncentrací jednotlivých cytokinů
- gp130 je přítomen prakticky na všech buňkách
- Membránově vázaný, receptor může být nahrazen solubilním (IL-6-R, IL-11-R, LIF-R, CNTF-R, gp130 – patrně působí jako competitor k membránově vázaným variantám, nebo jako α -receptor. In vivo byl v plasmě prokázán IL-6-R



Pro experimentální účely byl připraven komplex IL-6 / IL-6-R = tzv. **hyper-IL-6**, který aktivuje gp130 vždy.

	IL-6	IL11	LIF	OSM	CNTF	CT-1
Udržení pluripotentních buněk (ES)	-/+	-	+	+	+	+
Diferenciace do makrofágů (M1)	+	-	+	+	-/+	+
Růst myelomových buněk	+	+	+	+	+	nd
Podpora trombopoesy	+	+	+	+	nd	nd
Indukce proteinů akutní fáze	+	+	+	+	+	+
Indukce ACTH	-/+	+	+	+	nd	nd
Neurální diferenciace	+	+	+	+	+	+
Indukce osteoklastů	+	+	+	+	nd	nd
Srdeční hypertrofie	-/+	+	+	+	-/+	+

IL-6 a IL-11 (hematopoetické a imunitní buňky, fibroblasty)

se uplatňují zejména v regulaci hematopoézy a imunitní odpovědi.

Obecně podporují proliferaci a diferenciaci hematopoetických progenitorů.

IL-6 indukuje produkci protilátek B-lymfocyty. IL-11 podporuje vznik NK buněk, a podílí se na zdravém vývoji placenty. IL-6 patří také mezi myokiny (myokiny - cytokiny produkované svalovými buňkami).

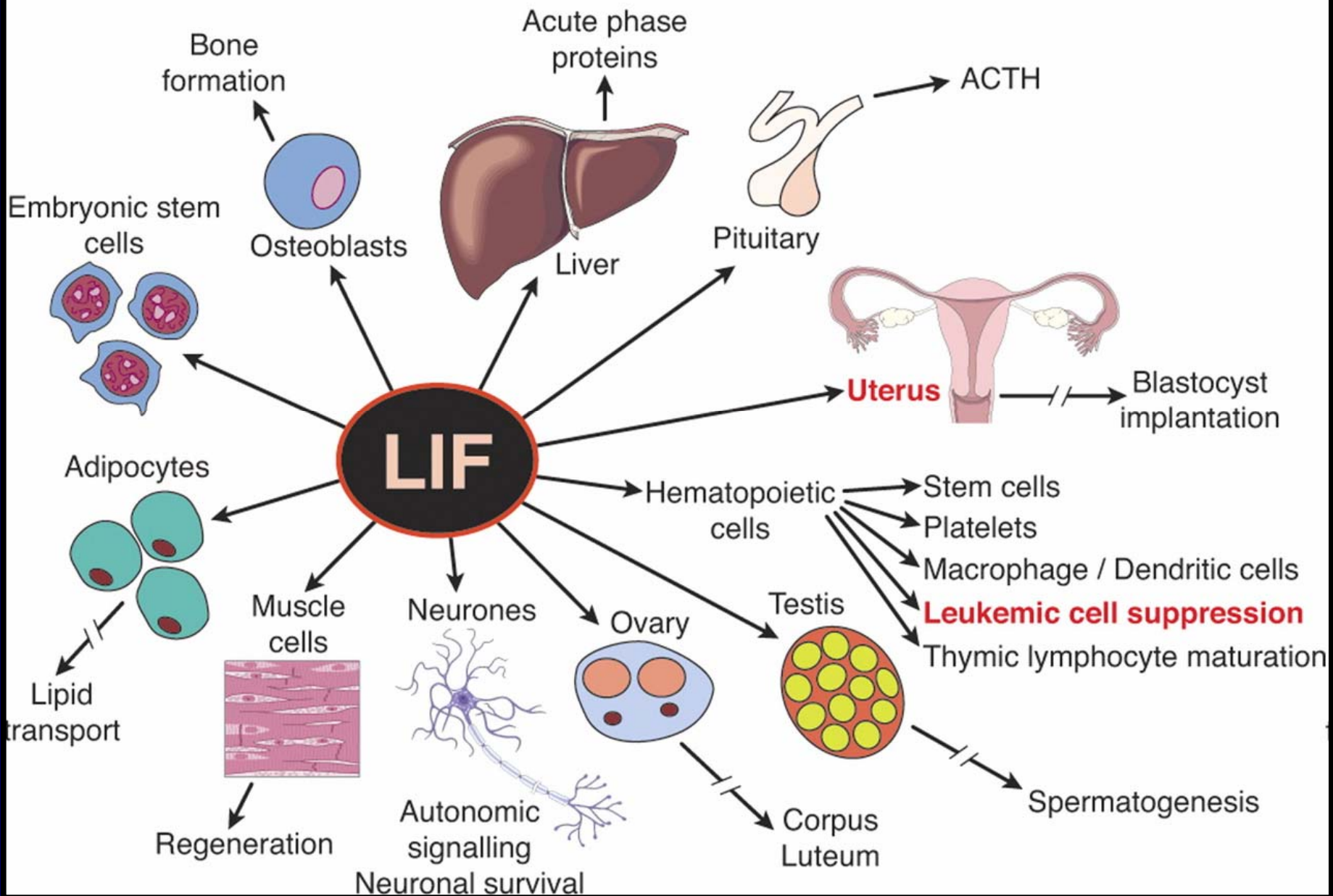
LIF (široké spektrum buněk, zejména mezenchymálního původu)

má zásadní význam v reprodukci, je nezbytný pro usazení blastocysty v děložní sliznici a pro přežívání a růst spermatocytů. V průběhu neurogeneze indukuje vznik astrocytů z neurálních progenitorů, indukuje diverzifikaci některých typů neuronů (např adrenergní na cholinergní).

Celkově s podílí na regulaci diferenciaci motoneuronů. V hematopoéze indukuje zejména diferenciaci buněk myeloidní řady. Blokuje transport lipidů do adipocytů. V játrech indukuje produkci proteinů akutní fáze zánětu.

Podílí se na růstu kostí, zvyšuje resorpci vápníku i počet osteoklastů, zároveň zvyšuje i počet osteoblastů. Působí hypertrofně na svalové buňky (i srdeční). Je hlavní regulátor produkce ACTH.

Multiple target cell actions

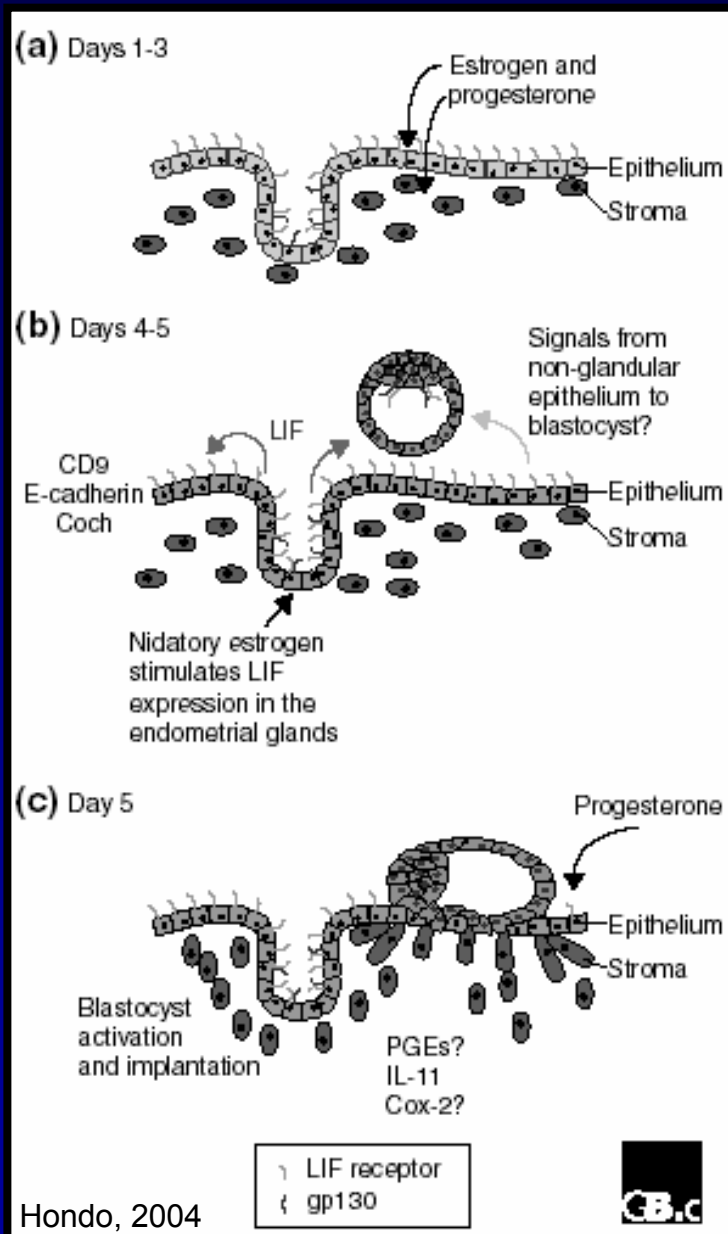


CNTF, CLC, CT-1 a NPN (hlavně neurální buňky – glie, astrocyty) působí zejména v průběhu neurogeneze, podobně jako **LIF**. Svaly produkovaný **CT-1** reguluje jejich spojení s motoneurony, podporuje přežívání a růst kardiomyocytů. **CNTF** brání demyelinizaci neuronu. Uplatňují se ovšem i v hematopoéze. (2.3 % japonců jsou CLC -/-, myši mají podobný fenotyp jako CNTF -/-)

OSM (monocyty, lymfocyty)

v hematopoéze regulace trombopoézy a erytropoézy, v neurogenezi podpora motoneuronů.

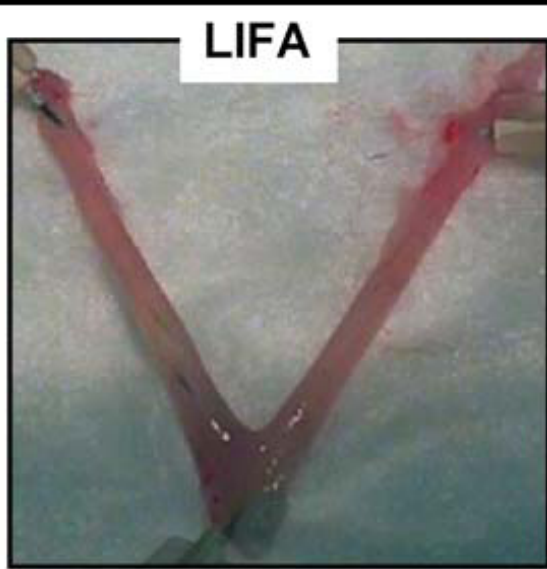
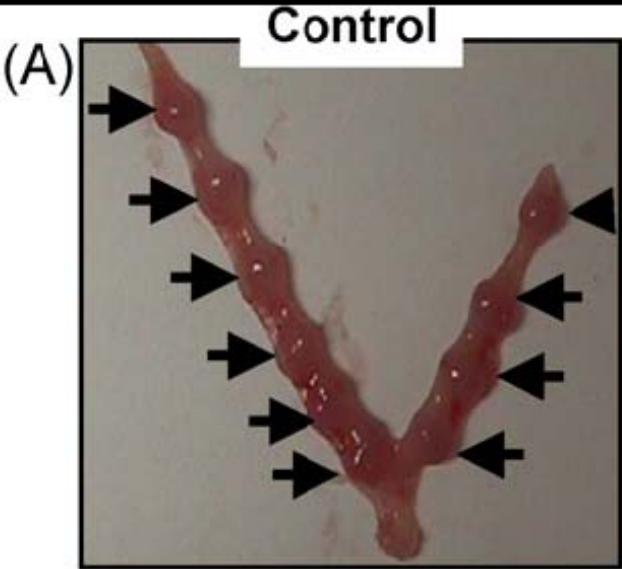
LIF a IL-11 a zahníždění (implantaci / nidaci) blastocysty ve sliznici dělohy (endometriu)



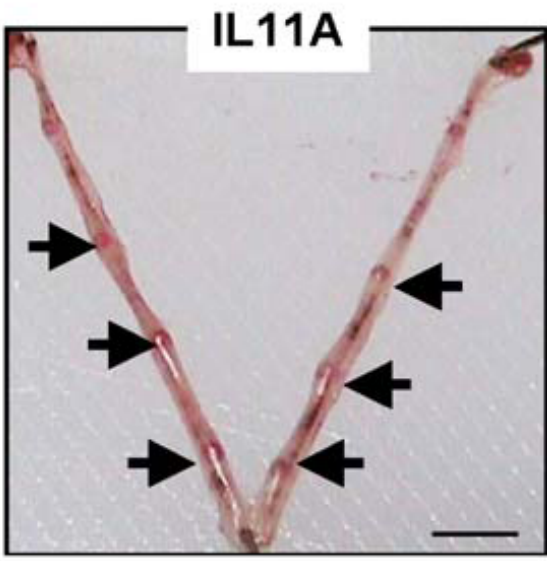
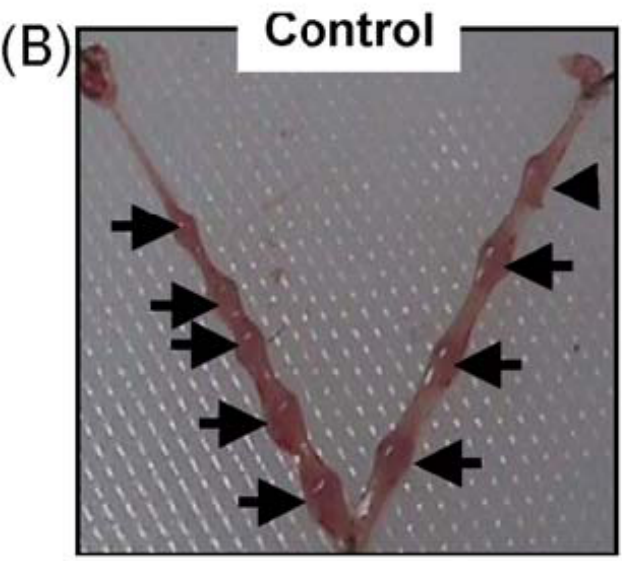
a) estrogen a progesteron, zvyšují proliferaci a diferenciaci buněk sliznice

b) Estrogen indukuje produkci LIF žlázkami endometria. LIF je produkován do lumen dělohy kde aktivuje buňky luminálního epitelu k produkci mnoha genů zahrnujících i faktory buněčné adheze jako jsou Coch a CD9.

c) Invaginující blastocysta spouští procesy decidualizace řízené prostaglandiny (produkovanými Cox-2) a IL-11

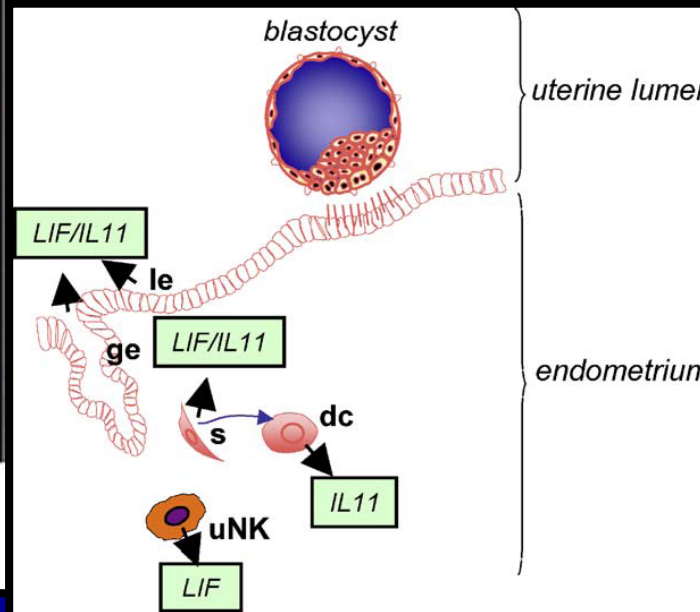


No implantation sites



Reduced size of implantation sites

Vliv antagonistů (LIFA & IL11A) na průběh implantace blastocysty do endometria dělohy.



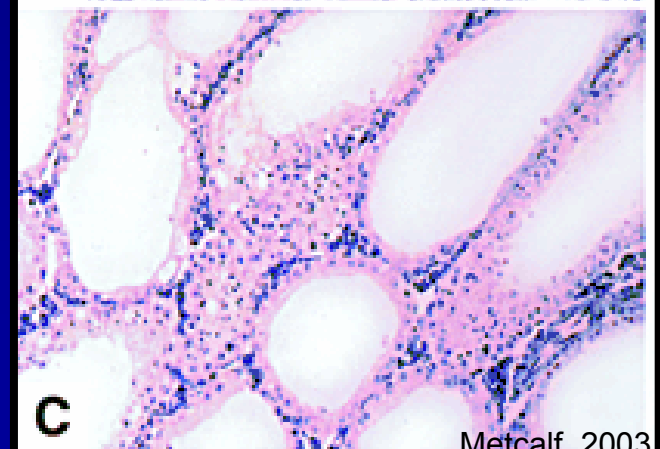
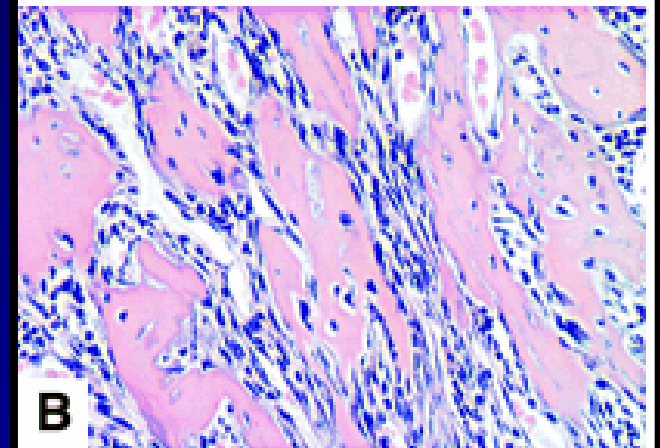
Požkození způsobené nadbytkem LIF

Myším byly transplantovány buňky produkující zvýšené množství LIF. Tyto buňky se přednostně usazují v kostní dřeni a ve slezině.

Po 2-3 měsících dochází ke ztrátě hmotnosti, kachexii, nervozitě a hypermobilitě myší (**A**). Detekujeme také zvýšenou proliferaci v dřeni dlouhých kostí (**B**), kalcifikaci v játrech, srdci a svalech. Dále pozorujeme ztrátu tukové tkáně, atrofii thymu, absenci žlutého tělíska v ováriu, absenci spermatogonií v semenotvorných kanálcích (**C**).

Nadbytek hyper-IL6

zesílení tloušťky stěn srdečních komor,
hematopoéza mimo kostní dřeň, thrombocytózy,
plasmacytomy, hyperplasie hepatocytů



Myši deficientní k některému z IL-6 cytokinům jsou životaschopné a s výjimkou LIF a IL-11 $-/-$ i plodné. Jsou však menší, s poruchami hematopoézy, adipopoézy, a s nedostatečnou imunitní odpovědí. LIF, CNTF, CT-1, CLC $-/-$ mají také nedostatečně vyvinuté motoneurony a jejich propojení se svaly, jsou hypermotorické, ale na „pokraji smrti“.

Mnohem zásadnější význam má absence / nefunkční mutace jejich receptorů.

IL-6R $-/-$???

LIF-R - / -

Myši hynou před a těsně po narození, zejména v důsledku chyb v neurogenezi, hematopoéze, celkovém metabolismu (hypoxie v důsledku špatně vyvinuté placenty) a nedostatečně vyvinuté kostry.

IL-11Ra -/-

Normální hematopoéza, ale změny v tvorbě kostní tkáně, neplodné samice v důsledku chyb ve vývoji placenty.

Některé imbrední kmeny myši mají navíc IL-11-Ra2

OSM-R - / -

Výrazné snížení krvetvorby, jak na úrovni progenitorů, tak v počtu periferních elementů

CNTF-R - / -

Poškozené motoneurony => myši hynou hlady pro neschopnost sát

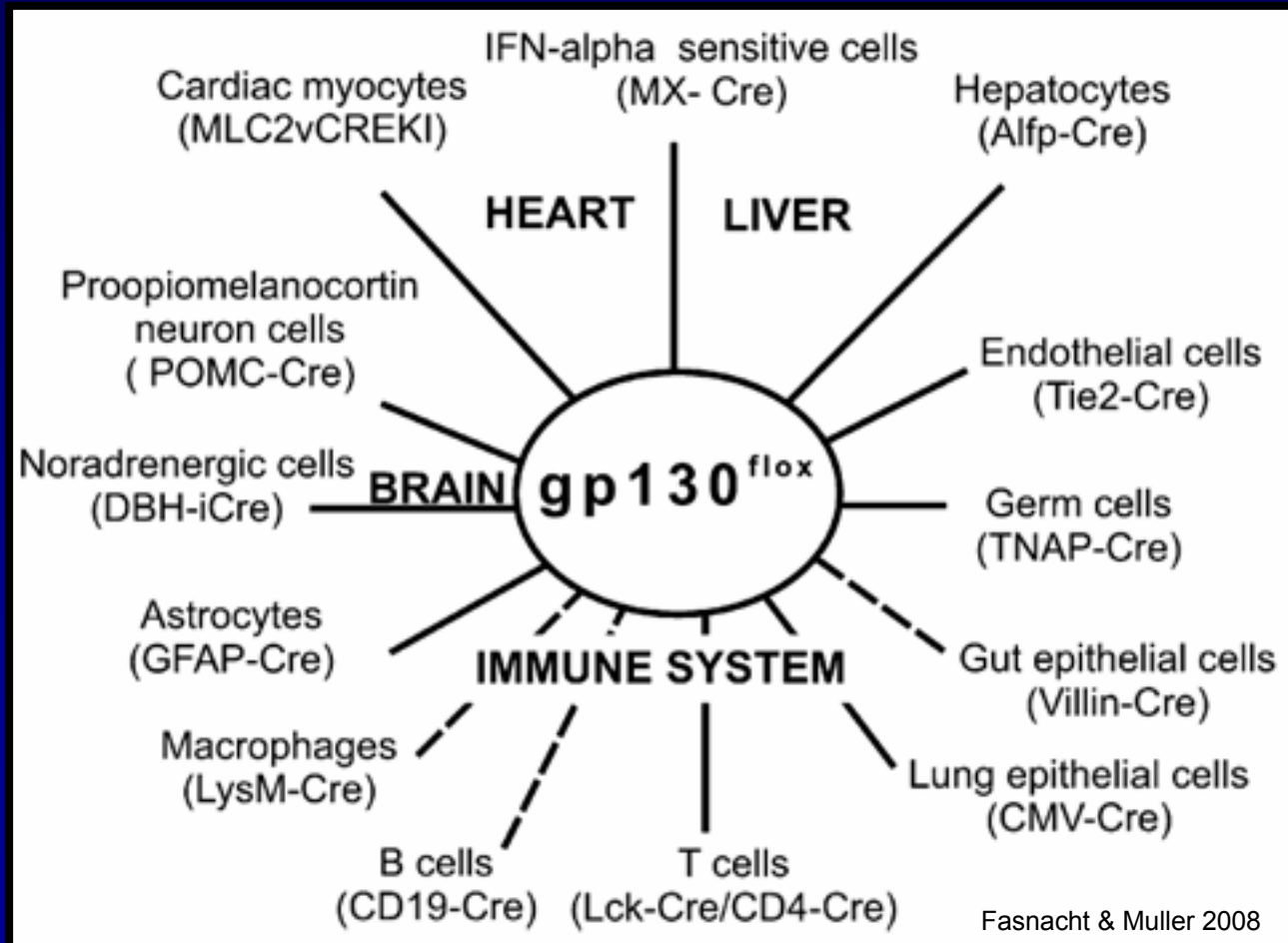
CLF -/-

Poškozené motoneurony => myši hynou hlady pro neschopnost sát

Gp130 - / -

Myši hynou během embryonálního vývoje v (8-12 den ~ organogeneze, 20-22 ds celkový), v důsledku poruch v hematopoéze, neurogenезi, kardiogeneze, hepatogenezi,...

Tyto poruchy se objevují i v dospělosti, jak dokazují experimenty s tzv. kondiciovanými mutanty



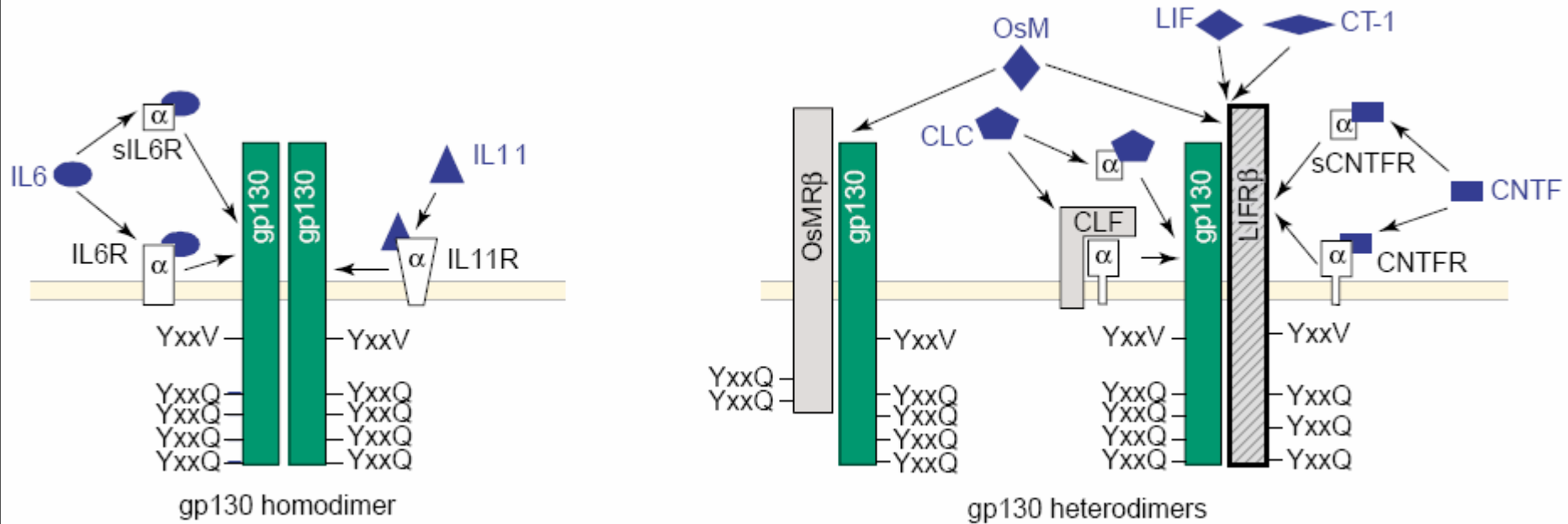
Význam transdukce signálu gp130 ve vývoji kostí (Sims 2008)

Reported phenotypes of gp130-signaling cytokine and receptor component knockout mice

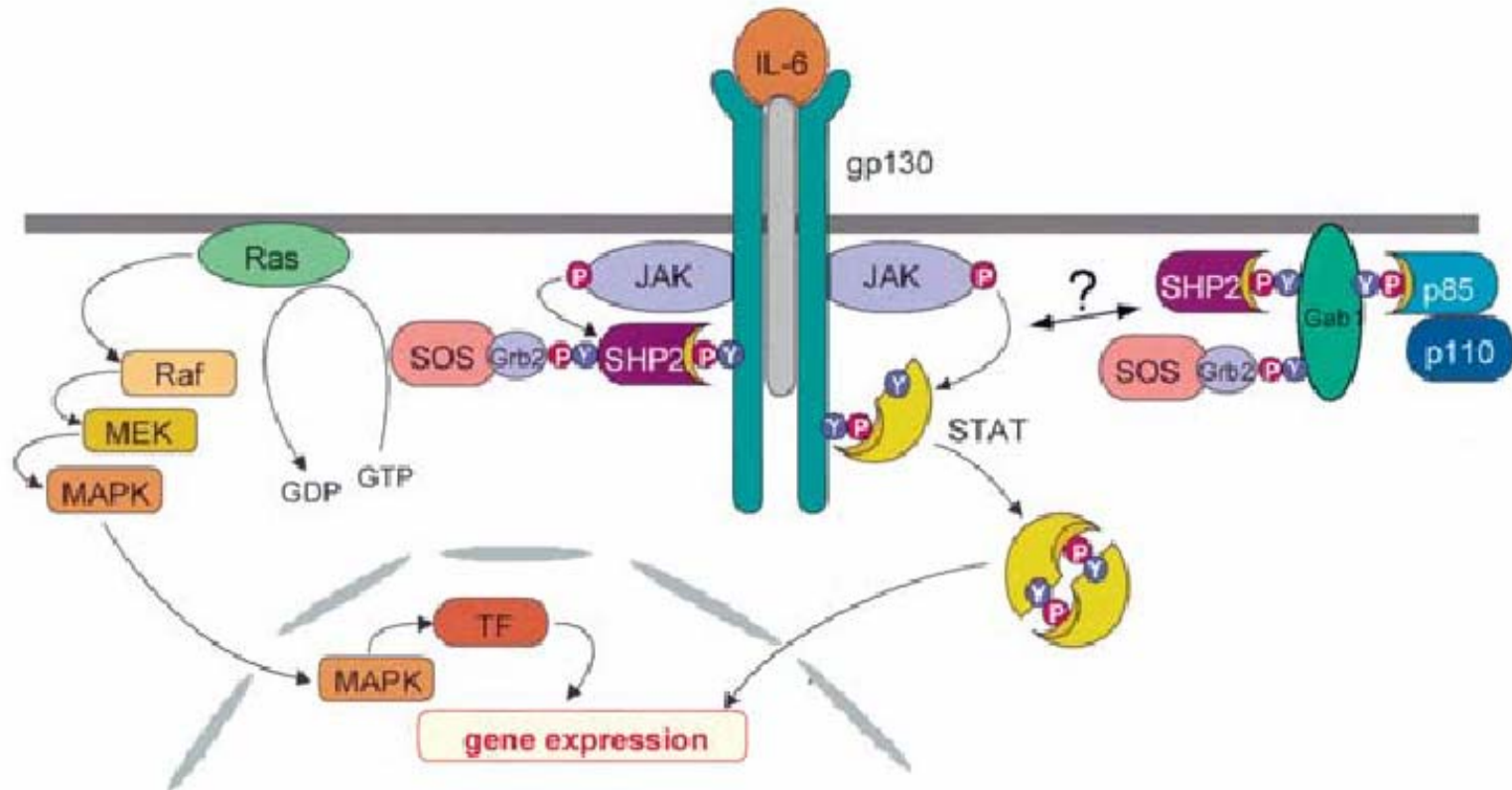
Deleted component	Lethality	Dwarfism	Bone formation	Bone resorption	Trabecular bone vol.
gp130 (Kawasaki et al., 1997; Shin et al., 2004) (neonate)	Neonatal	Yes	↓ Osteoblast	↑ Osteoclast ↓ Resorption	↓
gp130-STAT1/3 (Sims et al., 2004) (adult)	-	Yes	⇔	⇔	⇔
gp130-SHP2 (Sims et al., 2004) (adult)	-	No	↑ Osteoblast ↑ Formation	↑ Osteoclast ↑ Resorption	↓
gp130-SHP2.IL-6 (Sims et al., 2004) (adult)	-	No	⇔	↑ Osteoclast ↑ Resorption	↓↓
IL-6 (Sims et al., 2005; Poli et al., 1994) (adult)	-	No	⇔	⇔	⇔
IL-11R (Sims et al., 2005) (adult)	-	Very mild	↓ Osteoblast ↓ Formation	↓ Osteoclast ↓ Resorption	↑
IL-6 IL-11R (Sims et al., 2005) (adult)	-	Very mild	↓ Osteoblast ↓ Formation	↓ Osteoclast ↓ Resorption	↑
LIF (Bozec et al., 2008) (neonate)	-	Yes	⇔	↑ Osteoclast ↑ Resorption	↓
LIFR (Ware et al., 1995) (neonate)	Neonatal	ND	↓ Osteoblast ^a	↑ Osteoclast ↑ Resorption	↓
CT-1 (Walker et al., in press) (neonate)	-	No	↓ Osteoblast	↑ Osteoclast ↓ Resorption	↓
CT-1 (Walker et al., in press) (adult)	-	No	↓ Osteoblast ^a ↓ Formation ^a	↑ Osteoclast ↓ Resorption	↑
CNTRF (DeChiara et al., 1995)	Neonatal	ND	ND	ND	ND
CLF (Alexander et al., 1999)	Neonatal	ND	ND	ND	ND

^a Denotes an effect that is very mild or sex-specific.

Transdukce signálu gp130 cytokinů



Komplex ligand / vysoce afinitní receptor / gp130 spouští několik paralelních drah transdukce signálu, hlavní / fyziologicky nejvýznamnější se zdá dráha JAK -> STAT.



Heinrich 2003

JAK – Janusova kináza (tyrosin kináza)

STAT – transduktor signálu a aktivátor transkripce

(signal transducer and activator of transcription)

Rovnováha mezi JAK/STAT a Ras/Erk signalizací při aktivaci gp130 receptoru

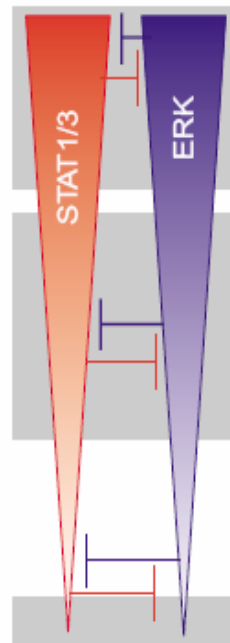
Ernst 2004

gp130 Signalling output

Balanced Unbalanced

Splenomegaly (IL6/sIL6R^{TG})
Thrombocytosis (IL6/sIL6R^{TG})

Aberrant activation

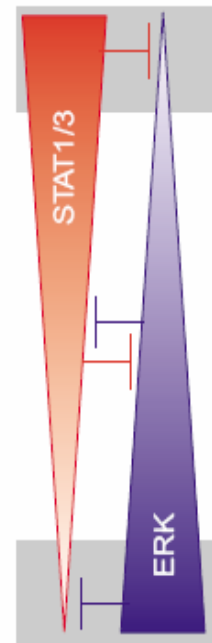


Physiological response

Physiological activation

Reduced APR (IL6^{KO})
Blastocyst implantation (LIF^{KO})
Thrombocytopenia (gp130^{fllox})
Perinatal death (gp130^{KO})
Perinatal death (LIFR β ^{KO})

Impaired activation



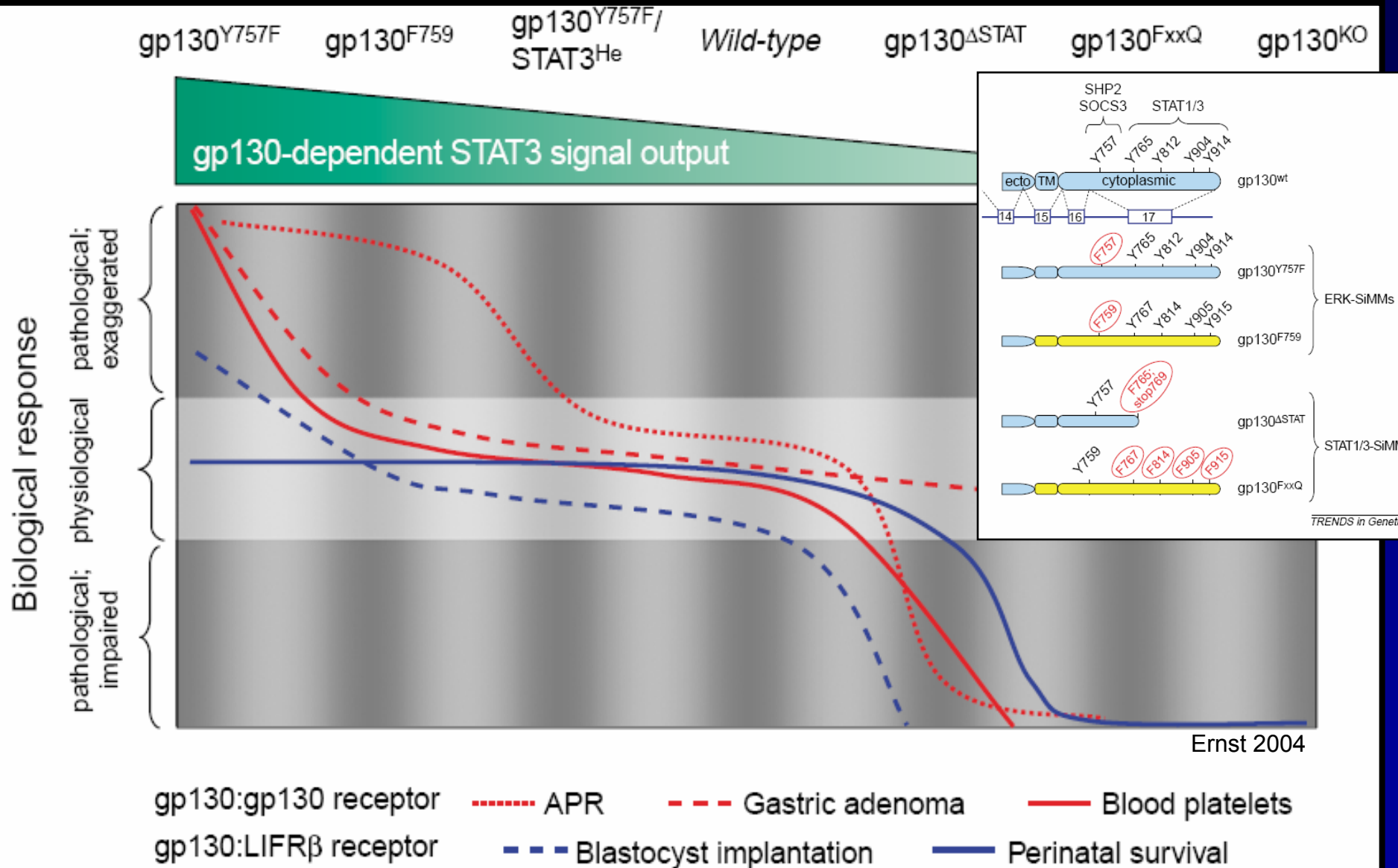
SHP2/ERK
SiMM

Splenomegaly
Enhanced APR
Thrombocytosis (gp130^{Y757F})
Th1 cytokines
Gastric adenomas (gp130^{Y757F})
Auto-immune arthritis (gp130^{F759})

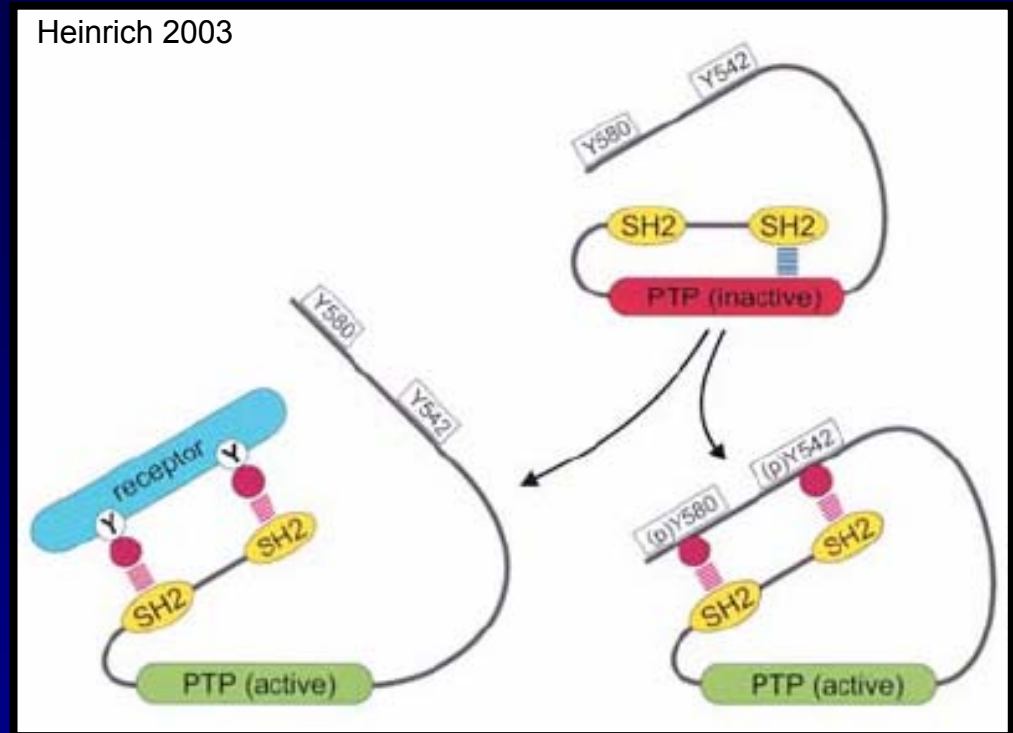
STAT1/3
SiMM

Reduced APR (gp130 Δ STAT)
Blastocyst implantation (gp130 Δ STAT)
Thrombocytopenia (gp130 Δ STAT)
Perinatal death (gp130^{FxxQ})
Th2 cytokines
Synovial chondromatosis (gp130 Δ STAT)

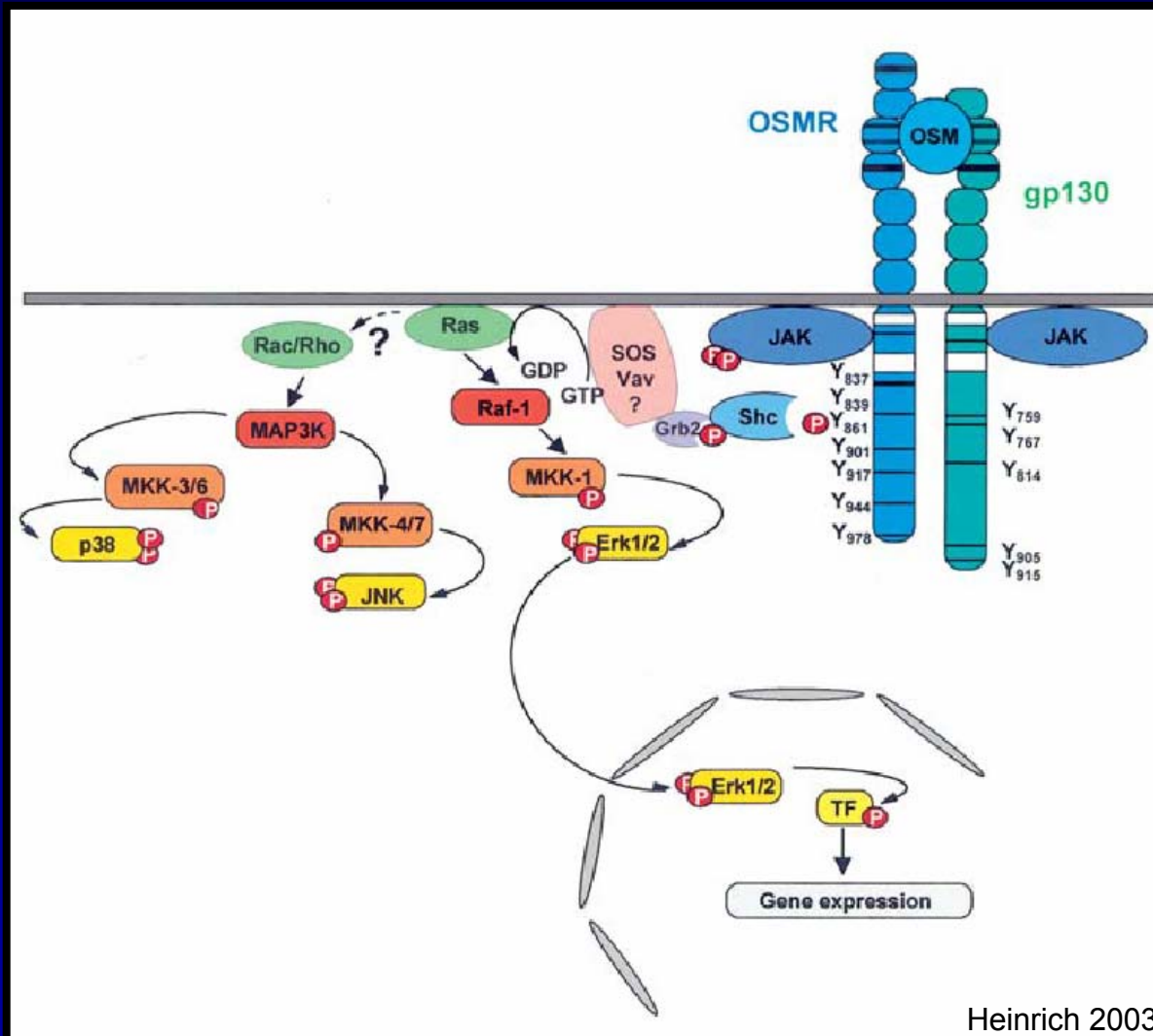
Biologická odpověď pro různě aktivní gp130 receptor

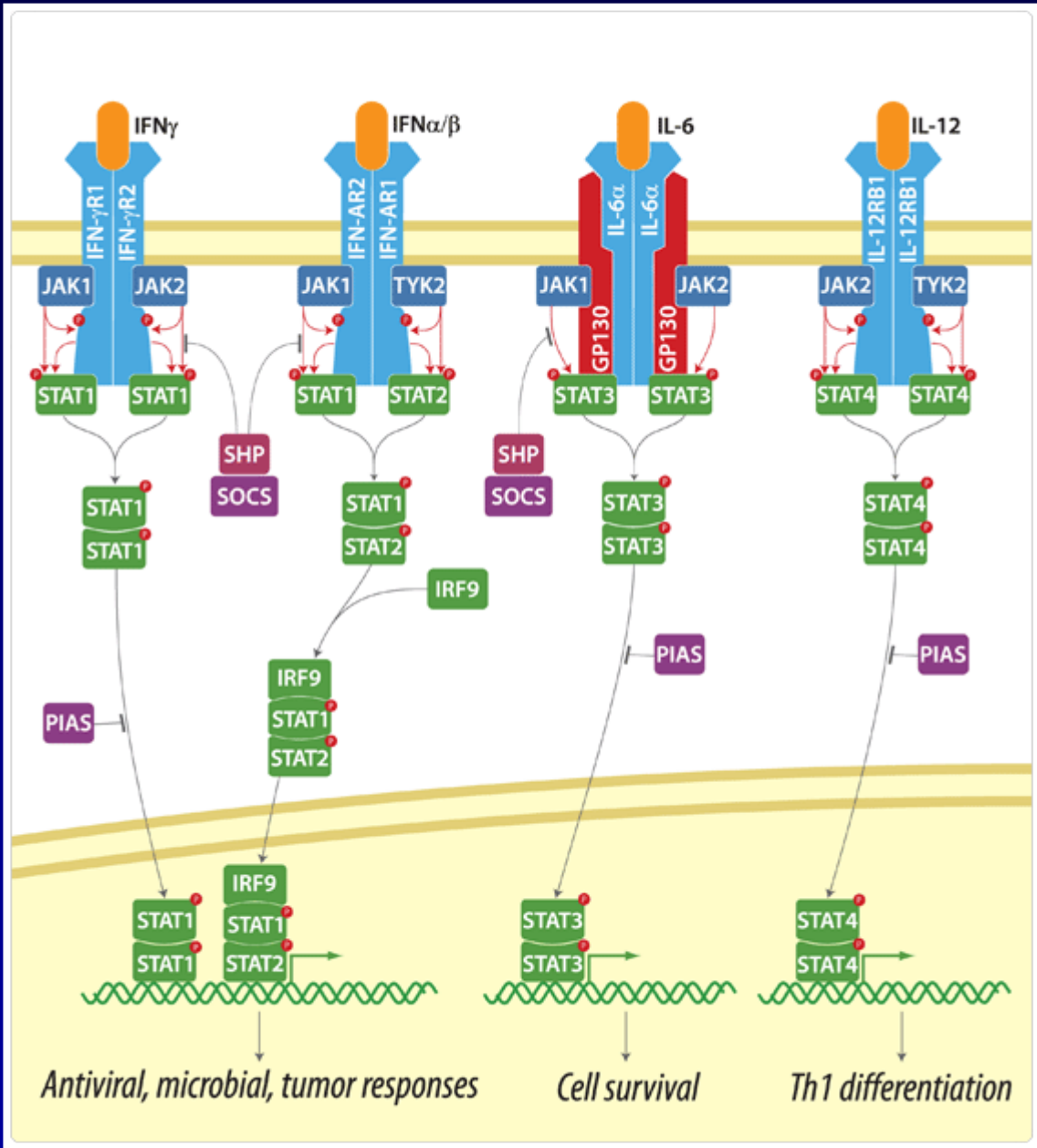


Regulace signální kaskády gp130 cytokinů je také regulována specifickými protein tyrosin fosfatázami. V signalizaci gp130 cytokinů hraje klíčovou roli tyrosin fosfatáza SHP2. Zde (gp130 a LIFR) spouští signalizaci kaskádou Ras/Erk (MAPK) – kompetice s JAK/STAT. V případě zapojení OSMR, je nahrazena adaptérovým proteinem Shc.



Komplex OSM / OSMR / gp130 aktivuje Erk (MAPK) dráhu přes Shc a ne přes SHP2 jako LIF-R a gp130. V některých případech je preferenčně je aktivována dráha Erk a STAT5.





Antiviral, microbial, tumor responses

Cell survival

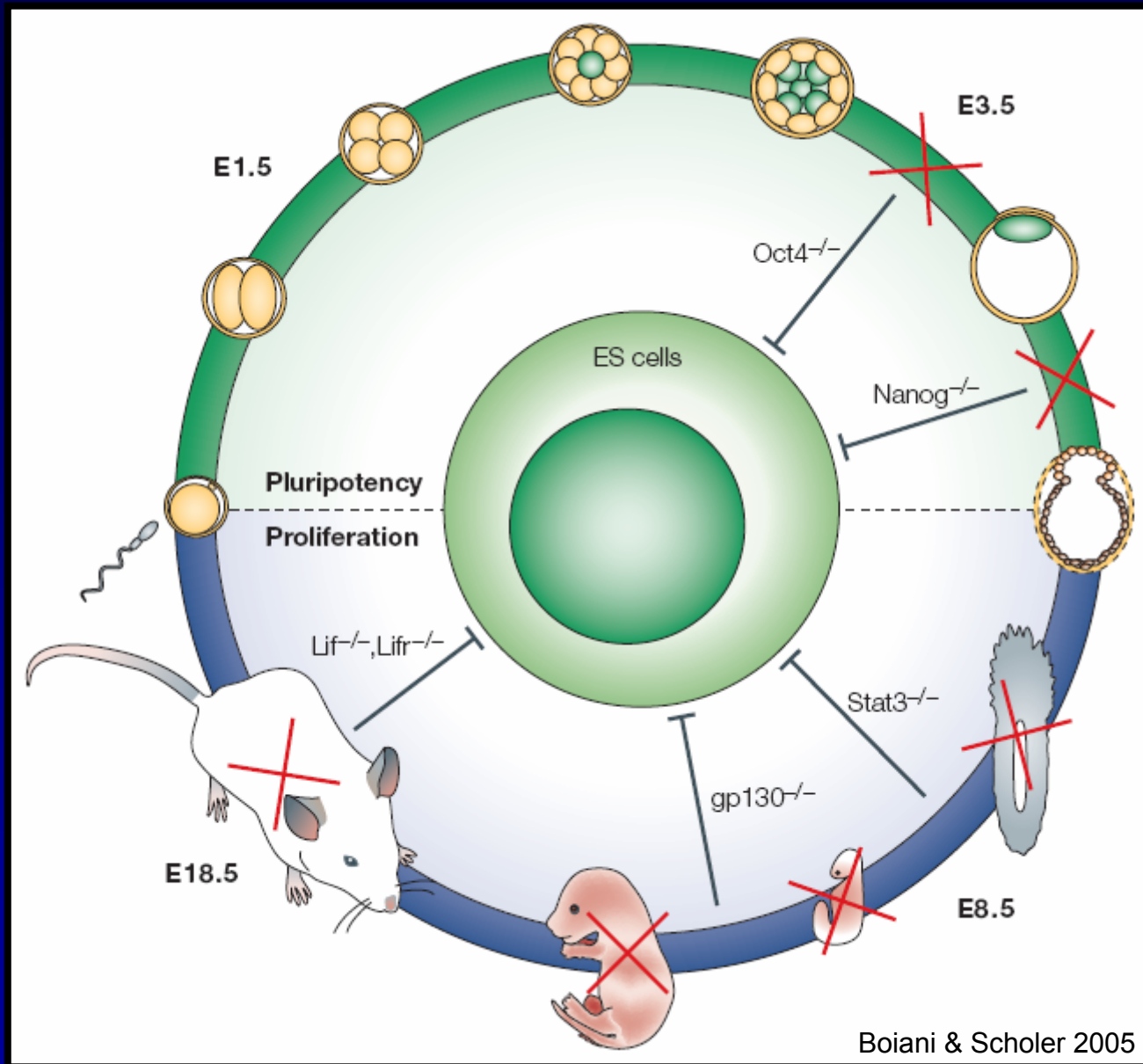
Th1 differentiation

Tyk2	IFN- α/β , IL-10 <u>IL-6</u> IL-12	Not reported
Jak1	IFN- α/β , IFN- γ , <u>IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF</u> G-CSF IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 EGF, PDGF, CSF-1	Perinatal lethal
Jak2	IFN- γ <u>IL-6, OSM, LIF, CNTF, leptin</u> IL-12 IL-3, IL-5, GM-CSF EPO, GH, PRL, G-CSF EGF, PDGF, CSF-1	<u>Embryonic lethal</u>
Jak3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-19, IL-15	Autosomal SCID, analogous to X-linked γc deficiency
Stat-1	IFN- α/β , IFN- γ , IL-10 (+/-) <u>IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF</u> G-CSF IL-2 (+/-), IL-7 (+/-), IL-9 (+/-) GH (+/-), PRL (+/-), G-CSF EGF, PDGF, CSF-1	Defects in antimicrobial defenses, mainly due to lack of IFN responses
Stat-2	IFN- α	Not reported
Stat-3	IFN- α , IL-10 <u>IL-6, IL-11, OSM, LIF, CNTF, leptin</u> IL-12 IL-2 (+/-), IL-7 (+/-), IL-9 (+/-) GH, G-CSF EGF, PDGF	<u>Embryonic lethal</u>
Stat-4	IL-12	Loss of IL-12 responses such as Th1 differentiation
Stat-5A/B	IFN- α , IL-10 IL-2, IL-7, IL-9, IL-15 IL-3, IL-5, GM-CSF EPO, GH, PRL, G-CSF Leptin	Stat-5A: loss of mammary gland development and lactogenesis Stat-5B: loss of GH function including absence of sexual dimorphism in growth rate and liver gene expression and reduced fertility Stat-5A/B: as above plus loss of proliferation responses to IL-2 in peripheral T cells
Stat-6	IL-4, IL-13 Leptin	Loss of IL-4 responses such as Th2 differentiation

	<i>aktivace (JAKs)</i>	<i>regulace</i>
STAT1	Tyr701	Ser727
STAT2	Tyr690	
STAT3	Tyr705	Ser727
STAT4		Ser721
STAT5a/b	Tyr694	Ser725/S730
STAT6	Tyr641	

STATs jsou fosforylovány na serinech kinázami **PKCd, Erk, JNK, p38**.

Význam této fosforylace a ani její přesný mechanismus není objasněn. Zdá se, že tato fosforylace může zvyšovat transkripční aktivitu proteinů STAT.



Další významné signální dráhy aktivované gp130 cytokiny aktivací JAK jsou:

a) Tyrosin-kinázy **Src rodiny**: Hck (IL-6, LIF), cYes (LIF)

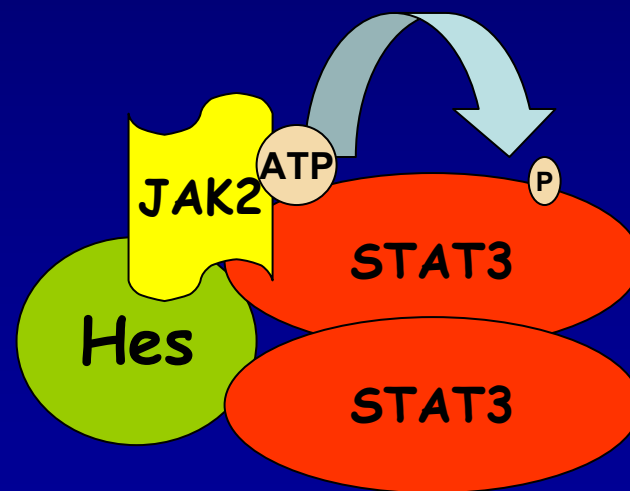
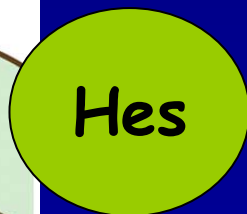
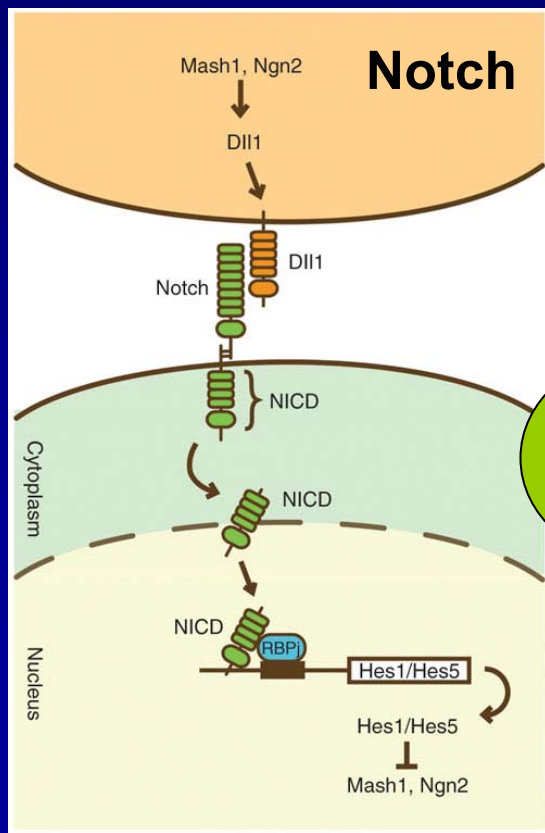
b) **PI3-K** (fosfoinositol-3 kináza, PI3K -> Akt (PKB))

Obě tyto dráhy jsou zodpovědné zejména za pro-proliferační a anti-apoptické účinky gp130 aktivace.

Aktivovaný receptor gp130 také asociuje s **PKC δ** , jež fosforyluje jeho Thr⁸⁹⁰ a zvyšuje tak afinitu tohoto receptoru k STAT3.

ALTERNATIVNÍ DRÁHY AKTIVACE STAT3

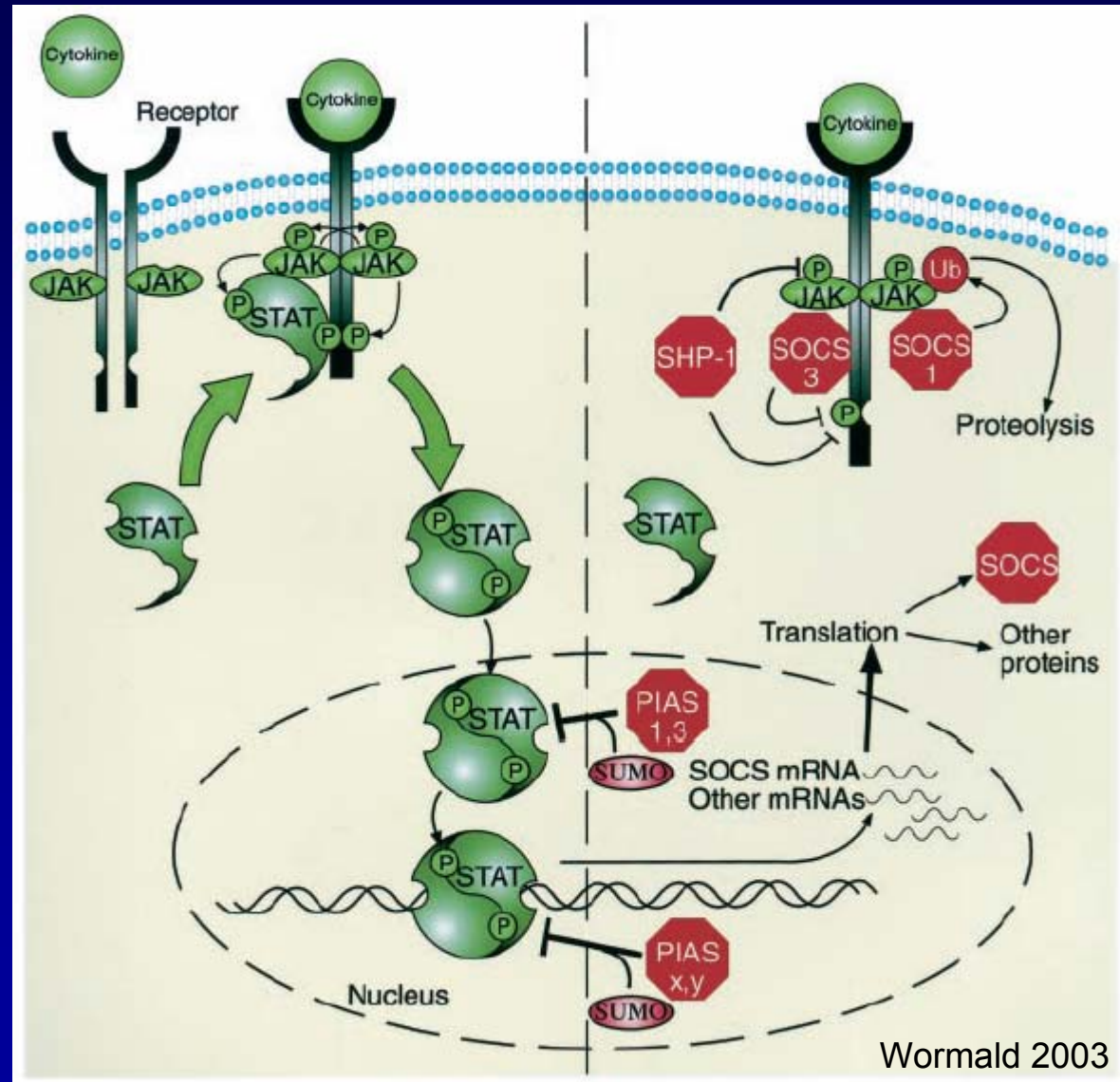
- Aktivace prostřednictvím proteinů Hes (transkripční cíle signální dráhy Notch
- protein Hes je schopen asociace s JAK2,
 - jeho aktivace vedoucí k aktivaci STAT3 = fosforylace Y705 a dimerizace
 - sebeobnova neurálních kmenových buněk
 - progrese nádorů



Regulace / zpětná vazba

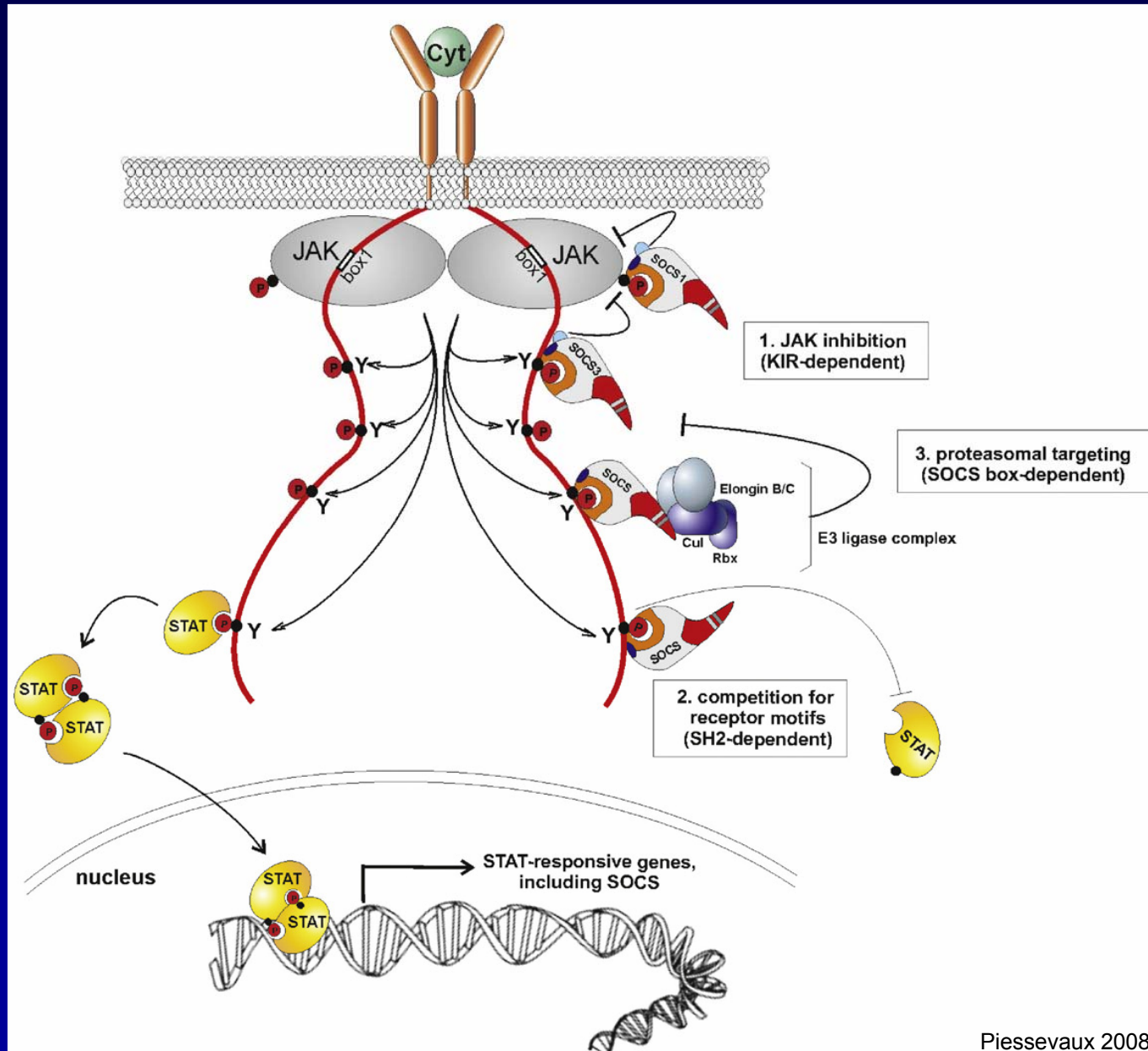
v transdukci signálu gp130 cytokinů

Negativní zpětná vazba aktivace gp130 signální dráhy je zprostředkována indukcí exprese proteinu SOCS (I.), inhibice pak interakcí PIAS se STAT (II.) a defosforylací STAT fosfatásou Tc-PTP (III.).



Absence SOCS má v mnoha ohledech podobný účinek jako absence některého z komponent kaskády LIF->gp130->STAT3.

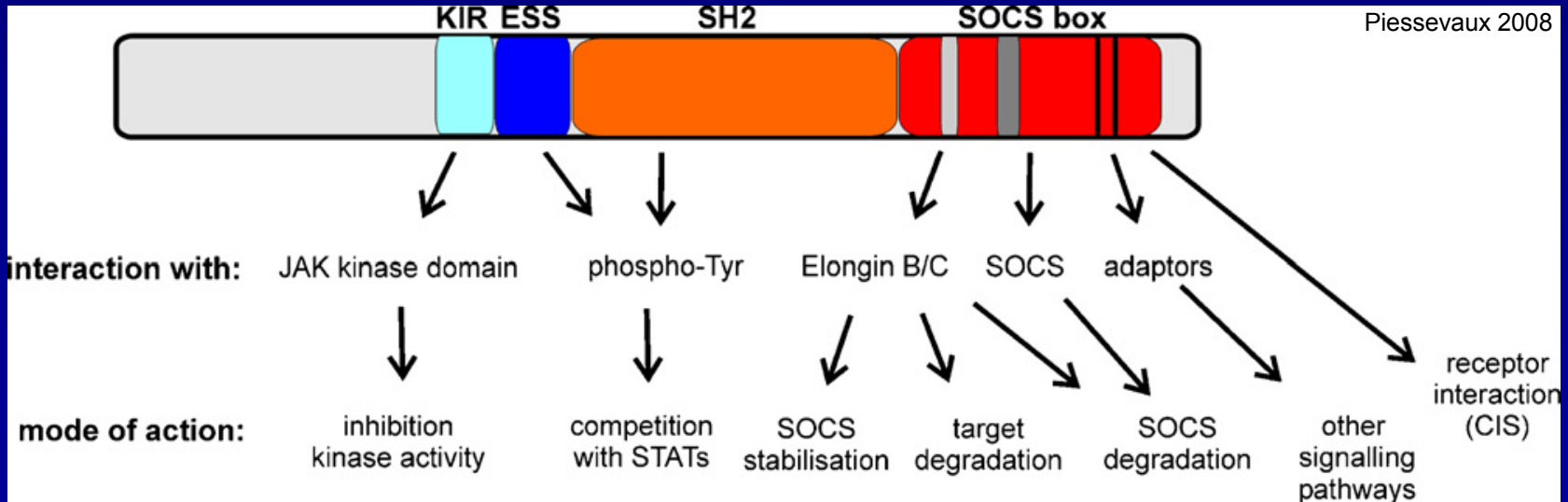
Inhibice funkcí fosforylovaných gp130 receptorů a JAK proteiny SOCS



SOCS (supresor signálu cytokinů / suppressor of cytokine signaling) – jejich exprese je indukována aktivací gp130 a dráhy JAK->STAT. Asociují s JAK, inhibují tak její aktivitu a tím je zastavena fosforylace / aktivace STAT (zpětná vazba). Jednotlivé SOCS proteiny vykazují jistou specifitu pro jednotlivé gp130 signální komplexy.

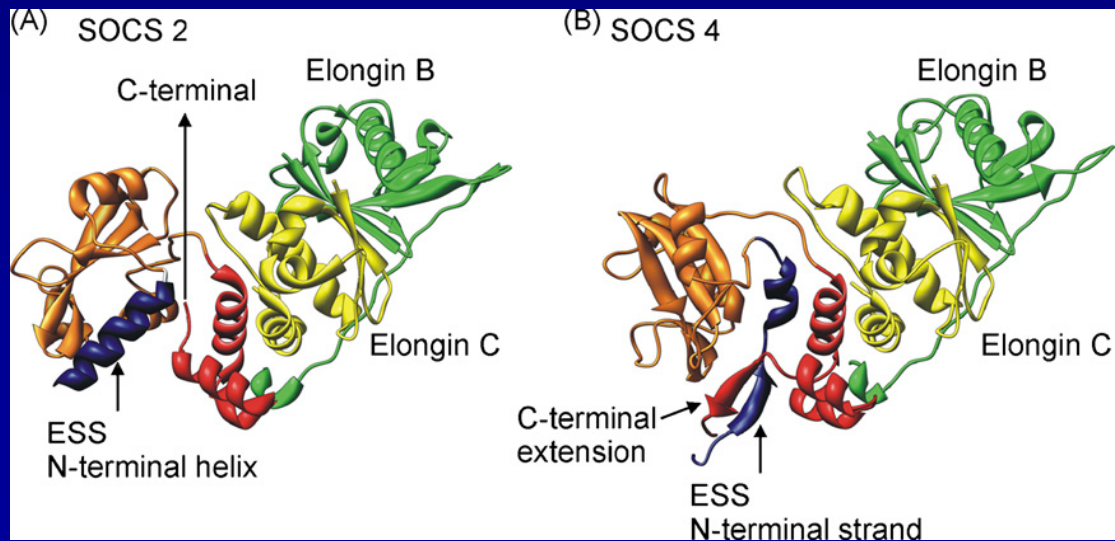
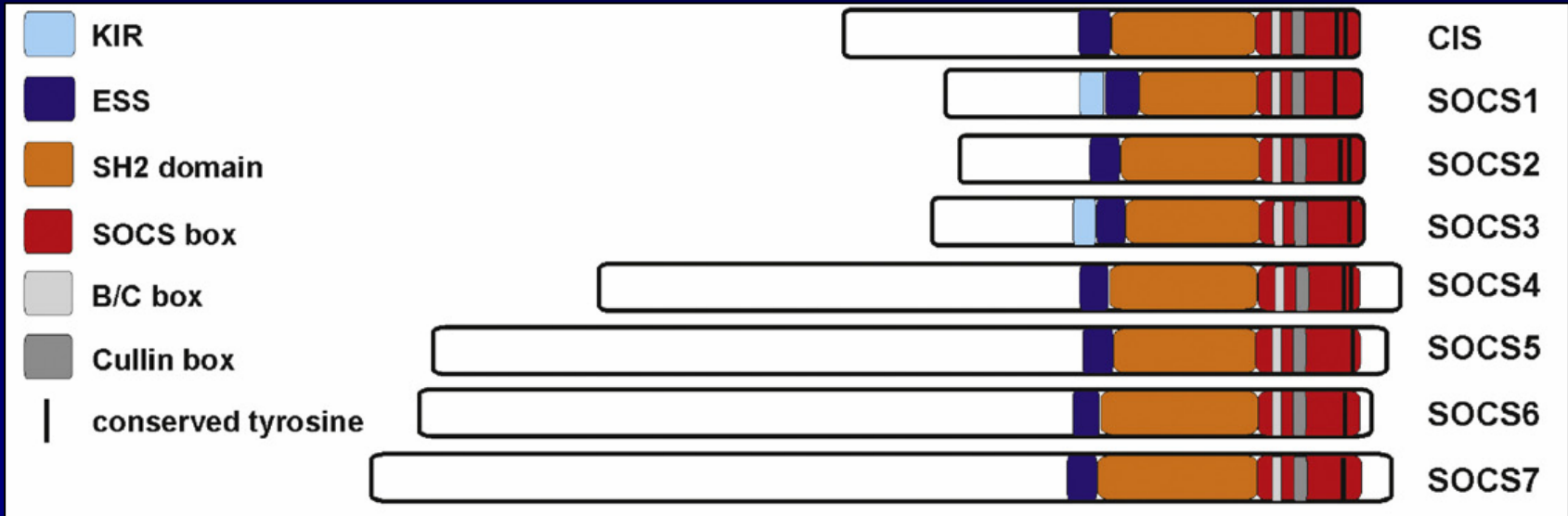
SOCS proteiny = CIS (cytokine-inducible SH2 protein) a SOCS1-SOCS7.

IL-6 (CIS, SOCS1,2,3), **LIF** (CIS, SOCS1,2,3), **IL-11** (SOCS3), **OSM** (CIS, SOCS1,3)

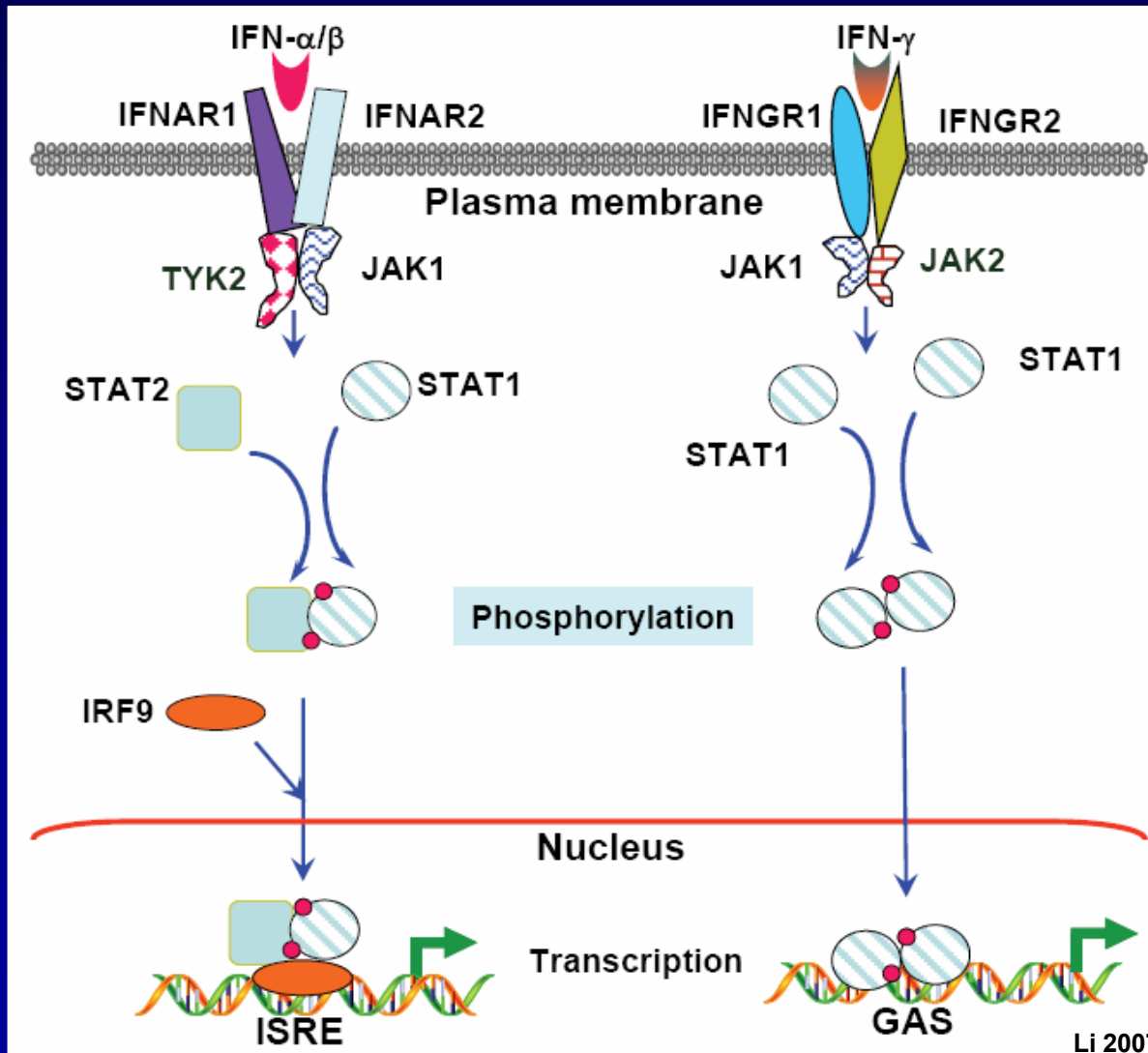


Základní struktura jednotlivých SOCS proteinů

Piessevaux 2008

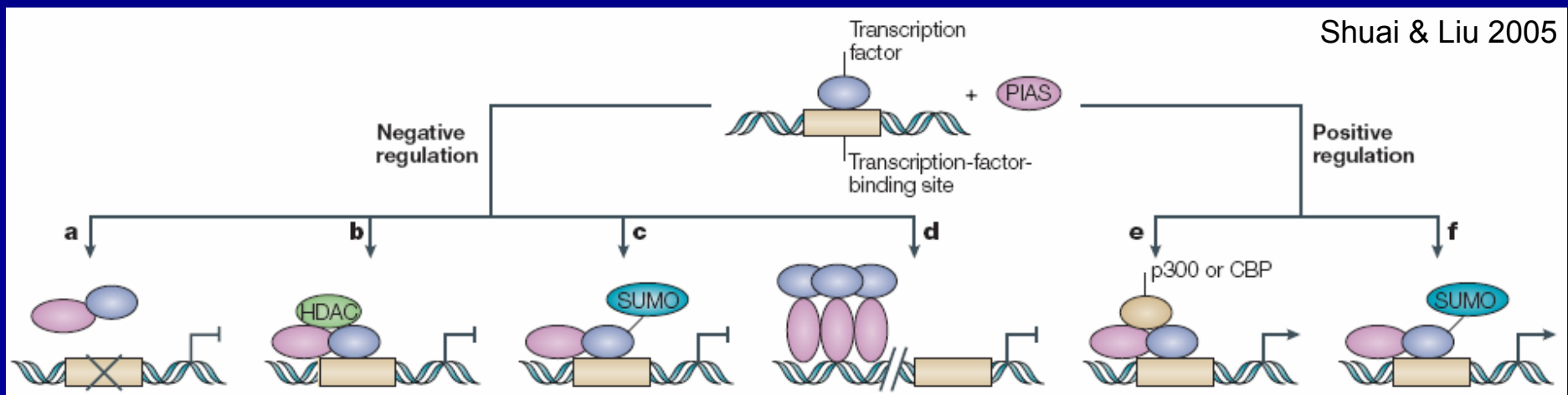
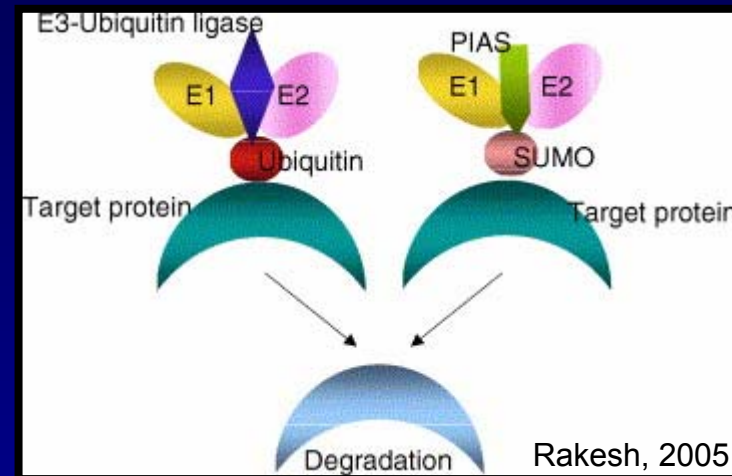


SOCS hrají také významnou úlohu v signalizaci ostatních STATs aktivujících cytokinů zejména **IFNs**. Poruchy regulace exprese SOCS proteinů je často spojena s negativní prognózou u nádorových onemocnění nebo s auto-imunitními poruchami.

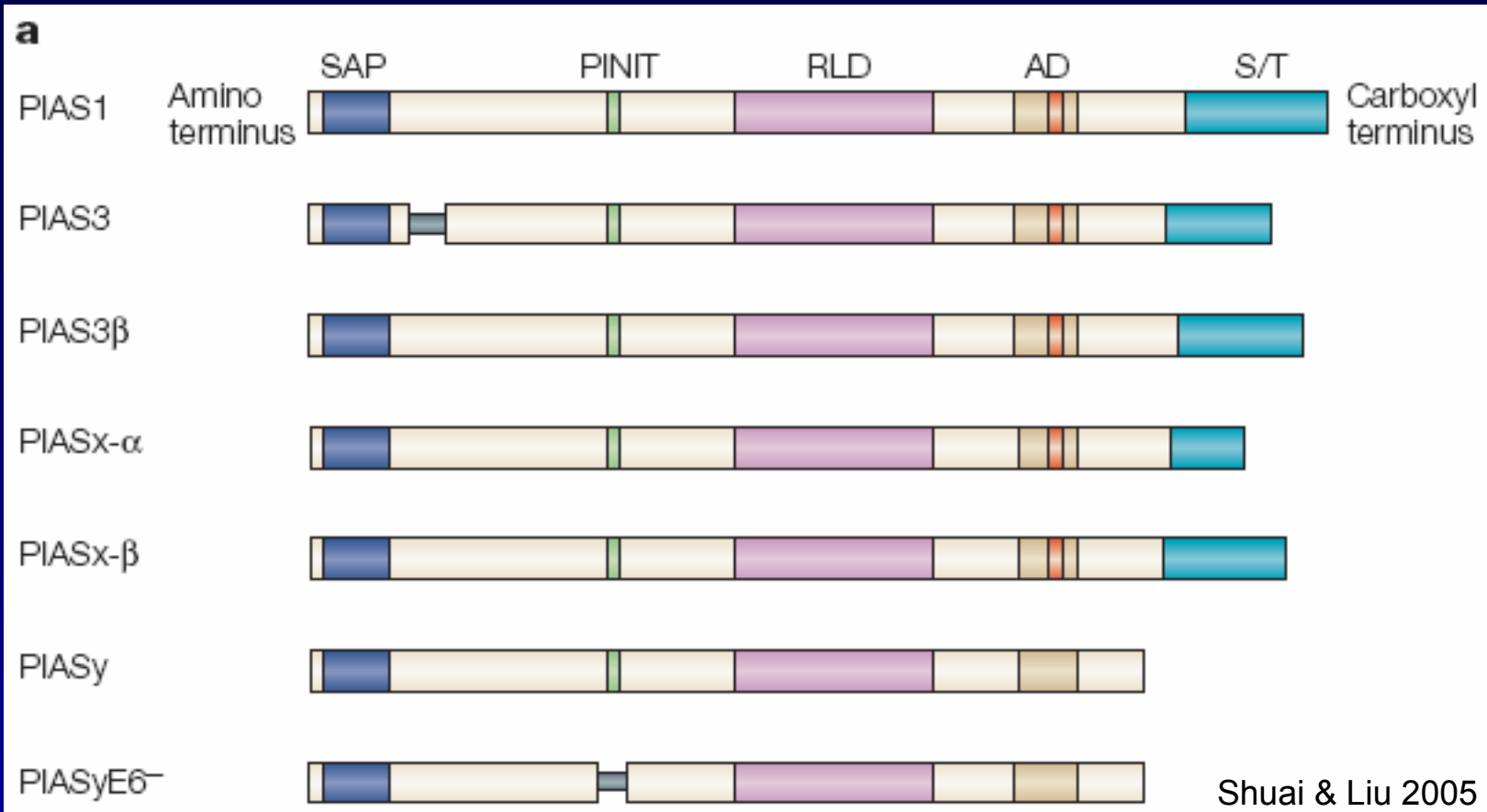


PIAS (protein inhibující aktivovaný STAT) – asociují s fosforylovanými STAT proteiny (pravděpodobně až v buněčném jádře) a brání přímo jejich vazbě s DNA nebo jako ko-represory blokují jimi zprostředkovanou transkripci. Inhibice je často spojena s degradací případně translokací STAT proteinů drahou podobnou ubiquitinaci. PIAS funguje jako SUMO (small ubiquitin-related modifier) ligáza.

- PIAS1 (STAT1)
- PIAS3 (STAT3)
- PIASx α
- PIASx β
- PIASy (STAT1)

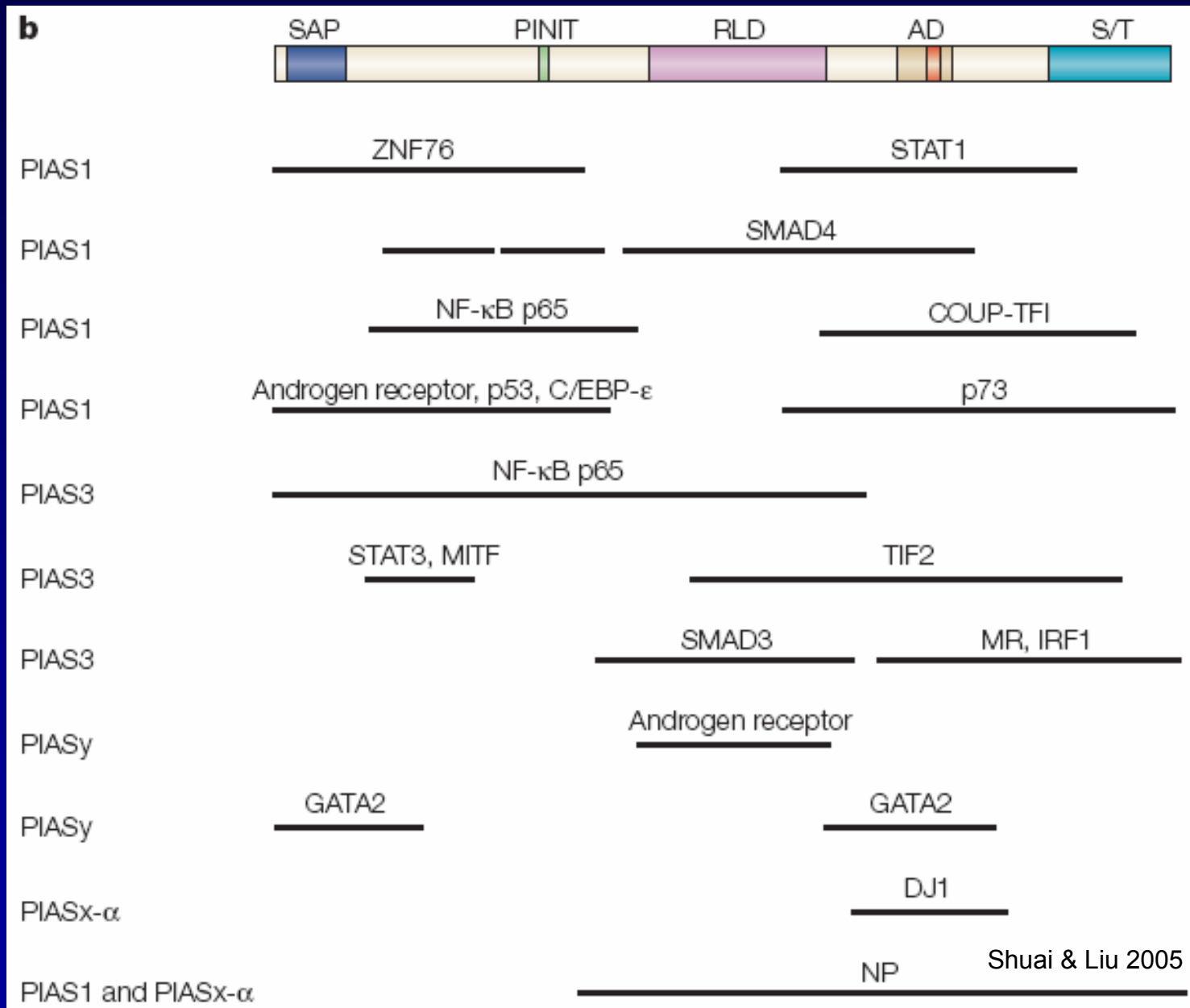


a) schematická struktura jednotlivých proteinů PIAS

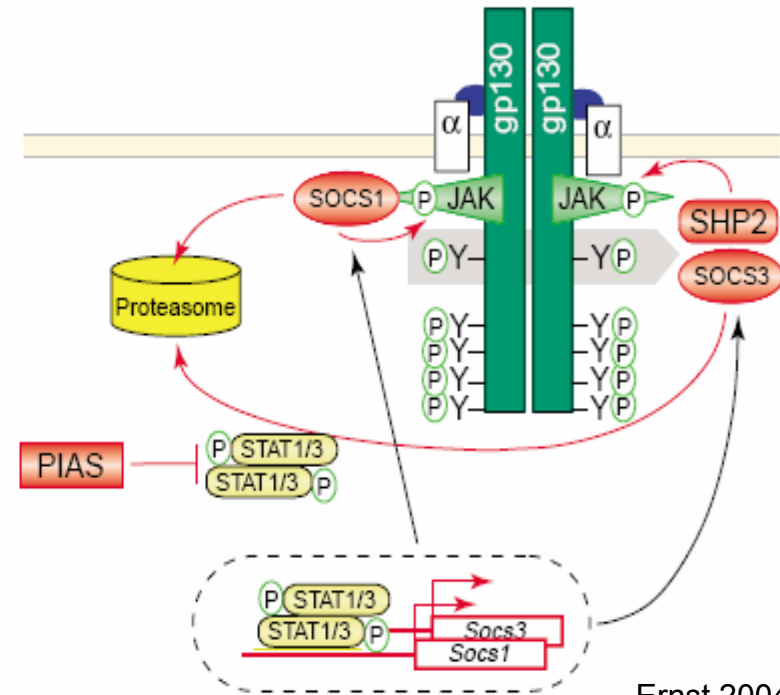
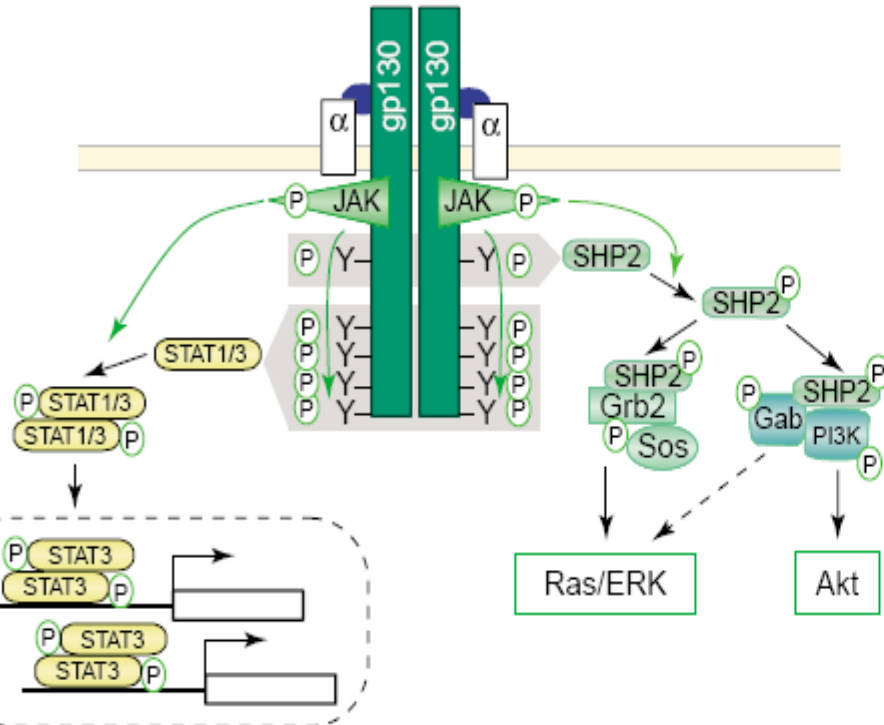


The SAP domain (scaffold-attachment factor A (SAFA) and SAFB, apoptotic chromatin-condensation inducer in the nucleus (ACINUS) and PIAS domain), which contains a conserved LXXLL amino-acid motif (where X denotes any amino acid); the PINIT amino-acid motif, which is present in all PIAS proteins except PIASyE6⁻; the RLD (RING-finger-like zinc-binding domain); the AD (highly acidic domain), which contains a SUMO1 (small ubiquitin-like modifier 1)-interaction motif (red) that is found in all PIAS proteins except PIASy and PIASyE6⁻; and the S/T region (serine- and threonine-rich region), which is also not present in PIASy and PIASyE6⁻

b) některé ze signálních drah interagujících s proteiny PIAS



Sumarizace regulace transdukce signálů gp130 cytokinů



Ernst 2004

Terapie s využitím znalostí signální transdukce gp130 cytokinů

- a) Modulace reakcí imunitního systému, zejména útlum průběhu zánětu
 - antagonisté receptorů, inhibitory JAK a STAT aktivity
- b) Potlačení nádorových onemocnění
 - aplikace cytokinů a agonistů receptorů (leukémie), inhibitory JAK a STAT aktivity
- c) Potlačení neurodegenerativních onemocnění
 - aplikace zejména CNTF a jeho derivátů (ligand-receptor)
- d) Podpora hematopoézy
 - aplikace cytokinů
- e) Potenciálně zvýšení úspěšnosti IVF

Vysoká promiskuita mezi receptory a cytokiny (zejména při vyšších dávkách), která často vede k nežádoucím vedlejším účinkům (kachexie, zánět, vyšší citlivost k infekcím) je řešena vytvářením solubilních komplexů ligand-receptor.

Literatura ke studiu:

1. Akira, S. 1999. Functional Roles of STAT Family Proteins: Lessons from Knockout Mice. *Stem Cells* 17:138-146.
2. Auernhammer, C. J., and S. Melmed. 2000. Leukemia-Inhibitory Factor-Neuroimmune Modulator of Endocrine Function. *Endocrine Reviews* 21:313-345.
3. Ernst, M., and Jenkins, B.J. 2004. Acquiring signalling specificity from the cytokine receptor gp130. *TRENDS in Genetics*. 20: 23-32.
4. Heinrich, P. C., I. Behrmann, S. Haan, H. M. Hermanns, G. Muller-Newen, and F. Schaper. 2003. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem. J.* 374:1-20.
5. Igaz, P., S. Toth, and A. Falus. 2001. Biological and clinical significance of the JAK-STAT pathway; lessons from knockout mice. *Inflamm. res.* 50:435-441.
6. Liu, K. D., S. L. Gaffen, and M. A. Goldsmith. 1998. JAK/STAT signaling by cytokine receptors. *Current Opinion in Immunology* 10:271-278.
7. Metcalf, D. 2003. The Unsolved Enigmas of Leukemia Inhibitory Factor. *Stem Cells* 21:5-14.
8. Murphy, M., R. Dutton, S. Koblar, S. Cheema, and P. Bartlett. 1997. Cytokines which signal through the LIF receptor and their actions in the nervous system. *Progress in Neurobiology* 52:355-378.
9. Rose-John, S. 2002. GP130 stimulation and the maintenance of stem cells. *TRENDS in Biotechnology* 20:417-419.
10. Taga, T. 1997. The signal transducer gp130 is shared by interleukin-6 family of haematopoietic and neurotrophic cytokines. *Ann Med* 29:63-72.