

# Sitokin İlişkili Hücre İçi Sinyal İletimi ve Paraziter Enfeksiyonlardaki Önemi

Özlem YILMAZ<sup>1</sup>, Nevin TURGAY<sup>2</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Fizyoloji Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**ÖZET:** Paraziter enfeksiyonlar tüm dünyada tıbbi ve ekonomik etkilere yol açmaktadır. Parazite ve T hücreleri ile sitokinler gibi konağa ait çeşitli faktörler, enfeksiyonların ilerleyişi ve sonucu üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu derlemede paraziter enfeksiyonları kontrol eden, hücresele immun yanıtları düzenleyen sitokin ilişkili negatif regülatör mekanizmalar tartışılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Parazit, sitokin, JAK, STAT, SOCS

## Cytokine Related Intracellular Signal Transduction and Consequences in Parasitic Infections

**SUMMARY:** Parasitic diseases have worldwide medical and economical consequences. A variety of parasite and host factors such as host T lymphocytes and cytokines have a strong impact on the outcome of parasitic infections. In this review we discussed how negative regulatory mechanisms of cytokine related intracellular signals attenuation are essential for ensuring and appropriate, controlled cellular immune response on parasitic infections.

**Key Words:** Parasite, cytokine, JAK, STAT, SOCS

## GİRİŞ

Parazitik protozoonlar, global enfeksiyonlar içerisinde önemli yer tutmaktadırlar. Ökaryotik patojenlerin büyük bir kısmının vertebralı konaklarda kronik enfeksiyonlara neden oldukları bilinmektedir. Hücre dışında yaşayan parazitler, özellikle humoral sistemin saldırılarına maruz kalırken, hücre içi protozoonlar ise lizozomal enzimlere, sitokin aktivitelerine ve toksik metabolitlere karşı savunma geliştirmek durumundadırlar. Sitokinlerin paraziter enfeksiyonlardan korunmada taşıdıkları önem bilinmektedir. Gerek helment, gerekse protozoon enfeksiyonlarında sitokinlerin konağın savunmasında oynadığı rolleri gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (22, 36, 45, 47).

Sitokinler, hücrelerarası haberleşmede rol oynayan, çeşitli biyolojik fonksiyonları düzenleyen protein yapısındaki maddelerdir. Özellikle immun yanıt ve inflamasyonda önemli rolleri bulunmaktadır (44, 48, 51, 52). Farklı sitokinler bir hücrede aynı sinyal yollarını tetikleyebilir ya da bir sitokin farklı hücrelerde farklı sinyal yollarını uyarabilir. Hangi sürecin tetikleneceği sitokinin tetiklediği hücre içi sinyal yoluna, bu da bağlandığı

reseptörlere, reseptörlerin ilişkide olduğu alt birimlere ve transkripsiyon faktörlerine bağlı olarak değişmektedir (12).

Normal hücre fonksiyonlarının sürdürülebilmesi için gerekli iletişim ve etkileşme, hücrelerarası sinyal iletimiyle gerçekleşmektedir. Hücrelerin birbirleriyle haberleşmesinin yanısıra hücre içindeki yapıların da iletişimi çok önemlidir. Hücrelerde membrandan başlayan ve DNA'da sonlanan bir haberleşme ağı bulunmaktadır. Bu sistem adeta bir şelale gibi çalışır ve her basamak, yukarı ve aşağı yönlü kontrol edilir. Membrandan sitoplazmaya uzanan yüzlerce şelale sistemi olduğu ve bunların da birbiriyle etkileştiği düşünülecek olursa, hücredeki haberleşmenin karmaşıklığı anlaşılabilir. Bir hücre içindeki aktivasyonu (fosforilasyon), hemen ardından gelen inhibisyon (defosforilasyon) takip etmektedir. Fosforilasyondan sorumlu olan enzimler kinazlar, defosforilasyondan sorumlu olan enzimler ise fosfotazlardır. Hücre fonksiyonlarının sağlıklı bir şekilde yürütülebilmesi için sinyal yollarının aktivasyonu kadar inhibisyonunun da gerçekleşmesi ve moleküllerin işlem bittikten sonra tekrar özgün formlarına dönmeleri gerekmektedir. Hücrelerarası haberleşmede önemli rol oynayan sitokinlerin tetiklediği yollarla, aktivasyon/inhibisyon dengesinin bozulması; inflamasyon yanıtının yanı sıra apoptotik süreçlerin bozulmasına, kontrolsüz proliferasyon ve malign transformasyonlara yol açmaktadır. Paraziter enfeksiyonlarda da parazitler, sitokinlerin aktivasyon/inhibis-

Makale türü/Article type: **Derleme / Review**

Geliş tarihi/Submission date: 04 Kasım/04 November 2009

Düzeltilme tarihi/Revision date: 11 Aralık/11 December 2009

Kabul tarihi/Accepted date: 14 Aralık/14 December 2009

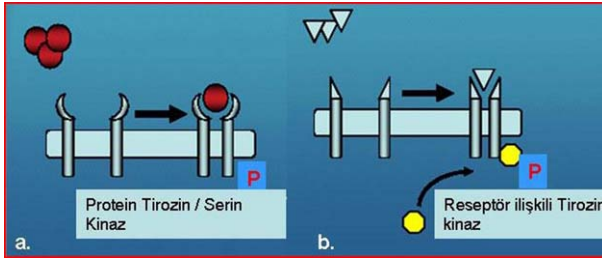
Yazışma /Corresponding Author: Nevin Turgay

Tel: (+90) (232) 390 47 26 Fax: (+90) (232) 388 13 47

E-mail: nevin.turgay@ege.edu.tr

yonunu değiştirerek kendilerini korumaktadırlar. Tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasında sitokinlerin işleyiş yollarının anlaşılması çok önemlidir (6, 19).

Sitokinler etkilerini sitoplazmik sinyal ileti sistemlerini aktive ederek ve/veya gen transkripsiyonu üzerinden göstermektedirler (38). Burada ilk adım, sitokinlerin hücre membranı üzerinde bulunan özgün reseptörlerine bağlanmalarıdır. Bu reseptörler yapı ve fonksiyonlarına göre farklı şekilde sınıflandırılmaktadırlar. “Reseptör tirozin kinaz” (RTK) gibi, kendileri enzimatik bir aktiviteye sahip olan reseptörler, doğrudan sitoplazmik protein kinaz kaskadını başlatırlar. Tip1, Tip2 gibi reseptörler ise hücre içine uzanan kısımlarına eşlik eden katalitik proteinler (ör; Janus protein kinazlar) aracılığıyla hücre içi sinyal yollarını aktive ederler (Şekil 1).



Şekil 1. Sitokin reseptörleri a. Reseptör tirozin kinazlar (RTK), b. Tip I/Tip II reseptörler

Tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptörler, serine/treonin kinaz üzerinden çalışan Ras/Raf/MEK/MAPK gibi sistemleri kullanarak etki gösterirler (ör; Interlökin 3: IL-3). Uyarı bu adaptör proteinler üzerinden sinyal transdüksiyon faktörlerine iletilir. Gen transkripsiyonunun uyarılması sonucunda da apoptoz veya proliferasyon/hücre onarımı uyarılmaktadır (3). Tirozin kinaz aktivitesine sahip olmayan reseptörler ise, diğer tirozin kinazları (JAK/STAT, SRC) fosforilleyerek hücre içi sinyal yolunu tetiklemektedirler. Sonuçta sitokin hangi reseptöre bağlanırsa bağlansın, hedef hücrede ortaya çıkan yanıt çoğunlukla hücrenin gen ekspresyonunun düzenlenmesidir. Bunun sonucunda da apoptotik proteinlerin fosforilasyonu, apoptozun uyarılması ya da özgün hücre siklus kontrol noktalarındaki kinazların fosforilasyonu ile proliferasyon gerçekleşmektedir (26).

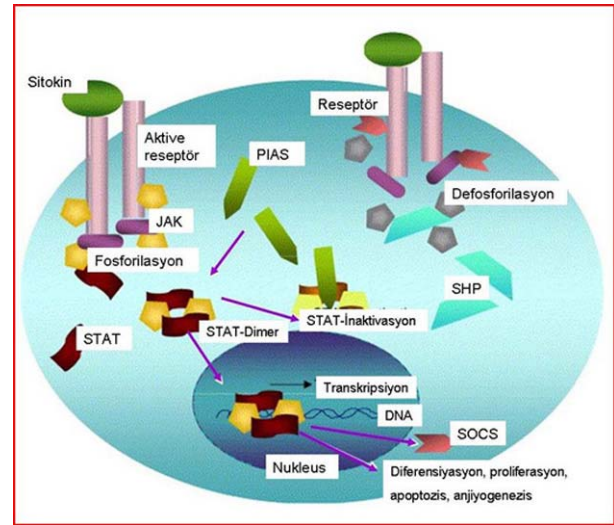
Sitokinler hücre içinde iki temel yol izlerler:

1. MAP (Mikrotübül ilişkili protein) kinaz adı verilen enzimler üzerinden hücre onarımına veya NF- $\kappa$ B (Nükleer faktör kappa B) yı uyararak, gen ekspresyonu üzerinden hücre ölümüne yol açarlar.
2. JAK/STAT (Janus protein kinaz/ sinyal iletili ve transkripsiyon aktive ediciler) yolunu tetikleyerek gen ekspresyonu üzerinden hücre proliferasyonuna veya ölümüne yol açarlar.

Paraziter enfeksiyonlarda her iki yolun da kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır. *Leishmania donovani*, *Leishmania*

*major* ve *Leishmania mexicana* parazitlerinin makrofajlarda NF- $\kappa$ B üzerinden konak direncinden kaçacak adaptif yanıt geliştirir (25). *Toxoplasma gondii*'nin aynı yolu kullanarak pro-inflamatuar sitokinleri baskıladığı (10), IL-12 ve TNF- $\alpha$  üretimini azaltarak antiparazitik etki oluştuğu gösterilmiştir (11, 30).

Birçok sitokin JAK/STAT yolunu daha sıklıkla kullanmaktadır. Bu nedenle sitokinlerle ilgili çalışmalarda JAK/STAT yolunun işleyişinin anlaşılması çok önemlidir. Tip I ve Tip II sitokin reseptörlerine (bu reseptörlerin kendisi kinaz aktivitesine sahip değildir) bağlanan sitokinler, reseptörlerde konformasyonel değişikliğe yol açarak JAK'ları aktive eder. JAK protein ailesi dört üyeden oluşmaktadır (JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2). Bunlar, reseptörlerin intrasellüler subünitlerine bağlanarak onları fosforilleyen ve adaptör proteinler için, “docking site”lar (bağlanma bölgeleri) oluşturan nonreseptör kinazlardır. JAK'lar seçici olarak STAT'ların aktivasyonuna (fosforilasyonuna) yol açmaktadırlar (Src-kinaz, Shc, Grb-2 gibi diğer adaptör proteinleri de aktive edebilirler). Fosforillenen STAT'lar, JAK'dan ayrılarak dimerize olurlar ve çekirdeğe yönelirler. Daha sonra hedef genin prometer bölgesine bağlanarak gen ekspresyonunda değişikliklere neden olmaktadır (12, 35, 38) (Şekil 2).



Şekil 2. Sitokin-JAK/STAT yolu ve negatif regülatörler (SHP: SH2 içeren fosfatazlar, PIAS: aktive STAT'ların protein inhibitörleri, SOCS: Sitokin sinyal supresörleri). Sitokinlerin spesifik reseptörlerine bağlanmasıyla JAK'lar aktive olur. JAK'lar, STAT'ları fosforilleyerek aktive eder. STAT'lar dimerleşerek nükleusa taşınırlar ve gen ekspresyonuna neden olurlar. Sinyal iletimi farklı mekanizmalarla baskılanmaktadır. SHP'lar, SOCS ve PIAS negatif regülatörlerdir. SHP ve SOCS, aktive reseptörleri ve JAK'ları defosforile eder. PIAS, STAT'ları inaktive eder (37 nolu kaynaktan türkçeleştirilerek)

STAT protein ailesi ise yedi üyeden oluşmaktadır (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B ve STAT6). STAT'lar bazen hücre içinde birbirine zıt olaylara aracılık ederler. Apoptozisi uyarabildikleri gibi hücre proliferasyonunu da indükleyebilirler. Örneğin STAT1 interferonun antiprolife-

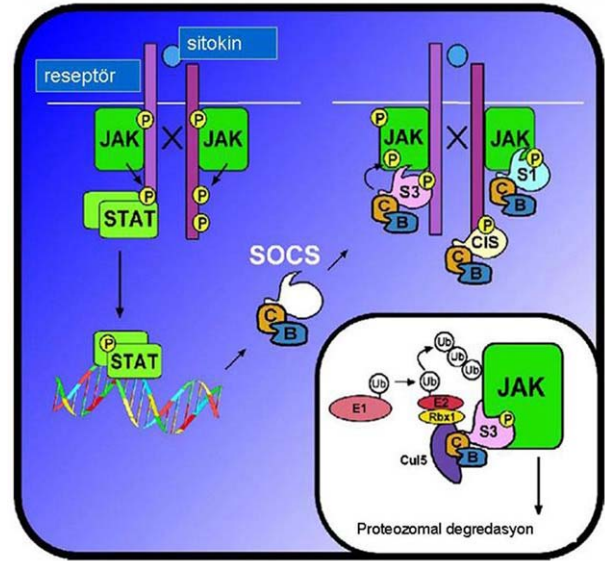
ratif etkisine, STAT5 ise IL-3'ün proliferatif etkisine aracılık etmektedir. Tanımlanan bu sitokin/JAK/STAT yolu, hematopoiez, immunregülasyon ve onkogeneze gibi pek çok olay için temel yoldur (27, 38). Farklı JAK/STAT genlerinin bozulması sitokin fonksiyonu için kritik önem taşımaktadır. Örneğin STAT1 (20, 32) ve STAT2 (37) genlerinin devre dışı bırakıldığı farelerde IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  yanıtının bozulduğu, mikrobik ve parazitler enfeksiyonlarına direncin azaldığı gösterilmiştir. Fakat yüksek biyolojik potansiyelleri nedeniyle sitokinlerin uzamış etkileri de hasara yol açmaktadır. Sitokinlerle ekspresyonu indüklenen proteinlerin, aynı sitokinin JAK/STAT yolunu baskıladığı ve adeta sitokin yanıtının kendini sınırlandıran önemli fizyolojik bir mekanizmaya sahip olduğu öne sürülmektedir (12).

Hücre içi sinyal yolunda STAT sinyallerinin farklı düzeylerde negatif feedback kontrolünün varlığı son yıllarda gösterilmiştir. Sinyal iletimi farklı mekanizmalarla baskılanmaktadır. Özellikle hücre içi parazitler de kendilerini korumak için bu negatif regülatörleri kullanmaktadır. Sitokin yanıtının şiddetini ve süresini sınırlandıran en az üç farklı negatif regülatör tanımlanmıştır (17, 38). Bunlar;

- Sitokin sinyal supresörleri (SOCS: Suppressors of cytokine signaling)
- Protein tirozin fosfatazlar (SH2, SHP1 ve CD45 gibi),
- Aktive STAT'ların protein inhibitörleri (PIAS: Protein inhibitors of activated STATs)

SOCS proteinleri, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin çok önemli düzenleyicileridir (4). Sekiz üyeden oluşan bir ailedir (CIS ve SOCS1, SOCS2, SOCS3, SOCS4, SOCS5, SOCS6, SOCS7). SOCS proteinleri "Toll like reseptörler" (TLR) üzerinden oluşan immun yanıt sırasında aktive edilmektedirler (indüklenebilirler). Sitokinlerin reseptörlere bağlanması sonucu indüklenen; doğrudan JAK ailesinin katalitik aktivitesini inhibe edebilen veya aktive sitokin reseptörleriyle etkileşebilen proteinlerdir (17, 21, 50). Ayrıca MAPK ve NF- $\kappa$ B sinyalini sınırladığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (4, 31).

SOCS gen ekspresyonu, sitokinlerin yanı sıra bakteri, virus ve parazitlerle de indüklemekte ve makrofaj gibi immun yanıt hücrelerinin antimikrobiyal etkileri baskılanabilmektedir (17). Örneğin *T. gondii* ve *L. major* makrofajlarda doğrudan SOCS1'i indükleyerek IFN- $\gamma$  yanıtını baskılamaktadır (2, 54). Proinflamatuvar yanıtın baskılanması makrofajları enfekte eden patojenlerin yararına olabileceği gibi, antijene kronik olarak maruz kalınan durumlarda konağın yararına da olabilmektedir. Gen manüplasyon çalışmalarında SOCS protein üretimindeki defektin immun yanıtta bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (2, 7, 9, 24). Sitokinlerin yararlı ve zararlı etkileri arasındaki dengenin korunmasında SOCS proteinleri temel bir rol oynamaktadır (16), (Şekil 3).

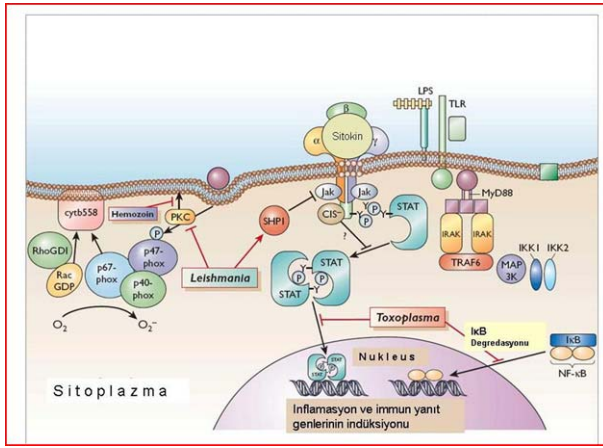


**Şekil 3.** SOCS'ların etki mekanizması. Sitokin spesifik reseptörüne bağlanmasıyla JAK/STAT yolu aktive olur. Bu sırada SOCS gen transkripsiyonu da indüklenir. SOCS'lar, JAK'ların aktivitesini doğrudan inhibe ederler. Ayrıca, E1 ubiquitin ligaz kompleksiyle birleşen SOCS JAK ilişkili proteinlerde proteozomal degradasyona yol açar. (16 nolu kaynaktan türkçeleştirilerek)

SH2 içeren fosfatazlar (SHP), PIAS gibi SOCS'a göre daha yeni keşfedilen inhibitör yapıda regülatör ajanlardır (38). Hücrede hızlı ve geri dönüşümlü bir süreç olan tirozin fosforilasyonunu hedef alan protein tirozin fosfataz grubu proteinlerdir. JAK/STAT yolunu düzenleyen SHP1, SHP2, CD45 gibi fosfatazlar bu grupta yer alır (42). SHP1 primer olarak hematopoetik hücrelerde, SHP2 ise embriyonik hücrelerde eksprese edilmektedirler (49). SOCS proteinlerinin aksine PIAS gibi yapısal olarak bulunmaktadırlar (38). Yapısal olarak bulunan bu fosfatazların, sitokin reseptörlerinin veya JAK'ın defosforilasyonu üzerinden inhibisyon yaptığı öne sürülmektedir (38). Hücre içi bir parazit olan *L. donovani*, makrofajlarda SHP1'i aktive ederek sitokin yolunu bloke etmekte iken (34) ve dirençli makrofajlarda leishmaniasis enfeksiyonlarına olan direnci de arttırmaktadır (23).

Aktive STAT'ların protein inhibitörleri (PIAS) de, SHP gibi yapısal olarak eksprese edilmektedirler. Şu ana kadar tanımlanmış dört grup PIAS bulunmaktadır (PIAS1, PIAS3, PIASx ve PIASy). Bu proteinler adeta, hücre içi sinyal yolunda temel proteinler olan STAT'ların konsantrasyonunu dengeleyen moleküllerdir (43, 53). Ayrıca NF- $\kappa$ B gibi farklı transkripsiyon faktörlerini bloke ederek de etki gösterebilirler (28, 29, 41). Sadece viral değil bakteri ve parazitik enfeksiyonlarda da direnç gelişiminde önemli oldukları gösterilmiştir (13). STAT üzerinden IFN- $\gamma$ 'nın etkisinin sınırlandığı (12), hücre içi parazitlerinden korunmada bu moleküllerin etkili olabileceği öne sürülmektedir (15, 33).

Protozoon enfeksiyonlarında, özellikle dendritik hücrelerin doğal direnç ve edinsel immün yanıtı modifiye ederek, antijen sunumu ve immün regulasyon mekanizmalarına müdahale ettikleri bilinmektedir. Makrofajlar ise, özellikle oksidatif metabolitleri ve oksidasyon metabolizmasını uyararak primer savunma mekanizmasında rol oynamaktadırlar. Makrofajlardaki en önemli reaktif oksijen ara ürünlerinin kaynağı NADPH oksidaz enzimi olup, bu enzimin aktivasyonu superoksit ve hidrojen peroksit sentezine neden olmaktadır. Çeşitli hücre dışı uyarılara maruz kalan hücrede, protein kinaz C ve protein tirozin kinaz aktivitesi, fagositik fonksiyonların düzenlenmesini tetiklemektedir. İnsan hücreleri kullanılarak yapılan *in vitro* çalışmalarda fagositik ve reaktif oksijen ürünlerinin üretilme aşamalarında, özellikle sıtmada önem taşıyan parçalanmış hemoglobinin fagosite edilmesinin, makrofaj fonksiyonlarını bozduğu gözlenmiş olup, bu da protein kinazların aktive olmasını önlemektedirler (18, 39) (Şekil 4).



**Şekil 4:** Makrofaj içinde sinyal iletim yollarının inhibisyonu. *Leishmania*, *T. gondii* enfeksiyonlarında ve sıtmada hücre içinde sinyal oluşumları inhibe edilmektedir (39 nolu kaynaktan türkçeleştirilerek)

Makrofajların en önemli fonksiyon kayıplarından birisi, akut enfeksiyonda parazit ile enfekte olduktan sonra IL-12 fonksiyonlarının gerçekleşmemesidir. IL-12'nin IFN- $\gamma$  sentezini uyaran ve Th1 değişimini tetikleyen en önemli sitokin olduğu bilinmektedir. Leishmaniasis enfeksiyonlarında bu IL-12 inhibisyonu sonrası IFN- $\gamma$  sentez inhibisyonu ve Th2 yanıtının baskın oluşu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş olup, bunların hem patogenezin anlaşılmasında hem de insan olgularındaki tedavi takibinde yerleri önemle vurgulanmaktadır (1, 5, 40, 46). Bu IL-12 inhibisyonunun, özellikle *Leishmania*'nın lipofosfolipin ve glikoinositol fosfolipid molekülleri aracılığı ile IL-12p40 kopyalanmasının inhibe edilerek gerçekleştiği belirtilmektedir. Enfekte makrofajlarda, IL-12 agonistleri de inhibe olduğu için, JAK/STAT sinyal oluşumları da inhibe olmaktadır. Bunun sonucunda JAK2 yolunun hatalı fosforilasyonu ise, sitoplazmik bir enzim olan tirozin fosfatazin (SHP1) hızlı aktivasyonuna ve sonuçta da *L. major*'un hücre içerisinde daha uzun süre

canlı kalmasına neden olmaktadır (8). Toxoplasmosisde ise leishmaniasisten farklı olarak, immün cevap yetmezliği hem IL-12'de hem de TNF- $\alpha$ 'da gerçekleşmektedir. *T. gondii*, nükleer membranda bulunan por komplekslerinde bir yarışmaya girerek, evrimsel olarak oldukça korunmuş bir protein grubu olan ve IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve iNOS gibi immün cevapta rol oynayan pek çok molekülü etkileyen NF- $\kappa$ B molekülünü inhibe etmektedir. Fosforillenmiş STAT $\alpha$  molekülünün nükleer porlardan geçişinin makrofajlardaki bozulması, muhtemelen JAK/STAT'a bağımlı olarak meydana gelen MHC Class II moleküllerinin hücre yüzeyindeki antijen sunumu işlemini engellediği düşünülmektedir (14).

Sonuç olarak protozoon enfeksiyonlarında özellikle hücre içi sinyal oluşumunun baskılanması ve apoptoza engel olunması ile hem konak hücrenin ömrü uzatılmakta hem de parazitin hayatta kalışı garanti altına alınmaktadır. Hücre devamlılığında büyük önem taşıyan 3 sinyal molekülünün (reseptörler, JAK'lar ve STAT'lar) defosforilasyonu ise, hücre içindeki sinyal yollarının durdurulması anlamına gelmektedir. Bu süreç sadece konak direnci ile ilgili olmayıp, immün ve inflamatuvar süreçleri de etkilemektedir. Son yıllarda immün fonksiyonların bozulmasında, sitokin kaskadındaki bu aktivasyon sinyallerinin aşırı artması veya inhibisyon sinyallerinin yetersizliği üzerinde yapılan birçok çalışma bu inhibitörlerin rolüne odaklanmıştır. Önümüzdeki yıllarda bu çalışmaların sonuçlarının netleşip, bu moleküllerin daha detaylı anlaşılmasının özellikle paraziter enfeksiyonlar başta olmak üzere, pek çok enfeksiyon hastalığının da çok yeni terapötik yaklaşımları getireceği düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Alexander J, Bryson K, 2005. T helper (h)1/Th2 and *Leishmania*: paradox rather than paradigm. *Immunol Lett*, 99 (1): 17-23.
2. Alexander WS, Starr R, Fenner JE, Scott CL, Handman E, Sprigg NS, Corbin JE, Cornish AL, Darwiche R, Owczarek CM, Kay TW, Nicola NA, Hertzog PJ, Metcalf D, Hilton DJ, 1999. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine. *Cell*, 98: 597-608.
3. Asirvatham AJ, Magner WJ, Tomasi TB, 2009. miRNA regulation of cytokine genes. *Cytokine*, 45: 2, 58-69.
4. Baker BJ, Akhtar LN and Benveniste EN, 2009. SOCS1 and SOCS3 in the control of CNS immunity. *Trends Immunol*, 30: 392-400.
5. Bayram Delibaş S, Turgay N, Gürüz AY, 2009. Role of cytokines in the immunopathogenesis of toxoplasmosis. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 29(5): 1217-1221.
6. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL, 2002. CD4+CD25+ regulatory T cells control *Leishmania* major persistence and immunity. *Nature*, 420: 502-507.
7. Bertholet S, Dickensheets HL, Sheikh F, Gam AA, Donnelly RP, Kenney RT, 2003. *Leishmania donovani*-induced expression of suppressor of cytokine signaling 3 in human macrophages: a novel mechanism for intracellular parasite suppression of activation. *Infect Immun*, 71: 2095-2101.



8. **Blanchette J, Racette N, Faure R, Siminovitch KA, Olivier M**, 1999. *Leishmania*-induced increases in activation of macrophages SHP-1 tyrosine phosphatase are associated with impaired IFN- $\gamma$  triggered Jak2 activation. *Eur J Immunol*, 29: 3737-3744.
9. **Bullen DVR, Baldwin TM, Curtis JM, Alexander WS, Handman E**, 2003. Persistence of lesions in suppressor of cytokine signaling-1-deficient mice infected with *Leishmania major*. *J Immunol*, 170: 4267-4272.
10. **Butcher BA, Kim L, Johnson PF, Denkers EY**, 2001. *Toxoplasma gondii* tachyzoites inhibit proinflammatory cytokine induction in infected macrophages by preventing nuclear translocation of the transcription factor NF-kappa B. *J Immunol*, 167: 2193-2201.
11. **Butcher BA, Kim L, Pampoulos AD, Watowich SS, Murray PJ, Denkers EY**, 2005. IL-10-independent STAT3 activation by *Toxoplasma gondii* mediates suppression of IL-12 and TNF-alpha in host macrophages. *J Immunol*, 174: 3148-3152.
12. **Campbell IL**, 2005. Cytokine-mediated inflammation, tumorigenesis, and disease-associated JAK/STAT/SOCS signaling circuits in the CNS. *Brain Res Rev*, 48: 2, 166-177.
13. **Casanova JL, Abel L**, 2004. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat Rev Immunol*, 4: 55-66.
14. **Ceravolo IP, Chaves ACL, Bonjardim CA, Sibley D, Romanha AJ, Gazzinelli RT**, 1999. Replication of *Toxoplasma gondii*, but not *Trypanosoma cruzi*, is regulated in human fibroblasts activated with gamma interferon: requirement of a functional JAK/STAT pathway. *Infec Immun*, 67 (5): 2233-2240.
15. **Chelbi-Alix MK, Wietzerbin J**, 2007. Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research. *Biochimie*, 89: 6-7, 713-718.
16. **Croker BA, Kiu H, Nicholson S**, 2008. SOCS regulation of the JAK/STAT signalling pathway. *Cell Dev Biol*, 19(4): 414-422.
17. **Dalpke A, Heeg K, Bartz H, Baetz A**, 2008. Regulation of innate immunity by suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins. *Immunobiology*, 213: 3-4, 225-235.
18. **Doerig C, Billker O, Haystead T, Sharma P, Tobin AB, Waters NC**, 2008. Protein kinases of malaria parasites: an update. *Trends Parasitol*, 24 (12): 570-577.
19. **DosReis GA, Ribeiro-Gomes FL, Guillermo LVC, Lopes MF**, 2007. Cross-talk between apoptosis and cytokines in the regulation of parasitic infection. *Cytokine Growth Factor Rev*, 18: 1-2, 97-105.
20. **Durbin JE, Hackenmiller R, Simon MC, Levy DE**, 1996. Targeted disruption of the mouse Stat1 gene results in compromised innate immunity to viral disease. *Cell*, 84: 443-450.
21. **Endo TA, Masuhara M, Yokouchi M, Suzuki R, Sakamoto H, Mitsui K, Matsumoto A, Tanimura S, Ohtsubo M, Misawa H, Miyazaki T, Leonor N, Taniguchi T, Fujita T, Kanakura Y, Komiyama S, Yoshimura A**, 1997. A new protein containing an SH2 domain that inhibits JAK kinases. *Nature*, 387: 921-924.
22. **Flohr C, Quinnell RJ, Britton J**, 2009. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? *Clin Exp Allergy*, 39 (1): 20-32.
23. **Forget G, Siminovitch KA, Brochu SRS, Radzioch D and Olivier M**, 2001. Role of host phosphotyrosine phosphatase SHP-1 in the development of murine leishmaniasis. *Eur J Immunol*, 31: 3185-3196.
24. **Fujimoto M, Tsutsui H, Yumikura-Futatsugi S, Ueda H, Xingshou O, Abe T, Kawase I, Nakanishi K, Kishimoto T, Naka T**, 2002. A regulatory role for suppressor of cytokine signaling-1 in T(h) polarization in vivo. *Int Immunol*, 14: 1343-1350.
25. **Gregory DJ, Godbout M, Contreras I, Forget G, Olivier M**, 2008. A novel form of NF-kB is induced by *Leishmania* infection: involvement in macrophages gene expression, *Eur J Immunol*, 38: 1071-1081.
26. **Hao XR, Cao DL, Hu YW, Li XX, Liu XH, Xiao J, Liao DF, Xiang J, Tang CK**, 2009. IFN- $\gamma$  down-regulates ABCA1 expression by inhibiting LXR $\alpha$  in a JAK/STAT signaling pathway-dependent manner. *Atherosclerosis*, 203: 2, 417-428.
27. **Imitola J, Chitnis T, Khoury SJ**, 2005. Cytokines in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Pharmacol Ther*, 106: 163-177.
28. **Jang HD, Yoon K, Shin YJ, Kim J, Lee SY**, 2004. PIAS3 suppresses NF-kappaB-mediated transcription by interacting with the p65/RelA subunit. *J Biol Chem*, 279: 24873-24880.
29. **Liu B, Yang Y, Chernishof V, Loo RR, Jang H, Tahk S, Yang R, Mink S, Shultz D, Bellone CJ, Loo JA, Shuai K**, 2007. Proinflammatory Stimuli Induce IKK $\alpha$ -Mediated Phosphorylation of PIAS1 to Restrict Inflammation and Immunity. *Cell*, 129: 5,903-914.
30. **Lüder CGK, Stanway RR, Chaussepied M, Langsley G, Heussler VT**, 2009. Intracellular survival of apicomplexan parasites and host cell modification. *Int J Parasitol*, 39: 2, 163-173.
31. **Maine GN, Mao X, Komarck CM, Burstein E**, 2007. COMMD1 promotes the ubiquitination of NFkB subunits through a cullin-containing ubiquitin ligase. *EMBO J*, 26: 436-447.
32. **Meraz MA, White JM, Sheehan KC, Bach EA, Rodig SJ, Dighe AS, Kaplan DH, Riley JK, Greenlund AC, Campbell D, Carver-Moore K, DuBois RN, Clark R, Aguet M, Schreiber RD**, 1996. Targeted disruption of the Stat1 gene in mice reveals unexpected physiologic specificity in the JAK-STAT signaling pathway. *Cell*, 84: 431-442.
33. **Murray HW, Berman JD, Davies CR and Saravia NG**, 2005. Advances in leishmaniasis. *Lancet*, 366: 1561-1577.
34. **Nandan D, Reiner NE**, 2005. *Leishmania donovani* engages in regulatory interference by targeting macrophage protein tyrosine phosphatase SHP-1. *Clin Immunol*, 114: 3, 266-277.
35. **Ortmann RA, Cheng T, Visconti R, Frucht DM, O'Shea JJ**, 2000. Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development and immunoregulation. *Arthritis Res*, 2: 16-32.

36. **Özcel MA**, 2007. "İmmunoparazitolojiye giriş". Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji; editörler, Özcel MA, İnci A, Turgay N ve Köroğlu E, 5-18, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No: 21, İzmir.
37. **Park C, Cha SLE, Schindler C**, 2000. Immune response in Stat2 knockout mice. *Immunity*, 13: 795–804.
38. **Rakesh K, Agrawal DK**, 2005. Controlling cytokine signaling by constitutive inhibitors. *Biochem Pharmacol*, 70: 5, 649-657.
39. **Sacks D, Sher A**, 2002. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. *Nature Immunol*, 3 (11): 1041-1047.
40. **Scott P**, 2003. Development and regulation of cell-mediated immunity in experimental leishmaniasis. *Immunol Res*, 27 (2-3): 489-498.
41. **Sharrocks AD**, 2006. PIAS proteins and transcriptional regulation—more than just SUMO E3 ligases? *Genes Dev*, 20: 754–758.
42. **Shuai K, Liu B**, 2003. Regulation of JAK-STAT signaling in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 3: 900–911.
43. **Shuai K, Liu B**, 2005. Regulation of gene-activation pathways by PIAS proteins in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 5: 593–605.
44. **Suzuki Y**, 1999. Genes, cells and cytokines in resistance against development of toxoplasmic encephalitis. *Immunobiology*, 201: 255–271.
45. **Turgay N**, 2007. "Leishmaniosis ve İmmunolojisi". Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji; editörler, Özcel MA, İnci A, Turgay N ve Köroğlu E, 155-167, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No: 21, İzmir.
46. **Turgay N, Delibaş SB, Erdoğan DD, Özbek Y**, 2006. Şanlıurfa'da Antroponotik kutanöz leishmaniasis hastalarının hücrel immün cevabı. *Türkiye Parazit Derg*, 30(1): 7-10.
47. **Ustun S, Turgay N, Delibas SB, Ertabaklar H**, 2004. Interleukin (IL) 5 levels and eosinophilia in patients with intestinal parasitic diseases. *World J Gastroenterol*, 10 (24): 3643.
48. **Viviani B, Bartsaghi S, Corsini E, Galli CL, Marinovich M**, 2004. Cytokines role in neurodegenerative events. *Toxicol Lett*, 149: 85-89.
49. **Wu C, Sun M, Liu L, Zhou GW**, 2003. The function of the protein tyrosine phosphatase SHP-1 in cancer. *Gene*, 13: 306, 1–12.
50. **Yasukawa H, Misawa H, Sakamoto H, Masuhara M, Sasaki A, Wakioka T, Ohtsuka S, Imaizumi T, Matsuda T, Ihle JN, Yoshimura A**, 1999. The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop. *EMBO J*, 18: 1309–1320.
51. **Yılmaz O, Önal A, Gökçay F**, 2009. Nörodejeneratif süreçler ve ağrıda immunomodulasyon. Aydın Kitabı 108. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir (baskıda).
52. **Yılmaz O, Taskiran D, Aydar S**, 2004. Cytotoxicity in cytokine stimulated astrocyte cultures: role of IL-6 and nitric oxide. *Neurosci Res Commun*, 34: 2, 82-91.
53. **Zhang Q, Putheti P, Zhou Q, Liu Q, Wenda G**, 2008. Structures and biological functions of IL-31 and IL-31 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 19 (5-6): 347-356.
54. **Zimmermann S, Murray PJ, Heeg K, Dalpke AH**, 2006. Induction of suppressor of cytokine signaling-1 by *Toxoplasma gondii* contributes to immune evasion in macrophages by blocking IFN-gamma signaling. *J Immunol*, 176: 1840–1847.