

Cytokiny w początkowych etapach odpowiedzi odpornościowej

Cytokines in the beginning stages of the immune response

Grażyna Adler

Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Słowa kluczowe: cytokiny, komórki prezentujące, limfocyty, choroby autoimmunizacyjne.

Key words: cytokines, presenting cells, lymphocytes, autoimmune disease.

Streszczenie

Cytokiny uczestniczą zarówno w procesach odporności wrodzonej, jak i nabytej. Początkowa faza odpowiedzi przebiega z udziałem komórek prezentujących antygen. Zaktywowane przez czynniki „niebezpieczne” komórki prezentujące uwalniają poszczególne cytokiny w różnych ilościach i proporcjach, stając się regulatorami reakcji obronnej organizmu zachodzącej z udziałem limfocytów T. Kolejne etapy różnicowania i proliferacji limfocytów zależą od ilości cytokin w miejscu zapalenia. Przekształcenia limfocytów w kierunku Th1 aktywuje IFN- γ , IL-12 i IL-18. U ludzi pod wpływem IL-1 β i IL-23 pomocnicze limfocyty T przekształcane są w limfocyty Th17. Ostatnio uważa się, że te właśnie limfocyty są głównie odpowiedzialne za procesy autoimmunizacyjne m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Różnicowanie limfocytów w kierunku Th2 jest promowane przez IL-4, IL-10 i IL-13. Zaktywowane komórki Th2 wydzielają IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 i GM-CSF i w kooperacji z IL-2 wspomagają aktywację specyficznych limfocytów B, które rozpoznały antygen w formie rozpuszczalnej. Prowadzi to do przekształcenia ich w komórki plazmatyczne i wydzielenia specyficznych przeciwciał. Aktywacja limfocytów Th2 może prowadzić do rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, których patologia zależy od biosyntezy autoprzeciwciał. Funkcją regulatorową prowadzącą do wygaszania odpowiedzi immunologicznej pełnią limfocyty Treg, które są generowane w obecności dużych stężeń TGF- β .

Cytokiny odgrywają ważną rolę w regulacji prawidłowego wzrostu komórek, w regulacji normalnej odpowiedzi odpornościowej oraz w patogenezie wielu chorób. Większość cytokin nie jest magazynowana, są one wytwarzane w komórkach i uwalniane w odpowiedzi na bodziec [1, 2]. Dla cytokin charakterystyczne jest ich działa-

Summary

Cytokine regulate the innate as well as adaptive immunity. The creation a particular cytokine environment by antigen presenting cells, mainly dendritic cells and macrophages is critical for the determination of the appropriate type of adaptive immune response mediated by lymphocytes T. The differentiation and proliferation of lymphocytes depend on the set of cytokines present in the region of inflammation. The differentiation of lymphocytes into Th1 depend upon IFN- γ , IL-12 and IL-18. When in high concentrations IL-1 β and IL-23 are present, the lymphocytes differentiate to Th17. Several autoimmune conditions as rheumatoid arthritis, have been shown to involve Th17 cells. The differentiation into Th2 depend upon IL-4, IL-10, and IL-13, while the secretion of IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 and GM-CSF by Th2 cells in cooperation with IL-2 lead to the stimulation of humoral immunity by helping B cell activation. The activation of B lymphocytes by autoantigen specific Th2 can lead to the autoimmune reaction. The regulatory, Treg cells, which inhibit immune response are generated in the presence of TGF- β .

nie parakrynnie – na komórki sąsiadujące z komórką wydzielającą cytokinę – i działanie autokrynnie, kiedy ta sama komórka, która wydziela cytokinę, odpowiada również na przynoszony przez nią sygnał [3]. Nie jest to jednak reguła i odpowiedź na niektóre z cytokin, np. IL-6, dotyczy narządów odległych od miejsca ich syntezy.

Adres do korespondencji:

dr hab., prof. nadzw. CMKP Grażyna Adler, Zakład Biochemii i Biologii Molekularnej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, ul. Marymoncka 99, 01-813 Warszawa. e-mail: grad@cmkp.edu.pl, tel. +48 22 569 38 45

Praca wpłynęła: 5.06.2009 r.

Cytokiny po związaniu się ze specyficznym receptorem przekazują informację komórkom docelowym. Znanych jest wiele z wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych uruchamianych przez receptory cytokin. Uczestniczą w nich określone białka adaptorowe, kinazy oraz czynniki transkrypcyjne przenoszące sygnał do jądra komórkowego i aktywujące określone geny [4], np. stwierdzono, że IL-1 w krótkim czasie indukuje ekspresję kilkuset genów [5].

Cytokiny uczestniczą zarówno w procesach odporności wrodzonej (nieswoistej), jak i swoistej odporności nabytej; oba te typy odporności regulują komórki prezentujące antygen (APC), głównie komórki dendrytyczne i makrofagi. Komórki te mają zdolność fagocytozy i endocytozy, a ponadto mogą być aktywowane przez patogeny oddziałujące z rozmieszczonymi na ich powierzchni receptorami rozpoznającymi molekularne wzorce związane z patogenem (*pathogen recognition receptors* – PRR) [6, 7]. Molekularne wzorce związane z patogenem są grupą receptorów o charakterze innym niż charakter wszystkich pozostałych receptorów, a ich odrębność polega na tym, że rozpoznają nie jeden określony ligand, a grupę ligandów, które łączy wspólna cecha. I tak np. jeden z receptorów rozpoznaje polisacharydy występujące na różnych bakteriach Gram-dodatnich, inny receptor rozpoznaje DNA bakteryjny, inny RNA bakteryjny itp. Do receptorów PRR zalicza się m.in. tzw. białka Toll-podobne (TLR), których ilość jest regulowana przez cytokiny prozapalne [8, 9]. Przez PRR mogą być wiązane nie tylko patogeny, ale również związki wytwarzane przez macierzysty organizm, które są uwalniane w warunkach stresowych, jak: białka szoku termicznego, defensyna β czy też utlenione lipidy. Zgodnie z teorią zaproponowaną w 1994 r. przez Matzinger [10] podstawą odporności jest rozróżnienie przez organizm czynnika „bezpiecznego”, na który komórki immunokompetentne nie reagują, od czynnika „niebezpiecznego”, niekoniecznie obcego, ale wywołującego odpowiedź. Związanie patogenu przez białka PRR aktywuje odpowiedź wrodzoną, powodując wydzielanie przez komórkę prezentującą licznych cytokin. Jednocześnie uzyskanie sygnału niebezpieczeństwa od związanego liganda i endocytoza patogenu przez komórkę prezentującą (przede wszystkim dendrytyczną) aktywuje odpowiedź swoistą, która zachodzi w obwodowych narządach limfatycznych. Najważniejszą cechą odpowiedzi swoistej jest to, że w następstwie początkowego kontaktu z patogenem kolejna ekspozycja prowadzi do szybszej i aktywniejszej reakcji odpornościowej.

Odpowiedź swoista w chorobach autoimmunizacyjnych wykazuje wszystkie cechy swoistej odpowiedzi na patogen. Jedną z zagadek chorób autoimmunizacyjnych jest to, że ze wszystkich białek, z których zbudowany jest organizm, tylko ok. 1% prowadzi do auto-

agresji. Ponadto u szczepów zwierząt z uwarunkowaną genetycznie, spontaniczną skłonnością do chorób autoimmunizacyjnych rozpoznawane są te same antygeny, a dokładniej te same epitopy na antygenach, co u ludzi. Te spostrzeżenia sugerują, że muszą być wspólne cechy łączące białka, będące potencjalnymi autoantygenami. Zaobserwowano, że niektóre autoantygeny łączy specjalna, złożona struktura, specjalny katabolizm, jak wrażliwość na kaspazy i nukleazy oraz lokalizacja produktów ich rozpadu na powierzchni pęcherzyków apoptotycznych. Niektóre autoantygeny mają zdolność do tworzenia kompleksów z kwasami nukleinowymi. Zaobserwowano także bezpośrednie wiązanie autoantygenów do receptorów chemokin. Prawdopodobnie typ katabolizmu potencjalnych autoantygenów i rodzaj ich oddziaływań z innymi związkami może być odczytany przez układ odpornościowy jako „niebezpieczny” i prowadzić do jego uaktywnienia [10, 11].

Zaktywowana komórka prezentująca antygen, komórka dendrytyczna lub makrofag, wydziela cytokiny prozapalne: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, IL-27, IFN- α , ponadto wydziela antyzapalną interleukinę IL-10 [7], a także cytokiny: czynnik stymulujący kolonie granulocytarno-makrofagowe (GM-CSF) i czynnik martwicy nowotworów (TNF) oraz wiele chemokin. Komórki prezentujące mają na swojej powierzchni również receptory dla GM-CSF, IFN oraz chemokin, co autokrynnie zwiększa aktywację.

Poszczególne cytokiny są uwalniane w różnych ilościach i proporcjach, stając się w ten sposób podstawowymi regulatorami reakcji obronnej organizmu. Regulacja polega na ograniczeniu odpowiedzi w przypadku słabego bodźca [12] albo na wywołaniu odpowiedzi i skierowaniu jej głównie w kierunku wytwarzania przeciwciał, czyli odpowiedzi humoralnej, albo skierowaniu jej głównie w kierunku cytotoksycznym, czyli odpowiedzi komórkowej. Określony typ odpowiedzi może być determinowany m.in. rodzajem czynnika zakaźnego, rodzajem komórki prezentującej, a także zaangażowaniem w kostymulację określonych cząsteczek powierzchniowych.

W miejscu stanu zapalnego gromadzi się wiele komórek immunokompetentnych niezbędnych do zaistnienia pełnej odpowiedzi immunologicznej, a funkcję przyciągnięcia tych komórek pełni chemokiny, wytwarzane nie tylko przez komórki prezentujące, ale także przez zaktywowane limfocyty T, fibroblasty, a czasem i komórki nabłonkowe.

Jednocześnie z lokalnym procesem zapalnym może dojść do reakcji ogólnoustrojowej, gdy w wyniku działania IL-1 i IL-6 na ośrodek regulacji ciepła w podwzgórzku zostanie podwyższona temperatura ciała. Interleukina 1 i IL-6 stymulują też wydzielanie wątrobowych

białek ostrej fazy oraz wydzielanie kortykoliberyny w podwzgórzu. Dalszym rezultatem tej stymulacji jest wydzielanie glikokortykosteroidów przez nadnercza [13]. Wskutek tych procesów działanie IL-1 w opóźnionym czasie jest działaniem antyzapalnym. Zbadano, że antyzapalne działanie kortykosteroidów jest m.in. uwarunkowane hamowaniem biosyntezy cytokin na poziomie genomu. Interferują one również z wewnątrzkomórkowym szlakiem przekazywania sygnału cytokin.

W węzłach chłonnych IL-1 jest cytokiną zapoczątkowującą specyficzną reakcję obronną. Podstawowymi mediatorami tej odpowiedzi są limfocyty T. W grasicy we wczesnych etapach dojrzewania tymocytów główną rolę zapobiegającą ich apoptozie odgrywa IL-7. Poziom tej cytokiny reguluje też rozwój i różnicowanie na limfocytach specyficznych receptorów, zdolnych do rozpoznania fragmentów patogenu. Niedojrzały limfocyt T wykazuje ekspresję białek powierzchniowych CD4 i CD8, dojrzałe limfocyty stają się pojedynczo dodatnie wobec CD4 lub CD8. Aby doszło do specyficznej odpowiedzi obronnej, patogen pochłonięty przez komórkę dendrytyczną (np. drogą endocytozy) musi w niej ulec degradacji, a peptydy pochodzące z patogenu muszą zostać „zaprezentowane” pomocniczemu limfocytowi T (Th) w kieszonce zbudowanej z antygenów zgodności tkankowej klasy II (MHC II). Białka syntetyzowane w komórce, np. po infekcji wirusowej, są prezentowane limfocytom cytotoksycznym (Tc) przez antygeny zgodności tkankowej klasy I (MHC I). Silnym stymulatorem prezentacji, i to zarówno na etapie „obróbki” antygeny, jak i zwiększania ilości powierzchniowych antygenów zgodności tkankowej klasy I i II, jest INF- γ . Gdy prezentowany peptyd zostanie rozpoznany przez specyficzny receptor na dziewiczym limfocycie T, a ponadto limfocyt T rozpozna, że komórka prezentująca ten peptyd pochodzi z własnego organizmu, dodatkowo zaś dojdzie do interakcji receptorów na powierzchni limfocytu (głównie CD28, ICOS1, CD2) i cząsteczek na błonie komórki prezentującej (głównie CD80/CD86, ICOS-L, CD58, CD48), co jest nazwane „drugim bodźcem,” oraz stymulacji przez IL-1, wówczas limfocyt T ulegnie specyficznej aktywacji [14]. Aktywacja skutkuje wydzielaniem dużych ilości IL-2, bardzo silnego czynnika wzrostu, początkującego różnicowanie limfocytów T, a także INF- γ . Równocześnie zaktywowany limfocyt prezentuje receptor dla IL-2 i na drodze autokrynej zwiększa swoją stymulację. Po kilku dniach intensywnych podziałów, limfocyty wędrują do krwiobiegu. Przy braku „drugiego bodźca” limfocyt T przechodzi w stan anergii i zaczyna wykazywać aktywność supresorową, hamującą odpowiedź immunologiczną, przez wytwarzanie niewielkich ilości IL-10.

Dalszy etap różnicowania limfocytów T zależy od ilości poszczególnych cytokin w miejscu stanu zapalnego.

Podstawowe, od dawna opisywane szlaki przekształcania limfocytów pomocniczych, to ich różnicowanie w kierunku Th1 o aktywności cytotoksycznej i w kierunku Th2, czyli aktywacji odpowiedzi humoralnej.

Przekształcenia w kierunku Th1 aktywuje INF- α i γ oraz interleukiny prozapalne IL-2, IL-12, IL-18 i IL-27. Same limfocyty Th1 również wydzielają INF- γ i tą drogą silnie stymulują proces zapalny. Wydzielają też IL-2 i TNF. Limfocyty Th1 odgrywają ważną rolę w obronie przeciw pierwotniakom, grzybom, niektórym bakteriom i wirusom rozwijającym się wewnątrzkomórkowo oraz pasożytom wewnątrztkankowym [4, 15]. Najprawdopodobniej uczestniczą też w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych przebiegających ze wzmożonym działaniem cytotoksycznym, np. w stwardnieniu rozsianym i reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) [4, 16].

Inną drogę różnicowania i inną aktywność uzyskują limfocyty T pod wpływem IL-1 β i IL-23. W tych warunkach u ludzi naiwne limfocyty T są przekształcane w limfocyty Th17 wykryte przez Langrish i wsp. [17]. Transformujący czynnik wzrostu typu β (TGF- β) pośrednio ułatwia to różnicowanie poprzez zablokowanie powstawania subpopulacji Th1 [16, 18]. Niektóre etapy różnicowania tych limfocytów prawdopodobnie są podobne do różnicowania się limfocytów w kierunku Th1, ponieważ obserwowano przekształcenia Th17 do Th1. U myszy komórki Th17 powstają w wyniku wspólnego działania innych cytokin, TGF- β i IL-6 [18, 19]. Dojrzałe Th17 namnażają się pod wpływem IL-23, natomiast w sposób negatywny przemiany te są regulowane przez INF- γ i IL-4 [4, 12]. Budowa IL-23 jest podobna do budowy IL-12. Obie te interleukiny są dimerami i mają identyczną jedną podjednostkę p40, różni je natomiast druga podjednostka, p35 w IL-12 i p19 w IL-23. Również receptory obu tych interleukin mają jedną wspólną podjednostkę [20]. Mutacje w genie kodującym tę podjednostkę powodują u ludzi zwiększoną wrażliwość na infekcje. Ostatnio dyskutuje się, czy za różne aktywności przypisywane uprzednio limfocytom Th1 w rzeczywistości nie odpowiadają limfocyty Th17.

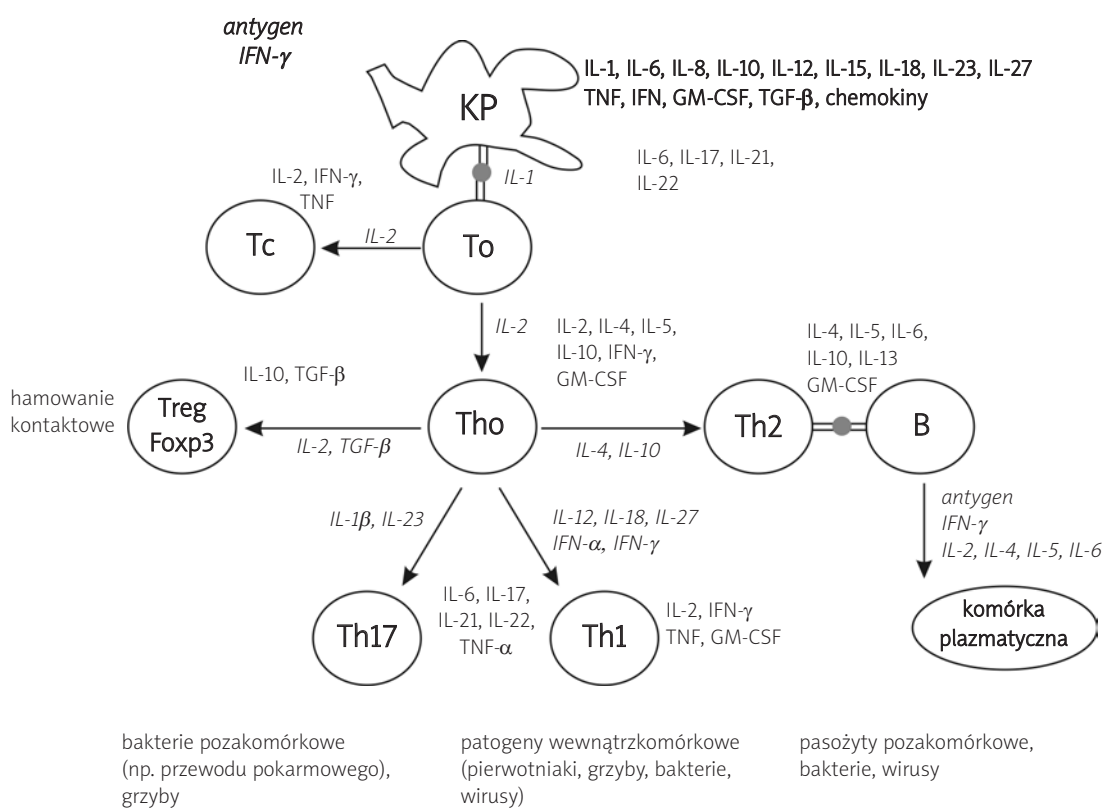
Nazwa limfocytów TH17 pochodzi od wydzielanej przez nie IL-17A [19], należącej do cytokin prozapalnych; ponadto wydzielają one IL-21, która na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego stymuluje różnicowanie w kierunku Th17, oraz IL-22, IL-6 i TNF- α . Najważniejszą funkcją limfocytów Th17 jest obrona przed pozakomórkowymi bakteriami przewodu pokarmowego, a także grzybami [4]. Obecnie uważa się, że te właśnie limfocyty, a nie Th1, są szczególnie odpowiedzialne za procesy autoimmunizacyjne, w których patogenezie dominuje odpowiedź cytotoksyczna. Zwiększone stężenia IL-17 stwierdzano np. w stwardnieniu rozsianym (model

zwierzęcy EAE), RZS i łuszczycy [19]. Blokowanie ekspresji IL-17 lub aktywności IL-23 w doświadczalnych modelach RZS i EAE wykazywało działanie protekcyjne i odwrotnie, podawanie IL-23 szczepom myszy opornych na EAE prowadziło do zniesienia oporności [12, 21]. Problem ten jednak nie jest do końca wyjaśniony, być może oba typy limfocytów – zarówno Th1, jak i Th17 – uczestniczą w patogenezie tych chorób [16].

Różnicowanie limfocytów pomocniczych w kierunku Th2 jest promowane przez interleukiny: IL-4, IL-10 i IL-13 pochodzące z limfocytów T [19, 20], a także IL-10 z APC. Zaktywowane komórki Th2 wydzielają IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 i GM-CSF.

Limfocyty Th2 wspomagają aktywację specyficznych limfocytów B, które rozpoznały antygen w formie

rozpuszczalnej. Prowadzi to dalej do przekształcenia ich w komórki plazmatyczne i do wydzielenia specyficznych przeciwciał [22]. Główną rolę w odpowiedzi limfocytów B odgrywa IL-2, która we współpracy z IL-4 i IL-5 ułatwia ich aktywację i proliferację oraz ich różnicowanie w komórki produkujące przeciwciała. Dwa pierwsze z tych procesów są dodatkowo stymulowane przez IFN- γ i IL-4, natomiast w dojrzewaniu zaktywowanych limfocytów B w kierunku produkcji przeciwciał pomaga IL-6 [2]. Niekorzystne przesunięcie klas wytwarzanych immunoglobulin w kierunku IgE następuje pod wpływem IL-13. Aktywacja limfocytów Th2 i jej następstwa mają szczególne znaczenie w obronie przeciw pasożytom wielokomórkowym (tasiemcom, przywrom), a także pewnym gatunkom bakterii i w obronie



KP – komórki prezentujące; To – naiwne limfocyty T; Tc – cytotoksyczne limfocyty T; Tho, Th17, Th1, Th2 – odpowiednie klony pomocniczych limfocytów T; Treg – limfocyty T regulatorowe; B – limfocyty B;

Ryc. 1. Różnicowanie i aktywność limfocytów T i B. Przy schematach komórek podano wytwarzane przez nie cytokiny. Przy strzałkach kursywą podano cytokiny stymulujące odpowiednie przekształcenia. Poniżej schematów komórek Th17, Th1 i Th2 podano stany patologiczne, w których zwalczaniu komórki te uczestniczą.

Fig. 1. Differentiation and activity of T and B lymphocytes. The cytokines produced are presented close to the cells, the cytokines stimulating the transformations are presented in italic. The defense activity of cells Th17 (extracellular bacteria, fungi), Th1 (intracellular pathogens) and Th2 (extracellular parasites, bacteria and viruses) are described at the bottom.

przeciwwirusowej [15]. Może też prowadzić do rozwoju tych chorób autoimmunizacyjnych, których patologia zależy od autoprzeciwciał wytworzonych przez współdziałające z nimi limfocyty B, np. w alergiach, toczeniu rumieniowatym układowym, niedokrwistości hemolitycznej czy chorobie Gravesa-Basedowa.

Przy dużych stężeniach TGF- β na prekursorowych limfocytach dochodzi do indukcji syntezy czynnika Foxp3, co prowadzi do powstania komórek regulatorowych (Treg). Transformujący czynnik wzrostu typu β , łącznie z IL-2, jest też niezbędny do przeżycia i funkcjonowania zróżnicowanych komórek Treg [4, 12]. Na doświadczalnym modelu myszy wykazano, że różnicowanie w kierunku komórek Treg promuje również GM-CSF [23] oraz że przy braku odpowiednio wysokich stężeń TGF- β mogą one przechodzić w Th17.

Treg to prawdopodobnie komórki o najsilniejszej aktywności supresorowej, których zadaniem jest wygaszanie odpowiedzi immunologicznej. Wykazano, że te limfocyty o fenotypie CD4, CD25, Foxp3 stanowią 2–10% wszystkich limfocytów Th [24, 25]. Oprócz nich występują także inne limfocyty regulatorowe Tr1 i Th3 [26]. Limfocyty regulatorowe uczestniczą w zabezpieczeniu przed szkodliwą dla organizmu autoagresją [12], a także przed niepotrzebną aktywacją układu odporności, np. zabezpieczeniem płodu przed agresją. W wielu chorobach autoimmunizacyjnych, np. w chorobie Hashimoto, stwierdzano defekt specyficznych w stosunku do autoantygenów limfocytów Treg. Treg hamują aktywność komórek immunokompetentnych, kontaktując się z nimi bezpośrednio. Aktywność supresorowa wiązana jest ponadto z wydzielaniem IL-10, a przede wszystkim z wydzielaniem TGF- β , inhibitora wielu etapów odpowiedzi immunologicznej, takich jak: produkcji cytokin, proliferacji tymocytów, limfocytów T i B, ekspresji cząsteczek MHC klasy II, aktywacji limfocytów Tc i wytwarzania przeciwciał. Ostatnio wykazano też, że limfocyty Treg działają jak „gąbka”, wiążąc IL-2 i na drodze kompetycyjnej, pozbawiają inne limfocyty tego czynnika wzrostowego. Odpowiedź Treg jest antygenowo specyficzna, ale mogą one przenosić zdolności supresorowe na inne komórki, zmniejszając stan zapalny. Brak limfocytów Treg spowodowany mutacją w genie kodującym czynnik Foxp3 prowadzi u ludzi do bardzo ciężkiej choroby, zwanej IPEX (*immunodysregulation, poliendocrinopathy and enteropathy X linked*), ujawniającej się we wczesnej młodości, a czasem nawet już w kilka dni po urodzeniu i prowadzącej do rozwinięcia się cukrzycy [4].

Na rycinie 1 podano niektóre etapy składające się na odpowiedź immunologiczną u ludzi oraz cytokiny, które je promują. Nie zaznaczono hamującego działania niektórych cytokin, które – stymulując określony kierunek przekształceń limfocytów – mogą hamować inne

przekształcenia. I tak np. transformujący czynnik wzrostu typu β , promujący różnicowanie limfocytów do Th-17 i Treg, jest inhibitorem różnicowania w kierunku Th1 i Th2. Interleukina 4, stymulująca powstawanie Th2, oraz IFN- γ , stymulujący powstawanie Th1, hamują różnicowanie komórek w kierunku Th17. Interleukina 27, blokując uwalnianie IL-2, a być może również wpływając na Treg, hamuje odpowiedź immunologiczną [3].

W artykule omówiono udział cytokin w regulacji niektórych, początkowych etapów odpowiedzi immunologicznej, wiążącej się z rozpoznaniem patogenu i przebiegającej dalej z udziałem limfocytów T. Cytokiny odgrywają także rolę w całym, bardzo złożonym procesie obronny organizmu.

Piśmiennictwo

1. Kopeć-Ślęzak J. Cytokiny w procesach odpornościowych. *Oncol Pol* 2005; 8: 217-222.
2. Lipsky PE. The control of antibody production by immunomodulatory molecules. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1345-1353.
3. Gołąb J, Jakóbiński M. Cytokiny. W: *Immunologia*, Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009; 108-153.
4. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions and faults. *Blood* 2008; 112: 1557-1568.
5. Gołąb J, Jakóbiński M, Zagożdżon J i wsp. Cytokiny. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2002; 198-249.
6. Gołąb J, Jakóbiński M, Mechanizmy rozpoznawania drobnoustrojów. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009; 78-94.
7. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokine in human inflammatory and autoimmune disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 41-52.
8. Bhattarjee RN, Akira S. Toll-like receptor signaling: emerging opportunities in human diseases and medicine. *Curr Immunol Rev* 2005; 1: 81-90.
9. O'Mahony DS, Pham U, Iyer R, et al. Differential constitutive and cytokine-modulated expression of human Toll-like receptors in primary neutrophils, monocytes and macrophages. *Int J Med Sci* 2008; 5: 1-8.
10. Metzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-305.
11. Plotz PH. The autoantibody repertoire: searching for order. *Nature reviews. Immunology* 2003; 3: 73-77.
12. Guerin LR, Prins JR, Robertson SA. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update* 2009; 1: 1-19.
13. Stokłosa T. Psychoneuroimmunologia. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009; 295-305.
14. Jakóbiński M, Gołąb J. Prezentacja antygenów limfocytom T. W: *Immunologia*. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009; 205-222.

15. Gołąb J, Stokłosa T, Grzesiowski P i wsp. Odporność przeciwwzakaźna. W: Immunologia. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009; 305-342.
16. Annuziati F, Cosmi L, Liotta F, et al. Type17 T helper cells-origins, features and possible roles in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 325-331.
17. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-240.
18. Annuziati F, Cosmi L, Liotta F, et al. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int Immunol* 2008; 20: 1361-1368.
19. Cooke A. Th17 cells in inflammatory conditions. *Diabetic Studies* 2006; 3: 72-74.
20. Guther I, Becher B. APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 2007; 117: 1119-1127.
21. Chen Y, Langrish L, McKenzie B, et al. Anti-IL23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2006; 116: 1317-1326.
22. Kim JM, Pan JYJ, Korbel GA, et al. Monovalent ligation of the B cell receptor induces receptor activation but fails to promote antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 3327-3332.
23. Ganesh BB, Cheatem DM, Sheng JR, et al. GM-CSF induced CD11c+ CD8a - dendritic cells facilitate Foxp3+ and IL-10+regulatory T cell expansion resulting in suppression of autoimmune thyroiditis. *Int Immunol* 2009; 21: 269-282.
24. Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000; 101: 455-458.
25. Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 389-400.
26. Lasek W, Jakóbiński M. Populacje i subpopulacje limfocytów. W: Immunologia. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009; 172-190.