

ULOGA Th₁ I Th₂ ČELIJA U ATOPIJSKIM I AUTOIMUNIM BOLESTIMA

Miloš Filipović¹, Boris Đinđić² i Snežana Cekić³

Na osnovu profila citokina koji proizvode, T helper ćelije mogu da se podelu u dva različita subtipa efektorskih ćelija. Th₁ ćelije proizvode interferon- γ (IFN- γ) i faktor tumorske nekroze β (engl. Tumor necrosis factor β , TNF- β), i udružene su sa celularnim imunskim odgovorom, naročito u odbrani od intracelularnih patogena (bakterije, paraziti, buđi i virusi). Suprotno tome, Th₂ ćelije proizvode IL-4, IL-5, IL-9 i IL-13. Th₂ ćelije učestvuju u antitelo-odgovoru, produkciji IgE, nastanku tkivne fibroze i eozinofilije. Th₂ odgovor je važan u odbrani od parazitarne infekcije helmintima. Iako oba Th odgovora imaju protektivnu ulogu protiv određenih infektivnih patogena, takođe, mogu imati i patogenu ulogu: Th₁ ćelijski odgovor može dovesti do pojave autoimunih bolesti, dok disregulacija Th₂ odgovora učestvuje u nastanku atopijskih bolesti (alergijski rinitis, astma, atopijski ekcem, alergija na hranu i anafilaksa). Skorašnji progres u razumevanju mehanizama inicijacije i kontrole Th₁ i Th₂ ćelijskog odgovora može dovesti do razvoja novih terapijskih strategija. *Acta Medica Medianae* 2005;44(4): 61 – 65.

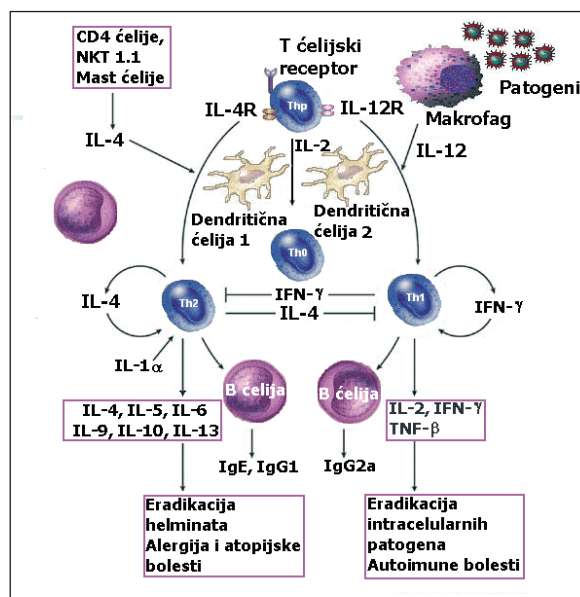
Cljučne reči: citokini, T helper ćelije, atopija, autoimunitet

Zavod za plućne bolesti u Nišu¹,
Institut za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu²,
Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Nišu³

Kontakt: Miloš Filipović
Zavod za plućne bolesti
Bulevar Dr Zorana Đinđića 83
18000 Niš
Srbija i Crna Gora
Tel.: 018/ 233 355
E-mail: milosfilip@yahoo.com

Uvod

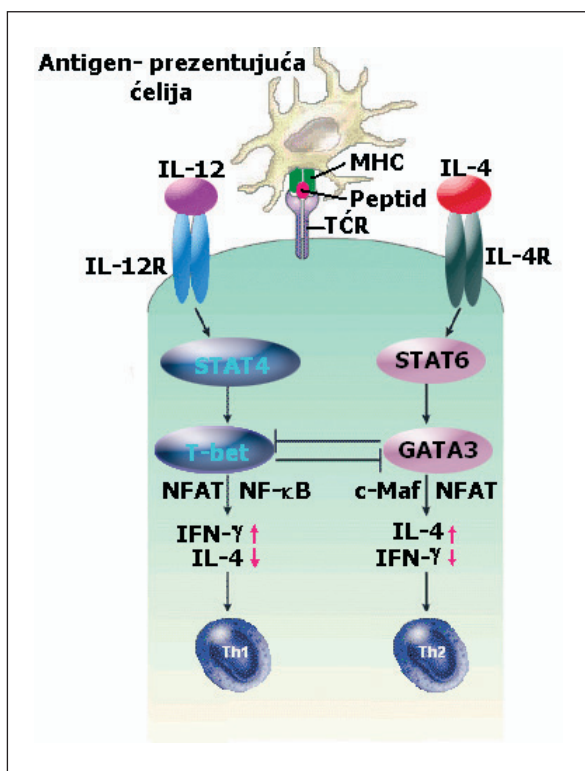
Od vremena kada je Mosmann sa saradnicima opisao selektivnu produkciju citokina od strane određenih subpopulacija CD4⁺ T helper ćelija, podela ovih ćelija na osnovu njihovog Th₁ odnosno Th₂ citokinskog profila, postala je prevladajuća paradigma u imunologiji (1). Prvu podgrupu čine Th₁ ćelije koje proizvode IL-2 i IFN- γ , dok su u drugoj podgrupi tzv. Th₂ ćelije koje izlučuju IL-4 i IL-5. Kasnije su otkriveni novi citokini, npr. TNF- β koji je svrstan u Th₁ grupu citokina, dok su IL-6, IL-9, IL-10 i IL-13 klasifikovani kao citokini Th₂ tipa (2,3). Th₁ i Th₂ ćelije potiču od zajedničkih prekursorskih ćelija tzv. Th₀ ćelija koje proizvode citokine oba tipa (IL-2, IFN γ i IL-4). Ove prekursorske ćelije nastaju od naivnih T ćelija (Th_p) koje nakon aktivacije proizvode IL-2 (4,5). Th₁ i Th₂ ćelije međusobno ispoljavaju inhibicioni efekat. IFN- γ koji je produkt Th₁ ćelija sprečava aktivaciju i proliferaciju Th₂ ćelija, dok Th₂ citokin (IL-10), delovanjem na antigen-prezentujuće ćelije, sprečava razvoj Th₁ ćelija (6,7). Th₁ ćelije imaju ulogu u aktivaciji makrofaga, produkciji opsonizujućih i komplement-vezujućih an-



Slika 1. Shematski prikaz indukcije i regulacije Th₁ i Th₂ ćelija

titela, reakcijama ćelijske citotoksičnosti i pokretanju reakcija celularnog imuniteta koje su važne za odbranu od intracelularnih infektivnih uzročnika (8) (Slika 1).

Ukoliko ne dođe do brze eliminacije mikroba iz organizma, usled snažnog i hroničnog inflamatornog odgovora koji pokreće, Th₁ odgovor postaje štetan po samog domaćina. Citokini koje proizvode Th₂ ćelije odgovorni su za pokretanje snažnog antitelo-odgovora, regulaciju sinteze antitela IgE klase, aktivaciju i diferencijaciju eozinofila, aktivaciju mastocita, eradicaciju helmintata i drugih ekstracelularnih parazita, kao

Slika 2. Transkriptivna regulacija Th₁ i Th₂ ćelija

i ispoljavanje inhibitornog efekta na pojedine funkcije makrofaga (9,10,11). Takođe, Th₂ ćelije imaju važnu regulatornu ulogu u imunološkom sistemu, jer prelazak sa Th₁ na Th₂ odgovor obezbeđuje zaštitni efekat kada intenzitet i hronicitet inflamatornog Th₁ odgovora može dovesti do oštećenja tkiva domaćina (12).

Iako oba tipa Th odgovora ispoljavaju zaštitni efekat protiv određenih infektivnih uzročnika, oni mogu biti i patogeni: Th₁ odgovor može imati ulogu u autoimunim bolestima, dok je poremećaj regulacije Th₂ odgovora prisutan u različitim atopijskim bolestima.

Pripadnici subpopulacije Th ćelija koji proizvode velike količine TGF-β i ne sekretuju IL-2, IL-4, IL-10 ili IFN-γ, označavaju se kao Th₃ ćelije i imaju važnu ulogu u mnogim aspektima imunoregulacije i homeostaze T ćelija (13,14). Iako specifični markeri za dati ćelijski tip, najverovatnije, ne postoje. Određeni receptori za hemokine pokazuju preferencijalnu ekspresiju na površini Th₁, odnosno, Th₂ ćelija. Tako npr. CCR3 (receptor za eotaksin, eotaksin 2, RANTES, MCP-2,-3 i -4) i CCR4 (receptor za TARC) preferencijalno ekspresuju ćelije Th₂ tipa, dok Th₁ ćelije pretežno ekspresuju druge hemokinske receptore: CXCR3 (receptor za IP-10, Mig i I-TAC) i CCR5 (receptor za RANTES, MIP-1α i MIP-1β) (15).

Mehanizmi odgovorni za Th₁ i Th₂ polarizaciju

Brojni su faktori koji utiču na razvoj i diferencijaciju Th₁ odnosno Th₂ ćelija (16). U ove faktore spadaju: fizička forma antigena, tip infektivnog patogena, doza antigena, put dospevanja antigena u organizam,

tip antigen-prezentujućih ćelija, selektivna aktivacija različitih tipova kostimulatornih molekula, lokalni nivo citokina, hormonski status, genetska predispozicija i prisustvo udružene infekcije (17). Glukokortikosteroidi pojačavaju Th₂ aktivnost i ispoljavaju sinergistički efekat sa IL-4, dok dehidroepiandrostenon pojačava Th₁ aktivnost (18). Intenzivna konverzija 25(OH) vitamina D₃ u 1,25(OH)₂ vitamin D₃ (kalcitriol) smanjuje sekreciju IL-2 i IFN-γ i povećava Th₂ odgovor (18). Progesteron favorizuje razvoj Th₂ ćelija i promovise produkciju IL-4 i IL-5, kao i ekspresiju CD30 molekula u već uspostavljenim Th₁ klonovima ćelija (19). Ovo predstavlja jedan od mehanizama koji učestvuju u Th₁/Th₂ preuključenju na dodirnoj površini majke i fetusa što obezbeđuje uspešan tok trudnoće. S obzirom da Th1 citokini (IFN-γ, TNF-β) promovise odbacivanje alografta i mogu da kompromituju tok trudnoće, smatra se da je produkcija citokina Th₂ tipa (IL-4 i IL-10), koji vrše inhibiciju Th₁ odgovora, odgovorna za toleranciju alografta i preživljavanje fetusa. Tokom trudnoće dolazi do lokalne produkcije visokih nivoa progesterona koji je odgovoran za pojačanu sekreciju IL-4 i inhibitornog faktora leukemije (engl. Leukemia inhibitory factor- LIF) i koji je važan za implantaciju oplođene jajne ćelije a time i uspešni tok trudnoće (20).

Zajedničko delovanje genetskih i faktora spoljašnje sredine utiče na Th₁/Th₂ diferencijaciju putem modulisanja grupe kontakt-zavisnih faktora i prisustva određenog citokina u mikrosredini tokom aktivacije naivnih Th ćelija. U najvažnije kontakt-zavisne faktore spadaju: 1. obim vezivanja T ćelijskog receptora i 2. signali koji nastaju interakcijom kostimulatornih molekula OX40L- OX40 i B7- CD28 (21, 22, 23). OX40 kostimulacija povećava ekspresiju IL-4 tokom aktivacije naivnih Th ćelija i promovise njihovu diferencijaciju u ćelije koje proizvode velike količine IL-4.

Citokini imaju značajnu ulogu u polarizaciji Th odgovora. Rano prisustvo IL-4 tokom imunog odgovora ima odlučujuću ulogu u razvoju Th₂ ćelija. Nakon početne aktivacije, naivne Th ćelije proizvode male količine IL-4. Sa povećanjem stepena aktivacije ovih ćelija, dolazi do lokalnog rasta koncentracije IL-4. Kada nivo IL-4 dostigne određenu pragnu vrednost, nastaje Th₂ diferencijacija. CD4⁺NK1.1 ćelije koje prepoznaju antigene koji su prezentovani zajedno sa CD1 molekulom, takođe, spadaju u moguće izvore IL-4. Smatra se da IL-4 koga oslobađaju mastociti i bazofili dovodi do pojačavanja već uspostavljenog Th₂ odgovora i ne učestvuje u pokretanju Th₂ odgovora (24).

Aktivirane makrofagne i dendritične ćelije proizvode IL-12 koji promovise razvoj Th₁ ćelija (25, 26). Interferoni tipa I (IFN-α i β) takođe, promovise Th₁ odgovor (27). IFN-α dovodi do ushodne regulacije β- lanca receptora za IL-12 (28). Interakcija IL-12 i receptora za IL-12 dovodi do brze fosforilacije tirozina u transkriptivnom faktoru STAT-4 (engl. Signal transducers and activators of transcription- STAT, Prenosioci signala i aktivatori transkripcije). Fosforilacijom STAT-4 nastaje njegova aktivacija, što dovodi do ekspresije transkriptivnog faktora T-bet, koji reguliše promotersku aktivnost IFN-γ (29).

Transkriptivna regulacija Th₁ i Th₂ diferencijacije

U diferencijaciji Th₂ ćelija učestvuju brojni transkriptivni faktori: STAT-6, NF-IL-6, NF-ATc/2 (Nuklearni faktor aktiviranih T ćelija c/2), AP-1/Jun-B, c-Maf i GATA-3. NFAT i AP-1 učestvuju u indukciji transkripcije gena za IL-4 i IL-5 (30). Veživanje IL-4 za IL-4R dovodi do selektivne fosforilacije tirozina u transkriptivnom faktoru STAT-6. Aktivacija STAT-6 dovodi do povećanja ekspresije transkriptivnog faktora GATA-3 (31) (Slika 2).

Povećana ekspresija GATA-3 dovodi do pojačane ekspresije gena za Th₂ citokine i smanjenje ekspresije IL-12Rβ2 sa inhibicijom Th₁ razvoja (32). Transkriptivni faktor onkoprotein c-Maf reguliše transkripciju gena za IL-4 (30). U negativne regulatore Th₂ diferencijacije spadaju NF-ATp i proto-onkogen BCL-6 (33,34,35).

Uloga Th₁ i Th₂ ćelija u bolestima

Funkcionalna dihotomija Th ćelija dovela je do kategorizacije brojnih bolesti na osnovu njihove udruženosti sa povišenim koncentracijama Th₁ odnosno Th₂ citokina. Iako je Th₂ odgovor udružen sa helmintijazom i drugim parazitarnim bolestima, u razvijenim zemljama, od bolesti u kojima preovlađuje Th₂ odgovor najčešće su atopijske bolesti. U atopijske bolesti, koje se karakterišu povećanom produkcijom Th₂ citokina, povišenim nivoom IgE u serumu i eozinofilijom, spadaju: alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis, astma, atopijski dermatitis, alergija na hranu i anafilaksa. Dokazano je da alergen-reaktivne Th₂ ćelije imaju ključnu ulogu u aktivaciji i regrutovanju IgE-prodajućih B ćelija, mastocita i eozinofila, ćelijske trijade koja učestvuje u alergijskoj inflamaciji. Putem obezbeđenja dva signala: solubilnog IL-4 i T-B međućelijske interakcije koja se odvija između CD40 liganda na površini aktiviranih Th ćelija i CD40 molekula na površini B ćelija, Th₂ ćelije pružaju pomoć B ćelijama za produkciju IgE. U astmi, povećana produkcija Th₂ citokina dovodi do nastanka inflamacije u disajnim putevima, infiltracije disajnih puteva eozinofilima, pojačane produkcije sluzi i bronhijalne hiperaktivnosti, što dovodi do razvoja simptoma bolesti (36).

Th₁ odgovor se smatra patološkim u autoimunim bolestima, dok u atopijskim bolestima ispoljava zaštitni efekat tako što antagonizuje patološki Th₂ odgovor (37).

Aktivirane antigen-prezentujuće ćelije proizvode IL-12 koji ima ključnu ulogu u diferencijaciji i ekspanziji Th₁ ćelija koje su neophodne za pokretanje organ-specifičnog autoimuniteta (38). Životinjski modeli su pokazali da je predispozicija ka autoimunitetu rezultat produkcije aberantnih nivoa IL-12 od strane antigen-prezentujućih ćelija (39). Visoki nivoi IL-12 dovode do nastanka organ-specifičnih autoimunih reakcija, a niski do nastanka sistemske bolesti slične lupusu, koja je posledica delovanja antitela. Osim uloge u nastanku CD4⁺ Th₁ ćelija, IL-12 je neophodan i za diferencijaciju naivnih CD8⁺ T ćelija u efektorske citotoksične T

limfocite (40). Ispitivanja na životinjama su pokazala da Th₁ ćelije dovode do značajnih oštećenja u različitim organ-specifičnim autoimunim bolestima, pri čemu se kao prototip autoimunih bolesti u kojima ove ćelije imaju glavnu ulogu navodi insulin zavisni dijabetes melitus (41). I tip 1 (IFN-α i IFN-β) i tip 2 (IFN-γ) interferona koriste se u terapiji određenih infektivnih bolesti. Međutim, ova terapija je kod 4-19% bolesnika praćena komplikacijama u vidu nastanka autoimunih bolesti (nastanak autoimunog tireoiditisa, reumatoidnog artritisa, razvoj antinuklearnih antitela i lupusa, i dr). Paradoksalno, određeni tipovi interferona se koriste u terapiji nekih autoimunih bolesti (npr. IFN-β ima ključnu ulogu u terapiji multiple skleroze). IFN-γ na mestu inflamacije dovodi do aktivacije makrofaga (koji proizvode TNF-α i IL-1), promocije Th₁ diferencijacije (putem ushodne regulacije transkriptivnog faktora T-bet) i povećane ekspresije proinflamatornih hemokina što ima za posledicu održavanje inflamacije (42). Iako IFN-γ ima ključnu proinflamatornu ulogu tokom razvoja autoimunog odgovora, putem homeostatske regulacije imunskog odgovora, pokazano je da u izvesnim modelima autoimunih bolesti ovaj citokin može da deluje i kao protektivni faktor. TNF-α takođe, spada u glavne medijatore inflamacije i organ-specifičnih autoimunih bolesti. Putem regulacije ekspresije hemokina i kretanja leukocita, TNF-α ima ulogu u inicijaciji autoimune inflamacije mozga kod miševa. Primena ovog citokina kod negojaznih dijabetičnih miševa dovodi do smanjenja broja i efektorske funkcije CD4⁺CD25⁺ T-regulatornih ćelija u slezini i timusu (43). Ovi rezultati ukazuju da TNF-α može da utiče na pojavu dijabetesa tipa 1 putem modulacije broja i funkcije ovih regulatornih ćelija. Anti-TNF terapija reumatoidnog artritisa osim povoljnih efekata praćena je neželjenim efektima u vidu teških bakterijskih infekcija (npr. tuberkuloza) (44).

IL-4 ima ključnu ulogu u Th₂ diferencijaciji CD4⁺ T ćelija. U mehanizme pomoću kojih IL-4 moduliše ili dovodi do predispozicije ka autoimunitetu spadaju: smanjenje ekspresije inhibitornih receptora (npr. FcγRII, CD22, CD72 i PIR-B) na površini B ćelija i promovisanje STAT-6-zavisnog preživljavanja autoreaktivnih B ćelija (45,46). U mišjem modelu artritisa izazvanog proteglikanom, IL-4 reguliše težinu bolesti putem kontrole produkcije IL-12 i drugih proinflamatornih citokina (TNF-α i IFN-γ) (47). Dva važna imunosupresivna citokina TGF-β i IL-10, proizvode oba tipa Th ćelija, a T ćelije koji su glavni proizvođači ovih citokina označavaju se kao T-regulatorne ćelije. IL-10 aktivira STAT-3, a odsustvo ovog transkriptivnog faktora u mijeloidnim ćelijama dovodi do nastanka autoimunih bolesti. IL-10 i TGF-β mogu da spreče aktivaciju i ekspanziju autoreaktivnih limfocita pomoću različitih mehanizama. Npr. IL-10 sprečava ekspresiju IL-12, TNF-α, kostimulatornih molekula i MHC molekula II klase. Prisustvo IL-10 sprečava migraciju dendritičnih ćelija u limfne noduse i produkciju proinflamatornih hemokina (48, 49). TGF-β ograničava odgovor autoagresivnog T ćelijskog odgovora putem sprečavanja maturacije antigen-prezentujućih ćelija i inhibicijom diferencijacije naivnih CD4⁺ T ćelija u Th₁ ili Th₂ efektorske ćelije (50).

Literatura

1. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW. Two types of murine T cell clone, I: definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348-57.
2. Kourilsky P, Truffa-Bachi P. Cytokine fields and the polarization of the immune response. *Trends Immunol* 2001; 22: 502-9.
3. Mosmann T, Coffman R. Two types of mouse helper T-cell clone. Implications for immune regulation. *Immunol Today* 1987; 8: 223-7.
4. Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2105-15.
5. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 227-57.
6. O'Garra A, Murphy K. Role of cytokines in determining T-lymphocyte function. *Curr Opin Immunol* 1994; 6: 458-66.
7. Mosmann TR, Coffman RL. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells. *Adv Immunol* 1989; 46: 111-47.
8. Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 9-21.
9. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997; 18: 263-7.
10. de Vries JE, Carballido JM, Aversa G. Receptors and cytokines involved in allergic Th2 cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 492-6.
11. Sher A, Coffman RL. Regulation of immunity to parasites by T cells and T cell-derived cytokines. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 385-409.
12. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-93.
13. Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor- β in T cell biology. *Nat Immunol Rev* 2002; 2: 46-53.
14. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001; 13: 219-27.
15. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today* 1998; 19: 568-80.
16. O'Garra A. Commitment factors for T helper cells. *Curr Biol* 2000; 10: 492-4.
17. Tournoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Is Th1 the solution for Th2 in asthma? *Clin Exp Allergy* 2002; 31: 17-29.
18. Rook GAW, Hernandez-Pando R, Lightman SL. Hormones, peripherally activated prohormones and regulation of the Th1/Th2 balance. *Immunol Today* 1994; 15: 301-3.
19. Constant SL, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4⁺ T cell responses: the alternative approaches. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 297-322.
20. Piccinni MP, Beloni L, Livi C. Role of type 2 T helper (Th2) cytokines and leukemia inhibitory factor (LIF) produced by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998; 4: 1020-4.
21. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 233-58.
22. Ohshima Y, Yang LP, Uchiyama T. OX40 costimulation enhances interleukin-4 (IL-4) expression at priming and promotes the differentiation of naive human CD4⁺ T cells into high IL-4-producing effectors. *Blood* 1998; 92: 3338-45.
23. Piccinni M-P, Giudizi MG, Biagiotti R. Progesterone favors the development of human T helper (Th) cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 clones. *J Immunol* 1995; 155: 128-33.
24. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 399-408.
25. Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS. Development of Th1 CD4⁺ T cells through IL-12 produced by Lysteria-induced macrophages. *Science* 1993; 260: 547-9.
26. Macatonia SE, Hosken NA, Litton M. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4⁺ T cells. *J Immunol* 1995; 154: 5071-9.
27. Rogge L, D'Ambrosio D, Biffi M. The role of Stat4 in species-specific regulation of Th cell development by type I IFNs. *J Immunol* 1998; 161: 6567-74.
28. Rogge L, Barberis L, Passini N. Selective expression of an interleukin 12 receptor component by human T helper 1 cells. *J Exp Med* 1997; 185: 825-31.
29. Farrar DJ, Asnagli H, Murphy KM. T helper subset development: roles of instruction, selection, and transcription. *J Clin Invest* 2002; 109: 431-5.
30. O'Garra A, Arai N. The molecular basis of T helper 1 and T helper 2 cell differentiation. *Trends Cell Biol* 2000; 10: 542-50.
31. Liew FY. Th1 and Th2 cells: a historical perspective. *Nature Rev Immunol* 2002; 2: 55-60.
32. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell* 1997; 89: 587-96.
33. Ouyang W, Ranganath SH, Weindel K. Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4-independent mechanism. *Immunity* 1998; 9: 745-55.
34. Glimcher LH, Singh H. Transcription factors in lymphocyte development-T and B cells get together. *Cell* 1999; 96: 13-23.
35. Dent AL, Shaffer AL, Yu X. Control of inflammation, cytokine expression, and germinal center formation by BCL-6. *Science* 1997; 276: 589-92.
36. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002; 3: 715-20.
37. Del Prete G. The concept of type-1 and type-2 helper T cells and their cytokines in humans. *Int Rev Immunol* 1998; 16: 427-55.
38. Mullen AC, High FA, Hutchins AS. Role of T-bet in commitment of Th1 cells before IL-12-dependent selection. *Science* 2001; 292: 1907-10.
39. Alleva DG, Pavlovich RP, Grant C. Aberrant macrophage cytokine production is a conserved feature among autoimmune-prone mouse strains: elevated interleukin (IL)-12 and an imbalance in tumor necrosis factor α and IL-10 define a unique cytokine profile in macrophages from young nonobese diabetic mice. *Diabetes* 2000; 49: 1106-15.
40. Schmidt CS, Mescher MF. Peptide antigen priming of naive, but not memory, CD8R T cells requires a third signal that can be provided by IL-12. *J Immunol* 2002; 168: 5521-9.
41. Rabinovitch A. Immunoregulatory and cytokine imbalances in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 613-21.
42. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4⁺ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995; 16: 34-8.
43. Yoon JW, Jun HS, Santamaria P. Cellular and molecular mechanisms for the initiation and progression of beta cell destruction resulting from the collaboration between macrophages and T cells. *Autoimmunity* 1998; 27: 109-22.

44. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti- TNF- α therapy. *Rheumatology* 2003; 42: 617-21.
45. Rudge EU, Cutler AJ, Pritchard NR, Smith KG. Interleukin 4 reduces expression of inhibitory receptors on B cells and abolishes CD22 and Fc γ R2-mediated B-cell suppression. *J Exp Med* 2002; 195: 1079-85.
46. Morris SC, Dragula NL, Finkelman FD: IL-4 promotes Stat6- dependent survival of autoreactive B cells in vivo without inducing autoantibody production. *J Immunol* 2002; 169: 1696- 704.
47. Finnegan A, Grusby MJ, Kaplan CD. IL- 4 and IL- 12 regulate proteoglycan- induced arthritis through Stat- dependent mechanisms. *J Immunol* 2002; 169: 3345- 52.
48. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2- inducing cytokines. *J Exp Med* 2002; 195: 603- 16.
49. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin- 10 and the interleukin- 10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683- 765.
50. Gorelik L, Flavell RA. Transforming growth factor-beta in T- cell biology. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 46- 53.

THE ROLE OF Th₁ AND Th₂ CELLS IN ATOPIC AND AUTOIMMUNE DISEASES

Milos Filipovic, Boris Djindjic and Snezana Cekic

T-helper cells can be divided into two distinct subtypes of effector cells based on the profile of cytokines they produce. Th₁ cells produce interferon- γ (IFN- γ) and tumor necrosis factor β (TNF- β), and are associated with cell- mediated responses, particularly with resistance to intracellular pathogens (bacteria, parasites, yeasts and viruses). In contrast, Th₂ cells produce IL- 4, IL- 5, IL- 9 and IL- 13. Th₂ cells are involved in antibody responses and IgE production, as well as tissue fibrosis, and eosinophilia. Th2 responses are important in the resistance to infection with helminth parasites. Although both Th responses are protective against certain infectious pathogens, they can themselves be pathogenic: Th1 cell responses can mediate autoimmune diseases, whereas dysregulation of Th2 responses is implicated in atopic diseases (allergic rhinitis, asthma, atopic eczema, food allergy and anaphylaxis). The recent progress in our understanding of the mechanism of initiation and control of Th₁ and Th₂ cell responses will eventually lead to new therapeutic strategies. *Acta Medica Medianae* 2005;44(4): 61 – 65.

Key words: cytokines, T helper cells, atopy, autoimmunity