

MICHAŁ ZIMECKI

Laboratorium Immunobiologii

Zakład Immunobiologii

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN

Wrocław

CYTOKINY W REGULACJI ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Celem swoistej odpowiedzi immunologicznej na wtargnięcie obcego antygeny (bakterii, wirusów, produktów bakteryjnych, pasożytów, alergenów) jest wytworzenie mechanizmów obronnych prowadzących do eliminacji antygeny z ustroju oraz wytworzenie swoistej pamięci immunologicznej, która warunkuje znacznie silniejszą odpowiedź wtórną na ponowną penetrację tego samego antygeny. Odpowiedź immunologiczna rozpoczyna się fazą indukcji, w tym przetworzenia (degradacji) antygeny oraz prezentacji jego fragmentów w asocjacji z produktami antygenów MHC (główny region zgodności tkankowej) klasy II komórkom T mającym receptor o odpowiedniej swoistości antygenowej [17]. Istnieje wiele typów komórek zdolnych do prezentacji antygeny, w tym: monocyty, makrofagi ze śledziony, płuc, jamy otrzewnowej, wątroby, komórki dendryczne, komórki Langerhansa oraz komórki B [57], których rola w tym procesie jest ostatnio szczególnie podkreślana. Wszystkie typy komórek prezentujących antygeny charakteryzują się, oprócz ekspresji antygenów MHC II klasy, zdolnością do dostarczania komórkom T sygnałów dodatkowych w formie cytokin [29]. W zależności od natury antygeny i drogi jego wprowadzenia, już po upływie kilku dni (3–5) pojawiają się w narządach limfatycznych, a głównie w śledzionie, komórki produkujące przeciwciała początkowo klasy IgM, a później IgG. Pewne typy antygeny oraz wrota inwazji warunkują powstanie lokalnej odpowiedzi immunologicznej charakteryzującej się obecnością przeciwciał typu IgA (układ limfatyczny związany z układem pokarmowym) oraz IgE (nadwrażliwość na alergeny). Ogólnie biorąc, powstanie humoralnej odpowiedzi immunologicznej (obecność przeciwciał) jest poprzedzona powstaniem odpowiedzi typu komórkowego (obecność swoiście uczulonych komórek T).

OBJAŚNIENIE SKRÓTÓW

- Ig — immunoglobulina
- CSF — czynnik stymulujący powstawanie kolonii
- PG — prostaglandyna
- TGF — czynnik powodujący wzrost i transformację komórek

IFN	– interferon
HC	– hydrokortyzon
TNF	– czynnik nekrotyczny guza
CRF	– czynnik uwalniający hormon przysadki
ACTH	– hormon przysadki działający na nadnercza
AVP	– wazopresyna argininowa
NGF	– czynnik powodujący wzrost nerwów
PVP	– poliwinylpiperolidon
DNP	– dwunitrofenol

ROLA CYTOKIN W REGULACJI ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ

Przebieg (kinetykę) odpowiedzi immunologicznej charakteryzuje szybki wzrost oraz stosunkowo powolne wygaszanie. Taki przebieg odpowiedzi immunologicznej jest wynikiem kilku procesów i ma zapewnić efektywną eliminację antygeny z ustroju oraz kontrolowane natężenie reakcji. Już na samym początku odpowiedzi immunologicznej ma miejsce hamowanie pewnych procesów, których niekontrolowany przebieg mógłby mieć katastrofalne następstwa dla ustroju. Chodzi w tym przypadku głównie o produkcję interleukiny 1 (IL-1), która jest niezbędna w procesie inicjacji odpowiedzi immunologicznej, jednakże jej nadmierna produkcja może doprowadzić do patologicznych zmian [10, 33]. Do cytokin hamujących powstawanie IL-1 można zaliczyć hydrokortyzon [3] i prostaglandyny z serii E [40], natomiast aktywność tej cytokiny jest ograniczana lub blokowana przez szereg inhibitorów zawartych w surowicy i w moczu [44], w tym antagonistę receptora dla IL-1/IL-1Ra [10]. W samym jednakże etapie indukcji odpowiedzi immunologicznej przeważa aktywność cytokin wznagających ten proces (IL-1,2,4,5,6) CSF, $\text{PGF}_2\alpha$ [24,39,41,49]. Stosunkowo szybko dochodzi do zjawisk hamowania odpowiedzi immunologicznej, których głównymi mediatorami są takie cytokiny jak: $\text{IFN-}\gamma$, PGE, HC, IL-10 i $\text{TGF-}\beta$ [3,13,34,40,54]. Odpowiedź immunologiczna jest jednakże wygaszana łagodnie dzięki mechanizmom kontrasupresji (15), prawdopodobnie dzięki cytokinom będącym antagonistami cytokin zaangażowanych w supresji.

Pojęcie cytokin jest obszerne i powinno zawierać w sobie wszelkie związki niskocząsteczkowe, peptydy, polipeptydy i białka, które działają poprzez swoiste receptory na komórki należące nie tylko do układu immunologicznego. Do cytokin należy zaliczyć: prostaglandyny, hormony układu nerwowego i gruczołów dokrewnych oraz limfatycznych, limfokiny, monokiny, w tym interleukiny [1] o ściśle zdefiniowanej strukturze i funkcji.

Cytokiny są produkowane przez wszystkie typy komórek i działają w sposób bardzo zróżnicowany. Mogą one działać autokrynnie pobudzając komórkę, przez którą są produkowane, do transformacji blastycznej lub proliferacji [34], jak również w sposób parakrynnie na sąsiadujące komórki [24]. Niektóre z cytokin odgrywają rolę hormonów będąc uwalniane do krwiobiegu i działając

na odległe organy/komórki [6]. Cytokiny spełniają w stosunku do siebie bardzo różne aktywności. Są to: synergizm w działaniu, antagonizm, sumowanie się aktywności, przeciwstawne działanie jednej cytokiny, pokrywanie się aktywności, indukcja innej cytokiny, hamowanie syntezy cytokin na poziomie mRNA oraz autoregulacja — stymulacja lub hamowanie własnej produkcji. Poniżej podane są przykłady na każdą z wymienionych aktywności. Synergizm w działaniu wykazują np. takie cytokiny jak IL-1 i IL-6, które stymulują tymocyty do poliferaacji [19]. Niektóre procesy wymagają udziału 2 lub nawet 3 cytokin dla uzyskania optymalnego efektu, przykładem może być generowanie cytotoksycznych komórek T, gdzie kooperują IL-6, IL-2 i TNF- α [52] oraz indukcja (przełączanie izotypu) IgE przez IL-4, HC i IL-6 [20]. Antagonizm w działaniu wykazuje wiele cytokin, najbardziej charakterystyczne jest przeciwstawne działanie prostaglandyn z grupy F i E [39, 40], IL-4 i TNF- γ [34], interleukin prozapalnych IL-1, 6, 8 i IL-10 [30, 54], pierwsze z wymienionych cytokin działają stymulująco, a drugie hamująco na odpowiednie etapy odpowiedzi immunologicznej. Niektóre z cytokin wywierają podobne lub jednakowe efekty na komórki docelowe np. IL-4, 5 oraz 6 powodują wzrost objętości i pobudzenie komórki [7, 24, 41]. Często rolą pewnych cytokin jest indukcja syntezy innej — IL-1 indukuje syntezę IL-6 [19], inne hamują syntezę cytokin, jak np. HC, lub IL-10 blokuje powstawanie IL-1 [3, 54]. Z reguły cytokiny wzmagają swoją własną produkcję (IL-1, 2, 4) [34], jednakże IL-10 hamuje swoją syntezę [54].

Cytokiny spełniają różnorodne zadania w kolejnych etapach odpowiedzi immunologicznej oraz w dojrzewaniu komórek układu immunologicznego. IL-1, IL-2, IL-7 [7], hormony grasicy [6], laktoferyna [58] wpływają na dojrzewanie komórek T. Z kolei interleukiny 1, 4, 5 i 6 [24] promują dojrzewanie komórek z linii B. Te same interleukiny powodują aktywację komórek T i B. Pewne cytokiny, jak IFN- γ [55] i IL-4 [60] zwiększają gęstość antygenów MHC klasy II na komórkach prezentujących antygen. Cytokiny zaangażowane są także w przekazywaniu dodatkowych, kostymulujących sygnałów w procesie prezentacji antygeny komórkom T — należą do nich IL-1 [57, 29] i IL-6 [49]. Są również stymulatorami klonów komórek T do proliferacji — w przypadku komórek typu TH1 jest to IL-2, a dla komórek TH2 IL-4 [34]. W tych procesach interleukiny spełniają rolę autokrynnego czynnika stymulującego komórki do podziału — są one produkowane przez te same komórki, na które działają. Wreszcie cytokiny są zaangażowane w procesie przełączania izotypów immunoglobulin produkowanych przez komórki B. IL-4 na przykład w małym stężeniu wyzwała produkcję Ig klasy IgG₁ [4], a w większym stężeniu klasy IgE [9]. IL-5 z kolei indukuje produkcję immunoglobulin klasy IgA [35], natomiast IFN- γ stymuluje produkcję IgG₂- α [48].

Efekty działania cytokin mogą być kontrolowane na różnych poziomach. Przede wszystkim aktywność cytokin może być regulowana poprzez modulację ich komórkowych receptorów, co najlepiej można prześledzić na przykładzie

IL-1. Okazuje się, że liczba receptorów dla tej interleukiny jest niska (10 – 5000/komórkę), a IL-1 może wywierać swoje biologiczne efekty w komórce już w stężeniu 1 – 100 cząsteczek/komórkę [11]. W przypadku bezpośredniego działania mitogennego na komórkę (fibroblasty) liczba receptorów dla IL-1 jest większa – 5000–7000/komórkę [2]. Po związaniu się IL-1 ze swoim receptorem jest on internalizowany i jego gęstość na powierzchni komórki spada [31]. Sugeruje się, że niska liczba receptorów dla IL-1 jest wynikiem obecności małych stężeń egzogennej IL-1 i może być fizjologicznie korzystna dla ustroju, by stał się niewrażliwy na stałą stymulację IL-1. Z kolei, IL-1 stymuluje ekspresję swego receptora poprzez endogenną produkcję prostaglandyn [2].

W przeciwieństwie do IL-1, IL-2 stymuluje powstanie swojego receptora składającego się z 2 podjednostek, z których każda jest zdolna do wiązania IL-2 [42]. Jedna z nich jest o niskim powinowactwie (Tac), druga o powinowactwie wyższym. Kiedy oba typy receptora są obecne na tej samej komórce, łączą się w kompleks o wysokim powinowactwie do IL-2. Receptory dla interleukin mogą różnie funkcjonować w zależności od typu komórki. Dla przykładu, pod wpływem aktywacji komórki T obniżają poziom receptora dla IL-6, natomiast komórki B nabywają go dopiero w późnych etapach dojrzewania [49]. Poza regulacją aktywności cytokin przez zwiększanie lub zmniejszanie liczby ich receptorów, aktywność cytokin może być regulowana zarówno przez inhibitory syntezy, jak i działania cytokin. Do znanych inhibitorów syntezy IL-1 można zaliczyć HC i PGE, aktywność zaś tej interleukiny hamowana jest przez szereg naturalnych inhibitorów izolowanych w moczu i surowicy pacjentów oraz w hodowlach komórkowych [44]. Najbardziej znanym i najlepiej scharakteryzowanym inhibitorem IL-1 jest inhibitor wchodzący w interakcję z jej receptorem – IL-1Ra (10). Jest to białko bardzo zbliżone strukturalnie do IL-1, nie powoduje jednakże przekazania sygnału do wnętrza komórki. Jeśli np. 3–4 μg IL-1/kg masy ciała powoduje u człowieka duży wstrząs, to podanie ochotnikom 750 mg IL-1Ra nie powodowało żadnych zmian. Jest bardzo prawdopodobne, że w niedalekiej przyszłości zostaną odkryte inhibitory dla innych interleukin.

POMOC – SUPRESJA NOWE POGŁĄDY

Ogólnie przyjęte poglądy na regulację odpowiedzi immunologicznej zakładają obecność komórek pomocniczych (helper), supresorowych (suppressor) i kontrasupresorowych (contrasuppressor). Komórki te mają na celu sterowanie odpowiedzią immunologiczną poprzez jej indukcję i kontrolę jej natężenia. Komórki pomocnicze charakteryzujące się fenotypem CD4^+ , CD8^- podzielono niedawno na dwie subpopulacje – TH1 i TH2 [34]. Subpopulacje te wyróżniają się wytwarzaniem różnego spektrum cytokin oraz odmienną rolą w odpowiedzi immunologicznej, pierwsze z nich są odpowiedzialne za rozwój komórkowej, a drugie humoralnej odpowiedzi immunologicznej. Komórki

TH1 produkują między innymi IL-2, limfotoksynę (LT) i TNF- α , a komórki TH2 wytwarzają interleukiny 4, 5, 6 oraz 10. Oba typy komórek wpływają na swoją aktywność/proliferaację hamująco poprzez dwie antagonistyczne cytokiny IFN- γ i IL-10 [54]. Chociaż komórki te scharakteryzowano początkowo na podstawie izolacji klonów komórkowych *in vitro*, istnieją pośrednie dowody na obecność analogicznych typów komórek pomocniczych *in vivo*. Okazuje się, że izolacja komórek węzłów chłonnych od zwierząt w kilka dni po immunizacji prowadzi do otrzymania w hodowli *in vitro* klonów o charakterystyce TH1, a po upływie dłuższego czasu (14 dni) daje w wyniku w większości klony TH2. Obserwacje te sugerują, że najpierw zostaje wytworzona odpowiedź typu komórkowego, a dopiero później humoralna. Ponadto uważa się, że antygenowo swoiste, pamięciowe komórki T należą do subpopulacji TH2.

Podział na komórki helper i suppressor – CD4⁺/CD8⁺ według markerów powierzchniowych napotyka na trudności, gdyż spotyka się również komórki supresorowe o fenotypie CD4⁺ [27]. Poza tym komórki supresorowe posiadają receptor komórkowy o bardzo różnym składzie łańcuchów, a więc: alfa/beta, beta/gamma, tylko beta, lub bez łańcucha beta [28], tak więc nie można tych komórek wyodrębnić stosując jako kryterium stały skład łańcuchów receptora [28, 32]. Jak dotychczas nie scharakteryzowano produktu genu *I-J* wchodzącego w skład subregionu *I* głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC [50], postulowanego poprzednio jako wyróżnik subpopulacji komórek supresorowych T. Co więcej, nie wyizolowano i nie sklonowano antygenowo-swoistych czynników supresorowych – produktów aktywnych komórek supresorowych [51]. Przedstawiane dotychczas schematy obrazujące zależności między różnymi typami komórek supresorowych są skomplikowane i zakładają obecność kilku typów komórek supresorowych, w tym: komórek prekursorowych, komórek indukujących to zjawisko i komórek efektorowych [12]. Jeszcze bardziej złożone są obwody kontrasupresyjne [15]. Brak zrozumienia mechanizmu działania komórek supresorowych oraz brak identyfikacji antygenowo swoistych czynników skłonił niektórych badaczy do wysunięcia nowych koncepcji wyjaśnienia zjawiska pomocy i supresji. Według tych koncepcji różnica między pomocą i supresją nie jest jakościowa, ale ilościowa i polega na różnicy w sile przekazywanego sygnału komórkom docelowym [36]. Podstawą tej teorii było wyizolowanie tzw. klonów bifunkcyjnych [8, 26, 53] i poznanie sposobu ich działania. Okazuje się, że np. komórki klonu komórkowego swojego dla SRBC (erytrocyty barana), dodane w małej liczbie do hodowli, stymulują odpowiedź immunologiczną na ten antygen, w wysokiej zaś liczbie są cytotoksyczne [8]. Pracując z kolei na innym modelu (klony o swoistości antyidiotypowej dla własnego receptora komórki T) wykazano, że działanie klonu w stosunku do komórek tarczowych zależy od stanu ich pobudzenia [37, 38]. Gdy komórki tarczowe były w stanie spoczynku, komórki klonu stymulowały je do proliferacji, w przypadku zaś pobudzonych komórek tarczowych komórki klonu wywierały na nie efekt hamujący. Autorzy koncepcji [43] postulują możliwość wytłumacze-

nia powyższego sposobu działania bifunkcyjnych klonów. Według pierwszego wariantu komórki tarczowe mogłyby stymulować komórki klonu do wytwarzania jednego rodzaju cytokiny, w zależności od stanu pobudzenia komórki tarczowej. Według drugiej koncepcji komórki klonu produkują zarówno cytokiny stymulatorowe, jak i inhibitorowe, a komórki docelowe decydują na jaki rodzaj cytokin reagować. Istnieją dane pośrednie wskazujące na możliwość przyjęcia drugiej koncepcji, ponieważ zarówno klony typu TH1, jak i TH2 produkują jednocześnie cytokiny stymulatorowe i inhibitorowe (IL-2 i IFN- γ oraz IL-4 i IL-10). Istnieją różne typy klonów komórkowych w zależności od repertuaru produkowanych cytokin, jedne z klonów mają charakter stabilny (typ TH1 lub TH2), inne zaś są pośrednie, produkują cytokiny charakterystyczne dla obu typów helperowych komórek T (TH0) [34]. Jest ponadto charakterystyczne, że klony odpowiadają silnie na sygnały słabe (ale swoiste), natomiast silne sygnały powodują inaktywację funkcjonalną komórki.

W związku z powyższymi nowymi danymi, wskazującymi na brak ważności podziału według fenotypu między komórkami helperowymi a supresorowymi oraz na wzrastającą rolę cytokin w regulacji odpowiedzi immunologicznej, sugeruje się nową strategię w terapii chorób, gdzie występuje zmieniony stosunek komórek T CD4⁺ do CD8⁺ [6]. Mianowicie, zamiast eliminacji subpopulacji komórkowej będącej w nadmiarze, lub stymulacji subpopulacji o obniżonym poziomie, proponuje się stymulowanie produkcji cytokin, których stężenie jest zbyt małe, lub hamowanie produkcji cytokiny niepożądaney.

ZWIĄZEK MIĘDZY UKŁADEM NERWOWYM A UKŁADEM IMMUNOLOGICZNYM – SPRZEŻENIE ZWROTNE

Stosunkowo niedawno [3, 23] stwierdzono, że układ immunologiczny znajduje się pod kontrolą układu nerwowego, który za pośrednictwem hormonów przysadki i nadnerczy ogranicza wielkość odpowiedzi immunologicznej. Nadmierna produkcja IL-1 indukuje sygnały z podwzgórza w postaci CRF (corticotropin releasing factor) uwalniający ACTH (adrenocorticotropin hormone) z przysadki mózgowej. ACTH z kolei działa na gruczoły nadnercza, które produkują kortyzon będący inhibitorem syntezy IL-1 [3] na poziomie mRNA. Okazało się ponadto, że funkcję przysadki mogą przejąć limfocyty, które również reagują na sygnały z podwzgórza (CRF + AVP) i produkują ACTH obok interferonu i β -endorfin [47, 45, 18]: działanie CRF i AVP hamowane jest przez glukokortykoidy. Zjawisko to wykryto również u myszy pozbawionych przysadki mózgowej, co wyklucza jej udział w produkcji ACTH [46]. Pośrednie efekty działania ACTH na odpowiedź immunologiczną są rozległe i obejmują hamowanie odpowiedzi na antygeny T-zależne, T-niezależne, proliferacji komórek B, produkcji IFN- γ przez komórki T oraz blokowanie aktywacji makrofagów przez IFN- γ [5, 21, 22, 25].

Niezwykle interesujący jest fakt oddziaływania na komórki układu nerwowego klasycznych interleukin, jak IL-1 i IL-6. IL-1 na przykład jest także

produkowana przez komórki mózgu [16], indukuje ona wzrost temperatury, promuje sen i uwalnia hormony przysadki. IL-6 z kolei upodabnia się w swoim działaniu do NGF (nerve growth factor) oraz indukuje jego produkcję [14, 43]. Ciekawym zjawiskiem, które jest prawdopodobnie uwarunkowane aktywnością cytokin, jest naturalny biorytm w natężeniu odpowiedzi immunologicznej. Wykazano odpowiedź na antygeny niezależne od komórek T (PVP, DNP – Ficoll) [56], jak i antygeny zależne od komórek T (SRBC) [59] wykazuje regularną zmienność. Zmiany te można w dużej mierze eliminować za pomocą inhibitorów syntezy prostaglandyn, co wskazuje na rolę prostaglandyn jako mediatorów tego zjawiska [56].

PODSUMOWANIE

Cytokiny są odpowiedzialne za indukcję oraz kontrolowany przebieg odpowiedzi immunologicznej. Dzięki dużemu spektrum aktywności i sposobowi działania regulują one kinetykę odpowiedzi immunologicznej oraz zabezpieczają ustrój przed gwałtownymi zaburzeniami homeostazy.

Aktywność cytokin zaangażowanych w regulacji odpowiedzi immunologicznej oraz ich synteza znajduje się pod nadzorem centralnego układu nerwowego poprzez układ hormonalny (przysadka mózgową, nadnercza).

Poglądy dotyczące podziału regulatorowych komórek T oraz antygenowo swoistej pomocy i supresji ulegają modyfikacji dzięki wykryciu klonów bifunkcyjnych. Obecnie wydaje się, że większe znaczenie może mieć regulowanie odpowiedzi immunologicznej bądź korekta zaburzeń i niedoborów immunologicznych za pomocą odpowiednich cytokin, niż przez eliminowanie lub stymulowanie subpopulacji regulatorowych komórek T.

MICHAŁ ZIMECKI

CYTOKINES IN REGULATION OF THE IMMUNE RESPONSE

S u m m a r y

Cytokines are responsible for induction and a controlled process of the immune response. Due to their broad spectrum of activities and mode of action, cytokines regulate kinetics of the immune response and protect the immune response against violent disturbances of homeostasis.

The activity and the synthesis of cytokines involved in the regulation of the immune response is controlled by the central nervous system and hormones (ACTH, corticosteroids).

Views on the nature and role of regulatory T cells and the antigen specific help and suppression undergo constant evolution. It seems, at present, that a major role in controlling and directing of the immune response is played by functionally distinct helper T cell subsets (TH1 and TH2) and bifunctional clones. New trends in immunotherapy of immunodeficiencies and other disturbances of the immune system include treatment with recombinant cytokines rather than elimination or stimulation of regulatory T cells.

LITERATURA

1. Aarden L. A. — *Revised nomenclature for antigen—nonspecific T cell proliferation and helper factors*. J. Immunol. 123: 2928—2935, 1979.
2. Akahoshi T., Oppenheim J. J., Matsushima K. — *Interleukin 1 stimulates its own receptor expression on human fibroblasts through the endogenous production of prostaglandin (s)*. J. Clin. Invest. 82: 1219—1224, 1988.
3. Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E., Dinarello C. A. — *Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones*. Science 233: 652—654, 1986.
4. Bossie A., Brooks K. H., Krammer P. H., Vitetta E. S. — *Activation of murine B cells from different tissues with different mitogens. II. Isotype distribution of secreted immunoglobulins in the presence and absence of IL-4-containing T cell supernatants*. J. Mol. Cell. Immunol. 3: 221—226, 1987.
5. Bost K. L., Smith E. M., Wear L. B., Blalock J. E. — *Presence of ACTH and its receptor on a B lymphocytic cell line: A possible autocrine function for a neuroendocrine hormone*. J. Biol. Reg. Homeostat. Agts. 1: 23—28, 1987.
6. Byron N. A., Hobbs J. R. — editors, *Thymic factor therapy*, Sereno Symposia Publications from Raven Press, vol. 16, 1984.
7. Carding S. R., Hayday A. C., Bottomly K. — *Cytokines in T-cell development*. Immunology Today 12: 239—245, 1991.
8. Clayberger C., Dekruyff R. H., Cantor H. — *Immunoregulatory activities of autoreactive T cells: an I-A-specific T cell clones mediate both help and suppression of antibody responses*. J. Immunol. 132: 2237—2243, 1984.
9. Coffman R. L., Carty J. — *A T-cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma*. J. Immunol. 136: 949—954, 1986.
10. Dinarello C. A., Thompson R. C. — *Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro*. Immunology Today 12: 404—410, 1991.
11. Dower S. K., Kronheim S. R., March C. J., Conlon P. J., Hopp T. P., Gillis S., Urdal D. L. — *Detection and characterization of high affinity plasma membrane receptors for human interleukin 1*. J. Exp. Med. 162: 501—515, 1985.
12. Dorf M. E., Benacerraf B. — *Suppressor cells and immunoregulation*. Ann. Rev. Immunol. 2: 127—158, 1984.
13. Ellingsworth L. R., Nakayama D., Segarini P., Dash J., Carrillo P., Waegell W. — *Transforming growth factor-betas are equipotent growth inhibitors of interleukin-1-induced thymocyte proliferation*. Cell. Immunol. 114: 41—54, 1988.
14. Frei K., Malipiero U. V., Leist T. P., Zinkernagel R. M., Schwab M. E., Fontana A. — *On the cellular source and function of interleukin 6 produced in the central nervous system in viral diseases*. Eur. J. Immunol. 19: 689—694, 1989.
15. Gershon R. K., Eardley D. D., Durum D. D., Shen F. W., Yamachi K., Cantor H., Murphy D. B. — *Contrasuppression: A novel immunoregulatory activity*. J. Exp. Med. 153: 1533—1541, 1981.
16. Ginlián D., Baker T. J., Shih, Li-Chen N., Lachman L. B. — *Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia*. J. Exp. Med. 164: 594—604, 1986.
17. Grey H. M., Chesnut R. — *Antigen processing and presentation to T cells*. Immunology Today 6: 101—106, 1985.
18. Harbour-McMenamin D., Smith E. M., Blalock J. E. — *Bacterial lipopolysaccharide induction of leukocyte-derived corticotropin and endorphins*. J. Infect. Immun. 48: 813—818, 1985.

19. Helle M., Brakenhoff J., De Groot E., Aarden L. — *Interleukin 6 is involved in interleukin 1 induced activities*. Eur. J. Immunol. 18: 957–959, 1988.
20. Jabara H.H., Ahern D.J., Vercelli D., Geha R.S. — *Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human B cells*. J. Immunol. 147: 1557–1560, 1991.
21. Johnson H.M., Smith E.M., Torres B.A., Blalock J.E. — *Neuroendocrine hormone regulation of in vitro antibody production*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79: 4171–4178, 1982.
22. Johnson H.M., Torres B.A., Smith E.M., Dion L.D., Blalock J.E. — *Regulation of lymphokine (interferon gamma) production by corticotropin*. J. Immunol. 132: 246–250, 1984.
23. Kehrer P.H., Gaillard R.C., Dayer J.M., Muller A.F. — *Human interleukin 1 beta stimulates ACTH release from rat pituitary cells in a cAMP and prostaglandin E₂ independent manner*. [W] Abstracts of the 1st International Congress of Neuroendocrinol. San Francisco s. 107, 1986.
24. Kishimoto T. — *Factors affecting B-cell growth and differentiation*. Ann. Rev. Immunol. 3: 133–157, 1985.
25. Koff W.C., Dunegan M.A. — *Modulation of macrophage-mediated tumoricidal activity by neuropeptides and neurohormones*. J. Immunol. 135: 350–358, 1985.
26. Kotani H., Mitsuya H., Jarret R.F., Yenokida G.G., James S.P., Strober W. — *An autoreactive T cell clone that can be activated to provide both helper and suppressor function*. J. Immunol. 136: 1951–1959, 1986.
27. Krensky A.M., Clayberger C., Reiss C.S., Strominger J.L., Burakoff S.J. — *Specificity of OKT4⁺ cytotoxic T lymphocyte clones*. J. Immunol. 129: 2001–2003.
28. Kronenberg M., Goverman J., Haars R., Malissen M., Kraig E., Phillips L., Delovitch T., Suciú-Foca N., Hood L. — *Rearrangement and transcription of the beta-chain genes of the T-cell antigen receptor in different types of murine lymphocytes*. Nature (London) 313: 647–653, 1985.
29. Kurt-Jones E.A., Beller D.I., Mizel S.B., Unanue E.R. — *Identification of a membrane-associated interleukin 1 in macrophages*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 1204–1208, 1985.
30. Lachman L.B., Bakouche O., Kleinerman E.S. — *Contradictory action of interleukin 1: cell growth and tumor cell killing*. Ann. Inst. Pasteur Immunol. 138: 500–503, 1987.
31. Matsushima K., Yodoi J., Tagaya Y., Oppenheim J.J. — *Down regulation of interleukin 1 (IL-1) receptor expression by IL-1 and fate of internalized ¹²⁵I-labeled IL-1 betain a human large granular lymphocyte cell line*. J. Immunol. 137: 3183–3188, 1986.
32. Mori L., Lecog A.F., Robbiati F., Barbanti E., Righi M., Sinigaglia F., Clementi F., Ricciardi-Castagnoli P. — *Rearrangement and expression of the antigen receptor alpha, beta and gamma genes in suppressor antigen-specific T cell lines*. EMBO J. 4: 2025–2030, 1985.
33. Morrissey P.J., Charrier K., Alpert A., Bressler L. — *In vivo administration of IL-1 induces thymic hypoplasia and increased levels of serum corticosterone*. J. Immunol. 141: 1456–1463, 1989.
34. Mosmann T.R., Coffman R.L. — *Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells*. Adv. Immunol. 46: 111–147, 1989.
35. Murray P.D., McKenzie D.T., Swain S.L., Kagnoff M.F. — *Interleukin 5 and interleukin 4 produced by Peyer's patch T cells selectively enhance immunoglobulin A expression*. J. Immunol. 139: 2669–2674, 1987.
36. Naor D. — *Bifunctional T cell clones challenge the traditional compartmentalization concept of the immune system*. Arch. Immunol. Ther. Exp. in press, 1992.

37. Naor D., Essery G., Tarcic N., Kahan M., Feldmann M. — *Interactions between autologous T cell clones*. Cell. Immunol. 128: 490–502, 1990.
38. Naor D., Essery G., Tarcic N., Kahan M., Lamb J. R., Feldman M. — *Specific interactions between a human CD4[±] clone and autologous CD4-bifunctional immunoregulatory clones*. Immunol. Rev. 116: 63–83, 1990.
39. Osheroff P. L., Webb D. R., Paulsrud J. — *Induction of T-cell dependent splenic prostaglandin F₂ alpha by T-cell dependent antigen*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 66: 425–430, 1975.
40. Papiernik M., Homo-Dalorche F. — *Thymic reticulum in mice. III. Phagocytic cells of the thymic reticulum culture secrete both prostaglandin E₂ and interleukin 1 which regulate thymocyte proliferation*. Eur. J. Immunol. 13: 689–693, 1983.
41. Paul W. E., Ohara J. — *B-cell stimulatory factor interleukin 4*. Ann. Rev. Immunol. 5: 429–459, 1987.
42. Robb J. R., Kutny R. — *Structure–function relationship for the IL-2 receptor system. IV. Analysis of the sequence and ligand–binding properties of soluble Tac protein*. J. Immunol. 139: 855–862, 1987.
43. Satoh T., Nakamura S., Taga T., Matsuda T., Hiranao T., Kishimoto T., Kaziro Y. — *Induction of neuronal differentiation in PC12 cells by B-cell stimulatory factor 2 interleukin 6*. Mol. Cell. Biol. 8: 3546–3549, 1988.
44. Seckinger P., Dayer J. M. — *Interleukin 1 inhibitors*. Ann. Inst. Pasteur Immunol. 138: 486–488, 1987.
45. Smith E. M., Phan M., Kruger T. E., Coppenhaner D. H., Blalock J. E. — *Human lymphocyte production of immunoreactive thyrotropin*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 6010–6015, 1983.
46. Smith E. M., Meyer W. J., Blalock J. E. — *Virus-induced increase in corticosterone in hypophysectomized mice: A possible lymphoid-adrenal axis*. Science, 218: 1311–1313, 1982.
47. Smith E. M., Meyer W. J., Morrill A. C., Blalock J. E. — *Corticotropin releasing factor induction of leukocyte-derived immunoreactive ACTH and endorphins*. Nature 321: 881–883, 1986.
48. Snapper C. M., Peschell C., Paul W. E. — *IFN-gamma stimulates IgG_{2a} secretion by murine B cells stimulated with bacterial lipopolysaccharide*. J. Immunol. 140: 2121–2127, 1988.
49. van Snick J. — *Interleukin 6: an overview*. Annu. Rev. Immunol. 8: 253–278, 1990.
50. Steinmetz M., Minard K., Hovarth S., McNicholas J., Srelinger J., Wake C., Long E., Mach B., Hood L. — *A molecular map of the immune response region from the major histocompatibility complex of the mouse*. Nature (London) 300: 35–42, 1982.
51. Tada T., Okomura K. — *The role of antigen-specific T cell factors in the immune response*. Adv. Immunol. 28: 1–87, 1979.
52. Takai Y., Wong G., Clark S., Burakoff S., Herrmann S. — *B cell stimulatory factor-2 is involved in the differentiation of cytotoxic T lymphocytes*. J. Immunol. 140: 508–512, 1988.
53. Tite J. P., Janeway Jr. C. A. — *Cloned helper T cells can kill B lymphoma cells in the presence of specific antigen: Ia restriction and cognate vs. noncognate interactions in cytolysis*. Eur. J. Immunol. 14: 878–886, 1984.
54. de Waal Malefyt R., Abrams J., Bennet B., Figdor C. G., de Vries J. E. — *Interleukin 10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes*. J. Exp. Med. 174: 1209–1220, 1991.
55. Warren M. K., Vogel S. N. — *Opposing effects of glucocorticoids on interferon-gamma induced murine macrophage Fc receptor and Ia antigen expression*. J. Immunol. 134: 2462–2469, 1985.

56. Zimecki M., Webb D. R. — *The regulation of the immune response to T-independent antigens by prostaglandins and B cells.* J. Immunol. 117: 2158–2164, 1976.
57. Zimecki M. — *Mechanizm prezentacji antygeny przez komórki B pomocniczym komórkom T.* (rozpr. hab. Zakł. Immunobiol. Wrocław 1986)
58. Zimecki M., Mazurier J., Machnicki M., Wieczorek Z., Montreuil J., Spik G. — *Immunostimulatory activity of lactotransferrin and maturation of CD4⁺ CD8⁻ murine thymocytes.* Immunology Letters 30: 119–124, 1991.
59. Zimecki M., Wieczorek Z. — *Biorythm in the humoral immune response to SRBC in mice.* Arch. Immunol. Ther. Exp., in press, 1992.
60. Zlotnik A., Fisher M., Roehm N., Zipori D. — *Evidence for effects on interleukin 4 (B cell stimulatory factor 1) on macrophages: enhancement of antigen presenting ability of bone marrow — derived macrophages.* J. Immunol. 138: 4275–4279, 1987.