

## Rola limfocytów Th1 i Th2 w chorobach atopowych

GRAŻYNA JÓZEFOWICZ\*, PIOTR KUNA

Klinika Pneumonologii i Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej Akademii Medycznej, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

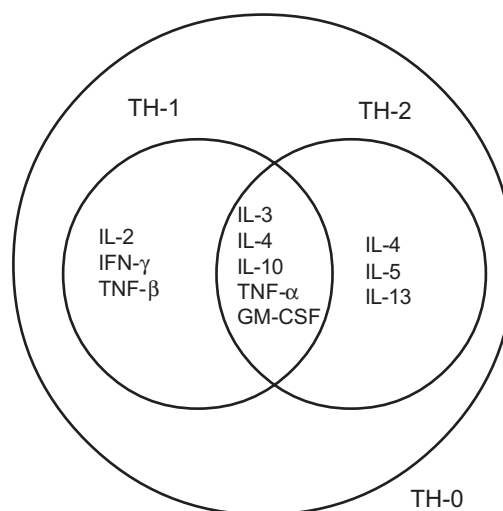
Limfocyty Th1 i Th2 są odmianami aktywowanych limfocytów T pomocniczych (Th). Podstawą wyodrębnienia Th1 i Th2 jest rodzaj produkowanych przez nie cytokin. Zasadniczymi cytokinami ludzkich Th1 są IL-2, IFN- $\gamma$  i TNF- $\beta$ , a Th2 IL-4, IL-5 i IL-13. Limfocyty Th1 pobudzają głównie odpowiedź komórkową. Th2 natomiast są silnymi stymulatorami produkcji przeciwciał, w szczególności IgE, ponadto poprzez IL-5 aktywują i zwiększają żywotność eozynofili. Różnicowanie limfocytów w warunkach naturalnych odbywa się w trakcie ich stymulacji antygenowej, przy czym czynniki sprzyjające powstawaniu jednego typu wpływają negatywnie na rozwój drugiego. Wydaje się, że w odpowiedzi na większość antygenów ludzkie limfocyty Th różnicują się głównie do Th1. Limfocyty Th2 powstają natomiast u osób cierpiących na choroby atopowe w odpowiedzi na różne antygeny, w szczególności jednak na alergeny. Biorąc pod uwagę ten fakt oraz właściwości limfocytów Th2 można wysunąć hipotezę, że spaczenie różnicowania limfocytów Th, polegające na promowaniu Th2 kosztem Th1 leży u podstaw chorób atopowych. Przywrócenie właściwych proporcji między limfocytami Th1 i Th2 miałyby zatem efekt leczniczy.

Choroby atopowe zwykle się definiować jako choroby będące wynikiem niespotykanej u większości ludzi reakcji na powszechne antygeny otaczającego środowiska, polegającej na nadmiernej produkcji IgE przeciwko nim oraz na gromadzeniu się w tkankach mających styczność z tymi antygenami eozynofili. W świetle doniesień ostatnich lat można zaryzykować sięgającą głębiej patogenetyczną definicję i określić choroby atopowe jako wynik niespotykanej u większości ludzi i zazwyczaj ogólnoustrojowej tendencji do różnicowania się limfocytów T pomocniczych (Th) w kierunku Th2.

### Charakterystyka subpopulacji Th1 i Th2 limfocytów T pomocniczych

Limfocyty Th2 razem z Th1 i Th0 zostały opisane najpierw u myszy [1], a w kilka lat później także u człowieka [2-7]. Stanowią one podstawowe subpopulacje czynnościowe limfocytów T pomocniczych, przy czym Th0 są prawdopodobnie etapem przejściowym w rozwoju do Th1 i Th2. Wszystkie powstają w trakcie kontaktu Th z antygenem tworząc wspólnie populację aktywowanych antygenowo-swoistych Th, a różnią się między sobą przede wszystkim rodzajem produkowanych cytokin i w konsekwencji wpływem na mechanizmy efektorowe odpowiedzi immunologicznej. Ludzkie Th1 produkują interleukinę 2 (IL-2), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) i czynnik nekrotyzujący guzy beta (TNF- $\beta$ ), podczas, gdy ludzkie Th2 wytwarzają IL-4, IL-5 i IL-13. Zarówno Th1,

jak i Th2, produkują IL-3, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  oraz czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), chociaż Th1 produkują więcej TNF- $\alpha$  niż Th2, a mniej pozostałych cytokin. Limfocyty Th0 wytwarzają wszystkie wymienione cytokiny, zarówno te charakterystyczne, jak i wspólne dla Th1 i Th2 [8] (ryc. 1).



Ryc. 1. Cytokiny produkowane przez Th1, Th0 i Th2.

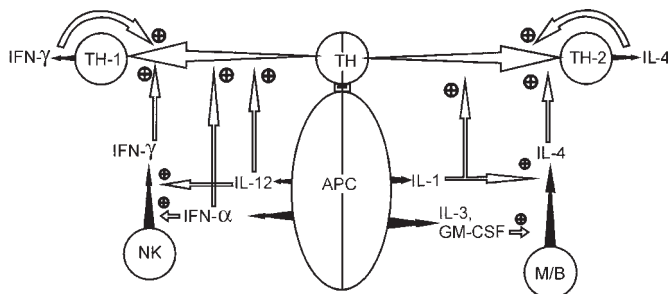
Th1 są silnymi induktorami przede wszystkim odpowiedzi komórkowej, chociaż będąc w odpowiednich relacjach ilościowych z limfocytami B pobudzają je także do produkcji przeciwciał wszystkich klas z wyjątkiem

\* artykuł powstał w trakcie pracy w Kole Naukowym przy Klinice Pneumonologii i Alergologii AM w Łodzi

IgE. Limfocyty Th2 pobudzają odpowiedź humoralną, w szczególności syntezę IgE, a to dzięki IL-4 i IL-13, które są niezbędne do zmiany klasy produkowanych przez limfocyty B immunoglobulin z G<sub>1-3</sub> do E (*immunoglobulin class switching*). IL-5 pobudzając różnicowanie i aktywację eozynofiliów sprawia, że do obrazu odpowiedzi immunologicznej mediowanej przez Th2 należy także eozynofilia [8]. Reasumując, subpopulacje limfocytów Th różnią się przede wszystkim rodzajem produkowanych przez nie cytokin i w rezultacie funkcją. Doniesienia o różnicach w ekspresji powierzchniowej CD30 [9] okazały się jeśli nie fałszywe to przynajmniej przesadzone. Białko CD30 było uważane za powierzchniowy marker Th2 dopóki nie stwierdzono, że również Th1 je produkują i noszą na swojej powierzchni, chociaż w ilościach około półtora raza mniejszych niż Th2 [10]. Prawdopodobnie jednak subpopulacje Th różnią się stopniem ekspresji Fas i Fas-ligandu [11]. Jest to obserwacja zwykle pomijana przez badaczy zagadnienia, a być może istotna ze względu na ewentualne znaczenie we wzajemnej regulacji odmian Th i zostanie omówiona szerzej w dalszej części.

### Różnicowanie w kierunku Th1 i Th2 - cytokiny sterujące procesem i porównanie osób atopowych z nieatopowymi

Jak już powiedziano część spośród antygenowo-swoistych Th różnicuje się do Th1, część do Th0, a część do Th2. Generalny efekt odpowiedzi immunologicznej na antygen zależy zatem od proporcji między subpopulacjami limfocytów. Chociaż czynniki wpływające na te proporcje, czyli na różnicowanie się limfocytów Th, nie są do końca poznane, pewne jest, że znaczącą rolę w różnicowaniu się ludzkich Th odgrywają cytokiny (ryc. 2). Niezbędna dla powstania Th2 jest IL-4, czyli główna cytokina tej subpopulacji Th. Jej źródłem na wczesnych etapach różnicowania są bazofile, mastocyty, a później także różnicujące się limfocyty Th [4,12,13]. Również IL-1 jest potrzebna do rozwoju Th2; nie wiadomo jednak czy tylko współdziała z IL-4, czy



Ryc. 2. Cytokiny promujące różnicowanie natywnych Th do Th1 i Th2; czarne strzałki - wydzielanie, białe strzałki - wpływ para- lub autokryny, białe rozszerzające się strzałki - proces różnicowania, NK - natural killer cell, M/B - mastocyt lub bazoofil, APC - antigen presenting cell.

też pełni wobec niej rolę nadrzędną stymulując odpowiednie komórki do jej produkcji [13]. Równie ważny jak obecność IL-4 i IL-1, jest dla rozwoju Th2 brak lub niskie stężenie IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL-12. Są to cytokiny hamujące rozwój Th2 i jednocześnie promujące różnicowanie natywnych Th do Th1 [4,12,14]. IFN- $\alpha$  i IL-12 pochodzą z komórek prezentujących antygen (APC), a ich działanie, z jednej strony pobudzające rozwój Th1, z drugiej hamujące rozwój Th2, realizuje się przez bezpośredni wpływ na kształtujące się limfocyty Th oraz pośrednio, przez stymulowanie komórek NK do produkcji IFN- $\gamma$ . Ten wzajemny hamujący wpływ odmian Th oznacza, że silna odpowiedź jednego typu wyklucza jednoczesną znaczącą odpowiedź drugiego typu. Jest to niejako oczywiste w odniesieniu do tego samego antygeny (także ze względu na prosty rachunek matematyczny), jednak niektóre spośród cytowanych niżej badań sugerują, że zależność ta ma charakter bardziej ogólny. Otóż wydaje się, że u większości zdrowych osób limfocyty Th różnicują się głównie do Th1, a tylko niewielki odsetek do Th2. Natomiast u ludzi cierpiących na choroby atopowe, prawdopodobnie w odpowiedzi na różne antygeny, większa niż to bywa u osób nieatopowych część Th różnicuje się do Th2, jednak szczególnie silnie jest ta tendencja wyrażona wśród alergenowo-swoistych Th. Mianowicie klony alergenowo-swoistych limfocytów Th otrzymanych od osób z chorobami atopowymi posiadają wszystkie cechy Th2, podczas, gdy swoiste dla tego samego alergenu limfocyty Th normalnego dawcy Th1 [2]. Porównanie produkcji cytokin przez komórki jednojądrowe krwi obwodowej osób chorujących na choroby atopowe i osób nieatopowych wykazało zwiększone wytwarzanie IL-4 i IL-5, czyli głównych cytokin Th2 przez PBMC tych pierwszych. Natomiast skuteczne leczenie odczulające chorych atopowych zmniejszało produkcję IL-4 i IL-5 oraz doprowadzało do wzrostu produkcji IFN-gamma do wartości typowych dla osób nieatopowych [15]. Obecność limfocytów Th2 w tkankach objętych alergicznym procesem zapalnym potwierdzono wielokrotnie w różnych badaniach. Oto kilka przykładów. Limfocyty T CD4 (Th) z błony śluzowej oskrzeli lub nosa chorych odpowiednio na astmę atopową i alergiczny nieżyt nosa pobrane w 48h po prowokacji odpowiednim alergenem wykazywały fenotyp Th2, tj. produkowały IL-4 i IL-5 oraz pobudzały autologiczne komórki B do syntezy IgE [16]. Używając techniki hybrydyzacji *in situ* połączonej z identyfikacją limfocytów T metodą znakowanych przeciwciał przeciwko CD3 stwierdzono, że około 70% limfocytów T obecnych (BAL - popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe) u chorych na astmę atopową wykazywało ekspresję mRNA dla IL-4 i IL-5. Liczba komórek z ekspresją głównych cytokin Th2 w BAL-u zdrowej kontroli była średnio sześć razy mniejsza [17]. Przedstawione fakty są cennym dowodem słuszności

hipotezy uznającej skłonność limfocytów Th do różnicowania w kierunku Th2 jako podłoże dla rozwoju chorób atopowych. Niewątpliwie należy do nich większa zapadalność na choroby atopowe na podłożu zakażenia HIV, które powoduje uogólnioną skłonność Th do różnicowania w kierunku Th2 [18]. Z kolei tendencja osób z chorobami atopowymi do słabszego odczynu tuberkulinowego (będącego wyrazem odpowiedzi Th1) w porównaniu z osobami nieatopowymi poddanymi tym samym dawkom tuberkuliny [19] przemawia za ogólnoustrojową tendencją do różnicowania w kierunku Th2 kosztem Th1. Potwierdzeniem takiego stanu rzeczy jest odwrotna zależność między intensywnością odczynu tuberkulinowego a surowiczymi poziomami IL-4 i IL-13 [19], a także pomiędzy nasileniem odpowiedzi Th1, mierzonym stopniem odczynu tuberkulinowego lub stężeniem IFN- $\gamma$  w surowicy, a poziomem zarówno całkowitych, jak i swoistych IgE [19,20]. Podobne znaczenie można przypisać obserwowanej od dawna przez pediatrów skłonności dzieci z chorobami atopowymi do infekcji górnych dróg oddechowych, choć to akurat może być też konsekwencją lokalnych wpływów cytokin Th2, a nie konieczności ogólnej tendencji różnicowania limfocytów Th.

### **Wątpliwości dotyczące koncepcji Th2 jako sprawcy atopii i chorób atopowych**

Wydaje się więc, że łączenie limfocytów Th2 z patogenezą chorób atopowych zasługuje na miano czegoś więcej niż tylko hipotezy. To, że tak nie jest wynika przede wszystkim z dwóch przesłanek. Po pierwsze, podejmowane od kilku lat próby leczenia chorób atopowych przy użyciu cytokin hamujących rozwój Th2, a promujących Th1 zakończyły się niepowodzeniem. Publikacje te o łagodzeniu objawów atopowego zapalenia skóry przez podawany podskórnym IFN- $\gamma$  i łagodzeniu astmy atopowej przy użyciu inhalacji z IFN- $\gamma$  [21,22] należą nadal do nielicznych. Prawdopodobnie jednak cytokiny miałyby szansę stać się skutecznymi terapeutykami pod warunkiem uświadomienia sobie, że ich działanie terapeutyczne trzeba zsynchronizować z procesem różnicowania limfocytów Th, który z pewnością powtarza się wielokrotnie w przebiegu choroby, bo właściwie po każdym kontakcie z antygenem. Zastosowanie cytokin w leczeniu chorób atopowych komplikuje też to, że ich wpływ na limfocyty zależy od wcześniejszego kontaktu tych komórek z antygenem (limfocyty natywne vs. limfocyty pamięci). Mianowicie Th pamięci są mniej wymagające od natywnych jeśli chodzi o rozwój fenotypu Th1, bo niezbędna do tego jest jedynie IL-12; IFN- $\gamma$  nie jest potrzebny [23]. Z kolei Th, które zdeklarowały się już jako Th2 reagują na IL-12 paradoksalnie wzrostem, a nie spadkiem, syntezy IL-4 [24]. Tak więc brak powodzenia koncepcji leczenia

chorób atopowych opartej na hipotezie limfocytów Th2 niekoniecznie wynika z jej nielusności, ale z ciągle jeszcze niedostatecznej wiedzy dotyczącej tego zagadnienia.

Po drugie, wątpliwość budzi kwestia IFN- $\gamma$ , tzn. jego obecności w surowicy chorych atopowych i w tkankach zajętych przez alergiczny proces zapalny, według niektórych prac, w ilościach większych niż u ludzi zdrowych [25,26]. Sama obecność IFN- $\gamma$  nie powinna dziwić, skoro nawet u osób atopowych część limfocytów różnicuje się do Th1. Odnosząc się do relacji między stężeniami IFN- $\gamma$  u osób zdrowych i atopowych, trudno nie zwrócić uwagi, że większość cytowanych w niniejszej pracy doniesień dostarczyła dowodów na sytuację dokładnie odwrotną. Ocena, które relacje odzwierciedlają rzeczywistą sytuację: czy te mówiące o nadmiarze, czy o niedoborze IFN- $\gamma$  u chorych na choroby atopowe, wydaje się trudna. Niemniej jednak zdecydowanie większa liczba prac świadczących o niższej produkcji IFN- $\gamma$  przez osoby z chorobami atopowymi, jak również zgodność tych obserwacji z przesłankami teoretycznymi (wpływ IFN- $\gamma$  i IL-4 na odpowiedź immunologiczną) przemawiają przeciwko tym pierwszym.

Coraz częściej stawiane jest też pytanie, czy rzeczywiście istnieją Th1 i Th2 w czystej postaci, czyli czy rzeczywiście jest tak, że limfocyty Th różnicują się do komórek produkujących tylko i wyłącznie przypisywane Th1 i Th2 cytokiny. Niewykluczone, że tak, chociaż dostępne obecnie metody wykrywania cytokin nie pozwalają na pewne tego sprawdzenie. Najdoskonalsza dzisiaj metoda cytometrii przepływowej jest w stanie ocenić produkcję przez pojedyncze komórki maksymalnie dwóch różnych cytokin jednocześnie, podczas, gdy do pewnego rozróżnienia Th1 od Th2 należałoby ocenić produkcję przynajmniej czterech. To czy subpopulacje Th składają się z identycznych, odpowiadających idealnemu wzorcowi Th1 lub Th2 komórek czy też nie, nie ma jednak większego znaczenia dla samej koncepcji tychże subpopulacji. Istotne jest bowiem środowisko cytokinowe przez nie tworzone, a nie jednorodność komórkowa. Badania supernatantów klonów limfocytów Th oceniając właśnie to środowisko pozwoliły na wyodrębienie dwóch podstawowych odmian Th i to nadal uzasadnia rozpatrywanie ich ról w fizjologii i patologii ludzkiego układu immunologicznego.

### **Czynniki mogące odpowiadać za spaczenie różnicowania Th**

Mimo sceptycyzmu dotyczącego patogenetycznej roli Th2 w chorobach atopowych, już dziś próbuje się szukać ewentualnych przyczyn nadmiernej ekspansji limfocytów Th2 u osób atopowych. Być może jest nią wrodzona nadprodukcja IL-4 przez różnicujące się limfocyty i inne komórki z aktywnym genem dla tej

cytokiny, tj. mastocyty i bazofile. Genetyczne podłoże dla nadprodukcji IL-4 stanowi jedna z niedawno opisanych odmian regionu promotorowego ludzkiego genu dla tej cytokiny, warunkująca właśnie nadmierną ekspresję genu IL-4 [27]. Potwierdzenie występowania tej odmiany u ludzi chorujących na choroby atopowe jest jednak sprawą przyszłości. Natomiast niedobór IL-12 w tkankach zajętych alergicznym zapaleniem [28] nie powinien być rozpatrywany jako ewentualna przyczyna atopii i chorób atopowych, jak to wcześniej postulowano, skoro okazało się, że IL-4 hamuje produkcję IL-12 przez komórki prezentujące antygen [29]. W związku z tym niedobór ten może być skutkiem, nie przyczyną atopii.

Nie jest wykluczone, że w rozwoju skłonności limfocytów T do różnicowania w kierunku Th2 odgrywa pewną rolę wspomniany już wcześniej Fas i Fas-ligand. Te powierzchniowe białka biorą udział w regulacji apoptozy, między innymi komórek układu immunologicznego. Powierzchnia limfocytów Th2 jest bogato wyposażona w Fas, a Th1 w Fas-ligand. W ten sposób limfocyty Th2 są wrażliwe na apoptozę indukowaną przez Fas-ligand obecny na rozwijających

się ewentualnie po sąsiedztwie limfocytach Th1 [11]. Zaburzenia w funkcjonowaniu tego układu mogłyby zatem sprzyjać ekspansji Th2.

### Podsumowanie

Jest wysoce prawdopodobne, że upośledzenie różnicowania limfocytów Th w kierunku Th1 skojarzone z nadmiernym różnicowaniem w kierunku Th2 jest podłożem dla rozwoju chorób atopowych. Przykład immunoterapii oraz spostrzeżenie, że naturalne bodźce generujące silną odpowiedź Th1 u chorych na atopowe zapalenie skóry powodują złagodzenie objawów choroby [30], świadczą o dynamice i odwracalności stosunków Th1/Th2. Uzasadnione jest więc dążenie do przywrócenia właściwych proporcji między Th1 i Th2. Możliwości takich należy szukać w rozwoju cytokinoterapii, zwłaszcza przy użyciu antagonistów cytokin promujących Th2, na przykład w postaci rozpuszczalnych form ich receptorów, a w przyszłości także w terapii genowej, zwłaszcza, gdy potwierdzony zostanie udział genu dla IL-4.

### Piśmiennictwo

1. Mossman T.R., Cherwinski H., Bond M.W. i wsp.: I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J.Immunol.* 1986; 136: 2348-2357.
2. Wierenga E.A., Snoek M., de Groot C. i wsp.: Evidence for compartmentalization of functional subsets of CD4 T lymphocytes in atopic patients. *J.Immunol.* 1990; 144: 4651-4656.
3. Yssel H., Shanafelt M.C., Soderberg C. i wsp.: *Borrelia burgdorferi* activates a T helper type 1-like T cell subset in Lyme arthritis. *J.Exp.Med.* 1991; 174: 593-601.
4. Salgame P., Abrams J.S., Clayberger C. i wsp.: Differing lymphokine profiles and functional subsets of CD4 and CD8 T cell clones. *Science* 1991; 254: 279-282.
5. Parronchi P., De Carli M., Manetti R. i wsp.: IL-4 and IFN ( $\gamma$  and  $\alpha$ ) exert opposite regulatory effects on the development of cytolytic potential by Th1 and Th2 human T cell clones. *J.Immunol.* 1992; 149: 2977-2983.
6. Del Prete G.F., De Carli M., Mastromauro C. i wsp.: Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory/secretory antigen of *Toxocara canis* expand *in vitro* human T cells with stable and opposite profile of cytokine production. *J Clin Invest* 1991, 88: 346-350.
7. Haanen J.B.A.G., de Waal Malefijt R., Res P.C.M. i wsp.: Selection of human T helper type 1-like subset by *Mycobacteria*. *J.Exp.Med.* 1991; 174: 583-592.
8. Romagnani S.: Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu.Rev.Immunol.* 1994; 12: 227-257.
9. Del Prete G.F., De Carli M., Almerigogna F. i wsp.: Preferential expression of CD30 by human CD4 T cells producing Th2-type cytokines. *FASEB J.* 1995; 9: 81-86.
10. Hamann D., Hilkens C.M., Grogan J.L. i wsp.: CD30 expression does not discriminate between human Th1 and Th2 type cells. *J.Immunol.* 1996; 156: 1387-1391.
11. Hahn S., Stalder T., Wernli M. i wsp.: Down-modulation of CD4 T helper type 2 and type 0 cells by T helper type 1 cells via Fas/Fas-ligand interaction. *Eur.J.Immunol.* 1995; 25: 2677-2685.
12. Romagnani S.: Induction of Th1 and Th2 responses: a key role for „the natural” immune response? *Immunol. Today* 1992; 13: 379-381.
13. Manetti R., Barak V., Piccinni M.P. i wsp.: Interleukin 1 favours the *in vitro* development of type 2 T helper human T cell clones. *Res Immunol* 1994; 145: 93-100.
14. Manetti R., Parronchi P., Giudizi M.G. i wsp.: Natural killer cell stimulatory factor(IL-12) induces T helper type 1-specific immune responses and inhibits the development of IL-4 producing Th cells. *J.Exp.Med.* 1993; 177: 1199-1204.
15. Akoum H., Tscicopoulos A., Vorng H. i wsp.: Increased production of IFN- $\gamma$  by T lymphocytes from patients undergoing rush venom immunotherapy. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1994; 93: 224.
16. Del Prete G.F., De Carli M., Maestrelli P. i wsp.: Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2 cells in airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur.J.Immunol.* 1993; 23: 1445-1449.
17. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S. i wsp.: Predominant Th2 type bronchoalveolar lavage T lymphocyte population in atopic asthma. *New Engl.J.Med.* 1992; 326: 298-304.
18. Schuval S., Bonagura V., Saperstein J.: Atopic disease in HIV-infected children. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1995; 95: 247.

19. Shirakawa T., Enamoto T., Shimazu S. i wsp.: The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
20. Smith J.K., Thomas R., Krishnaswamy G. i wsp.: Clinical characteristics of IgE hypogammaglobulinaemia. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1995; 95: 235.
21. Hanifin J., Schneider L.C., Leung D.Y.M.: Recombinant IFN- $\gamma$  therapy for atopic dermatitis. *J.Am.Dermatol.* 1993; 28: 189-197.
22. Boguniewicz M., Martin R.J., Martin D. i wsp.: Treatment of steroid-dependent asthma with recombinant IFN- $\gamma$ . *Clin.Exp. Allergy* 1993; 23: 785-790
23. Wenner C.A., Guller M.L., Macatonia S.E. i wsp.: Roles of IFN- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in IL-12-induced T helper cell 1 development. *J.Immunol.* 1996; 156: 1442-1447.
24. German T., Guckes S., Bongartz M. i wsp.: Administration of IL-12 during ongoing immune responses fails to permanently suppress and can even enhance the synthesis of antigen-specific IgE production. *Int.Immunol.* 1995; 7: 1649-1657.
25. Krug N., Madden J., Redington A.E. i wsp.: T cell cytokine profile evaluated at single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am.J.Respir. Cell Mol. Biol.* 1996; 14: 319-326.
26. Corrigan C.J., Kay A.B.: CD4 T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1990; 141: 970-977.
27. Song Z., Casolaro V., Chen R. i wsp.: Polymorphic nucleotides within the human IL-4 promoter that mediate overexpression of the gene. *J.Immunol.* 1996; 156: 424-429.
28. Nasseer T., Leung D.Y.M., Song Y.: IL-12 mRNA is decreased in asthma compared to normal control and upregulated following steroids. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1995; 95: 280.
29. Ohshima Y., Delespesse G.: T cell-derived IL-4 and dendritic cell-derived IL-12 regulate the lymphokine producing phenotype of alloantigen-primed naive human CD4 T. *J.Immunol.* 1997; 158: 629-636.
30. Lacour M.: Acute infections in atopic dermatitis: a clue for a pathogenic role of Th1/Th2 imbalance? *Dermatology* 1994; 188: 255-257.

## The role of Th1 and Th2 lymphocytes in atopic diseases

GRAŻYNA JÓZEFOWICZ, PIOTR KUNA

### Summary

Th1 and Th2 lymphocytes are subsets of activated T helper lymphocytes. They were defined on their cytokine production basis. Th1 lymphocytes, but not Th2, produce IL-2, IFN- $\gamma$  and TNF- $\beta$ , while IL-4, IL-5 and IL-13 are produced exclusively by Th2 subset. As a result, Th1 subset stimulates mainly cellular immunity. Th2, on the other hand, stimulates antibody synthesis, particularly that of IgE, as well as due to IL-5 production enhances eosinophils maturation and survival. Differentiation into Th subsets takes place during their antigen activation process and factors promoting the one Th subset development simultaneously inhibit development of the other. The majority of human Th lymphocytes tend to differentiate into Th1 type. Th2 type, however, rises in atopic diseases sufferers from Th stimulated by different antigens, especially by allergens. Therefore it is justified to hypothesize that aberrant differentiation of Th lymphocytes, as to Th2 instead of Th1 domination, underlies atopic diseases development. Restoration of physiological proportion between the two should give curative effect then.