

## ЗНАЧАЈ ЦИТОКИНА У РЕГУЛАЦИЈИ СПЕЦИФИЧНОГ ИМУНОГ ОДГОВОРА

Бубановић И.<sup>1</sup>, Анђелковић З.<sup>2</sup>, Мирић М.<sup>3</sup>, Милосављевић З.<sup>4</sup>, Митић Р.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Медикацентар, Ниш

<sup>2</sup>Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>3</sup>Институт за физиологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>4</sup>Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Крагујевац

<sup>5</sup>Институт за фармакологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## IMPORTANCE OF CYTOKINES IN REGULATION OF SPECIFIC IMMUNE RESPONSE

Бубановић И.<sup>1</sup>, Анђелковић З.<sup>2</sup>, Мирић М.<sup>3</sup>, Милосављевић З.<sup>4</sup>, Митић Р.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Medicacentar, Niš

<sup>2</sup>Institute of Histology and Embryology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>3</sup>Institute of Physiology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

<sup>4</sup>Institute of Histology and Embryology, Medical faculty Kragujevac

<sup>5</sup>Institute of Pharmacology, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

In regulation of specific immune responses the most important role play interleukin-2, IL-4, IL-5, IL-13, interferon- (INF- $\gamma$ ), transforming growth factor- (TGF- $\beta$ ) and lymphotoxin (LT). These signal molecules are produced mainly by T-lymphocytes after recognition of foreign antigens by specific receptors (TCR) placed on plasmalemma. Some of mentioned cytokines stimulate proliferation and differentiation of various lymphocyte populations in the activation phase of T cell-dependent immune responses, while the others activate and regulate the function of specialized effector cells, such as mononuclear phagocytes, eosinophils, and neutrophils, to eliminate antigens in the effector phase of immune responses. In contrast to most of cytokines which have stimulating action on an initiation and course of humoral and cell-mediated immune responses, TGF- $\beta$  has an inhibitory effect on the activation and proliferation of T-lymphocytes and the other leukocytes.

**Key words:** Interleukin-2, IL-4, IL-5, IL-13, Interferon- (INF- $\gamma$ ), Transforming growth factor-(TGF- $\beta$ ).

### САЖЕТАК

У регулацији специфичног имуног одговора највећи значај имају интерлеукин-2 (IL-2), IL-4, IL-5, IL-13, интерферон- (INF- $\gamma$ ), фактор трансформације раста- (TGF- $\beta$ ) и лимфотоксин (LT). Ове сигналне молекуле луче углавном Т-лимфоцити након препознавања страних антигена специфичним рецепторима (TCR) смештеним на плазмалемми. Неки од поменутих цитокина подстичу пролиферацију и диференцијацију различитих лимфоцитних популација у активационој фази Т-зависног имуног одговора, док други активирају и регулишу функцију специјализованих ефекторних ћелија као што су мононуклеусни фагоцити, еозинофили и неутрофили који елиминишу антигене у ефекторној фази имуног одговора. Насупрот већини цитокина, који имају стимулаторни утицај на покретање и ток хуморалног и целуларног имуног одговора, TGF- $\beta$  испољава инхибиторни утицај на активацију и пролиферацију Т-лимфоцита и осталих леукоцита.

**Кључне речи:** Интерлеукин-2 (IL-2), IL-4, IL-5, IL-13, Интерферон- (INF- $\gamma$ ), Фактор трансформације раста- (TGF- $\beta$ ).

### УВОД

Цитокини су биолошки активне супстанце са гласничком и регулаторном улогом у имуним и инфламаторним реакцијама. Они се везују за рецепторе на површини различитих ћелија, нарочито леукоцита, покрећући механизме ћелијске активације, пролиферације и/или диференцијације, инхибиције и апоптозе (1). Највеће количине цитокина луче леукоцити, мада поједине цитокине секретују и други ћелијски типови који немају битнијег удела у имуном одговору (2). Номенклатура цитокина заснована је час-

то на њиховом извору секреције. Цитокини које луче лимфоцити названи су *лимфокини*, цитокини продуковани од стране моноцита и макрофага означени су као *монокини*, док су сигналне супстанце које имају улогу гласника међу различитим типовима леукоцита познате као *интерлеукини* (3).

Цитокини се могу класификовати на различите начине. У односу на извор секреције они се најчешће деле на цитокине Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub> групе (4). У зависности од утицаја који испољавају на запаљењску ре-

акцију цитокини се деле на проинфламаторне и антиинфламаторне (1,4). Уколико се као критеријум користи њихова биолошка улога, најприкладнија је подела цитокина на три функционалне категорије: а) регулатори урођеног имунитета; б) регулатори стеченог (специфичног) имунитета и ц) стимулатори хематопоезе (3). Првој категорији припадају IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, фактор некрозе тумора (енгл. tumor necrosis factor-TNF), интерферони тип I (INF- $\alpha$ , INF- $\beta$  и INF- $\omega$ ) и хемокини. Другој категорији припадају IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, интерферон-(INF- $\gamma$ ), фактор трансформације раста- или TGF- $\beta$  (TGF од енгл. transforming growth factor) и лимфотоксин (LT) (3). У стимулаторе хематопоезе убрајају се IL-3, IL-7, фактор стем ћелија, као и фактори стимулације колонија (енгл. colony-stimulating factors - CSF), означени као GM-CSF (GM од гранулоцити моноцити), G-CSF (G од гранулоцити) и M-CSF (M од моноцити) (5). На овом месту описани су цитокини чија је главна улога регулација специфичног имуног одговора.

**Табела 1.** - Подела цитокина на Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> и проинфламаторне/антиинфламаторне цитокине (6)

Цитокини	Th <sub>1</sub> /Th <sub>2</sub> /Th <sub>3</sub>	Ефекат	Рецептор
IL-1	/	Проинфламаторни	CDw121a
IL-2	Th <sub>1</sub>	Проинфламаторни	CD25 i CD122
IL-3	Th <sub>1</sub> i Th <sub>2</sub>	?	CD123
IL-4	Th <sub>2</sub>	Антиинфламаторни	CDw124
IL-5	Th <sub>2</sub>	?	CD125
IL-6	Th <sub>2</sub>	Антиинфламаторни	CD126
IL-7	?	?	CDw127
IL-8	Th <sub>2</sub>	Проинфламаторни	CDw128
IL-9	Th <sub>2</sub>	?	?
IL-10	Th <sub>2</sub>	Антиинфламаторни	?
IL-11	Th <sub>1</sub>	Антиинфламаторни	?
IL-12	Th <sub>1</sub>	Проинфламаторни	?
IL-13	Th <sub>2</sub>	Антиинфламаторни	?
IL-14	?	?	?
IL-15	Th <sub>2</sub>	Проинфламаторни ?	?
IL-16	Th <sub>1</sub>	Проинфламаторни ?	?
IL-17	Th <sub>2</sub>	?	?
IL-18	Th <sub>1</sub>	Проинфламаторни	?
IFN-	?	?	CD118
IFN-	?	?	CD118
IFN-	Th <sub>1</sub>	Проинфламаторни	CDw119
IFN-	?	?	?
TNF-	Th <sub>1</sub>	Проинфламаторни	CD120 a i b
LIF	?	Антиинфламаторни	?
TGF-	Th <sub>3</sub>	Антиинфламаторни	?

## ИНТЕРЛЕУКИН-2 (IL-2)

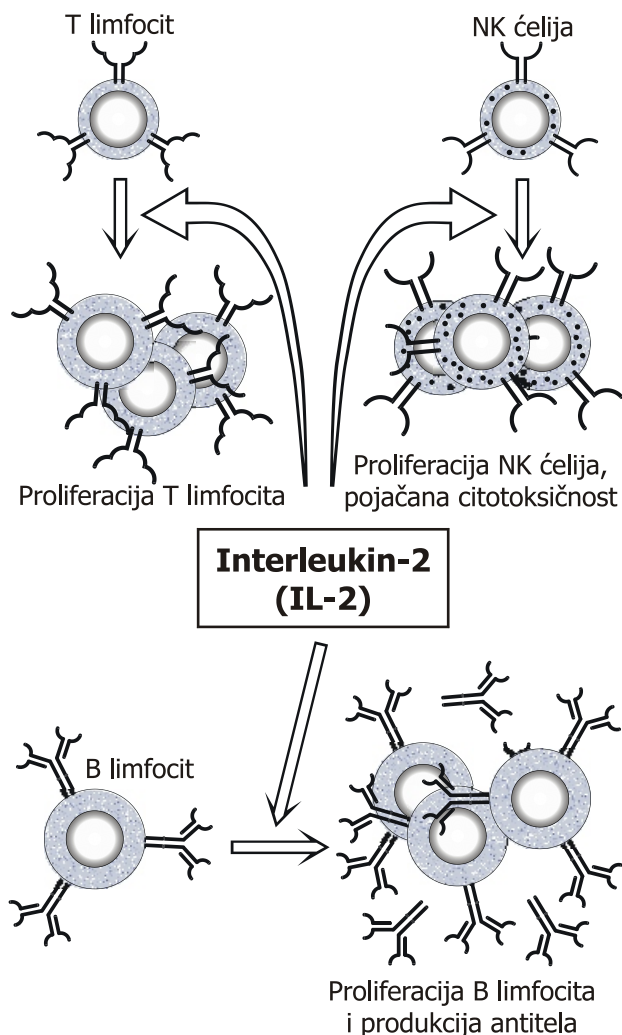
IL-2 је гликопротеин молекулске тежине 15-18 kD. Продукују га углавном CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцити, а у мањој количини и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцити, В-лимфоцити, неурони и астроцити (7). Описано је неколико изоформи рецептора за IL-2 и они се обележавају као IL-

2R, IL-2R i IL-2R (8). Различити типови ћелија експримирају различите изоформе рецептора за IL-2. Афинитет ових рецептора за IL-2 је различит, при чему највећи афинитет показује IL-2R (CD122) изоформа рецептора која је карактеристична за активираних CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцити и NK ћелије (9). Степен експресије IL-2R је под контролом осталих цитокина, али и простагландина, неких хормона, МНС антигена и сл. Као један од најважнијих цитокина Th<sub>2</sub> групе и антиинфламаторних цитокина, IL-4 снажно супримира експресију IL-2R пресецајући један од најважнијих путева активације целуларног имуног одговора (10).

Интерлеукин-2 је лимфокин који се примарно синтетише и секретује од стране Th<sub>1</sub> ћелија активираних и стимулираних митогенима или антиген-МНС комплексима изложеним на антиген-презентујућим ћелијама (7). На нивоу Th ћелија IL-2 је аутокрини фактор јер повећава секрецију самог IL-2 и повећава број рецептора за IL-2 резултујући специфичном клоналном експанзијом цитолитичких Т-лимфоцита (CTL), NK и Th ћелија (7). Максимална продукција IL-2 дешава се 8-12 сати после антигене стимулације.

Паракрина функција IL-2 огледа се у његовом утицају на остале имунокомпетентне ћелије, као и на оближње соматске ћелије које не припадају имуној систему. В лимфоцити, CTL и NK ћелије веома су осетљиве на стимулишуће сигнале IL-2 (11, 12). CTL и NK ћелије стимулисане IL-2 показују висок степен цитотоксичности, чак и према ткивима на која не реагују пре стимулације IL-2. Овако активисани CTL и NK ћелије називају се *Lymphocyte Activated Killer* (LAK) ћелије (12). Осим тога, паракрина улога IL-2 садржана је и у стимулацији клонске експанзије, односно пролиферације и диференцијације специфичног клона CTL активираних специфичним антигенским сигналом. У овом случају IL-2 представља костимулирајући активатор клонске експанзије CTL, будући да је за овај феномен неопходан и антигенски сигнал (10). С обзиром да NK ћелије не идентификују антигене специфичним механизмима, IL-2 је једини пролиферативни и активациони сигнал за NK ћелије. Мада се зна да Th<sub>2</sub> лимфоцити не синтетишу IL-2, потврђен је позитиван утицај IL-2 на стварање неких типова имуноглобулина (13). Ово свакако значи да IL-2, поред стимулације В лимфоцита, у одређеној мери стимулише и Th<sub>2</sub> лимфоците и да на тај начин доприноси снажнијем хуморалном имуно одговору, односно повећаној продукцији антитела. Остале ћелије, као што су неутрофили и моноцити, такође показују повећану активност после експозиције IL-2 (14, 15).

Поред стимулације пролиферације, IL-2 поседује апоптотску смрт активираних Т-ћелија после њихове понављане активације, чиме се остварује прекид имуног одговора. Други механизам којим IL-2 контролише имуни одговор заснива се на стимулацији развоја регулаторних Т-лимфоцита (3).



Слика 1. - Биолошка дејства IL-2

### ИНТЕРЛЕУКИН-4 (IL-4)

Интерлеукин-4 спада у Th<sub>2</sub> лимфокине. Најважнији пут продукције овог лимфокина представљају активирани Th<sub>2</sub> ћелије, као и мастоцити и базофили. Најизраженије, а вероватно и примарно дејство IL-4 је снажно подстицање хуморалног крака имуне реакције. Због овог својства IL-4 се раније називао и фактором стимулације раста В ћелија (BCGF) (16, 17). Ефекти IL-4 на В ћелије садржани су углавном у стимулацији пролиферације, диференцијације и продукције антитела. IL-4 је нарочито активан у стимулацији секреције IgE који учествује у заштити организма од паразитарних инфекција и у алергијским реакцијама. Један од слабије проучених, али дефинитивно потврђених ефеката IL-4 на В лимфоците и макрофаге је стимулација експресије МНС антигена класе II, што је вероватно у функцији квалитетније интерцелуларне комуникације (10, 16). Важна функција IL-4 у регулацији и усмеравању имуног одговора огледа се у његовој способности да стимулише диференцијацију и пролиферацију прекурсорних Th ћелија према Th<sub>2</sub> типу ћелија (10, 13).

У садејству са IL-10, IL-4 снажно инхибише активност Th<sub>1</sub> лимфоцита. Осим тога, IL-4 има инхибиторно дејство на већ активирани макрофаге, CTL и NK ћелије и вероватно игра важну улогу регулатора баланса између целуларног и хуморалног типа имуног одговора. IL-4 снажно супримира експресију рецептора за IL-2 на CTL и NK ћелијама, што ове ћелије чини прилично резистентним на активирајуће сигнале IL-2 (18, 19).

### ИНТЕРЛЕУКИН-5 (IL-5)

Интерлеукин-5 спада у Th<sub>2</sub> цитокине. Он стимулише диференцијацију В лимфоцита и последичну продукцију антитела, нарочито IgA, IgE и IgG. Због ових карактеристика IL-5 се назива још и фактором диференцијације В лимфоцита (BCDF) (20, 21). IL-4 и IL-5 имају комплементарне функције: IL-4 стимулише продукцију Ig-E који се везује за Fc рецепторе еозинфила и опсонизује паразите, док IL-5 активира еозинofile који уништавају паразите (нпр. хелминте). Због стимулаторног утицаја на еозинofile IL-5 је назван фактор раста и диференцијације еозинofilних гранулоцита. Најзначајније количине IL-5 секретују се од стране Th<sub>2</sub> лимфоцита и мастоцита (22). Рецептори за IL-5 експримују еозинofilни гранулоцити, NK ћелије, цитолитични Т-лимфоцити, CD4<sup>+</sup> ћелије, односно Th лимфоцити и IL-1 активирани ендотелне ћелије (20). Ефекти IL-5 на Th<sub>1</sub> лимфоците, макрофаге, CTL и NK ћелије су инхибишући (21). У односу на В лимфоците у одређеним ситуацијама IL-5 показује синергичке ефекте са IL-2 и IL-4 (20, 21).

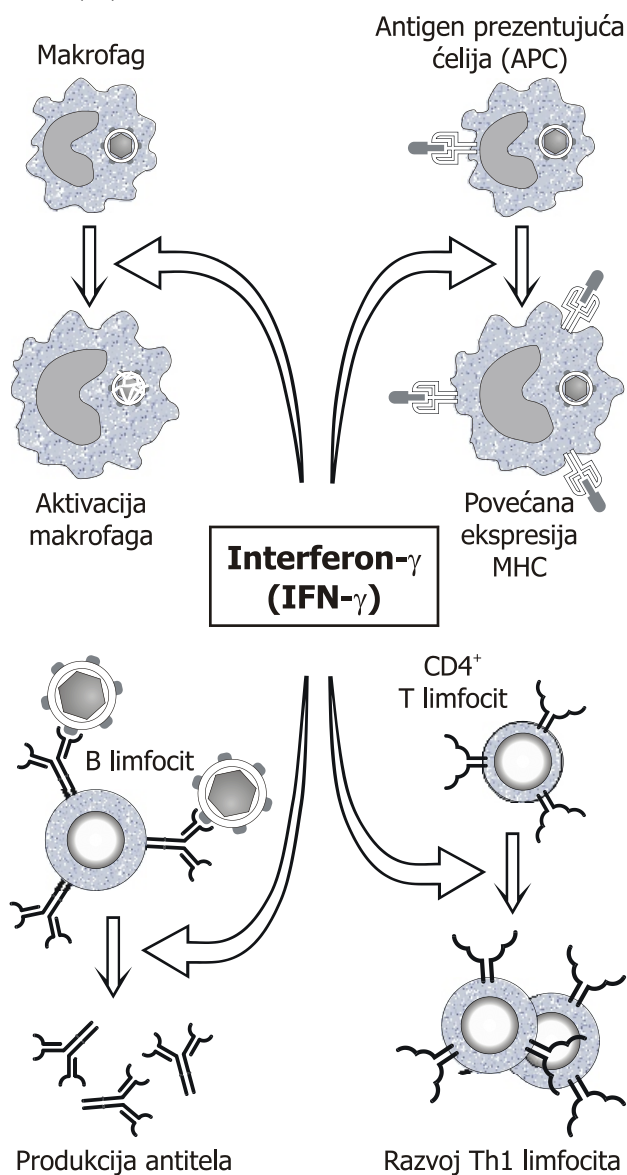
### ИНТЕРЛЕУКИН-13 (IL-13)

Интерлеукин-13 је цитокин кога луче Th<sub>2</sub> ћелије, мастоцити, базофили и поједине епителне ћелије (21). Његови ефекти су слични ефектима IL-4. Рецептори за IL-13 нађени су углавном на нелимфоидним ћелијама (нпр. макрофагима) и они се могу активирати не само интерлеукином-13, већ и интерлеукином-4. IL-4 стимулише рецепторе типа I и типа II, док се сигнализирање IL-13 врши само преко рецептора типа II (24). Главно дејство IL-13 на макрофагима је инхибиција активације и супростављање дејству IFN-. Поред тога, IL-13 стимулише продукцију Ig-E и пролиферацију Th<sub>2</sub> ћелија, према су његови ефекти знатно слабији у односу на IL-4 (23). Уједно, овај цитокин стимулише продукцију слузи у бронхијалном стаблу и доприноси развоју алергијских реакција. Алергијским реакцијама доприноси активација JAK/STAT (janus kinase/signal transducer and activator of transcription) сигналне каскаде од стране IL-13 (24). Сматра се да у механизмима гравидарне имунорегулације, IL-13 испољава ембриопротективну улогу, слично IL-4 (23).

### ИНТЕРФЕРОН-γ (IFN-γ)

IFN-γ спада у интерфероне типа II. Насупрот интерферонима типа I (INF-α, INF-β и INF-ω), IFN-γ

се не излучује у одговору на вирусне инфекције и показује веома слабу антивирусну активност. Он се може сматрати главним ефекторним цитокином у имуном одговору. Секретују га првенствено Th<sub>1</sub> лимфоцити, CTL, NK ћелије и макрофаги као одговор на IL-2, митогене, антигене или удружене ефекте IL-12 и IL-18 (25).



Слика 2. - Биолошка дејства IFN- $\gamma$

Биолошке функције IFN- $\gamma$  су многобројне и често зависне од услова и статуса цитокине мреже микрооколине у којој делује. Једна од најзначајнијих улога IFN- $\gamma$  је активација макрофага праћена повећањем њихове бактерицидне активности (25). Друга важна улога IFN- $\gamma$  је стимулација експресије МНС молекула класе I и II на свим ћелијама које експримују рецептор за IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R). IFN- $\gamma$ R је сачињен од два структурно хомолога полипептида од којих је један задужен за везивање IFN- $\gamma$ , а други за трансдукцију

сигнала. Последице стимулације експресије МНС антигена на имунокомпетентним ћелијама су, пре свега, прецизнија и израженија експресија страних антигена заједно са МНС молекулама класе I и II, што резултује бољом комуникацијом између имунокомпетентних ћелија и на крају специфичнијом и јачом имуном реакцијом. Одговарајући на IFN- $\gamma$ , потенцијалне циљне ћелије снажније експримују МНС антигене, што ефекторним ћелијама омогућава да их лакше распознају и ефикасније елиминишу (26).

IFN- $\gamma$  делује супресорно на Th<sub>2</sub> лимфоците инхибишући синтезу и секрецију свих антиинфламаторних цитокина Th<sub>2</sub> групе. У исто време IFN- $\gamma$  показује изражено аутокрино дејство на Th<sub>1</sub> лимфоците стимулишући синтезу и секрецију проинфламаторних цитокина Th<sub>1</sub> групе. Запажено је да IFN- $\gamma$  супримира пролиферацију Th<sub>2</sub> лимфоцита, а стимулише пролиферацију Th<sub>1</sub> лимфоцита обезбеђујући њихову доминацију (26). Овај цитокин повећава експресију адхезионих молекула на површини лимфоцита и, уједно, утиче на активност ендотелних ћелија, чиме промовише адхезију лимфоцита за зид крвних судова и екстравазацију (3).

### ФАКТОР ТРАНСФОРМАЦИЈЕ РАСТА (TGF)

TGF је један од првих сигналних молекула који је класификован у Th<sub>3</sub> групу цитокина. Данас је познато више изоформи овог фактора и то: TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta_1$ , TGF- $\beta_2$  и TGF- $\beta_3$ , као и две изоформе рецептора за TGF-, тип I и тип II (27). TGF- $\beta$  луче Т-лимфоцити (од којих су неки супресорни Т-лимфоцити), мононуклеусни фагоцити активирани липополисахаридима, као и ћелије ендометријума, миометријума и трофобласта, али у знатно мањој мери него имунокомпетентне ћелије. Најзначајније количине децидуалног TGF- $\gamma$  долазе из пула стимулираних Т ћелија које се у значајном броју могу идентификовати у раној и касној децидуи (28).

TGF- $\beta$  показује више важних биолошких ефеката од којих се истичу имunosупресивна и антиинфламаторна активност, контрола раста, диференцијације и миграције ћелија, контрола продукције интерцелуларног матрикса, ангиогенеза, стимулација секреције простагландина и имунорегулација. TGF- $\beta$  је фактор који потпомаже нидацију и контролише инвазију трофобласта (29). Поред тога, овај цитокин стимулише продукцију Ig-A у мукози респираторног и дигестивног тракта.

Познато је да TGF- $\beta$  значајно успорава одбацивање алотрансплантата (30). Овај ефекат се објашњава снажном TGF- $\beta$  посреданом супресијом продукције цитокина као што су IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$  (18, 31). Имуномодулаторна улога TGF- $\beta$  данас је потврђена и прецизније дефинисана. Овај цитокин је фактор диференцијације Th прекурсора у смеру Th<sub>2</sub> и Th<sub>3</sub> лимфоцита, фактор промоције Th<sub>2</sub> одговора као и фактор стимулације секреције већине Th<sub>2</sub> цитокина. У исто време TGF- $\beta$  супримира

активност Th<sub>1</sub> лимфоцита и смањује секрецију Th<sub>1</sub> цитокина (29).

### ЛИМФОТОКСИН (LT)

Лимфотоксин је проинфламаторни цитокин са улогом сличном фактору некрозе тумора (TNF). Из тог разлога означава се и као TNF-β (32). Секретују га углавном лимфоцити, али и други типови леукоцита. Дејством овог цитокина успоставља се веза између активације Т-лимфоцита и запаљењске реакције. LT се везује за TNF рецепторе и узрокује исте ефекте као TNF (активација ендотелних ћелија, привлачење неутрофила и моноцита у жариште инфекције итд.) (32). Међутим, продукција LT је веома ниска тако да он не изазива системске, већ искључиво локалне ефекте. Доказан је значај LT у развоју лимфних органа (33); овај ефекат се остварује посредно, путем индукције синтезе хемокина (34).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бубановић И., Каменов Б., Најман С.: Имунобиолошке основе трудноће. Мрљеш, Београд, 2001; 96-128.
2. Hill J.A.: Cytokines in Human Reproduction. John Wiley & Sons, Harvard 1999.
3. Abbas A.K., Lichtman A.H.: Cellular and Molecular Immunology. Saunders, Philadelphia, 2003; 326-343.
4. Alexander V.S.: Suppressors of cytokine signaling (SOSC) in the immune system. *Nature Rev Immunol* 2002; 2:410-416.
5. Benjamini E., Coico R., Sunshine G.: Immunology, a short course. Wiley-Liss, New York-Toronto, 2000; 253-274.
6. Dinarello C.A. et al.: Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118/2:503-508.
7. Smyh K.A.: Interleukin-2. *Curr Opin Immunol* 1992; 4/3: 271-276.
8. Ihle J.N.: The Stat family in cytokine signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13:211-217.
9. Kamio M. et al.: The third molecule associated with interleukin 2 receptor alpha and beta chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184/3:1288-1292.
10. Ishikawa T. et al.: IL-4 down-regulates IL-2 receptor p75 by accelerating its endocytosis. *Int Immunol* 1991; 3/6:517-525.
11. Henney C.S. et al.: Cytotoxic responses: the regulatory influence of interleukin-2. *Transplant Proc* 1982; 14/3:565-569.
12. Henney et al.: Interleukin-2 augments natural killer cell activity. *Nature* 1981; 291/5813:335-338.
13. Pericle F. et al.: An efficient Th2-type memory follows CD8+ lymphocyte-driven and eosinophil-mediated rejection of a spontaneous mouse mammary adenocarcinoma engineered to release IL-4. *J Immunol* 1994; 153/12:5659-5673.
14. Djeu J.Y. et al.: Regulation of monocytes by IL-2-activated killer cells. *Immunol Ser* 1994; 61:75-82.
15. Pericle F. et al.: Interleukin-2 prevention of apoptosis in human neutrophils. *Eur J Immunol* 1994; 24/2:440-444.
16. Clark D.A. et al.: Impairment of host-versus-graft reaction in pregnant mice. II. Selective suppression of cytotoxic T-cell generation correlates with soluble suppressor activity and with successful allogenic pregnancy. *Cell Immunol* 1980; 52/1:106-118.
17. De Moraes Pinto M.I. et al.: Localization of IL-4 and IL-4\* receptors in the human term placenta, decidua and amniochorionic membranes. *Immunol* 1997; 90:87-94.
18. Saito S. et al.: IL-4 blocks the IL-12 induced increase in natural killer activity and DNA synthesis of decidual CD16<sup>+</sup>CD56<sup>bright+</sup> NK cells by inhibiting expression of the IL-2αR, β and γ. *Cell Immunol* 1996; 170:71-77.
19. Chaouat G. et al. Localisation of the Th2 cytokines IL-3, IL-4, IL-10 at the murine fetomaternal interface during pregnancy. In: Gupta S.K. Reproductive Immunology. Kluwer Academic Publisher, Norsa Publishing House, Delhi 2000; 61-70.
20. Takatsu K.: Interleukin 5 and B cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev* 1998; 9/1:25-35.
21. Takatsu K.: Cytokines involved in B-cell differentiation and their sites of action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215/2:121-133.
22. Hirai K. et al.: Enhancement of human basophile histamine release by interleukin 5. *J Exp Med* 1990; 172/5:1525-1528.
23. Williams T.J. et al.: Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105/5:951-959.
24. Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, Keegan AD: Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science*. 2003; 300(5625):1527-8.
25. Chang J.T et al.: The costimulatory effect of IL-18 on the induction of antigen-specific IFN-gamma production by resting T cells is IL-12 dependent and is mediated by up-regulation of the IL-12 receptor beta2 subunit. *Eur J Immunol* 2000; 30/4: 1113-1119.
26. Perris A. et al.: Lack of interferon gamma receptor beta chain and the prevention of interferon gamma signaling in TH1 cells. *Science* 1995; 269/5221:245-247.
27. Schilling B. et al.: Transforming growth factor-beta(1), -beta(2), -beta(3) and their type I and II receptors in human term placenta. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50/1:19-23.
28. Bluestone J.A. et al.: Repertoire development and ligand specificity of murine TCR gamma delta cells. *Immunol Rev* 1991; 120:5-10.
29. Ditzian-Kadanoff R. et al.: T cells in human decidua. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:831-836.
30. Bubanović I: Origin of anti-tumor immunity failure in mammals and new possibility for immunotherapy. *Med Hypotheses* 2003; 60/2:152-158.
31. Clark D.A. et al. Decidua associated suppressor cells in abortion-Pron DBA/mated CBA/2mated CBA/J mice that release bioactive transforming growth factor beta2-related immunosuppressive molecules express a bone marrow-derived natural suppressor cell marker and gamma delta T-cell receptor. *Biol Report* 1997; 56/5:1351-1360.
32. Loksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J.: The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104:487-501.
33. Bubanović I.: Crossroads of extrathymic lymphocytes maturation pathways. *Med Hypotheses* 2003; 61/2:235-239.
34. Yoshie O., Imai T., Nomiya H.: Chemokines in immunity. *Adv Immunol* 2001; 78:57-110.