

Received: 2012.03.06
Accepted: 2013.03.23
Published: 2013.05.10

Charakterystyka subpopulacji limfocytów T*

Characteristics of T lymphocyte subpopulations

Paulina Niedźwiedzka-Rystwej¹, Beata Tokarz-Deptuła¹, Wiesław Deptuła²

1 Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

2 Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

W pracy omówiono subpopulacje limfocytów T, to jest komórek pomocniczych, cytotoksycznych, regulatorowych, pamięci i innych oraz odmian tych limfocytów. Obecnie wśród komórek T-pomocniczych wyodrębnia się: limfocyty Th0, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T_{FH} oraz nTh2, wśród limfocytów T-cytotoksycznych komórki Tc, a ze względu m.in. na pełnione funkcje należy zaliczyć komórki NKT, Tγδ i T CD8αα (IEL), w tym nIEL i iIEL, limfocytów T-regulatorowych: limfocyty nTreg, iTreg, T_R1, iT_R35, limfocyty T CD8, w tym CD8+CD122+ i CD8+CD28- oraz T CD11c+CD8+. Natomiast wśród limfocytów T-pamięci: komórki Tcm oraz Tem, a wśród limfocytów T innych wyodrębnia się komórki: Tn, w tym T αβ CD4+ i T αβ CD8+ oraz limfocyty T wykończone/zmęczone i anergiczne.

Słowa kluczowe: limfocyty T • subpopulacje

Summary

The paper describes the characteristics, receptor profile and functions of T lymphocyte subpopulations (helper, cytotoxic, regulatory, memory and others). Among T helper cells one can enumerate Th0, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T_{FH} and nTh2, while T cytotoxic cells include Tc, NKT, Tγδ, and T CD8αα (IEL). Among regulatory cells there are nTreg, iTreg, T_R1, and iT_R35, as well as T lymphocytes with CD8, such as CD8+CD122+, CD8+CD28-, and CD11c+CD8+. And among memory T cells there are Tcm and Tem. Moreover, there are some so-called other T cells, such as Tn (T αβ CD4+ and T αβ CD8+), T exhausted and T anergic.

Keywords: T lymphocytes • subpopulations

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1048814>

Word count: 3414

Tables: 2

Figures: –

References: 72

Adres autora: prof. Wiesław Deptuła Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; email: kurp13@univ.szczecin.pl

* Praca finansowana z grantu MNiSW nr N N308 565240.

WSTĘP

Dotąd podstawą klasyfikacji limfocytów T było występowanie na ich powierzchni receptorów TCR, antygenów zgodności tkankowej klasy I (MHC I) oraz receptorów różnicowania – CD [18]. Na tej podstawie wyodrębniono limfocyty pomocnicze (Th) o receptorze CD4, cytotoksyczne (Tc) o receptorze CD8 oraz regulatorowe (Treg) o niejednoznacznym garniturze receptorowym – od znacznika CD4, poprzez CD8 i CD25 aż do receptora FOXP3, a także limfocyty pamięci (Tm) o receptorze CD3 oraz inne limfocyty T, a także odmiany limfocytów T, np. komórki CIK o receptorze CD3 (tab. 1, 2). Ponadto, w zależności od różnic w budowie receptora TCR, wyróżniono wśród tych komórek, limfocyty $T\alpha\beta$ i $T\gamma\delta$ (tab. 1). Obecny podział limfocytów T oparto nie tylko o receptory powierzchniowe, ale głównie o wydzielane przez nie substancje i pełnione przez nie funkcje, co doprowadziło do wyodrębnienia wśród limfocytów T, komórek pomocniczych, cytotoksycznych, regulatorowych, pamięci oraz innych. Podział ten nie uwzględnił niektórych dotychczas opisywanych subpopulacji limfocytów T oraz ich odmian (tab.1).

LIMFOCYTY POMOCNICZE (Th)

W dotychczasowym podziale **limfocytów Th**, wyróżniano komórki Th0, Th1, Th2, Th3, Th17 i T_{DTH} (tab.1). Obecnie

wśród nich wyodrębniono limfocyty Th0, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T_{FH} i nTh2, lecz nie wymienia się limfocytów Th3 i T_{DTH} (tab.1).

Omawiając limfocyty pomocnicze **Th0**, trzeba stwierdzić, że mają one receptor CD4, wydzielają IL-2, -3, -4, -5, -10, IFN- γ , GM-CSF i w wyniku stymulacji mogą się przekształcić w dowolny typ komórek Th [18]. Natomiast limfocyty **Th1** i **Th2** mają receptor CD4 i CD3, z tym że komórki Th1 wydzielając IL-2 i IFN- γ uczestniczą w odpowiedzi typu komórkowego przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym. To one przede wszystkim wpływają na utrzymanie równowagi między limfocytami Treg, a Th17 [27] i łatwiej „wchodzą” w proces apoptozy niż komórki Th17 [64]. Natomiast limfocyty **Th2** wydzielając IL-4, -5, -10, -13, są podstawowymi komórkami warunkującymi mechanizmy odpowiedzi humoralnej przeciwko zewnątrzkomórkowym patogenom (tab. 2). Biorą one udział w infekcjach przeciw pasożytniczych oraz chorobach alergicznych, np. astmie [28,67]. Wykazano także, że limfopoetyna stromalna grasicy (TSLP – thymic stromal lymphopoietin), IL-25 oraz IL-33, aktywując komórki nabłonkowe, wzmacniają także odpowiedź mediowaną przez limfocyty Th2 [28,60]. Dowiedziano również [52], że w różnicowaniu komórek Th1 i Th2, istotną rolę odgrywa system dopełniacza, który jak dotychczas był uważany za główny element w funk-

Tabela 1. Subpopulacje limfocytów T i ich odmiany

Subpopulacja Podział	Limfocyty pomocnicze (Th)	Limfocyty cytotoksyczne (Tc)	Limfocyty regulatorowe (Treg)	Limfocyty pamięci (Tm)	Inne limfocyty	Odmiany limfocytów
Dotychczasowy [18]	Th0	Tc1*				
	Th1	Tc2*				
	Th2	Ts*		nTreg		CIK
	Th17	Tcs*		iTReg	Tcm	K
	Th3*	NK*		Treg wytwarzające IL-10 (TR1)	Tem	LAK
	TDTH*	NKT				A-LAK
		NC*				TIL
		Ta β CD4+***			Tn – naiwne	veto
		Ta β CD8+***				
		T $\gamma\delta$				
Obecny [14]	Th0		nTreg			
	Th1		iTReg			
	Th2		Treg wytwarzające IL-10 (TR1)			Tn – naiwne
	Th9	Tc	IL-10 (TR1)	Tcm	(Ta β CD4+ i Ta β CD8+)	nie
	Th17	NKT**	iTR35	Tem	T wykończone/zmęczone	wyodrębniono
	Th22	T $\gamma\delta$ (V γ 1 i V γ 4)**	T CD8, w tym		T anergiczne	
	TFH	T CD8aa, w tym IEL (niEL, iIEL)**	T CD8+CD122+, T CD8+CD28-, T CD11c+CD8+			
	nTh2 (NHC)					

* komórki te nie są uwzględnione w obecnym podziale;

** nowy podział nie przypisuje ich do limfocytów cytotoksycznych, jednak ze względu na cechy obecnie uwzględnione przy podziale tych komórek, tj. ich swoisty zestaw receptorowy, profil wydzielniczy i funkcje, charakteryzujemy je w obrębie komórek Tc.

*** komórki, które w obecnym podziale są klasyfikowane jako Tn.



Tabela 2. Rola subpopulacji limfocytów T

Limfocyty pomocnicze Th	Limfocyty cytotoksyczne Tc	Limfocyty regulatorowe Treg	Limfocyty pamięci Tm	Inne limfocyty T
<p>Th0</p> <p>Limfocyty mogące się przekształcić w dowolny typ komórki efektorowej [18]</p> <p>Th1</p> <p>Rola w odporności przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym [14] oraz utrzymywaniu homeostazy między Treg, a Th17 [27]</p> <p>Th2</p> <p>Udział w odporności humoralnej wobec patogenów zewnątrzkomórkowym, pasożytom [14] oraz w chorobach alergicznych [28,67]</p> <p>Th9</p> <p>Rola w odporności przeciwko patogenom zewnątrzkomórkowym, w tym nicieniom i udział w reakcjach alergicznych [14,44,46] oraz oddziaływanie na aktywność komórek Th2 [44,47]</p> <p>Th17</p> <p>Udział w odporności przeciwbakteryjnej i grzybiczej [22,46,49] (głównie w obrębie błon śluzowych), chorobach alergicznych i autoimmunologicznych oraz odporności przeciwzapalnej [22,30,34,56,70] i przeciwnowotworowej [56]</p> <p>Th22</p> <p>Rola w chorobach skóry [14,65,66]</p> <p>T_{FH}</p> <p>Działanie pomocnicze wobec komórek B [11,14,46]</p> <p>nTh2 (NHC)</p> <p>Udział w odporności błon śluzowych przewodu pokarmowego oraz odporności przeciw pasożytniczej [29,43,63]</p>	<p>Tc</p> <p>Rola bakterio- i wirusobójcza [18]</p> <p>NKT</p> <p>Udział w chorobach nowotworowych, autoimmunologicznych, alergicznych oraz infekcjach bakteryjnych, wirusowych i pasożytniczych [6]</p> <p>Ty6 (Vy1 i Vy4)</p> <p>Udział w reakcjach odporności lokalnej błon śluzowych [14,50], rola pro- i antyzapalna [14] oraz udział w chorobach nowotworowych [20] i pasożytniczych [23]</p> <p>T CD8aa, w tym IEL (nIEL i iIEL)</p> <p>Rola w odporności błon śluzowych jelit [14] oraz działanie bakterioobójcze [7,51]</p>	<p>nReg</p> <p>Funkcje regulacyjne i supresorowe [14,18,21], w tym wobec limfocytów Th1, Th2 [12] i B [72]; udział w cukrzycy [2] i podczas ciąży [31]</p> <p>iT_{reg}</p> <p>Rola supresyjna wobec komórek układu odpornościowego [14]</p> <p>T_{reg} wytwarzające IL-10 (T_R1)</p> <p>Udział w procesach immunotolerancji [55], zapalnych i alergicznych [57] oraz zakażeniach bakteryjnych i wirusowych [14]</p> <p>iT_R35</p> <p>Działanie supresyjne w zakażeniach i chorobach nowotworowych [3,8,9]</p> <p>T CD8</p> <p>Supresja wobec limfocytów T_{FH} [26] i udział w chorobach autoimmunologicznych [61]</p> <p>w tym:</p> <p>T CD8+CD122+</p> <p>Warunkowanie homeostazy immunologicznej, udział w chorobach autoimmunologicznych [15,39]</p> <p>T CD8+CD28-</p> <p>Udział w regulacji ekspresji niektórych CD [24]</p> <p>T CD11c+CD8+</p> <p>Udział w procesie zapalenia stawów [68]</p>	<p>Tcm</p> <p>Udział w odpowiedzi immunologicznej, głównie we wtórnych narządach limfoidalnych [14,18]</p> <p>Tem</p> <p>Udział w odpowiedzi immunologicznej przez wytwarzanie cytokin we wtórnych narządach limfoidalnych [14,18]</p>	<p>TaβCD8+</p> <p>udział w budowaniu swoistych cech komórek T pamięci [14]</p> <p>T wykończone/ zmęczone</p> <p>Udział w odpowiedzi immunologicznej warunkowanej receptorem TCR [14]</p> <p>T anergiczne</p> <p>Udział w reakcjach autoimmunologicznych [14]</p>

cjonowaniu limfocytów B. W przypadku komórek **Th9** (tab.1) wykazano, że zawierają na swojej powierzchni receptor CD3 i CD4, wydzielają IL-9, -10, TGF-β i biorą udział w reakcjach alergicznych oraz w odporności przeciwko zewnątrzkomórkowym patogenom – głównie nicieniom [14,47]. Komórki te, wydzielając IL-25, oddziałują autokrynnie podczas reakcji alergicznych. Podobnie jak limfocyty Th2, komórki Th9 wydzielają TGF-β i ich działanie jest sprzężone, gdyż syntetyzowana przez nie interleuki-

na 9, aktywuje komórki Th2 [44,47]. Natomiast limfocyty **Th17** mają receptor CD4 oraz CD3, wydzielają IL-17, IL-6, TNF i GM-CSF, stąd określane są często jako limfocyty T-regulatorowe [46]. Ważny dla ich funkcjonowania jest receptor jądrowy RORα i RORγt (retinoid-related orphan receptor), gdyż jego brak hamuje wytwarzania IL-17, powodując tym samym defekt rozwoju komórek Th17 [33,54]. Limfocyty te wykazują działanie przeciwko różnym patogenom, w tym bakteryjnym, np. *Klebsiella pneu-*

moniae i *Citrobacter rodentium*, a także grzybiczym, takim jak *Candida albicans*, zwłaszcza w obrębie błon śluzowych [22,49]. Ich rolę wykazano także w ośrodkowym układzie nerwowym w eksperymentalnym zakażeniu mózgu i rdzenia kręgowego u myszy [34] oraz w chorobach alergicznych i autoimmunologicznych, a także w stanach zapalnych oraz w kształtowaniu odporności przeciwnowotworowej, głównie w raku jajnika [22,56]. Komórki Th17 wytwarzają IL-21 i czynnik TGF- β , zamiast IL-6, których immunosupresyjne działanie wpływa na kształtowanie odpowiedzi przeciwzapalnej [22,70]. Jest to szczególnie widoczne w reaktywności makrofagów aktywowanych limfocytami Th17 [30]. Czynnikiem regulującym różnicowanie limfocytów Th17 jest ścieżka kinazy mTor [13], a ich aktywność kształtowana jest głównie przez czynnik IRF5 (interferon-regulatory factor), który aktywuje w nich geny kodujące IFN, TNF, IL-12 i IL-23 [30]. Wykazano, że mimo iż rola IL-23 w dojrzewaniu i różnicowaniu komórek Th17 jest dyskusyjna, cytokina ta wpływa na zwiększenie liczby dojrzałych komórek Th17, przez co oddziałuje na kształtowanie odporności [22]. Dowiedziono także [35], że IL-2 działa supresyjnie na rozwój i różnicowanie komórek Th17, a IL-27 wpływa hamująco na ich działanie [54]. W przypadku limfocytów **Th22** zarejestrowano na ich powierzchni receptor CD3, CD4 i CCR10 i wykazano, że są podobne do limfocytów Th17, bo mają receptor CCR6 i CCR4, choć brak u nich typowego dla tych ostatnich limfocytów, receptora CD161 [66]. Do prawidłowego funkcjonowania tych komórek konieczne jest występowanie czynnika transkrypcyjnego AHR (aryl hydrocarbon receptor), który ma zdolność interakcji z wieloma ligandami, w tym z toksynami środowiskowymi [65]. Limfocyty Th22 wydzielają IL-22 i biorą udział w chorobach skóry, np. w łuszczycy [14,66]. Inną subpopulacją wśród limfocytów T pomocniczych są limfocyty folikularne – **T_{FH}**, zawierające na swej powierzchni wiele receptorów, w tym m.in.: CD3, CD4, CXCR5, SLAM, OX40L, CD40L, ICOS, IL-21R, PD1 i BTLA [10,11]. Wyizolowano je z ludzkich migdałków, jako subpopulację limfocytów T z receptorem CD4+ [11]. Wydzielają one IL-21 i ich funkcja związana jest z aktywnością limfocytów B, przez co bardzo często są łączone z limfocytami T-regulatorowymi [10,11,14,46]. Czynnikiem transkrypcyjnym wzmagającym ich aktywność jest Bcl-6 (Bcl-2-oncogene B cell leukemia) [70], zaś czynnikiem definiującym jest sekrecja czynnika CXCR5 i PD1 (programmed death 1) [71]. Również te ostatnie substancje warunkują komórki folikularne – GC i non-GC, czyli związane i niezwiązane z centroblastami węzłów chłonnych. Szczególną cechą tych komórek jest występowanie w pęcherzykach pierwotnych w węzłach chłonnych będących skupiskiem limfocytów B (B cell follicles) [11]. Inną subpopulacją limfocytów Th są niedawno opisane komórki **nTh2**, nazywane pierwotnie **NHC** (natural helper cell) [41,42,43,63], które występują w skupiskach limfoidalnych, związanych z tkanką tłuszczową FALC (FAT-associated lymphoid clusters), zwłaszcza okolic nerek i narządów płciowych [29]. Zawierają one charakterystyczne dla progenitorowych komórek NK receptor c-Kit (stem-cell receptor) oraz Sca-1 (stem cell antigen -1), ale nie wykazują typowego dla nich receptora TCR [43,63].

Wytwarzają IL-4, -5, -6, -7, -10 i -13 i ich rola związana jest z lokalną odpornością błon śluzowych przewodu pokarmowego (tab. 2), choć także z udziałem w odporności przeciwpasożytniczej u myszy, wywołanej *Nippostrongylus brasiliensis* [29,41,42,43,63]. Wpływają na proliferację limfocytów B w kępkach Peyera, a także stymulują komórki kubkowe do wydzielania śluzu [41,42,43,63]. Wydzielana przez te komórki IL-5 wzmagają proliferację limfocytów B1 [43]. Charakteryzując te komórki, należy wspomnieć o innych nowo opisanych komórkach układu odpornościowego, które podobnie jak nTh2, biorą udział w polaryzacji odpowiedzi immunologicznej na korzyść odpowiedzi mediowanej limfocytami Th2. Komórki te to **nuocyty, wielopotencjalne komórki pregenitorowe typu 2 (MMP^{type2}) i wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (Ih2)** [45,58,59]. Nuocyty to komórki wydzielające IL-13 i w mniejszym stopniu IL-5 i IL-4, a ich rola łączy się głównie z obroną organizmu przed infekcjami pasożytniczymi [28,45,58], zaś wielopotencjalne komórki progenitorowe MMP^{type2}, jako jedyne z tych subpopulacji, mają zdolność przekształcania się w inne komórki UO, ale ich funkcja to głównie rola przeciwpasożytnicza [58,59]. Podobną funkcją cechują się wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (Ih2) mające na swej powierzchni markery CD44 i CD90.2 oraz wydzielające IL-25 i IL-33 [59].

Omawiając grupę limfocytów T-pomocniczych, należy wspomnieć o limfocytach Th3 oraz komórkach T_{DTH}, których w obecnym podziale nie uwzględnia się (tab.1). Limfocyty **Th3** – zwane także Tr3, mają receptor CD4, wytwarzają duże ilości TGF- β oraz nieduże ilości IL-4 i -10, które są wykorzystywane do ich wzrostu i różnicowania. Ich rola wiąże się z utrzymywaniem tolerancji pokarmowej, ponieważ poprzez wytwarzanie czynnika TGF- β , oddziałują na funkcjonowanie limfocytów nTreg [38]. Natomiast limfocyty T_{DTH}, to komórki T z receptorem CD4, biorące udział w nadwrażliwości typu późnego, np. w przypadku zakażenia ssaków prątkiem gruźlicy, a w stosunku do których, nie określono ich swoistego profilu wydzielniczego (17).

LIMFOCYTY CYTOTOKSYCZNE

Wśród limfocytów **T-cytotoksycznych (Tc)**, w dotychczasowym podziale (tab.1) wyróżniono limfocyty Tc1, Tc2, Ts (supresorowe), Tcs (kontrasupresorowe), komórki NK (natural killer), limfocyty NKT i NC, a także limfocyty T $\alpha\beta$ CD8+, T $\alpha\beta$ 4+ i T $\gamma\delta$ (tab.1). Obecny podział wśród tych limfocytów wyodrębnia jedynie limfocyty Tc, choć jak się wydaje, ze względu na garnitur receptorowy, a głównie ich profil wydzielniczy i funkcje, należy w obrębie tej grupy limfocytów zaliczyć komórki **NKT** oraz **limfocyty T $\gamma\delta$ i limfocyty T CD8 $\alpha\alpha$ (IEL), w tym nIEL i iIEL**. Komórki Tc to komórki mające receptory CD8 i CD3, wydzielające perforyny, granzymy i IFN- γ i wykazujące zdolność cytotoksyczności i zabijania patogenów. Natomiast komórki **NKT** u myszy zawierają receptory NK1.1, SLAMF1, SLAMF6, TGF- β R, V α 14 i J α 18, a u ludzi V α 24 i J α 18 [6,14]. Syntetyzują one IL-4, IFN- γ oraz IL-17A [14] i wykazują funkcje pro- i antyzapalne oraz modulujące



reakcje odpornościowe w chorobach nowotworowych, schorzeniach autoimmunologicznych, alergicznych oraz infekcjach bakteryjnych, wirusowych i pasożytniczych (tab. 2). Komórki te do prawidłowego rozwoju wymagają obecności białka E, które uważane jest za istotne w procesie dojrzewania limfocytów T [6]. Również IL-9 komórek NKT obecnych w błonie śluzowej nosogardzieli u ludzi, stanowi czynnik wzrostu [47]. W przypadku subpopulacji limfocytów $T\gamma\delta$, wykazano, że mają one charakterystyczny receptor TCR $\gamma\delta$, ale nie mają, jak prawie wszystkie limfocyty T, receptora TCR $\alpha\beta$ [14,18]. Zawierają one także receptor CD3 i syntetyzują IFN- γ , IL-17A, IL-17F oraz IL-22, a ich rola związana jest głównie z reakcjami odporności naturalnej, choć także i nabytej, głównie na powierzchniach nabłonkowych, gdzie spełniają rolę prozapalną i antyzapalną [14] (tab. 2). Komórki te odgrywają znaczącą rolę w zakażeniach pasożytniczych *Nippostrongylus brasiliensis* w jelicie cienkim u ssaków [23], a przez oddziaływanie na nie limfocytów nTreg, wpływają na zachowanie homeostazy immunologicznej w jelitach [50]. Natomiast opisane w obrębie limfocytów $T\gamma\delta$ dwie grupy komórek, tj. V γ 1 i V γ 4 to komórki mało znane, choć przypisuje się im rolę w odporności przeciwnowotworowej [20]. W przypadku limfocytów **T CD8 $\alpha\alpha$** stwierdzono, że mają one albo receptor TCR- $\alpha\beta$ lub TCR- $\gamma\delta$, co nie zdarza się w innych subpopulacjach komórek T, a dodatkowo mają znacznik CD8 $\alpha\alpha$ i B220 [14]. Wydzielają IL-10 i TGF- β , a ich funkcja związana jest głównie z regulacyjnymi procesami odporności lokalnej w jelitach [14]. Przyjmuje się [14,16], że do komórek T CD8 $\alpha\alpha$, należy zaliczyć także **śródnabłonkowe limfocyty IEL (intraepithelial lymphocyte)**, występujące głównie w jelitach u ssaków i aktywowane tylko przez receptor CD2 [16], choć są dane donoszące, że limfocyty te, podobnie jak pozostałe komórki T, aktywowane są przez receptor CD3 [14]. Komórki IEL mają dodatkowo receptor CD103 (α E integrynę), który współdziała z E-kadheryną na komórkach nabłonkowych jelita [7]. Komórki IEL „współpracują” z limfocytami nTreg w zwalczaniu zarazków, które dostały się do ustroju drogą oralną, choć u ludzi udowodniono *in vitro* [51], że są one zdolne do zwalczania komórek nowotworowych. Wśród nich, zarówno w jelicie cienkim, jak i grubym wyodrębniono **naturalne limfocyty IEL (nIEL)** oraz **indukowane komórki IEL (iIEL)**, o dużej aktywności przeciwarazkowej i różniące się tym, że nIEL są obecne od narodzin i zanikają z wiekiem, natomiast iIEL pojawiają się dopiero w czasie życia osobniczego [7].

Charakteryzując subpopulacje limfocytów T-cytotoksycznych, należy dodać, że obecny podział nie uwzględnia takich komórek jak: Tc1, Tc2, Ts, Tcs, NK, NC, zaś limfocyty $T\alpha\beta$ CD8+ i $T\alpha\beta$ CD4+ przypisuje do limfocytów Tn. Podać należy, że komórki **Tc1** i **Tc2** to limfocyty o receptorze CD8, różniące się sekrecją swoistych interleukin, jako że limfocyty Tc1 wydzielają głównie IL-4, zaś Tc2 – IL-5 [18]. Natomiast limfocyty **Ts** mają także receptor CD8 i obecnie są włączone w szeroko pojętą populację limfocytów regulatorowych [18]. W przypadku limfocytów **Tcs** przyjęto, że ich swoistym receptorem jest znacznik CD3 i CD8, z tym że tak jak w przypadku limfocytów Ts nie określono ich pro-

filu wydzielniczego, choć przyjęto, że komórki te chronią limfocyty Th przed „sygnałem” supresyjnym [37]. Natomiast komórki **NK** to naturalni bójcy, o receptorach CD2, CD16, CD56, wydzielające IFN- α , IL-2, IL-3, GM-CSF, CSF, TNF i biorące udział w odpowiedzi przeciwnowotworowej [18]. Komórki **NC** to limfocyty o silnych właściwościach cytotoksycznych i bliżej nieokreślonych receptorach, wydzielające również IL-2, biorące udział w procesach zapalnych [18]. Natomiast komórki **T $\alpha\beta$ CD4+** i **T $\alpha\beta$ CD8+** to limfocyty, które zostały sklasyfikowane jako limfocyty Tn.

LIMFOCYTY REGULATOROWE

W obrębie subpopulacji limfocytów **T regulatorowych (Treg)** (tab. 1), dotychczasowy podział uwzględniał istnienie naturalnych limfocytów regulatorowych – nTreg, indukowanych – iT_{reg} oraz T_{reg} wytwarzających IL-10 (T_R1). Obecny podział oprócz dotychczasowych trzech subpopulacji (nTreg, iTreg oraz T_R1), w tej grupie komórek prezentuje także limfocyty iT_R35 oraz limfocyty T CD8, w tym CD8+CD122+, CD8+CD28- i CD11c+CD8+.

Komórki **nTreg** to limfocyty o receptorze CD4, CD25, a także CD3, CTLA4 i GITR oraz FOXP3, wydzielające IL-10, TGF- β i IL-35 [14,21,40] o działaniu regulatorowym, w tym supresyjnym, m.in. na odpowiedź limfocytów Th1 i Th2 w czasie powszechnie występujących infekcji dróg oddechowych u ssaków, w tym i u ludzi [12]. Limfocyty te oddziałują hamująco na limfocyty B, bo mogą indukować śmierć tych komórek oraz hamować syntezę immunoglobulin [72]. Ich rolę wykazano u ludzi dotkniętych cukrzycą typu 1 oraz u kobiet w ciąży, gdyż w związku z obecnością antygenów ojcowskich zarejestrowano ich zwiększoną liczbę we krwi doczesnej, jak i obwodowej [2]. Na prawidłowe funkcjonowanie i działanie czynnika FOXP3 stanowiącego podstawę ich funkcjonowania, wpływa ligaza PIAS1 (protein inhibitor of the activated signal transducer of transcription STAT1), która warunkuje odpowiednie funkcjonowanie promotora genu Foxp3, którego aktywacja jest zależna od czynnika Blimp-1 (B-lymphocyte-induced maturation protein 1) – czynnika obligatoryjnego dla dojrzewania i różnicowania się komórek nTreg [36,48]. Na działanie limfocytów nTreg wpływa także obecność katepsyny E [53] oraz receptorów TLR, głównie TLR2, 4, 5, 7, 8, 9 i 10 [19]. Znany jest także mechanizm immunosupresyjnej aktywności komórek nTreg, warunkowany wydzielaniem cytokin blokujących, które hamują zjawisko cytotoksyczności komórek układu immunologicznego oraz ograniczają odpowiedź immunologiczną poprzez oddziaływanie na komórki APC [5]. Natomiast **iT_{reg}** mają receptory CD3, CD4, CD25, CTLA4, GITR, wydzielają FOXP3, FOXO1, FOXO3, STAT5, SMAD2, SMAD3, SMAD4, a ich rola wiąże się z indukcją zjawisk immunosupresyjnych (tab.2). Natomiast komórki **T_{reg} wytwarzające IL-10**, określane są jako **T_R1** nie wykazują ekspresji swoistego dla limfocytów regulatorowych znacznika FOXP3, zaś za czynnik ekspresyjny typowy dla nich uznano ROG, tj. represor czynnika transkrypcyjnego GATA-3 (trans-acting T-cell-specific transcription factor) [38]. Komórki te mają także receptor CD3 i CD4, ale wydzielają tylko IL-10

ich działanie związane jest z immunotolerancją, a także udziałem w procesach zapalnych, alergicznych oraz zakażeniach bakteryjnych i wirusowych. Zarejestrowano także [55], że interleukina IL-27, będąca czynnikiem działającym supresyjnie na limfocyty Th17, wpływa aktywizując na komórki T_R1 . Natomiast syntetyzowana przez te komórki IL-10 uzyskuje najwyższą koncentrację w 24 godzinie po ich aktywacji [57]. Ich niewielka zdolność proliferacyjna wzrasta w obecności IL-2 i IL-15 [57]. Limfocyty te „współdziałają” z limfocytami nTreg, gdyż te ostatnie komórki wykazują aktywność w pierwszej fazie infekcji, zaś limfocyty T_R1 we wtórnej fazie zakażenia. Te ostatnie biorą także udział w reakcjach alergicznych np. na nikiel oraz alergeny pochodzenia zwierzęcego – alergeny kotów [57]. W subpopulacji iT_{R35} , wykazano, że są one mediowane przez IL-35, lecz nie wydzielają cytokin charakterystycznych dla limfocytów T-regulatorowych, takich jak IL-10, czy TFG- β , nie mają też znacznika Foxp3, jednakże wykazują silne właściwości supresorowe w zakażeniach i chorobach nowotworowych (tab.2). Upatruje się w nich potencjalne źródło manipulacji terapeutycznych, dotyczących aktywności komórek regulujących, co stwarza możliwość lepszego leczenia chorób nowotworowych i autoimmunologicznych [3,8,9]. Natomiast subpopulacja komórek **T CD8** ma swoisty znacznik CD8 i wykazuje hamujące działanie wobec limfocytów T_{FH} , przez co wpływa na tolerancję immunologiczną i na procesy autoimmunologiczne [26], głównie u myszy [61]. Wśród tych komórek wyróżniono limfocyty **T CD8+CD122+**, które oprócz charakterystycznego znacznika CD8, wykazują także ekspresję CD122 i oddziałują na homeostazę immunologiczną w chorobach autoimmunologicznych [15,39]. Ponadto wykazano [15], że ta subpopulacja limfocytów chroni myszy przed chorobami jelita grubego. Natomiast subpopulacja regulatorowych komórek **T CD8+CD28-**, ma jedynie znacznik CD8 i wykazuje zdolność do obniżania poziomu ekspresji znaczników CD40, CD80 na komórkach Th oraz CD86 na komórkach DC [24]. Tymczasem subpopulacja komórek regulatorowych **T CD11c+CD8+**, charakteryzuje się znacznikiem CD11c i CD8 i wykazuje korzystne działanie w przypadkach zapalenia stawów u ludzi, mimo że mechanizm ich działania oraz wydzielane przez nie substancje, a także ich funkcje efektorowe, są mało poznane [68]. U myszy komórki te stanowią prawie 3% wszystkich limfocytów krwi obwodowej i wykazują supresyjne oddziaływanie na limfocyty T z receptorem CD4+ [68]. Trzeba także stwierdzić, że w stosunku do limfocytów T CD8 (tab. 1), a mianowicie T CD8+CD122+, T CD8+CD28- i T CD11c+CD8+, nie opisano w piśmiennictwie substancji wydzielanych przez nie [15,24,39,68].

LIMFOCYTY PAMIĘCI

Spośród subpopulacji limfocytów T pamięci, zarówno według dotychczasowego, jak i obecnego podziału (tab.1), wyodrębnia się **centralne komórki pamięci (Tcm)** oraz **efektorowe komórki pamięci (Tem)**. Komórki Tcm zawierają na swej powierzchni receptory CCR7^{hi}, CD44, CD62L^{hi}, CD3, IL-7R (CD127), wydzielają IL-2, CD40L oraz niewielkie ilości IL-4, IFN- γ i IL-17A [11], a ich rola łączy

się z odpowiedzią na antygeny głównie we wtórnych narządach limfoidalnych. Natomiast komórki **Tem** mają na swojej powierzchni receptory CD62L^{low}, CD44, CD3, IL-7R (CD127), IL-15R i CCR7^{low} [14], wytwarzają wiele cytokin zapalnych i ich najistotniejsza rola związana jest z aktywowaniem odpowiedzi immunologicznej zachodzącej w limfoidalnych narządach obwodowych. Komórki te nie przechodzą przez węzły chłonne, ale napływają do miejsc, gdzie toczy się stan zapalny [18]. Funkcjonowanie komórek Tem zależy od obecności przetrwałego w ustroju antygeny, a napływając do miejsca stanu zapalnego, oddziałują one przez wydzielanie cytokin lub działanie cytotoksyczne.

INNE LIMFOCYTY T

Według dotychczasowego podziału (tab.1) wśród limfocytów T są **limfocyty T naiwne (Tn)**, tzw. dziewicze, które uwzględnia również najnowszy podział, a które obecnie dzielą się na dwie subpopulacje, tj. **komórki T $\alpha\beta$ CD4+** z receptorem dla CD3, CD4, CCR7, CD62L^{hi}, IL-7R (CD127) i niepełniące funkcji wydzielniczej, ale wykazujące zdolność patrolowania kompleksów MHC II na komórkach APC [14] oraz komórki **T $\alpha\beta$ CD8+**, zawierające niemalże taki sam zestaw receptorowy, jak komórki T $\alpha\beta$ CD4+, z jednym wyjątkiem: miejsce receptora CD4 zastępuje znacznik CD8 i które mają za zadanie patrolowanie kompleksów MHC I na komórkach APC [14]. Warto dodać, że komórki te w poprzednim podziale charakteryzowano w obrębie limfocytów T cytotoksycznych (tab. 1). Ponadto w obrębie innych limfocytów T, wyodrębniono **limfocyty T wykończone/zmęczone** oraz **limfocyty T anergiczne**. Limfocyty T wykończone/zmęczone mają receptory CD3, CD8, PD1, TIM3, 1B11, LAG3 i ich funkcja związana jest z odpowiedzią mediowaną przez receptor TCR [14]. Natomiast limfocyty T anergiczne to komórki z receptorem CD3 oraz BTLA (B and T lymphocyte attenuator), biorące udział w reakcjach autoimmunologicznych [14], których aktywacja poprzez receptor TCR, następuje w przypadku braku sygnałów kostymulujących [14].

Należy dodać, że dotychczas wśród limfocytów T, wyodrębniano odmiany limfocytów T, których nie uwzględnia nowy podział, a do których zaliczono komórki CIK, K, LAK, A-LAK, TIL i veto (tab.1). Przyjęto, że **komórki CIK** mają receptor CD3 i CD56 i wykazują, podobnie jak **komórki K**, dużą aktywność cytotoksyczną. Natomiast **komórki LAK** i **A-LAK** wykazują także silne właściwości cytotoksyczne, ale po stymulacji IL-2. Tymczasem **komórki TIL** to limfocyty T o dużym znaczeniu klinicznym, ponieważ mają właściwości infiltrujące i niszczące nowotwory, zaś **komórki veto** to limfocyty blokujące przejście limfocytów T w komórki efektorowe [18]. Należy stwierdzić, że w stosunku do odmian limfocytów T, tj. komórek LAK, A-LAK, TIL oraz veto, nie określono ich swoistych receptorów oraz profilu wydzielniczego.

Warto także dodać, że niemal każda z wymienionych subpopulacji limfocytów T w obrębie komórek pomocniczych, cytotoksycznych, regulatorowych, pamięci oraz



innych - w tym także w obrębie ich odmian - w chwili czynnego uczestniczenia w odpowiedzi immunologicznej, w wyniku spełniania przypisanych im funkcji, stają się limfocytami efektorowymi (Teff) i stąd w piśmiennictwie występuje pojęcie limfocyty T efektorowe [18]. W piśmiennictwie pojawiła się także wzmianka o **komórkach ILC (innate lymphoid cells)**, których prekursorami mogą być komórki NK lub LTi (lymphoid tissue inducer), a które wykazują cechy komórek immunokompetentnych, jakimi są limfocyty, jednak nie można ich zakwalifikować do limfocytów T, ze względu na brak swoistych receptorów antygenowych, ani do limfocytów B, ze względu na ich niezależność od genów RAG (recombination activating gene), które są odpowiedzialne za rekombinację genów VDJ immunoglobulin [1,62,69]. Komórki te charakteryzują się ekspresją receptora sierocgo Roryt (orphan receptor), a ponadto w różnych stadiach rozwoju mogą także cechować się ekspresją znacznika CD117 i CD127 [2]. **Wykazano także [1,62,69], że komórki te nie mają znaczników charakterystycznych dla komórek mieloidalnych i DC.** Stwierdzono także [1,62,69], że komórki ILC wykazują ekspresję cząsteczki CD4, stąd poprzednio określano je jako LTi (lymphoid tissue inducer), ze względu na ich rolę w rozwoju węzłów chłonnych i kępek Peyera. Przyjmuje się [1,62,69], że funkcja tych komórek związana jest zarówno z odpornością naturalną, jak i nabytą, zwłaszcza w infekcjach błon śluzowych. Ostatnio zaproponowano podział komórek

ILC na trzy grupy – pierwszą stanowią ILC wytwarzające IFN- γ , do drugiej można zaliczyć ILC wytwarzające IL-5 i -13 i zależne od receptorów GATA3 i ROR- α , a w trzeciej znajdują się ILC wytwarzające IL-17 i -22, zależne od receptora ROR- γ t [62,69].

Najnowsze dane wskazują także na istnienie limfocytów T o odmiennym od innych komórek T fenotypie, które występują w błonie śluzowej – są to **komórki MAIT (mucosa-associated invariant T)**. Ich rola związana jest ze zwalczaniem infekcji bakteryjnych i grzybiczych poprzez wiązanie się ich receptora MR1 do metabolitów ryboflawinowych bakterii i grzybów [17,32].

Omawiając limfocyty T, należy dodać, że w praktyce laboratoryjnej, funkcjonuje również pojęcie „limfocyty atypowe”, które są „niezłotliwymi”, dużymi, choć zmienionymi morfologicznie komórkami T, o kształcie przypominającym muszelkę [25]. Prawdopodobnie limfocyty te powstają jako „skrzyżowanie” komórki plazmatycznej z limfocytami i wtedy określane są limfoplazmocytem lub limfoidalną komórką plazmatyczną – limfocytami plazmocytoidalnymi [25]. Ich występowanie zarejestrowano u ludzi głównie w zakażeniach wirusem Epsteina-Barr, cytomegalii, różyczki, opryszczki, ospy wietrznej i świnki, a także w zakażeniach bakteryjnych, takich jak kiła, gruźlica, zakażenie pałeczką *Listeria*, *Mycoplasma pneumoniae* i *Shigella* [25].

PIŚMIENICTWO

- [1] Aparicio-Domingo P., Cupedo T.: Roryt+ innate lymphoid cells in intestinal homeostasis and immunity. *J. Innate Immun.*, 2011; 3: 577-584
- [2] Battaglia M., Roncarolo M.G.: Immune intervention with T regulatory cells: past lessons and future perspectives for type 1 diabetes. *Semin. Immunol.*, 2011; 23: 182-194
- [3] Belkaid Y., Chen W.: Regulatory ripples. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 1077-1078
- [4] Bielawska-Pohl A., Duś D.: When killers become helpers – the ambivalent role of NK cells. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2009; 18: 537-542
- [5] Budna J., Kaczmarek M., Sikora J.: Znaczenie komórek T regulatorowych w rozwoju tolerancji na nowotwór. *Post. Biol. Kom.*, 2011; 38: 283-295
- [6] Chan A.C., Berzins S.P., Godfrey D.I.: Transcriptional regulation of lymphocyte development. Developing NKT cells need their (E) protein. *Immunol. Cell Biol.*, 2010; 88: 507-509
- [7] Cheroutre H., Lambolez F., Mucida D.: The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 445-456
- [8] Collison L.W., Chaturvedi V., Henderson A.L., Giacomini P.R., Guy C., Bankoti J., Finkelstein D., Forbes K., Workman C.J., Brown S.A., Rehg J.E., Jones M.L., Ni H.T., Artis D., Turk M.J., Vignali D.A.: IL-35-mediated induction of a potent regulatory T cell population. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 1093-1101
- [9] Collison L.W., Workman C.J., Kuo T.T., Boyd K., Wang Y., Vignali K.M., Cross R., Sehy D., Blumberg R.S., Vignali D.A.: The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*, 2007; 450: 566-569
- [10] Deenick E.K., Ma C.S.: The regulation and role of T follicular helper cells in immunity. *Immunology*, 2011; 134: 361-367
- [11] Deenick E.K., Ma C.S., Brink R., Tangye S.G.: Regulation of T follicular helper cell formation and function by antigen presenting cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2011; 23: 111-118
- [12] Dehzad N., Bopp T., Reuter S., Klein M., Martin H., Ulges A., Stassen M., Schild H., Buhl R., Schmitt E., Taube C.: Regulatory T cells more effectively suppress Th1-induced airway inflammation compared with Th2. *J. Immunol.*, 2011; 186: 2238-2244
- [13] Delgoffe G.M., Pollizzi K.N., Waickman A.T., Heikamp E., Meyers D.J., Horton M.R., Xiao B., Worley P.F., Powell J.D.: The kinase mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 295-303
- [14] Dong C., Martinez G.J.: T cells: the usual subsets. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 11 (poster)
- [15] Endharti A.T., Okuno Y., Shi Z., Misawa N., Toyokuni S., Ito M., Osobe K., Suzuki H.: CD8+CD122+ regulatory T cells (Tregs) and CD4+ Tregs cooperatively prevent and cure CD4+ cell-induced colitis. *J. Immunol.*, 2011; 186: 41-52
- [16] Gieryńska M., Kalinowska-Gacek E.: Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część II. *Życie Wet.*, 2009; 84: 115-122
- [17] Gold M.C., Lewinsohn D.M.: Co-dependents: MR1-restricted MAIT cells and their antimicrobial function. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2013; 11: 14-19
- [18] Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: *Immunologia*. Wyd. Nauk. PWN Warszawa 2007

- [19] Grygorowicz M.A., Kozłowska E.: Udział receptorów TLR rozpoznających wzorce molekularne organizmów patogennych w modulowaniu aktywności regulatorowych limfocytów T CD4+CD25+FoxP3+. *Post. Mikrobiol.*, 2011; 50: 141-154
- [20] Hao J., Dong S., Xia S., He W., Jia H., Zhang S., Wei J., O'Brien R.L., Born W.K., Wu Z., Wang P., Han J., Hong Z., Zhao L., Yin Z.: Regulatory role of V γ 1 $\gamma\delta$ T cells in tumor immunity through IL-4 production. *J. Immunol.*, 2011; 187: 4979-4986
- [21] Hirota K., Duarte J.H., Veldhoen M., Hornsby E., Li Y., Cua D.J., Ahlfors H., Wilhelm C., Tolaini M., Menzel U., Garefalaki A., Potocnik A.J., Stockinger B.: Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 255-263
- [22] Hirota K., Martin B., Veldhoen M.: Development, regulation and functional capacities of Th17 cells. *Semin. Immunopathol.*, 2010; 32: 3-16
- [23] Inagaki-Ohara K., Sakamoto Y., Dohi T., Smith A.L.: $\gamma\delta$ T cells play a protective role during infection with *Nippostrongylus brasiliensis* by promoting goblet cells function in the small intestine. *Immunology*, 2011; 134: 448-458
- [24] Jiang S., Tugulea S., Pennesi G., Liu Z., Mulder A., Lederman S., Harris P., Cortesini R., Suci-Foca N.: Induction of MHC-class I restricted human suppressor T cell by peptide priming in vitro. *Hum. Immunol.*, 1998; 59: 690-699
- [25] Kasprzycka E., Żak J., Ratomski K., Wysocka J.: Limfocyty atypowe. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2008; 24: 443-445
- [26] Kim H.J., Verbinen B., Tang X., Lu L., Cantor H.: Inhibition of follicular T-helper cells by CD8+ regulatory T cells is essential for self tolerance. *Nature*, 2010; 467: 328-332
- [27] Kosmaczewska A., Świerkot J., Ciszak L., Wiland P.: Rola subpopulacji limfocytów pomocniczych Th1, Th17 i Treg w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów z uwzględnieniem przeciwwzpalnego działania cytokin Th1. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 397-403
- [28] Koyasu S., Moro K.: Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. *Immunology*, 2011; 132: 475-481
- [29] Koyasu S., Moro K., Tanabe M., Takeuchi T.: Natural helper cells: a new player in the innate immune response against helminth infection. *Adv. Immunol.*, 2010; 108: 21-44
- [30] Krausgruber T., Blazek K., Smallie T., Alzabin S., Lockstone H., Sahgal N., Hussell T., Feldmann M., Udalova I.A.: IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 231-238
- [31] Kwiatek M., Kwaśniewska A.: Rola komórek T regulatorowych w ciąży. *Post. Biol. Kom.*, 2011; 38: 395-406
- [32] Lanier L.L.: Shades of grey – the blurring view of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13: 73-74
- [33] Larski Z.: Niektóre nowe dane dotyczące wirusologii, prionów i immunologii. *Medycyna Wet.*, 2011; 67: 787-791
- [34] Leavy O.: The TH17 kiss of death for neurons. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 750
- [35] Liao W., Lin J.X., Leonard W.J.: IL-2 family cytokines: new insights into the complex roles of IL-2 as a broad regulator of T helper cell differentiation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2011; 23: 598-604
- [36] Liu B., Tahk S., Yee K.M., Fan G., Shuai K.: The ligase PIAS1 restricts natural regulatory T cell differentiation by epigenetic repression. *Science*, 2010; 330: 521-525
- [37] Majewska M., Szczepanik M.: Reakcja nadwrażliwości kontaktowej, jej mechanizm i regulacja. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 47-57
- [38] Maślanka T.: Komórki regulatorowe z populacji limfocytów CD4+. *Medycyna Wet.*, 2010; 66: 827-832
- [39] Maślanka T.: Aktualne poglądy na temat komórek regulatorowych bydła, świni i psa. *Medycyna Wet.*, 2011; 67: 172-176
- [40] McMurchy A.N., Bushell A., Levings M.K., Wood K.J.: Moving to tolerance: clinical application of T regulatory cells. *Semin. Immunol.*, 2011; 23: 304-313
- [41] Mękal A., Trzeciak-Ryczek A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Natural TH2 (nTH2) cells, interleukin 36 and interleukin 37 – new elements of innate immunity. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2011; 36: 113-116
- [42] Mękal A., Trzeciak-Ryczek A., Tokarz-Deptuła B., Działo J., Deptuła W.: Nowe elementy odporności wrodzonej. *Post. Biol. Kom.*, 2011; 38: 349-357
- [43] Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S.: Innate production of TH2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+ Sca-1+ lymphoid cells. *Nature*, 2010; 463: 540-544
- [44] Neill D.R., McKenzie A.N.: TH9 cell generation. TH9: the latest addition to the expanding repertoire of IL-25 targets. *Immunol. Cell Biol.*, 2010; 88: 502-504
- [45] Neill D.R., Wong S.H., Bellosi A., Flynn R.J., Daly M., Langford T.K., Bucks C., Kane C.M., Fallon P.G., Pannell R., Jolin H.E., McKenzie A.N.: Neocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*, 2010; 464: 1367-1370
- [46] Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W.: Limfocyty Treg, Th17, TFH – fakty znane i nieznanne. *Alergia Astma Immunologia*, 2010; 15: 81-85
- [47] Noelle R.J., Nowak E.C.: Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 683-687
- [48] Ohkura N., Sakaguchi S.: Maturation of effector regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 283-284
- [49] Pandiyan P., Conti H.R., Zheng L., Petersom A.C., Mathern D.R., Hernandez-Santos N., Edgerton M., Gaffen S.L., Leonardo M.J.: CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells promote Th17 cells in vitro and enhance host resistance in mouse *Candida albicans* Th17 cell infection model. *Immunity*, 2011; 34: 422-434
- [50] Park S.G., Mathur R., Long M., Hosh N., Hao N., Hayden M.S., Ghosh S.: T regulatory cells maintain intestinal homeostasis by suppressing $\gamma\delta$ T cells. *Immunity*, 2010; 33: 791-803
- [51] Peaudecerf L., Rocha B.: Role of the gut as a primary lymphoid organ. *Immunol. Lett.*, 2011; 140: 1-6
- [52] Pekkarinen P.T., Vaali K., Junnikkala S., Rossi L.H., Tuovinen H., Meri S., Vaarala O., Arstila T.P.: A functional complement system is required for normal T helper cell differentiation. *Immunobiology*, 2011; 216: 737-743
- [53] Pillai M.R., Collison L.W., Wang X., Finkelstein D., Rehg J.E., Boyd K., Szymczak-Workman A.L., Doggett T., Griffith T.S., Ferguson T.A., Vignali D.A.: The plasticity of regulatory T cell function. *J. Immunol.*, 2011; 187: 4987-4997
- [54] Pot C., Apetoh L., Awasthi A., Kuchroo V.K.: Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of TH17 cells by IL27. *Semin. Immunol.*, 2011; 23: 438-445
- [55] Pot C., Apetoh L., Kuchroo V.K.: Type 1 regulatory T cells (Tr1) in autoimmunity. *Semin. Immunol.*, 2011; 23: 202-208
- [56] Rogala E., Nowicka A., Wertel I., Polak G., Tarkowski R., Kotarski J., Kotarski J.: Limfocyty Th17 nowym sojusznikiem w walce z rakiem jajnika? *Post. Biol. Kom.*, 2011; 38: 423-433
- [57] Roncarolo M.G., Gregori S., Battaglia M., Bacchetta R., Fleischhauer K., Levings M.K.: Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol. Rev.*, 2006; 212: 28-50
- [58] Saenz S.A., Noti M., Artis D.: Innate immune cell populations function as initiators and effectors in Th2 cytokine responses. *Trends Immunol.*, 2010; 31: 407-413



- [59] Saenz S.A., Siracusa M.C., Perrigoue J.G., Spencer S.P., Urban J.F.Jr., Tocker J.E., Budelsky A.L., Kleinschek M.A., Kastelein R.A., Kambayashi T., Bhandoola A., Artis D.: IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes TH2 cytokine responses. *Nature*, 2010; 464: 1362-1366
- [60] Seidelin J.B., Rogler G., Nielsen O.H.: A role for interleukin-33 in TH2-polarized intestinal inflammation? *Mucosal Immunol.*, 2011; 4: 496-502
- [61] Shevach E.M.: From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity*, 2006; 25: 195-201
- [62] Spits H., Artis D., Colonna M., Dieffenbach A., Di Santo J.P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R.M., McKenzie A.N., Mebius R.E., Powrie F., Vivier E.: Innate lymphoid cells - a proposal for uniform nomenclature. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13: 145-149
- [63] Strober W.: The expanding TH2 universe. *Nature*, 2010; 463: 434-435
- [64] Tan C., Ramaswamy M., Shi G., Vistica B.P., Siegel R.M., Gery I.: Inflammation-inducing Th1 and Th17 cells differ in their expression patterns of apoptosis-related molecules. *Cell. Immunol.*, 2011; 271: 210-213
- [65] Trifari S., Kaplan C.D., Tran E.H., Crellin N.K., Spits H.: Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 864-871
- [66] Trifari S., Spits H.: IL-22-producing CD4+ T cells: middle-men between the immune system and its environment. *Eur. J. Immunol.*, 2010; 40: 2369-2371
- [67] Van Stry M., Bix M.: Explaining discordant coordination. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 16-17
- [68] Vinay D.S., Kim C.H., Choi B.K., Kwon B.S.: Origins and functional basis of regulatory CD11c+CD8+ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2009; 39: 1552-1563
- [69] Walker J.A., Barlow J.L., McKenzie A.N.: Innate lymphoid cells – how did we miss them? *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13: 75-87
- [70] Wan Y.Y.: Multi-tasking of helper T cells. *Immunology*, 2010; 130: 166-171
- [71] Yu D., Vinuesa C.G.: The elusive identity of T follicular helper cells. *Trends Immunol.*, 2010; 31: 377-383
- [72] Zhao D.M., Thornton A.M., DiPaolo R.J., Shevach E.M.: Activated CD4+CD25+ T cells selectively kill B lymphocytes. *Blood*, 2006; 107: 3925-3932

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.