

Received: 2008.07.09
Accepted: 2008.11.28
Published: 2008.12.12

Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-beta) – budowa, mechanizmy oddziaływania oraz jego rola w patogenezie toczenia rumieniowatego układowego

Transforming growth factor beta (TGF-beta): Its structure, function, and role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

Olga Stępień-Wyrobiec¹, Antoni Hrycek², Grzegorz Wyrobiec³

¹ Zespół Lecznictwa Otwartego Sp. z o.o. w Jaworznie

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Autoimmunologicznych i Metabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³ Katedra i Zakład Histologii i Embriologii w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

TGF-beta jest to ważna cytokina, która uczestniczy w wielu powszechnie występujących schorzeniach. Bierze udział w procesach angiogenezy, stymulacji syntezy i degradacji białek macierzy zewnątrzkomórkowej, reguluje wejście komórek na szlak apoptozy oraz wykazuje właściwości stymulujące podziały komórek mezenchymalnych i hamujące komórki hematopoetycznych, endotelialnych czy limfatycznych. U kręgowców wykryto 5 genów kodujących TGF-beta, spośród których tylko trzy są obecne u ssaków. Najlepiej poznanym białkiem z rodziny białek TGF-beta jest TGF-beta1. TGF-beta jest syntetyzowany jako białko prekursorowe, które po enzymatycznej modyfikacji występuje w postaci małego lub dużego kompleksu. W przekazywaniu sygnału z udziałem TGF-beta zaangażowane są 3 typy błonowych receptorów – kinaz serynowo-treoninowych. Za przekazanie sygnału do jądra komórkowego odpowiedzialne są białka Smad, które wpływając na różne czynniki transkrypcyjne w jądrze komórkowym sprzyjają ekspresji różnych genów. W wielu schorzeniach stwierdzono zaburzenia ekspresji TGF-beta. Uzyskane wyniki badań jednoznacznie wskazują na istotną rolę tej cytokiny w chorobach autoimmunologicznych, w tym w toczeniu rumieniowatym układowym. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że endogenny TGF-beta przyczynia się do zahamowania progresji choroby.

Słowa kluczowe:

transformujący czynnik wzrostu • toczeń rumieniowaty układowy

Summary

TGF-beta is a cytokine of great importance in many common diseases because it takes part in many physiological processes such as angiogenesis and stimulation of the synthesis and degradation of extracellular matrix proteins. It also regulates the entrance of cells to the apoptotic pathway and can stimulate the division of mesenchymal cells and inhibit hemopoietic, endothelial, and lymphatic cells. There are five genes which encode TGF-beta in vertebrates, of which only three are present in mammals. The best known member of the family of TGF-beta proteins is TGF-beta 1. TGF-beta is synthesized as a precursor protein which, after enzymatic modification, is present as a small or large complex. Three membrane receptors, serine/threonine kinase, are



arranged for signal transduction with TGF-beta. Smad proteins are responsible for sending the signal into the cell nucleus; its influence on different transcription factors in the cell nucleus promotes the expressions of different genes. Disturbances in TGF-beta expression have been noted in many diseases. Current results clearly indicate an important role of this cytokine in autoimmune disorders, especially in systemic lupus erythematosus. Studies on an animal model revealed that endogenic TGF-beta can control the progression of systemic lupus erythematosus.

Key words: transforming growth factor • systemic lupus erythematosus

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=874359>

Word count: 2178

Tables: –

Figures: 1

References: 51

Adres autora: prof. dr hab. Antoni Hrycek, ul. Tysiąclecia 86a/34, 40-871 Katowice; e-mail: genmar@ka.onet.pl

WSTĘP

Transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-beta) należy do grupy cytokin, tj. niezwykle istotnych czynników odpowiedzialnych m.in. za wzrost, różnicowanie, migrację komórek, formowanie i degradację składników macierzy zewnątrzkomórkowej, procesy chemotaksji oraz apoptozy [6,13,16,22,23,24,26,35,36,37]. Cytokiny są wytwarzane przede wszystkim przez komórki jednojądrzaste, tj. aktywowane monocyty i limfocyty. Wytwarzane są głównie w miejscu reakcji zapalnej, gdzie osiągają stosunkowo duże stężenia [1,23,40]. Przyjmuje się, że do grupy cytokin należą niskocząsteczkowe białka oraz hormonopodobne peptydy, które biorą udział m.in. w regulacji odpowiedzi immunologicznej i mają istotny wpływ zarówno na funkcjonowanie zdrowego organizmu, jak również na przebieg różnych stanów chorobowych.

Początkowo, po zidentyfikowaniu TGF-beta nazwany był na podstawie swoich zdolności do stymulacji wzrostu fibroblastów [23,24,36,43]. Głównym źródłem tej cytokiny są płytki krwi. Okazuje się, że TGF-beta jest także potencjalnym inhibitorem wzrostu, co dotyczy większości komórek, a wśród nich m.in. komórek szpiku, hepatocytów, limfocytów, komórek epitelialnych skóry czy komórek endotelialnych [7,27,32,47]. Cytokina ta hamuje procesy wzrostowe przez blokowanie podziałowego cyklu komórkowego w środkowej i późnej fazie G1 [24,43]. W większości komórek hamowanie ma charakter odwracalny, ale czasami jest związane z zaprogramowaną śmiercią komórek, prawdopodobnie z udziałem białek z rodziny Bcl-2 i kaspaz [24,47].

W wielu pracach potwierdzono istotną rolę jaką pełni TGF-beta w różnych chorobach, tj. osteoporozie [49], chorobie Alzheimera [29], nowotworach piersi [7,50], retinopatii cukrzycowej [5,15], zawałe mięśnia sercowego [8,12,34] czy schorzenia z autoagresji [3,4,9,34].

Znanych jest prawie 40 białek należących do rodziny TGF-beta, m.in. izoformy TGF-beta, aktywiny, białka morfogenetyczne kości BMPs (bone morphogenic proteins) i czynniki różnicowania wzrostu GDF (growth and differentiation factors). Białka te kodowane są przez 28 genów

ludzkiego genomu i wykazują podobieństwo w funkcjach regulacyjnych [11,31,33,36,47].

BUDOWA I SYNTEZA TGF-BETA

Cytokina ta występuje w postaci 5 izoform, spośród których trzy, tj. TGF-beta 1, TGF-beta 2, TGF-beta 3 kodowane są przez różne geny. W warunkach *in vitro* wspomniane izoformy łączą się i aktywują te same receptory TGF-beta, aktywują podobne drogi sygnałowe i wywołują podobne efekty w oddziaływaniu komórkowym [6,14,23,27,37].

TGF-beta powstaje z prepropeptydu. W aparacie Golgiego propeptyd jest poddawany działaniu ferynopodobnej peptydazy, dzięki której niedojrzały aminokodowy fragment jest usuwany. W ten sposób powstaje nowe białko, tzw. białko LAP (latency associated protein), które jest związane za pomocą wiązań niekowalencyjnych z homodimerem dojrzałego TGF-beta [34]. Kompleks białko LAP-TGF-beta nazywany jest małym latentnym kompleksem i może być wydzielany w tej właśnie postaci, albo po połączeniu z latentnym białkiem wiążącym TGF-beta i wtedy nazywane jest dużym latentnym kompleksem [13,26,36,37]. Dotąd poznano 4 rodzaje latentnych białek wiążących TGF-beta, które są kodowane przez różne geny. Są to białka o masie cząsteczkowej 125–160 kDa. Zasadniczą rolą tych białek jest transport TGF-beta do macierzy zewnątrzkomórkowej [6,14,34,43]. TGF-beta wchodzący w skład małego i/lub dużego latentnego kompleksu jest pozbawiony zdolności wiązania się ze swoimi receptorami. Pod wpływem różnych czynników, takich jak wahania temperatury i pH, promieniowanie jonizujące, trombospondyny, plazminy następuje uwolnienie TGF-beta z kompleksów w skład, których wchodzi [6,14,34].

IZOFORMY TGF-BETA

Należy podkreślić, że wspomniane trzy izoformy TGF-beta (TGF-beta 1,2,3) charakteryzują się niemal w 70% identyczną sekwencją aminokwasów. Są białkami o masie cząsteczkowej około 25 kDa, zbudowanych z 2 podjednostek zawierających 112 aminokwasów powiązanych wiązaniami disiarczkowymi [13,23,45].

Najlepiej poznana spośród nich jest TGF-beta 1, którą wytwarzają komórki dendrytyczne, leukocyty i komórki NK, a ludzki gen odpowiedzialny za tworzenie tej cytokiny jest umiejscowiony na chromosomie 19 [16,23,26,27]. Stwierdzono, że TGF-beta 1 wpływa immunosupresyjnie na limfocyty T i B, a brak tej cytokiny może predysponować do częstszego ujawniania się schorzeń z autoagresji, takich jak toczeń układowy czy sklerodermia układowa [4,9,23,27,34]. TGF-beta 1 odgrywa również rolę w patogenezie astmy oskrzelowej [26,34,42], stanów zapalnych naczyń, miażdżycy [12] oraz marskości wątroby związanej z zakażeniem HCV [2,10,34]. Przyjmuje się, że TGF-beta 1 jest jednym z głównych czynników pogarszających rokowanie i nasilających progresję nefropatii cukrzycowej w mechanizmie stymulacji syntezy istotnych składowych macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak m.in. kolagen typu I i IV, fibronektyna i laminina [5,30,45,51]. Wei i Messner zwrócili uwagę na obecność dużych stężeń TGF-beta 1 w stanach nasilonej regeneracji tkanek np. towarzyszących uszkodzeniom w stawach [48]. Zauważono ponadto, że nadmierne wytwarzanie TGF-beta 1 przez astrocyty prowadzi do rozwoju zmian naczyniowych podobnych do tych, jakie występują w chorobie Alzheimera [29].

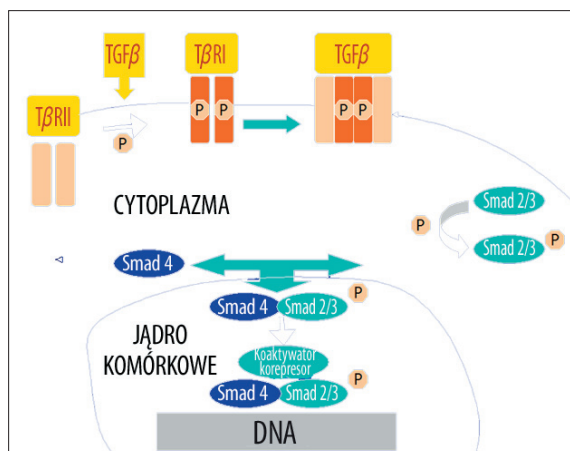
W komórkach nerwowych oraz w komórkach nabłonka wytwarzany jest TGF-beta 2 [23]. Cytokina ta odgrywa istotną rolę m.in. w patogenezie pierwotnej jaskry z otwartym kątem przesączania, a jej niedobór prowadzi do zaburzeń rozwojowych dotyczących głównie twarzoczaszki, narządu wzroku i słuchu, kręgosłupa oraz układu moczowo-płciowego [15,23,34].

W komórkach mezenchymalnych wytwarzany jest TGF-beta 3. Poza tym warto wspomnieć, że wraz z TGF-beta 2 występuje w komórkach glejowych oraz w wielu typach komórek nerwowych. Dowiedzono ponadto, że brak tej izoformy może prowadzić do wad rozwojowych podniebienia i tkanki płucnej [23,34].

RECEPTORY TGF-BETA

Receptory TGF-beta są obecne we wszystkich rodzajach komórek. Znane są 3 rodzaje receptorów błonowych tej cytokiny, tj. TβR-I, -II i -III [6,7,13,16,22,23,24].

TβR-I (tzw. receptor Alk) jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 53 kDa, natomiast masa cząsteczkowa TβR-II wynosi około 75 kDa [23]. W obrębie TβR-I wyróżniamy siedem podgrup (Alk1-Alk7). TGF-beta działa poprzez receptory Alk 1 (występuje głównie w komórkach endotelialnych), Alk2 (występuje w komórkach uczestniczących w rozwoju układu sercowo-naczyniowego) oraz Alk5, który pełni najważniejszą rolę w przekazywaniu sygnałów z udziałem TGF-beta [6,11,36]. W swojej strukturze receptory zawierają domenę, która wykazuje aktywność kinazy serynowo-treoninowej, region transbłonowy oraz domenę wiążącą ligand. W TβR-I występuje zewnątrz błonowa glicynowo-serynowa domena (tzw. domena GS), w której zachodzi fosforylacja reszt seryny i treoniny, z następczą aktywacją tego receptora [11]. Proces fosforylacji inicjuje przyłączenie się TGF-beta do TβR-II, ponieważ omawiana cytokina wykazuje większe powinowactwo właśnie do tego receptora [14,34]. Dopiero



Ryc. 1. Ogólny schemat mechanizmu przekazywania sygnału w komórce z udziałem TGF-beta [wg 43 zmodyfikowano]

później dochodzi do aktywacji TβR-I [11,34]. Procesy fosforylacji są związane z przekazywaniem informacji do jądra komórkowego z udziałem białek Smad (nazwa pochodzi z połączenia nazw dwóch białek homologicznych Sma oraz MAD występujących odpowiednio u *Caenorhabditis elegans* i *Drosophila melanogaster*), które działają na różne czynniki transkrypcyjne w jądrze komórkowym doprowadzając do ekspresji różnych genów (ryc.1) [6,24,33,34,35,36,43].

Wśród białek Smad wyróżniamy trzy główne podtypy, tj. białka biorące udział w przekazywaniu sygnału do jądra komórkowego, tzw. R-Smad 1, 2, 3, 5 i 8 oraz Co-Smad, do których należą Smad 4 [33,34,35], współuczestniczące w tym procesie. Istnieje również grupa białek anti-Smad o działaniu antagonistycznym w stosunku do białek R-Smad i Co-Smad. Należą tu białka Smad 6 i 7 [6,24,33,34]. Początkowo białka R-Smad znajdują się głównie w cytoplazmie. Po aktywacji, w której wykorzystywane są TβR-I białka te są transportowane do jądra komórkowego. Białka anti-Smad są umiejscowione w jądrze komórkowym, a białka Co-Smad znajdujemy zarówno w jądrze komórkowym jak i w cytoplazmie [4,7,33,35,43]. Do antagonistycznych czynników względem białek Smad należą ponadto jądrowe onkoproteiny – (c-Ski i c-Sno), które wiążą białka z grupy R-Smad i Co-Smad. Warto zwrócić uwagę, że TGF-beta poza drogą przekazywania sygnału z udziałem białek Smad może wpływać również na kinazę białkową aktywowaną przez mitogeny MAPK (mitogen activated protein kinase) [16,22,33,34].

TβR-III jest transbłonowym proteoglikanem o wysokim stopniu glikozylacji. Masa cząsteczkowa tego receptora wynosi 280–330 kDa. Wydaje się, że zasadnicza rola tego receptora polega na ułatwianiu dostępu ligandów do TβR-I i TβR-II [6,11,23].

Oprócz wspomnianych receptorów TGF-beta, cytokina ta oddziałuje także poprzez endogliny, beta-glikany oraz bliżej nieokreślone białko połączone wiązaniami fosfatydoloinozytolowymi. Zwracano uwagę, że beta-glikany nie występują we wszystkich komórkach, wykazują cechy koreceptora, który np. w komórkach endotelialnych może być zastąpiony przez endogliny [11,13,31,36].

ROLA TGF-BETA W CHOROBAH AUTOIMMUNOLOGICZNYCH ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM TOCZNIA RUMIENIOWATEGO UKŁADOWEGO

Ostatnie lata przyniosły wiele dowodów na to, że jedną z przyczyn dysregulacji immunologicznej w toczniu rumieniowatym układowym jest nieprawidłowa ekspresja genów niektórych cytokin zapalnych, takich jak m.in. IL-1, -6, -12, -15, -18, TNF-alpha oraz TGF-beta [1,19,25,38]. Już 20 lat temu zwrócono uwagę, że TGF-beta wpływa na komórki immunokompetentne. W ostatnich latach wielu badaczy wskazywało na rolę TGF-beta w patogenezie schorzeń z autoagresji u ludzi, takich jak stwardnienie rozsiane, reumatoidalne zapalenie stawów czy toczeń rumieniowaty układowy [3,9,23,32].

Wskazywano, że w toczniu rumieniowatym układowym mamy do czynienia ze zmniejszonym stężeniem TGF-beta w surowicy. Przy tym całkowite stężenie tej cytokiny wykazywało odwrotną korelację ze stopniem aktywności choroby [9,41]. Natomiast nie wykazano takiej korelacji w stosunku do aktywnej postaci tej cytokiny. Szczególnie małe stężenia tej cytokiny stwierdzano u chorych z toczniem rumieniowatym układowym przebiegającym z zajęciem nerek. U chorych z toczniem rumieniowatym układowym zauważono nieznacznie częstsze występowanie alleli G TGF-beta 1 przy badaniu polimorfizmu nukleotydów tej cytokiny [17,19]. Ponadto są dane wskazujące, że w leukocytach krwi obwodowej pochodzących od leczonych chorych z toczniem rumieniowatym układowym zaburzeniu może ulegać związana z TGF-beta droga sygnalizacyjna [9,17].

Toczeń rumieniowaty układowy jest wielonarządową chorobą tkanki łącznej o nieznaną etiologię, w patogenezie której szczególną rolę przypisuje się zaburzeniom immunologicznym, związanym z poliklonalną aktywacją limfocytów B i obecnością nadmiernej liczby przeciwciał sprzyjających występowaniu i podtrzymywaniu prozapalnej reakcji w organizmie [17,19,39,40]. Osłabieniu ulega aktywność limfocytów cytotoksycznych, nasileniu zaś aktywność limfocytów pomocniczych, obniża się stężenie dopełniacza oraz tworzą się kompleksy immunologiczne [3,18,21,26,27,32].

Istnieje wiele kontrowersji związanych z patogenezą tocznia rumieniowatego układowego. Coraz więcej danych wskazuje na istotne znaczenie limfocytów pomocniczych w wywoływaniu hiperaktywności limfocytów B, lecz przyczyna tego zjawiska pozostaje niepewna [17,27,38,40,41].

W niektórych schorzeniach z autoagresji zaobserwowano, że przyczyną defektu limfocytów T pomocniczych może być mutacja genu odpowiedzialnego za kodowanie białka FoxP3, będącego niezwykle istotną składową limfocytów, niezbędną do prawidłowego ich działania. Odpowiednia ekspresja białka FoxP3 na limfocytach T pomocniczych pozostaje m.in. w związku ze stymulującym wpływem TGF-beta [21,26]. Cytokina ta wykazuje również działanie antyproliferacyjne w stosunku do limfocytów T, dzięki temu sprzyja wygaszaniu procesów zapalnych w organizmie i stanowi swoistego rodzaju ochronę przed autoagresją [27,32]. Działanie antyproliferacyjne TGF-beta odbywa się za pośrednictwem różnych mechanizmów. Na przykład następuje zahamowanie syntezy IL-2 – cytokiny o właściwo-

ściach mitogennych w stosunku do limfocytów T pomocniczych i cytotoksycznych [26,41]. Poza tym TGF-beta blokuje ekspresję cykliny D2, E, CDK4 i c-myc w limfocytach T, a więc oddziałuje na procesy podziałów komórkowych. TGF-beta wykazuje również działanie hamujące procesy różnicowania limfocytów T1 i T2 poprzez zahamowanie ekspresji czynników transkrypcyjnych T-bet i Stat-4 w limfocytach T1 oraz GATA-3 i Stat-6 w limfocytach T2. Warto zwrócić uwagę, iż różnicujące się limfocyty T1 wytwarzają INF-gamma i tym samym nie są podatne na działanie TGF-beta, ponieważ INF-gamma sprzyja ekspresji białek Smad 7, które jak wiadomo wykazują działanie hamujące w stosunku do TGF-beta. Takiej cechy nie wykazują dojrzałe, zróżnicowane limfocyty T1, które nie są zdolne do wytwarzania INF-gamma [26,34]. Mechanizm, na zasadzie którego TGF-beta działa hamująco na procesy różnicowania limfocytów T cytotoksycznych nie jest jak dotąd dostatecznie poznany. Najbardziej prawdopodobnym wydaje się, że dochodzi do zahamowania efektywności czynników transkrypcyjnych c-myc i T-bet [26].

Warto przytoczyć też dane które sugerują, że subpopulacja limfocytów regulatorowych CD4+CD25+ i zaburzenia ich funkcji odgrywają rolę w chorobach autoimmunologicznych u człowieka, w tym w toczniu rumieniowatym układowym i to pozostaje w pewnym, nie do końca poznanim związku z TGF-beta [3,20,28,44]. Ostatnio zwrócono uwagę, że u chorych omawianej grupy zmniejszeniu ulega subpopulacja CD8+CD28- limfocytów T, komórek wydzielających supresyjną cytokinę jaką jest TGF-beta [3,46].

TGF-beta jest również istotnym regulatorem aktywności limfocytów B, co czyni przez zahamowanie proliferacji tych limfocytów czy indukcję ich procesu apoptozy. TGF-beta hamuje proliferację komórek progenitorowych limfocytów B głównie poprzez indukcję genu Id3, zahamowanie ekspresji cykliny A i kalcykliny [26]. W dojrzałych limfocytach B TGF-beta wykazuje działanie antyproliferacyjne poprzez hamowanie podziałowego cyklu komórkowego w fazie G1/S [24]. TGF-beta jest również istotnym czynnikiem regulującym procesy różnicowania i aktywacji limfocytów B poprzez indukcję ekspresji cząstki adhezyjnej CD72 i fosfatazy inozytolowej SHIP-1 w limfocytach B, które tworząc kompleks hamują kinazę Scr – jeden z istotnych czynników nasilających aktywację tych komórek. W innym mechanizmie, w którym dochodzi do hamowania aktywacji limfocytów B z udziałem TGF-beta wykorzystywane są białka SOCS1 i SOCS3 [26].

Wymienione zaburzenia mogą prowadzić do aktywacji limfocytów typu B odgrywających bardzo ważną rolę w inicjacji i podtrzymywaniu przebiegu choroby jaką jest toczeń rumieniowaty układowy.

ZAKOŃCZENIE

TGF-beta należy do wielofunkcyjnych czynników o bardzo różnorodnym wpływie na procesy wzrostu i różnicowania komórek. Istnieje wiele stanów patologicznych, które mogą się wiązać ze zwiększoną aktywnością TGF-beta, m.in. zaawansowane procesy nowotworowe czy schorzenia przebiegające z nadmiernym włóknieniem. W takich sytuacjach poszukuje się więc takich czynników, któ-

re pozwoliłyby na zahamowanie nadmiernej aktywności tej cytokiny. Można między innymi zahamować ekspresję TGF-beta przez podanie cytokin o działaniu antagoniściecznym w stosunku do tej cytokiny np. HGF, przeciwciał neutralizujących TGF-beta, naturalnych inhibitorów, np. dekoryny [23,34]. Próbuje się również wykorzystać terapię genową z użyciem anty-Smad czy „fałszywych” receptorów w stosunku do TGF-beta z wadliwą domeną cytoplazmatyczną poprzez którą nie jest możliwe przekazanie sygnału do wnętrza komórki. Należy jednak pamiętać, iż ze względu na pełnienie przez TGF-beta w organizmie wielu różnorodnych funkcji całkowite zahamowanie aktywności tej cytokiny doprowadziłoby do działań szkodliwych dla organizmu. W takiej sytuacji wysuwa się więc postulaty, w których rozważa się wybiórcze, tj. ograniczone do konkretnej tkanki zahamowanie aktywności tej cytokiny [1,34].

Istnieje również wiele schorzeń, w których wykazano obniżenie ekspresji TGF-beta. Dotyczy to m.in. miażdżycy, zaburzeń rozwojowych w zakresie OUN, układu hematopoetycznego, wczesnych stadiów karcynogenezy czy w toczeniu rumieniowatym układowym. W tej ostatniej chorobie wydaje się, że ogromną szansę niesie ze sobą terapia genowa. Mogłaby umożliwić długotrwałe wytwarzanie w organizmie peptydów czy cytokin o korzystnym wpływie na przebieg choroby. W badaniach przeprowadzonych na zwierzęcym modelu doświadczalnym stwierdzono, iż wszczepianie plazmidów zawierających cDNA TGF-beta powodowało wzrost stężenia tej cytokiny, niosło ze sobą poprawę funkcji nerek i wydłużenie czasu przeżycia zwierząt. Natomiast rozwój terapii genowej u ludzi jest wciąż otwartym zagadnieniem – wymaga bowiem udoskonalenia metod integracji genów kodujących pożądane białka z genomem ludzkich komórek [1, 23,34].

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adorini L.: Cytokine-based immunointervention in the treatment of autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 132: 185–192
- [2] Alatrakchi N., Graham C.S., Van der Vliet H.J., Sherman K.E., Exley M.A., Koziol M.J.: Hepatitis C Virus (HCV)-specific CD8+ cells produce transforming growth factor β that can suppress HCV-specific T-cell responses. *J. Virol.*, 2007; 81: 5882–5892
- [3] Alvarado-Sanchez B., Hernandez-Castro B., Portales-Perez D., Baranda L., Layseca-Espinosa E., Abud-Mendoza C., Cubillas-Tejeda A.C., Gonzalez-Amaro R.: Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.*, 2006; 27: 110–118
- [4] Asano Y., Ihn H., Yamane K., Kubo M., Tamaki K.: Impaired Smad7-Smurf-mediated negative regulation of TGF- β signaling in scleroderma fibroblasts. *J. Clin. Invest.*, 2004; 113: 253–264
- [5] Beranek M., Kankova K., Benes P., Izakovicova-Holla L., Znojil V., Hajek D., Vlkova E., Vacha J.: Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor- β 1 in a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am. J. Med. Genet.*, 2002; 109: 278–283
- [6] Brierie B., Moses H.L.: TGF β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2006; 6: 506–520
- [7] Buck M.B., Fritz P., Dippon J., Zugmaier G., Knabbe C.: Prognostic significance of TGF β receptor II in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 491–498
- [8] Cambien F., Ricard S., Troesch A., Mallet C., Genereaux L., Evans A., Arveiler D., Luc G., Ruidavets J.B., Poirier O.: Polymorphisms of the transforming growth factor- β 1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure. *Hypertension*, 1996; 28: 881–887
- [9] Caserta T.M., Knisley A.A., Tan F.K., Arnett F.C., Brown T.L.: Genotypic analysis of the TGF β -509 allele in patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Ann. Genet.*, 2004; 47: 359–363
- [10] Czaja M.J., Weiner F.R., Flanders K.C., Giambone M.A., Wind R., Biempica L., Zern M.A.: *In vitro* and *in vivo* association of transforming growth factor- β 1 with hepatic fibrosis. *J. Cell. Biol.*, 1989; 108: 2477–2482
- [11] De Caestecker M.: The transforming growth factor- β superfamily of receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2004; 15: 1–11
- [12] Feinberg M.W., Jain M.K.: Role of transforming growth factor- β 1/Smads in regulating vascular inflammation and atherogenesis. *Panminerva Med.*, 2005; 47: 169–86
- [13] Flanders K.C., Burmester J.K.: Medical applications of TGF- β . *Clin. Med. Res.*, 2003; 1: 13–20
- [14] Fleisch M.C., Maxwell C.A., Barcellos-Hoff M.H.: The pleiotropic roles of transforming growth factor beta in homeostasis and carcinogenesis of endocrine organs. *Endocr. Relat. Cancer.*, 2006; 13: 379–400
- [15] Gottanka J., Chan D., Eichhorn M., Lutjen-Drecoll E., Ethier C.R.: Effects of TGF- β 2 in perfused human eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2004; 45: 153–158
- [16] Horowitz J.C., Lee D.Y., Waghay M., Keshamouni V.G., Thomas P.E., Zhang H., Cui Z., Thannical V.J.: Activation of the prosurvival phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway by TGF- β 1 in mesenchymal cells is mediated by p38 MAPK-dependent induction of an autocrine growth factor. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 1359–1367
- [17] Hrycek A., Kuśmierz D., Dybała T., Świątkowska L.: Expression of messenger RNA for transforming growth factor- β 1 and for transforming growth factor- β receptors in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients treated with low doses of quinagolide. *Autoimmunity*, 2007; 40: 23–30
- [18] Hrycek A., Pochopień-Kenig G.: Skale oceny aktywności choroby stosowane w toczeniu rumieniowatym układowym. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2004; 111: 367–374
- [19] Hrycek A., Siekiera U., Cieślak P., Szkróbka W.: HLA-DRB1 and -DQB1 alleles and gene polymorphisms of selected cytokines in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 2005; 26: 1–6
- [20] Jagła M., Cichocka-Jarosz E.: Limfocyty regulatorowe. *Alergia Astma Immunologia.*, 2007; 12: 22–29
- [21] Kim R., Emi M., Tanabe K.: Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity. *Immunology*, 2006; 119: 254–264
- [22] Kim S.G., Jong H.S., Kim T.Y., Lee J.W., Kim N.K., Hong S.H., Bang Y.J.: TGF- β 1 induces apoptosis through Fas ligand – independent activation of the Fas death pathway in human gastric SNU-620 carcinoma cells. *Mol. Biol. Cell.*, 2004; 15: 420–434
- [23] Krzemiński S., Knapczyk P.: Aktualne poglądy dotyczące znaczenia transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β) w patogenezie niektórych stanów chorobowych. *Wiad. Lek.*, 2005; 58: 536–539
- [24] Lee K.Y., Bae S.C.: TGF- β -dependent cell growth arrest and apoptosis. *J. Biochem. Mol. Biol.*, 2002; 35: 47–53
- [25] Lesiak A., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt A., Lukamowicz J., Robak E., Woźniacka A.: Stężenia cytokin pozapalnych u chorych na toczeń rumieniowaty układowy będących w fazie remisji klinicznej. *Przegl. Lek.*, 2005; 62: 838–842
- [26] Li M.O., Wan Y.Y., Sanjabi S., Robertson A.K., Flavell R.A.: Transforming growth factor- β regulation of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2006; 24: 99–146
- [27] Lu L.Y., Cheng H.H., Sung P.K., Yeh J.J., Shiu Y.L., Chen A.: Single-nucleotide polymorphisms of transforming growth factor- β 1 gene in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2004; 37: 145–152
- [28] Lu L.Y., Chu J.J., Lu P.J., Sung P.K., Hsu C.M., Tseng J.C.: Expression of intracellular transforming growth factor- β 1 in CD4+CD25+ cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2008: 165–173
- [29] Luedeking E.K., DeKosky S.T., Mehdi H., Ganguli M., DeKosky S.T., Kamboh M.L.: Analysis of genetic polymorphisms in the transforming growth factor β -1 gene and the risk of Alzheimer's disease. *Hum. Genet.*, 2000; 106: 565–569



- [30] Mizuno S., Nakamura T.: Suppressions of chronic glomerular injuries and TGF- β 1 production by HGF in attenuation of murine diabetic nephropathy. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2004; 286: F134–F143
- [31] Moustakas A., Heldin C.H.: Non-Smad TGF- β signals. *J. Cell. Sci.*, 2005; 118: 3573–3584
- [32] Moustakas A., Pardali K., Gaal A., Heldin C.H.: Mechanisms of TGF- β signaling in regulation of cell growth and differentiation. *Immunol. Lett.*, 2002; 82: 85–91
- [33] Moustakas A., Souchelnytskyi S., Heldin C.H.: Smad regulation in TGF- β signal transduction. *J. Cell. Sci.*, 2001; 114: 4359–4369
- [34] Niemczyk M., Foroniewicz B., Mucha K.: Rola TGF β . *Pol. Arch. Med. Wew.*, 2005; 113: 401–408
- [35] Osman A., Niles E.G., LoVerde P.T.: Expression of functional *Schistosoma mansoni* Smad 4: role in Erk-mediated transforming growth factor β down-regulation. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 6474–6486
- [36] Pardali K., Moustakas A.: Actions of TGF- β as tumor suppressor and pro-metastatic factor in human cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1775: 21–62
- [37] Rider C.C.: Heparin/heparan sulphate binding in the TGF- β cytokine superfamily. *Biochem. Soc. Trans.*, 2006; 34: 458–460
- [38] Robak E., Kwiecień A., Sysa-Jędrzejowska A.: Problemy diagnostyczne i ocena stopnia aktywności układu toczni rumieniowatego. *Przegl. Lek.*, 2005; 62: 299–305
- [39] Robak E., Smoleński P., Woźniacka A., Sysa-Jędrzejowska A., Stępień H., Robak T.: Relationship between peripheral blood dendritic cells and cytokines involved in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Eur. Cytokine Netw.*, 2004; 15: 222–230
- [40] Robak E., Sysa-Jędrzejowska A., Robak T.: Cytokiny w układowym toczniu rumieniowym. *Przegl. Lek.*, 1996; 53: 623–626
- [41] Schotte H., Willeke P., Rust S., Assmann G., Domschke W., Gaubitz M., Schluter B.: The transforming growth factor- β 1 gene polymorphism (G915C) is not associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003; 12: 86–92
- [42] Silverman E.S., Palmer L.J., Subramaniam V., Hallock A., Sheeba M., Vallone J., Faffe D.S., Shikanai T., Raby B.A., Weiss S.T., Shore S.A.: Transforming Growth factor- β 1 promoter polymorphism C-509T is associated with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004; 169: 214–219
- [43] Stalińska L., Ferenc T.: Rola TGF- β w regulacji cyklu komórkowego. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2005; 59: 441–449
- [44] Suri-Payer E., Fritzsching B.: Regulatory T cells in experimental autoimmune disease. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2006; 28: 3–16
- [45] Tanimoto K., Suzuki A., Ohno S., Honda K., Tanaka N., Doi T., Yoneno K., Ohno-Nakahara M., Nakatani Y., Ueki M., Tanne K.: Effects of TGF- β on hyaluronan anabolism in fibroblasts derived from the synovial membrane of the rabbit temporomandibular joint. *J. Dent. Res.*, 2004; 83: 40–44
- [46] Tulunay A., Yavuz S., Direskeneli H., Eksioğlu-Demiralp E.: CD8+CD28⁻ suppressive T cells in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2008; 17: 630–637
- [47] Valcourt U., Kowanetz M., Niimi H., Heldin C.H., Moustakas A.: TGF- β and the Smad signaling pathway support transcriptomic reprogramming during epithelial-mesenchymal cell transition. *Mol. Biol. Cell.*, 2005; 16: 1987–2002
- [48] Wei X., Messner K.: Age- and injury-dependent concentrations of TGF- β 1 and proteoglycan fragments in rabbit knee joint fluid. *Osteoarthritis Cartilage*, 1998; 6: 10–18
- [49] Yamada Y., Miyauchi A., Goto J., Takagi Y., Okuizumi H., Kanematsu M., Hase M., Takai H., Harada A., Ikeda H.: Association of a polymorphism of the transforming growth factor β -1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J. Bone Miner. Res.*, 1998; 13: 1569–1576
- [50] Ziv E., Cauley J., Morin P.A., Saiz R., Browner W.S.: Association between the T29-C polymorphism in the transforming growth factor β -1 gene and breast cancer among elderly white women. The study of osteoporotic fractures. *JAMA*, 2001; 285: 2859–2863
- [51] Ziyadeh F.N.: Mediators of diabetic renal disease: The case for TGF- β as the major mediator. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004; 15: S55–S57