

Marek Kamiński, Karolina Kłoda, Andrzej Pawlik

Katedra Farmakologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
 Kierownik: prof. dr hab. med. Marek Drożdżik

Rola interleukiny 18 w patogenezie astmy oskrzelowej i innych chorób alergicznych oraz aktywacji bazofilów i mastocytów

The role of interleukin-18 in the pathogenesis of bronchial asthma and other allergic diseases and in activation of basophils and mastocytes

Abstract

Interleukin-18 is a proinflammatory cytokine produced by a wide range of cells and is involved in the pathogenesis of several inflammatory diseases such as atopic asthma. It was recently demonstrated that IL-18 acts on T cells to induce airway inflammation and airway hyperresponsiveness. These observations strongly indicate that IL-18 stimulates Th1 cells to produce cytokines and chemokines responsible for the airway infiltration and inflammatory responsiveness. Moreover IL-18 activates mast cells and basophils playing the important role in atopy. Atopic asthma is characterized by eosinophilic airway inflammation, remodeling, mucus hypersecretion and high serum levels of IgE. Most current data suggest that asthma drives development of a Th2 lymphocyte-predominant immune response, which is associated with atopy and IgE mediated inflammation via pathways involving the production of proinflammatory cytokines such as IL-18. Here we discuss the functional role of IL-18 in activation of mast cells and basophils and pathogenesis of allergic diseases.

Key words: cytokines, interleukin-18, bronchial asthma, allergic response

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 432–436

Streszczenie

Interleukina 18 (IL-18) jest prozapalną cytokiną produkowaną przez szereg komórek, biorącą udział w patogenezie chorób o podłożu zapalnym jak na przykład astma atopowa. Wykazano, że IL-18 wpływa na limfocyty T, wywołując nadwrażliwość drzewa oskrzelowego oraz rozwój stanu zapalnego. Ponadto stymuluje limfocyty Th1 do wydzielania cytokin i chemokin stymulujących nacieki w drogach oddechowych i odczyn zapalny. Pobudza także mastocyty i bazofile biorące udział w odczynie atopowym. Astma atopowa jest chorobą charakteryzującą się eozynofilowymi naciekami w drogach oddechowych wraz z remodelingiem, nadmiernym wydzielaniem śluzu oraz wysokimi stężeniami IgE w surowicy. Wyniki ostatnich badań wykazały, że w patogenezie astmy rolę odgrywa także odpowiedź immunologiczna typu Th2 związana z atopią oraz rozwojem stanu zapalnego przy udziale IgE oraz prozapalnych cytokin, jak na przykład IL-18. W niniejszym opracowaniu omówiono rolę IL-18 w aktywacji mastocytów i bazofili oraz patogenezie chorób atopowych.

Słowa kluczowe: cytokiny, interleukina 18, astma oskrzelowa, reakcja alergiczna

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 432–436

Wstęp

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą dróg oddechowych, w której po ekspozycji na określone alergeny organizm generuje odpowiedź

zapalną [1]. W jej przebiegu dochodzi do nadreaktywności dróg oddechowych, czego wynikiem są objawy związane z obturacją oskrzeli, często odwracalną spontanicznie lub po leczeniu. W patogenezie astmy oskrzelowej odgrywają rolę

Adres do korespondencji: Andrzej Pawlik, Katedra Farmakologii PAM, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70–111 Szczecin, tel.: (091) 466 15 99, e-mail: pawand@poczta.onet.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 12.11.2007 r.
 Copyright © 2008 Via Medica
 ISSN 0867–7077

liczne czynniki środowiskowe, immunologiczne, infekcyjne oraz genetyczne. Wyniki badań sugerują, że rozwój astmy jest związany z odpowiedzią zapalną zależną od limfocytów pomocniczych (Th2, *lymphocyte T helper 2*) i przeciwciał IgE (*immunoglobulin E*) przy współdziałaniu innych komórek zapalnych, takich jak makrofagi i eozynofile [2].

Odporność jest sumą mechanizmów chroniących gospodarza przed patogenami. Główną rolę w rozwoju odpowiedzi swoistej pełnią limfocyty T. Po stymulacji antygenem połączonym z cząsteczką głównego układu zgodności tkankowej (MHC, *major histocompatibility complex*) klasy II, limfocyty Th ulegają transformacji do efektorowych limfocytów Th, które dzielą się na dwie subpopulacje — limfocyty Th1 i Th2 — w zależności od profilu wydzielanych cytokin i wywoływanego przez to efektu immunologicznego [3]. Limfocyty Th1 produkują interferon-gamma (IFN- γ), który wpływa na rekrutację i aktywację komórek efektorowych, takich jak neutrofile i makrofagi. Dzięki temu gospodarz jest w stanie eradykować patogeny wewnątrzkomórkowe. Limfocyty Th2 natomiast produkują interleukinę 4 (IL-4), IL-5, IL-10 i IL-13, wpływając tym samym na aktywację odpowiedzi humoralnej.

Interleukina 18 (IL-18) jest produkowana głównie przez makrofagi i komórki dendrytyczne. Jest cytokiną prozapalną, kluczową dla równowagi pomiędzy subpopulacjami limfocytów Th1 i Th2. Została odkryta jako czynnik, który indukuje produkcję IFN- γ przez limfocyty Th1, po stymulacji przez drobnoustroje oraz produkty ich przemian [4]. Wykazano również, że IL-18 w obecności IL-4 pobudza limfocyty Th2 i makrofagi do sekrecji TNF- α (*tumor necrosis factor α*) oraz IL-6 [5].

Rola IL-18 w patomechanizmie alergii

W organizmie ludzkim jest kilka ścieżek indukcji produkcji IFN- γ , który jest jednym z mediatorów reakcji zapalnej. Limfocyty Th1 wydzielają duże ilości IFN- γ w odpowiedzi na dany antygen, ale także po stymulacji cytokinami, takimi jak IL-12, IL-18 i IL-15. Cytokiną, która indukuje produkcję IFN- γ przez limfocyty Th1 bez udziału receptora komórek T (TCR, *T cell receptor*) jest IL-18 [6]. Warto odnotować fakt, że ilość IFN- γ wydzielanego po stymulacji przez cytokiny prozapalne jest porównywalna z ilością wydzielanej dzięki udziałowi TCR. Dlatego też IL-18 bierze udział w obronie organizmu przed patogenami i chorobami zapalnymi związanymi z limfocytami Th1 [7].

Wyniki ostatnich badań wykazały, że IL-18 pobudza do odpowiedzi immunologicznej również limfocyty Th2 [8]. U myszy produkujących

duże ilości IL-18 w keratynocytach rozwijały się zmiany skórne typowe dla atopowego zapalenia skóry (AD, *atopic dermatitis*), przy jednoczesnych wysokich stężeniach IgE w surowicy. Interleukina 18 może indukować produkcję IL-4 i IL-13 bez udziału receptora TCR [9]. Zarówno IL-4, jak i IL-13 pobudzają limfocyty B, prowadząc do produkcji przeciwciał IgE, co jest istotne w patomechanizmie alergii. Intryguje fakt, że zmiany typowe dla AD rozwijały się przy braku czynnika transkrypcyjnego, jakim jest białko STAT-6 (*signal transducer and activator of transcription*), które jest niezbędne dla proliferacji limfocytów Th2 [10]. Powyższe wyniki sugerują, że zapalenie skóry indukowane przez IL-18 rozwija się niezależnie od udziału antygenowo swoistych Th2 i tym samym swoistych IgE, które biorą udział w zaburzeniach alergicznych. Antygen związany ze swoistym IgE może aktywować komórki efektorowe, jakimi są mastocyty w chorobach alergicznych. Natomiast IL-18 jest związana z zaburzeniami alergicznymi powstałymi bez udziału limfocytów Th2 oraz przeciwciał IgE. Jako że leczenie tych dwóch typów alergii różni się znacząco, ważne jest określenie mechanizmu zaburzeń w poszczególnych przypadkach.

Ostatnio wykazano, że IL-18, wpływając na limfocyty Th1, powoduje rozwój astmy [11]. U myszy, u których dokonano transferu limfocytów pamięci Th2, rozwijały się objawy astmy oskrzelowej po donosowym podaniu antygeny. Jednakże u myszy, u których wykonano transfer limfocytów pamięci Th1, także występowały objawy astmy, ale po donosowym podaniu antygeny jednocześnie z IL-18. Powyższe modele atopowego zapalenia skóry i astmy oskrzelowej, niezależne od limfocytów Th2, rzucają nowe światło na zaburzenia alergiczne.

Rola IL-18 w aktywacji bazofilów i mastocytów

Bazofile i mastocyty uwalniają duże ilości IL-4 i IL-13 po połączeniu receptora Fc ϵ RI ze swoistym przeciwciałem IgE [12]. Interleukina 4 wpływa na limfocyty T, kierując ich różnicowanie w stronę Th2, natomiast IL-13 przyczynia się do rozwoju objawów astmy poprzez zwiększoną produkcję śluzu i skurcz mięśni gładkich [13]. Na skutek pobudzenia receptora Fc ϵ RI mastocyty uwalniają także inne biologicznie aktywne substancje, takie jak histamina i prostaglandyny. Mediatorzy te wywołują reakcję zapalną, charakterystyczną dla danej tkanki i narządu.

Udowodniono jednak, że bazofile i mastocyty pochodzące ze szpiku kostnego mogą wydzielać IL-4, IL-13 i histaminę bez udziału receptora Fc ϵ RI, po stymulacji IL-18 w połączeniu z IL-3 [14]. Sugeru-

je to, że możliwe jest rozwinięcie odpowiedzi alergicznej bez udziału limfocytów Th2.

Interleukina 12 i IFN- γ inicjują różnicowanie limfocytów T do komórek Th1 i hamują aktywność limfocytów Th2. Jednakże zarówno IL-12, jak i IFN- γ , nie hamują aktywacji bazofilów oraz mastocytów przez IL-18 [14]. Dlatego też IL-12 nie blokuje sekrecji IL-4 i IL-13 przez bazofile i mastocyty stymulowane IL-18. Z powyższych obserwacji wynika, że aktywacja komórek przez IL-18 zajść może nawet przy dominacji odpowiedzi zapalnej zależnej od limfocytów Th1, jak i przy obecności IL-12. Zarówno bazofile, jak i mastocyty mogą potencjalnie zmieniać rodzaj odpowiedzi immunologicznej z zależnej od limfocytów Th1 na zależną od limfocytów Th2 poprzez brak reakcji na IL-12.

Rola IL-18 w patogenezie astmy oskrzelowej

Astma oskrzelowa u ludzi charakteryzuje się nadreaktywnością, remodelingiem i eozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych. Ponadto w przebiegu astmy dochodzi do zwiększonego wydzielania śluzu w oskrzelach, a w surowicy obserwuje się wysokie stężenia przeciwciał IgE [15]. Powyższe zmiany były tłumaczone do tej pory pobudzeniem limfocytów Th2. Równowaga pomiędzy limfocytami Th1 a Th2 uważana jest za jeden z głównych czynników w rozwoju astmy u ludzi. Wyniki badań wskazują, że czynnik transkrypcyjny GATA-3 wydaje się kluczowy dla różnicowania tych subpopulacji limfocytów [16]. Inaktywacja GATA-3 zmniejszała objawy zapalenia i nadreaktywności w drogach oddechowych w modelach zwierzęcych astmy oskrzelowej [17], zaś limfocyty Th1 zapobiegały rozwojowi astmy dzięki sekrecji IFN- γ [18]. Jednak wyniki ostatnich badań wykazały, że obecność limfocytów Th1 nasila ciężkość objawów astmy oskrzelowej. Ekspozycja na alergen indukowała rozwój choroby u myszy z antygenowo swoistymi limfocytami Th2. Co ciekawe, transfer antygenowo swoistych Th1 nie chronił zwierząt przed występowaniem objawów astmy [19]. Ponadto limfocyty Th1 nie przeciwdziałały nadreaktywności dróg oddechowych zależnej od limfocytów Th2 [20]. To raczej wspólna odpowiedź immunologiczna zarówno limfocytów Th1, jak i Th2 wywołuje ciężkie zapalenia dróg oddechowych, co sugeruje, że ważny w rozwoju objawów jest udział cytokin produkowanych przez obydwie subpopulacje limfocytów. Wykazano, że IFN- γ z IL-13 indukują u myszy wystąpienie astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu [21]. Udowodniono też, że u pacjentów z astmą oskrzelową, szczególnie tych z długą historią objawów choroby, w obrębie dróg oddechowych

występują zarówno limfocyty Th1, jak i Th2 [22]. Dlatego też astmę oskrzelową można podzielić na dwa typy: zależną od limfocytów Th2 oraz zależną od limfocytów Th1 i Th2.

Interleukina 18 wpływa na limfocyty pamięci Th1, indukując zapalenie i nadreaktywność dróg oddechowych u myszy [23]. Zwierzętom transfereowano antygenowo swoiste limfocyty Th1 lub Th2, a następnie podano im donosowo antygen i/lub IL-18. U osobników z antygenowo swoistymi limfocytami Th2 stwierdzono nacieki eozynofilów i limfocytów w drogach oddechowych, po ekspozycji na alergen. U tych myszy rozwijała się nadreaktywność dróg oddechowych potwierdzona w teście z metacholiną. Prezentowały więc pełne objawy astmy związanej z odpowiedzią immunologiczną zależną od limfocytów Th2. Co ciekawe, u osobników z antygenowo swoistymi limfocytami Th1, stwierdzono umiarkowany naciek neutrofilów i limfocytów w drogach oddechowych po ekspozycji na alergen. U myszy tych natomiast nie rozwinęła się nadreaktywność dróg oddechowych. Podejrzewa się, że jest to związane z nadwrażliwością typu późnego. Jednak kiedy osobniki z antygenowo swoistymi limfocytami Th1 poddano ekspozycji na alergen i IL-18 jednocześnie, rozwijały się u nich objawy ciężkiego zapalenia w obrębie dróg oddechowych. Reakcja ta charakteryzowała się masywnym naciekiem zarówno eozynofilów, jak i neutrofilów, a także limfocytów oraz rozwojem nadreaktywności oskrzeli porównywalnej do występującej u myszy z antygenowo swoistymi limfocytami Th2. Natomiast u osobników z antygenowo swoistymi limfocytami Th1 po ekspozycji na IL-18 bez alergenu nie obserwowano ani zapalenia, ani nadreaktywności dróg oddechowych.

Wyniki powyższych badań sugerują, że antygen w połączeniu z IL-18 stymuluje limfocyty Th1 do produkcji cytokin i chemokin, odpowiedzialnych za naciek zapalny i nadreaktywność oskrzeli. Limfocyty Th1 wydzielają znacznie większe ilości IFN- γ oraz TNF- α po ekspozycji na antygen i IL-18 niż w reakcji na sam alergen. Co więcej, antygen podany z IL-18 pobudza limfocyty Th1 do produkcji innych cytokin, takich jak GM-CSF (*granulocyte macrophage colony stimulating factor*), IL-9, IL-13, RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) i MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein 1 α*). W ten sposób dochodzi do przekształcenia limfocytów Th1 w komórki o wyższym profilu cytokin, dzięki działaniu IL-18 podanej z antygenem.

Swoiste IgE są niewykrywalne w surowicy u osobników z antygenowo swoistymi limfocytami Th1, których poddano ekspozycji na IL-18 i aler-

gen. Sugeruje to, że limfocyty Th1 odgrywają kluczową rolę w rozwoju astmy oskrzelowej niezależnej od IgE, którą można by sklasyfikować jako astmę zależną od limfocytów Th1. Nie ma jednak badań dotyczących tego zjawiska u ludzi.

Neutralizacja IL-13 hamuje rozwój nadreaktywności dróg oddechowych u myszy z antygenowo swoistymi limfocytami Th2, co udowadnia współudział IL-13 w rozwoju astmy zależnej od tych komórek. Dla porównania, zablokowanie funkcji IL-13 nie hamuje nadreaktywności oskrzeli związanej z IL-18/Th1, co sugeruje, że wpływ na wzmożoną odpowiedź zapalną dróg oddechowych mają inne cytokiny. Dlatego też uważa się, że IL-13 nie odgrywa większej roli w astmie zależnej od limfocytów Th1.

Infekcje wirusowe i bakteryjne często zaostrzają objawy astmy oskrzelowej. Komórki epitelium dróg oddechowych mają zdolność do magazynowania i uwalniania IL-18. Podejrzewa się, że niektóre drobnoustroje mogą stymulować komórki epitelium do produkcji IL-18. Ostatnio udowodniono, że komórki ludzkiego epitelium wykazują ekspresję TLR4 (*toll-like receptor 4*) po stymulacji przez lipopolisacharydy (LPS) [24]. Dlatego też prawdopodobnie czynna infekcja mogłaby indukować objawy astmy oskrzelowej przez aktywację swoistych dla danego drobnoustroju limfocytów Th1 i wydzielanie IL-18. Ten aspekt wymaga dalszych badań u pacjentów z astmą oskrzelową.

Interleukina 12 jest zwykle uwalniana wspólnie z IL-18 przez makrofagi i komórki dendrytyczne, po aktywacji TLR wskutek toczącej się infekcji. Interleukina 12 nie hamuje zależnej od IL-18 produkcji cytokin i chemokin przez limfocyty Th2, w przebiegu astmy oskrzelowej z zaostrzeniami wywołanymi przez infekcje. Po kontakcie z patogenem i aktywacji TLR, dochodzi do uwalniania IL-12, która wpływa na różnicowanie limfocytów T do Th1. Następnie poprzez ekspozycję na określony antygen i IL-18, przy obecności IL-12 lub jej braku, limfocyt Th1 ulega transformacji. Produkuje przy tym cytokiny charakterystyczne dla limfocytów Th1, ale także dla limfocytów Th2 oraz uwalniania chemokin. Powyższa sekwencja zdarzeń wywołuje silną reakcję zapalną w obrębie dróg oddechowych. Dlatego też limfocyty Th1 odgrywają kluczową rolę w indukcji objawów astmy oskrzelowej wskutek toczącej się infekcji.

Polimorfizmy w obrębie genu IL-18 a rozwój astmy oskrzelowej

Wydaje się, że interleukina 18 bierze udział w patogenezie astmy oskrzelowej u ludzi. Stężenia IL-18 w surowicy pacjentów z astmą w stosun-

ku do zdrowej populacji są znacznie podwyższone [25]. Ponadto występuje istotny związek między stężeniem IL-18 w surowicy a ciężkością objawów [26]. Chociaż na wydzielanie IL-18 wpływa wiele czynników, uważa się, że duże znaczenie mają polimorfizmy w obrębie genu IL-18. Higa i wsp. [27] oceniali polimorfizm 105A/C IL-18 u japońskich dzieci z astmą atopową. Stwierdzili oni istotny związek występowania tej choroby z obecnością allele A. Natomiast Shin i wsp. [28] w swoich badaniach przeprowadzonych w populacji koreańskiej nie stwierdzili istotnego związku polimorfizmów IL-18 137G/C i 105A/C z zachorowalnością na astmę atopową. Arimitsu i wsp. [29] badali związek między polimorfizmem 105A/C i 137G/C a wydzielaniem przez stymulowane mastocyty IL-18. Synteza tej cytokiny była istotnie zwiększona u nosicieli genotypów 105AA oraz 137GG.

We wcześniejszych badaniach własnych analizowano związek polimorfizmów –137G/C i –607C/A IL-18 z zachorowalnością na astmę atopową, rozwojem ciężkiej postaci astmy, wiekiem zdiagnozowania choroby oraz wartościami FEV1 (*forced expiratory volume in 1 second*) i FVC (*forced vital capacity*) w badaniu spirometrycznym [30].

Analizując całą populację pacjentów z astmą, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów wśród chorych z astmą i zdrowych ochotników. Jednak w grupie pacjentów z ciężką postacią astmy stwierdzono przewagę genotypów –607CC i –137GG oraz diplotypu GC/GC, które są związane ze zwiększoną ekspresją IL-18. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie korelacji badanych genotypów z wiekiem zachorowania na astmę atopową oraz wartościami FVC i FEV1 w badaniu spirometrycznym.

Podsumowanie

Chociaż uważa się, że większość schorzeń alergicznych wiąże się z odpowiedzią immunologiczną antygenowo swoistych limfocytów Th2 i produkcją swoistych IgE, jest coraz więcej dowodów na to, że w rozwoju alergii biorą udział mechanizmy zależne zarówno od limfocytów Th1, jak i Th2. W krajach wysoko uprzemysłowionych stwierdza się coraz większą częstość występowania chorób o podłożu alergicznym. Panujący tam model życia, a szczególnie higieny, uniemożliwia kontakt z powszechnie występującymi patogenami. Dowodzi się, że ten brak narażenia w wieku dziecięcym na infekcje spowodowane przez drobnoustroje, skutkuje występowaniem alergii w późniejszym wieku. Poprzez brak naturalnej sekwen-

cji zdarzeń po kontakcie z antygenem, nie dochodzi do wytworzenia antygenowo swoistych limfocytów Th1. Wiadomo jednak, że problem alergii i chorób z nią związanych jest bardzo złożony. Astmę oskrzelową można podzielić na zależną od limfocytów Th2, zależną od limfocytów Th1 i Th2 oraz zależną od limfocytów Th1. Wynika z tego, że kluczowa w patomechanizmie chorób alergicznych jest równowaga między limfocytami Th1 i Th2. Interleukina 18 jest ważną cytokiną dla odpowiedzi immunologicznej przy udziale limfocytów Th1, jak i Th2. Pobudza ona limfocyty Th1 do produkcji IFN- γ , w określonych warunkach wpływa na limfocyty Th2, a także stymuluje wydzielanie IL-4 i histaminy przez bazofile. Ponadto, ekspozycja na IL-18 łącznie z antygenem powoduje transformację limfocytów Th1 do komórek z profilem cytokin charakterystycznych dla limfocytów Th1 i Th2 (GM-CSF, IL-9, IL-13, RANTES i MIP-1 α). Dlatego też przyjmuje się, że IL-18 wykazuje działanie plejotropowe w zależności od aktualnego środowiska cytokinowego.

Problem astmy oskrzelowej jest jednym z częściej poruszanych w dużych badaniach populacyjnych. Według opinii Amerykańskiej Akademii Astmy, Alergii i Immunologii (AAAAI, *American Academy of Allergy Asthma and Immunology*) choroby alergiczne stanowią trzecią (po chorobach zakaźnych i nowotworach) grupę schorzeń o największym przyroście zachorowań i związanej z tym największej aktywności badawczej, zarówno w dziedzinie nauk podstawowych, jak i badań klinicznych oraz epidemiologicznych.

Obecnie, gdy już znane są różne typy odpowiedzi immunologicznej odpowiedzialnej za choroby alergiczne, poszukuje się terapii odpowiedniej dla danego zaburzenia. Można więc dążyć do jak największej indywidualizacji leczenia w stosunku do ciężkości choroby oraz potrzeb pacjenta.

Piśmiennictwo

- Górska K., Krenke R., Kościuch J. i wsp. Związek pomiędzy wybranymi wskaźnikami zapalenia dróg oddechowych a grubością błony podstawnej u chorych na astmę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2007; 75: 365–369.
- Hermanowicz-Salamon J., Domagała-Kulawik J., Maskey-Warzęchowska M., Chazan R. Fenotyp makrofagów w płwocinie indukowanej u chorych na astmę. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2006; 74: 101–105.
- Mosmann T.R., Coffman R.L. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145–173.
- Okamura H., Tsutsi H., Komatsu T. i wsp. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature* 1995; 378: 88–91.
- Netea M.G., Kullberg B.J., Verschuereen I. i wsp. Interleukin-18 induces production of proinflammatory cytokines in mice: no intermediate role for the cytokines of the tumor necrosis factor family and interleukin 1b. *Eur. J. Immunol.* 2000; 30: 3057–3060.
- Yoshimoto T., Okamura H., Tagawa Y.I., Iwakura Y., Nakanishi K. Interleukin 18 together with interleukin 12 inhibits IgE production by induction of interferon- γ production from activated B cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 3948–3953.
- Dinarello C.A., Fantuzzi G. Interleukin-18 and host defense against infection. *J. Infect. Dis.* 2003; 187: 370–384.
- Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12: 53–72.
- Yoshimoto T., Nakanishi K. Roles of IL-18 in basophils and mast cells. *Allergology International* 2006; 55: 105–113.
- Konishi H., Tsutsui H., Murakami T. i wsp. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 11 340–11 345.
- Sugimoto T., Ishikawa Y., Yoshimoto T., Hayashi N., Fujimoto J., Nakanishi K. IL-18 acts on memory Th1 cells to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 535–545.
- Weiss D.L., Brown M.A. Regulation of IL-4 production in mast cells: a paradigm for cell-type-specific gene expression. *Immunol. Rev.* 2001; 179: 35–47.
- Wynn T.A. IL-13 effector functions. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 425–456.
- Yoshimoto T., Tsutsui H., Tominaga K. i wsp. IL-18, although anti-allergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 13 962–13 966.
- Davies D.E., Wicks J., Powell R.M., Puddicombe S.M., Holgate S.T. Airway remodeling in asthma: new insights. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 215–225.
- Chakir H., Wang H., Lefebvre D.E., Webb J., Scott F.W. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3. *J. Immunol. Methods* 2003; 278: 157–169.
- Finotto S., De Sanctis G.T., Lehr H.A. i wsp. Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by antisense-induced local blockade of GATA-3 expression. *J. Exp. Med.* 2001; 19: 1247–1260.
- Huang T.J., MacAry P.A., Eynott P. i wsp. Allergen-specific Th1 cells counteract efferent Th2 cell-dependent bronchial hyperresponsiveness and eosinophilic inflammation partly via IFN- γ . *J. Immunol.* 2001; 166: 207–217.
- Randolph D.A., Carruthers C.J., Szabo S.J., Murphy K.M., Chaplin D.D. Modulation of airway inflammation by passive transfer of allergen-specific Th1 and Th2 cells in a mouse model of asthma. *J. Immunol.* 1999; 162: 2375–2383.
- Hansen G., Berry G., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J. Clin. Invest.* 1999; 103: 175–183.
- Ford J.G., Rennick D., Donaldson D.D. i wsp. IL-13 and IFN- γ : interactions in lung inflammation. *J. Immunol.* 2001; 167: 1769–1777.
- Holtzman M.J., Sampath D., Castro M., Look D.C., Jayaraman S. The one-two of T helper cells: does interferon- γ knockout the Th2 hypothesis for asthma? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1996; 14: 316–318.
- Tsutsui H., Adachi K., Seki E., Nakanishi K. Cytokine-induced inflammatory liver injuries. *Curr. Mol. Med.* 2003; 3: 545–559.
- Guillot L., Medjane S., Le-Barillec K. i wsp. Response of human pulmonary epithelial cells to lipopolysaccharide involves Toll-like receptor 4 (TLR4) — dependent signaling pathways: evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 2717–2718.
- Wong C.K., Ho C.Y., Ko F.W. i wsp. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN- γ , IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 125: 177–183.
- Tanaka H., Miyazaki N., Oashi K. i wsp. IL-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J. Clin. Immunol.* 2001; 107: 331–336.
- Higa S., Hirano T., Mayumi M. i wsp. Association between interleukin-18 gene polymorphism 105A/C and asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1097–1102.
- Shin H.D., Kim L.H., Park B.L. i wsp. Association of interleukin 18 (IL18) polymorphisms with specific IgE levels to mite allergens among asthmatic patients. *Allergy* 2005; 60: 900–906.
- Arimitsu J., Hirano T., Higa S. i wsp. IL-18 gene polymorphism affect IL-18 production capability by monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 342: 1413–1416.
- Pawlik A., Kamiński M., Kuśnierczyk P. i wsp. Interleukin-18 promoter polymorphism in patients with atopic asthma. *Tissue Antigens* 2007; 70: 314–318.