

Subpopulacje limfocytów T

PAULINA NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ, BEATA TOKARZ-DEPTUŁA,
RYSZARD PISARSKI*, WIESŁAW DEPTUŁA

Katedra Immunologii i Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin
*Instytut Żywienia Zwierząt i Bromatologii, Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie,
ul. Akademicka 13, 20-950 Lublin

Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Pisarski R., Deptuła W.

Subpopulations of T lymphocytes

Summary

The characteristics of T lymphocytes' subpopulations (helper, cytotoxic, regulatory, memory and others) have been described. Among T helper cells one can enumerate Th0, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, TFH and nTh2, while among T cytotoxic cells: Tc and NKT, T $\gamma\delta$, T CD8 $\alpha\alpha$ (IEL). Among regulatory cells there are nTreg, iTreg, TR1, iT_{R35}, together with lymphocytes T with CD8, such as CD8+CD122+, CD8+CD28-, CD11c+CD8+, while among memory T cells there are T_{cm} and T_{em}. Moreover there are some so called "others" T cells, such as T_n (T $\alpha\beta$ CD4+ i T $\alpha\beta$ CD8+), T exhausted and T anergic.

Keywords: T lymphocytes, subpopulations

Przy obecnym, niezwykle intensywnym i szybko postępującym rozwoju nauk eksperymentalnych, w tym biologii, nie dziwi pojawiająca się stosunkowo często tendencja dokładania nowych faktów do wcześniej poznanych i obowiązujących. Podobnie dzieje się w przypadku grupy niezwykle ważnych komórek w immunologii – limfocytów T. W chwili obecnej podział

komórek T na subpopulacje opiera się o wydzielane przez nie substancje oraz występujące na ich powierzchni receptory TCR, różnicowania – CD oraz antygeny zgodności tkankowej klasy I (MHC I). Stąd w obrębie limfocytów T wyróżnia się limfocyty: pomocnicze, cytotoksyczne, regulatorowe, pamięci oraz inne (tab. 1, 2), zaś w poprzednim podziale (tab. 1)

Tab. 1. Subpopulacje limfocytów T – podział obecny i dotychczasowy

Podział	Subpopulacja					
	Limfocyty pomocnicze (Th)	Limfocyty cytotoksyczne (Tc)	Limfocyty regulatorowe (Treg)	Limfocyty pamięci (Tm)	Inne limfocyty	Odmiany limfocytów
Obecny (1, 6, 7, 9, 10, 15, 20, 21, 35, 37, 58, 59)	- Th0 - Th1 - Th2 - Th9 - Th17 - Th22 - T _{FH} - nTh2 (NHC)	- Tc - NKT** - T $\gamma\delta$ (V γ 1 i V γ 4)** - T CD8 $\alpha\alpha$, w tym IEL (nIEL, iIEL)**	- nTreg - iT _{Reg} - T _{reg} produkujące IL-10 (T _{R1}) - iT _{R35} - T CD8, w tym T CD8+CD122+, T CD8+CD28-, T CD11c+CD8+	- T _{cm} - T _{em}	- T _n – naiwne (T $\alpha\beta$ CD4+ i T $\alpha\beta$ CD8+) - T wykończone/zmęczone - T anergiczne	Nie wyodrębniono
Dotychczasowy (14, 17, 25, 32)	- Th0 - Th1 - Th2 - Th17 - Th3* - T _{DTH} *	- Tc1* - Tc2* - Ts* - Tcs* - NK* - NKT - NC* - T $\alpha\beta$ CD4+*** - T $\alpha\beta$ CD8+*** - T $\gamma\delta$	- nTreg - iT _{Reg} - T _{reg} produkujące IL-10 (T _{R1})	- T _{cm} - T _{em}	- T _n – naiwne	- CIK - K - LAK - A-LAK - TIL - veto

Objaśnienia: * – komórki te nie są uwzględnione w obecnym podziale; ** – komórki, które zostały zaprezentowane w obrębie komórek T ze względu na ich specyficzny profil wydzielniczy i garnitur receptorowy, mimo że obecny podział nie przypisuje ich do limfocytów cytotoksycznych; *** – limfocyty, które w obecnym podziale są klasyfikowane jako T_n (naiwne)

dotąd dodatkowo wyodrębniano także odmiany limfocytów T.

Subpopulacje limfocytów T pomocniczych (Th)

Obecnie wśród komórek T pomocniczych, wyodrębnia się limfocyty: Th0, Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, T_{FH} i nTh2, natomiast nie wymienia się opisywanych wcześniej limfocytów Th3 i T_{DTH} (tab. 1).

Limfocyty pomocnicze Th0 to komórki, które w wyniku stymulacji mogą przekształcić się w dowolny typ komórek Th (14, 17). W przypadku komórek Th1 wykazano, że uczestniczą w odpowiedzi typu komórkowego przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym, a także wpływają na utrzymanie równowagi między limfocytami Treg a Th17 (27). Natomiast limfocyty Th2 są podstawowymi komórkami warunkującymi mechanizmy odpowiedzi humoralnej przeciwko zewnątrzkomórkowemu pasożytom, np. *Trichinella spiralis*, choć również biorą udział w reakcjach alergicznych (28, 29, 54). W tych ostatnich reakcjach biorą udział także komórki Th9, które tak jak Th2 są ważne w odporności przeciwko zewnątrzkomórkowemu patogenom – głównie nicieniom (15, 37). Współdziałając z limfocytami Th2, oddziałują poprzez IL-9 na funkcjonowanie komórek Treg (23), w tym biorą udział w odporności przeciwnowotworowej (45). Natomiast limfocyty Th17 wykazują głównie aktywność w bakteryjnych i grzybiczych infekcjach błon śluzowych (21, 36, 41) oraz chorobach alergicznych i autoimmunologicznych (21, 46). Wydzielając IL-17A, poprzez aktywację proliferacji i różnicowania keranocytów biorą udział w odporności skóry (8). Ich proliferacja i dojrzewanie zachodzi w wyniku stymulacji prostaglandyną PGE₂ (52), choć na ich regulację wpływa także IL-1β, szczególnie w bardzo powszechnych zakażeniach u ssaków na tle *Staphylococcus aureus* i *Candida albicans* (58). W przypadku limfocytów Th22 wykazano ich udział w chorobach skóry, głównie tła autoimmunologicznego (15, 56),

Tab. 2. Subpopulacje limfocytów T, ich swoiste receptory oraz wydzielane substancje (1, 6, 7, 9, 10, 14, 15, 17, 20, 21, 35, 37, 58, 59)

Subpopulacje limfocytów T	Receptory	Substancje wydzielane
Th0	CD4	IL-2,3,4,5,10,IFN γ , GM-CSF
Th1	CD4, CD3	IL-2, IFN γ
Th2	CD4, CD3	IL-4,5,10,13
Th9	CD4, CD3	IL-9, 10, 25, TGF- β
Th17	CD4, CD3	IL-17, IL-6, TNF, GM-CSF
Th22	CD3, CD4, CCR10, CCR6, CCR4	IL-22
T _{FH}	CD3, CD4, CXCR5, SLAM, OX40L, CD40L, ICOS, IL-21R, PD1, BTLA	IL-21
nTh2 (NHC)	c-Kit, Sca-1	IL-4, 5, 6, 7, 10, 13
Tc	CD8, CD3	perforyny, granzymy, IFN γ
NKT	NK1.1, SLAMF1, SLAMF6, TGF β R, V α 14 i J α 18 (myszy) V α 24 i J α 18 (ludzie)	IL-4, IFN γ , IL-17A
T $\gamma\delta$	TCR $\gamma\delta$, CD3	IFN γ , IL-17A, IL-17F, IL-22
T CD8 $\alpha\alpha$; w tym IEL	TCR $\alpha\beta$ lub TCR $\gamma\delta$, CD8 $\alpha\alpha$, B220 CD2 lub CD3; CD103 (α E integryna)	IL-10, TGF β
nTreg	CD4, CD25, CD3, CTLA4, GITR FOXP3	IL-10, TGF β , IL-35
iT _{reg}	CD3, CD4, CD25, CTLA4, GITR, FOXP3	FOXO1, FOXO3, STAT5, SMAD2, SMAD3, SMAD4
T _{reg} produkujące IL-10 (T _R 1)	ROG, CD3, CD4	IL-10
iT _R 35	bc	IL-35
T CD8; w tym CD8+CD122+ T CD8+CD28- T CD11c+CD8+	CD8 CD8, CD122 CD8 CD11c, CD8	bd
Tcm	CCR7 ^{hi} , CD44, CD62L ^{hi} , CD3, IL-7R (CD127)	IL-2, CD40L oraz niskie ilości IL-4, IFN γ i IL-17A
Tem	CD62L ^{low} , CD44, CD3, IL-7R (CD127), IL-15R i CCR7 ^{low}	bc
Tn; w tym T $\alpha\beta$ CD4+	CD3, CD4, CCR7, CD62L ^{hi} , IL-7R (CD127)	bc
T $\alpha\beta$ CD8+	CD3, CD8, CCR7, CD62L ^{hi} , IL-7R (CD127)	bc
T wykończone/ zmęczone	CD3, CD8, PD1, TIM3, 1B11, LAG3	bd
T anergiczne	CD3, BTLA	bd

Objaśnienia: CD – cząsteczka różnicowania; IL – interleukina; c-Kit – stem cell receptor; Sca-1 – stem cell antygen-1; IFN – interferon; TGF – tumor growth factor; bc – brak charakterystycznych; bd – brak danych

które do prawidłowego funkcjonowania potrzebują czynnika transkrypcyjnego AHR (aryl hydrocarbon receptor), wzmagającego interakcję z wieloma ligandami, w tym z toksynami środowiskowymi mogącymi uczulać skórę (55, 56). Funkcja limfocytów T_{FH} związana jest z syntezą immunoglobulin przez limfocyty B (11, 12, 15, 36). Natomiast rola limfocytów nTh2, które nazywano pierwotnie NHC (natural helper cell) (33-35, 53), występujących w skupiskach limfoidal-

nych, związanych z tkanką tłuszczową FALC (FAT-associated lymphoid clusters), w okolicach nerek i narządów płciowych, związana jest z lokalną odpornością błon śluzowych przewodu pokarmowego przeciw wielu patogenom, w tym także odpornością przeciw pasożytniczą, jako że aktywują proliferację komórek B w kępkach Peyera oraz stymulują komórki kubkowe do wydzielania śluzu (28, 33-35, 53).

Subpopulacje limfocytów cytotoksycznych (Tc)

Wśród limfocytów T cytotoksycznych (tab. 1), wyodrębniono obecnie jedynie limfocyty Tc (CTL), choć ze względu na profil wydzielniczy i funkcje, a także garnitur receptorowy, należy do nich przypisać także komórki NKT, limfocyty $T\gamma\delta$ oraz limfocyty T CD8 $\alpha\alpha$ (IEL – intraepithelial lymphocyte), w tym nIEL (natural IEL) i iIEL (induced IEL) (tab. 2). Limfocyty Tc to komórki wykazujące zdolność cytotoksyczną, w tym zdolność zabijania patogenów bakteryjnych, wirusowych, a także grzybiczych (14, 15). Dowiedziono także (38), że komórki te są bardzo wrażliwe na procesy starzenia się i z wiekiem ich funkcjonalność maleje w tempie logarytmicznym. Natomiast prezentowane w obrębie komórek Tc komórki NKT oddziałują modulująco na reakcje odpornościowe w chorobach nowotworowych, schorzeniach autoimmunologicznych, alergicznych oraz infekcjach bakteryjnych, wirusowych i pasożytniczych (15, 14). Tymczasem rola limfocytów $T\gamma\delta$ u ssaków wiąże się z udziałem ich w reakcjach prozapalnych, jak i antyzapalnych (15) oraz w zakażeniach pasożytniczych przewodu pokarmowego (22). Komórki te na powierzchni nabłonka przewodu pokarmowego wraz z limfocytami nTreg, warunkują homeostazę immunologiczną w obrębie jelit, biorą też udział, jako komórki $T\gamma\delta$ – V γ 1 i V γ 4, w odporności przeciwnowotworowej (15, 20, 42). W przypadku roli limfocytów T CD8 $\alpha\alpha$ funkcja ich, podobnie jak limfocytów $T\gamma\delta$, związana jest głównie z odpornością lokalną w jelitach, jako że należące do nich śród nabłonkowe limfocyty (IEL), w tym nIEL (naturalne IEL) i iIEL (indukowane IEL) (15, 18) wraz z limfocytami nTreg, biorą udział w zabijaniu zarazków, głównie dostających się do ustroju drogą oralną, a także odgrywają ważną rolę w zwalczaniu komórek nowotworowych (43). Charakteryzując subpopulacje limfocytów T cytotoksycznych, należy również stwierdzić, że obecnie nie wyodrębniono wśród nich opisywanych dotychczas komórek: Tc1, Tc2, Ts, Tes, NK, NC oraz T $\alpha\beta$ CD8+ i T $\alpha\beta$ CD4+, choć te ostatnie sklasyfikowano obecnie jako limfocyty Tn (tab. 1).

Subpopulacje limfocytów regulatorowych (Treg)

Obecnie w obrębie subpopulacji limfocytów T regulatorowych (Treg) oprócz wyodrębnianych dotychczas naturalnych limfocytów regulatorowych – nTreg, indukowanych – iT_{reg} oraz T_{reg} produkujących IL-10 (T_R1), zaliczono limfocyty indukowane IL-35 (iT_R35) oraz limfocyty T CD8, wśród których wyodrębnia się

limfocyty T CD8+CD122+, limfocyty T CD8+CD28– i limfocyty T CD11c+CD8+ (tab. 1).

Komórki nTreg to limfocyty o działaniu regulatorowym, w tym supresyjnym, m.in. oddziałujące na limfocyty Th1 i Th2, w tym w infekcjach dróg oddechowych zwierząt i ludzi (5, 13). Limfocyty te hamują syntezę immunoglobulin oraz indukują śmierć komórek B (59). Ich rolę wykazano także przy wielu zakażeniach bakteryjnych, np. *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, a także wirusowych, np. wirusem HIV, grypy, cytomegalii, herpes simplex czy papilloma-wirusem ludzkim oraz infekcjach grzybiczych na tle *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum* i *Paracoccidioides brasiliensis* (31). Wykazano (40), że limfocyty Treg wpływają także na homeostazę, w tym pamięć immunologiczną limfocytów CD8+. Ważną rolę dla tych limfocytów, szczególnie w chorobach autoimmunologicznych i zapalnych, odgrywa także IL-2, jako że komórki Treg w wyniku jej działania zdolne są do ekspresji nie tylko CD25, ale także CD122 i CD132 (51). Udowodniono, że na prawidłowe funkcjonowanie i działanie swoistego czynnika FOXP3 komórek Treg wpływa ligaza PIAS1 (protein inhibitor of the activated signal transducer of transcription STAT1), warunkująca właściwe funkcjonowanie promotora genu receptora Foxp3, którego aktywacja jest zależna od czynnika Blimp-1 (B-lymphocyte-induced maturation protein 1), warunkującego dojrzewanie i różnicowanie komórek Treg (30, 39). Podobne działanie na limfocyty Treg wykazuje konserwatywna, niekodująca sekwencja CNS1 w genomie (48), choć to działanie związane jest z receptorami TLR, głównie TLR2, 4, 5, 7, 8, 9 i 10 (19) oraz katepsyną E (44). Ważnym czynnikiem podtrzymującym supresyjne działanie limfocytów nTreg jest enzym UBC13 – ubikwitynowy czynnik regulujący kaskadę sygnałną cytokin (6) oraz cytokiny blokujące cytotoksyczność komórek układu immunologicznego (4). Natomiast rola iT_{reg} wiąże się z indukcją zjawisk immunosupresyjnych (15, 49), zaś komórek T_{reg} produkujących IL-10 (T_R1), z udziałem w procesach zapalnych i alergicznych, w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych oraz immunotolerancją. Te ostatnie limfocyty „współdziałają” z limfocytami nTreg, gdyż komórki te wykazują aktywność w pierwszej fazie infekcji, zaś limfocyty T_R1 we wtórnej fazie zakażenia (47). W przypadku limfocytów iT_R35 wykazano, że posiadają one silne właściwości supresorowe w zakażeniach oraz chorobach nowotworowych (3, 9, 10). Rola subpopulacji komórek T CD8 związana jest z hamującym działaniem wobec limfocytów T_{FH}, choć wpływają one także na tolerancję immunologiczną oraz biorą udział w procesach autoimmunologicznych (26, 50). Wśród tych komórek wyróżniono limfocyty T CD8+CD122+, biorące udział w chorobach jelit i w chorobach autoimmunologicznych u zwierząt (16, 32). Natomiast rola komórek T CD8+CD28– wiąże się z obniżaniem ekspresji znaczników CD40, CD80 na

komórkach Th oraz CD86 na komórkach DC (24). Rola limfocytów T o receptorach CD11c+CD8+ wiąże się z udziałem ich w zapaleniach stawów u ludzi (57).

Subpopulacje limfocytów pamięci (Tm)

Wśród tej subpopulacji, zarówno według obecnego, jak i dotychczasowego podziału (tab. 1), wyodrębnia się centralne komórki pamięci (Tcm) oraz efektorowe komórki pamięci (Tem). Rola komórek Tcm łączy się z powstawaniem odpowiedzi na antygeny głównie we wtórnych narządach limfoidalnych, zaś komórek Tem z aktywacją tej odpowiedzi w wyniku ich działania, w tym wydzielania cytokin, na skutek obecności przetrwałego w ustroju antygeny (15).

Inne limfocyty T

Według najnowszego podziału (tab. 1) wśród limfocytów T wyodrębniono limfocyty T naiwne (Tn), tzw. dziewicze, które obecnie dzielą się na dwie subpopulacje, to jest komórki T $\alpha\beta$ CD4+, wykazujące zdolność „patrowania” kompleksów MHC II na komórkach APC (15) oraz komórki T $\alpha\beta$ CD8+, odpowiedzialne za nadzór nad kompleksami MHC I tych komórek (15). Drugą subpopulacją wśród innych limfocytów są limfocyty T wykończone/zmęczone, których rola związana jest z odpowiedzią mediowaną przez receptor TCR (15). Natomiast rola limfocytów T anergicznymi łączy się z reakcjami autoimmunologicznymi, choć ich aktywacja poprzez receptor TCR, zachodzi nietypowo, to jest bez sygnałów kostymulujących (15).

Należy dodać, że każda z wyodrębnionych w obecnym i poprzednim podziale subpopulacji limfocytów T (tab. 1) w momencie ich czynnego uczestniczenia w odpowiedzi immunologicznej, na drodze spełniania przypisanych im funkcji, może stać się limfocytym efektorowym (Teff) i stąd w piśmiennictwie przy charakteryzowaniu komórek T wymienia się także limfocyty Teff (14, 17).

W praktyce laboratoryjnej, oprócz wspomnianych subpopulacji limfocytów T, wymienia się „limfocyty atypowe”, które są „niezłotliwymi”, dużymi, choć zmienionymi morfologicznie komórkami T, o kształcie przypominającym muszelkę (25). Prawdopodobnie limfocyty te powstały jako „skrzyżowanie” komórki plazmatycznej z limfocytym T; określa się je limfoplazmocytym lub limfoidalną komórką plazmatyczną – limfocytym plazmocytoidalnym i zarejestrowano ich występowanie u ludzi głównie w zakażeniach wirusem Epstein-Barr, cytomegalii, różyczki, opryszczki, ospy wietrznej i świnki, a także w chorobach bakteryjnych, jakimi są kiła, gruźlica, listerioza oraz przy infekcjach *Mycoplasma pneumoniae* i *Shigella sp.* (25). Również wśród limfocytów T opisano komórki ILC (innate lymphoid cells), których nie zakwalifikowano obecnie do żadnej z subpopulacji limfocytów T, bo brak u nich specyficznych receptorów dla komórek T (TCR), choć wykazują one cechy komó-

rek immunokompetentnych. Jednak komórki tych (ILC) nie kwalifikuje się także do limfocytów B, ponieważ brak u nich swoistych genów RAG (recombination activating gene) odpowiedzialnych za rekombinację genów VDJ immunoglobulin (1). Komórki ILC wykazują ekspresję receptora sierocznego Ror γ t (orphan receptor), a ponadto w różnych stadiach swego rozwoju mogą cechować się ekspresją receptora CD117 i CD127 (2). Nadto ze względu na to, że wykazują one ekspresję cząsteczki CD4, określa się także jako LTi (lymphoid tissue inducer) i dowiedziono ich wpływu na rozwój węzłów chłonnych i kępek Peyera, przez co mają wpływ na odporność, szczególnie błon śluzowych (1).

Piśmiennictwo

1. Aparicio-Domingo P., Cupedo T.: Ror γ t+ innate lymphoid cells in intestinal homeostasis and immunity. *J. Innate Immunol.* 2011, 3, 577-584.
2. Battaglia M., Roncarolo M.-G.: Immune intervention with T regulatory cells: Past lessons and future perspectives for type I diabetes. *Sem. Immunol.* 2011, 23, 182-194.
3. Belkaid Y., Chen W.: Regulatory ripples. *Nat. Immunol.* 2010, 11, 1077-1078.
4. Budna J., Kaczmarek M., Sikora J.: Znaczenie komórek T regulatorowych w rozwoju tolerancji na nowotwór. *Post. Biol. Kom.* 2011, 38, 283-295.
5. Burrell B. E., Nakayama Y., Xu J., Brinkman C. C., Bromberg J. S.: Regulatory T cell induction, migration, and function in transplantation. *J. Immunol.* 2012, 189, 4705-4711.
6. Chang J.-H., Jae-Hoon Chang, Xiao Y., Hu H., Jin J., Yu J., Zhou X., Wu X., Johnson H. M., Akira S., Pasparakis M., Cheng S., Sun S.-C.: UBC13 maintains the suppressive function of regulatory T cells and prevents their conversion into effector-like T cells. *Nat. Immunol.* 2012, 13, 480-491.
7. Cheroutre H., Lamboliz F., Mucida D.: The light and dark sides of intestinal intraepithelial lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, 11, 445-456.
8. Collins M.: Regulating with reg proteins: a new role in Th17 cell-mediated skin inflammation. *Immunity* 2012, 27, 5-7.
9. Collison L., 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.
10. Collison L. W., Workman C. J., Kuo T. T., Boyd K., Wang Y., Vignali K. M., Cross R., Sely D., Blumberg R. S., Vignali D. A. A.: The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2008, 450, 566-569.
11. Deenick E. K., Ma C. S.: The regulation and role of T follicular helper cells in immunity. *Immunology* 2011, 134, 361-367.
12. Deenick E. K., Ma C. S., Drink R., Tangye S. G.: Regulation of T follicular helper cell formation and function by antigen presenting cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2011, 23, 111-118.
13. Dehzad N., Bopp T., Reuter S., Klein M., Martin H., Ulges A., Stassen M., Schild H., Buhl R., Schmidt E., Taube C.: Regulatory T cells more effectively suppress Th-1 induced airway inflammation compared with Th2. *J. Immunol.* 2011, 186, 2238-2244.
14. Deptuła W., Tokarz-Deptuła B., Stosik M.: Immunologia dla biologów – wydanie nowe. Wyd. US, Szczecin 2008.
15. Dong C., Martinez G. J.: T cells: the usual subsets. *Nat. Rev. Immunol.* 2010, s. 11.
16. 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.
17. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T.: Immunologia. Wyd. PWN, Warszawa 2007.
18. Gieryńska M., Kalinowska-Gacek E.: Błony śluzowe – stan gotowości immunologicznej. Część II. *Życie Wet.* 2009, 84, 115-118.
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., Martin B., Veldhoen M.: Development, regulation and functional capacities of Th17 cells. *Semin. Immunopath.* 2010, 32, 3-16.
22. 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.
23. Jabben R., Kaplan M. H.: The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2012, 24, 303-307.
24. Jiang S., Tugulea S., Pennesi G., Liu Z., Muller 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. Immunology* 1998, 59, 690-699.
25. Kasprzycka E., Żak J., Radomski K., Wysocka J.: Limfocyty atypowe. *Pol. Merk. Lek.* 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, 328-333.
27. Kosmaczewska A., Świerkot J., Ciszak L., Wiland P.: Rola subpopulacji limfocytów pomocniczych Th1, Th17 i Treg w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów z uwzględnieniem przeciwwzrostowego działania cytokin Th1. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2011, 65, 397-403.
28. 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, 21-41.
29. Koyasu S., Moro K.: Type 2 innate immune responses and the natural helper cell. *Immunology* 2011, 132, 475-481.
30. Liu B., Takh S., Mee K. M., Fan G., Shuai K.: The ligase PIAS1 restricts natural regulatory T cell differentiation by epigenetic repression. *Science* 2010, 330, 521-525.
31. Maizels R. M., Smith K. A.: Regulatory T cells in infection. *Adv. Immunol.* 2011, 112, 73-136.
32. Maślanka T., Jaroszewski J. J., Markiewicz W., Jasiocka A., Ziółkowski H., Jędrzkiewicz D.: Effects of dexamethasone and meloxicam on bovine CD25(+)CD8(+) and CD25(-)CD8(+) T cells – in vitro study. *Res. Vet. Sci.* 2012 doi: 10.1016/j.rvsc.2012.12.005.
33. 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.* 2010, 35, 113-116.
34. Mękal A., Trzeciak-Ryczek A., Tokarz-Deptuła B., Działo J., Deptuła W.: Nowe elementy odporności wrodzonej. *Post. Biol. Kom.* 2011, 38, 349-357.
35. Moro K., Hamada T., Tanebe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Furi H., Koyasu S.: Innate production of Th2 cytokines by adipose tissue-associated C-Kit⁺ Sca-1⁺ lymphoid cells. *Nature* 2010, 463, 540-546.
36. Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła W.: Limfocyty T_{reg}⁺, T_h17, T_{fh} – fakty znane i nieznanne. *Alergia Astma Immunol.* 2010, 15, 81-85.
37. Niell D. R., McKenzie A. N. J.: Th9: the latest addition to expanding repertoire of IL-25 targets. *Immunol. Cell Biol.* 2010, 88, 502-504.
38. Nikolich-Zugich J., Li G., Uhrlaub J. L., Renkema K. R., Smithem M. J.: Age-related changes in CD8 T cell homeostasis and immunity to infection. *Sem. Immunol.* 2012, 24, 356-364.
39. Ohkura N., Sakaguchi S.: Maturation of effector regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2011, 12, 283-284.
40. Pace L., Tempez A., Arnold-Schrauf C., Lemaitre F., Bouso P., Fetler L., Sparwasser T., Amigorena S.: Regulatory T cells increase the avidity of primary CD8⁺ T cell responses and promote memory. *Science* 2012, 338, 532-536.
41. 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 cells promote Th17 cells in vitro and enhance host resistance in mouse *Candida albicans* cell infection model. *Immunity* 2011, 34, 422-434.
42. Park S. G., Matur R., Long M., Hoss N., Hao N., Hayden M. S., Ghosh S.: T regulatory cells maintain intestinal homeostasis by suppressing $\gamma\delta$ T cells. *J. Immunol.* 2010, 33, 791-803.
43. Peaudecerf L., Rocha B.: Role of the gut as a primary lymphoid organ. *Immunol. Lett.* 2011, 140, 1-6.
44. 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. A.: The plasticity of regulatory T cell function. *J. Immunol.* 2011, 187, 4987-4997.
45. Purwar R.: Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nature Med.* 2012, 18, 1248-1253.
46. 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.
47. Roncarolo M. G., Gregori S., Battaglia M., Baccetta R., Fleischhauer K., Levings M. K.: Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol. Rev.* 2006, 212, 28-50.
48. Samstein R. M., Josefowicz S. Z., Arvey A., Treuting P. M., Rudensky A. Y.: Extrathymic generation of regulatory T cells in placental mammals mitigates maternal-fetal conflict. *Cell* 2012, 150, 29-38.
49. Shevach E. M.: Biological functions of regulatory T cells. *Adv. Immunol.* 2011, 112, 137-176.
50. Shevach E. M.: From vanilla to 28 flavors: multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity* 2006, 25, 195-201.
51. Shevach T. M.: Application of IL-2 therapy to target T regulatory cell function. *Trends Immunol.* 2012, 33, 626-632.
52. Sreeramkumar V., Fresno M., Cuesta N.: Prostaglandin E₂ and T cells: friends or foe? *Immunol. Cell Biol.* 2012, 90, 579-586.
53. Strobel W.: The expanding T_h2 universe. *Nature* 2010, 463, 434-435.
54. Stry M. van, Bix M.: Explaining discordant coordination. *Nat. Immunol.* 2011, 12, 16-17.
55. 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 Th17, Th1 and Th2 cells. *Nat. Immunol.* 2009, 10, 864-871.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Zielinski C. E., Mele F., Aschenbrenner D., Jarrossay D., Ronchi F., Gattorno M., Monticelli S., Lanzavecchia A., Sallusto F.: Pathogen-induced human Th17 cells produce IFN γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature* 2012, 484, 514-518.

Adres autora: prof. dr hab. Wiesław Deptuła, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl