

REGULACE PROTINÁDOROVÉ IMUNITY POMOCNÝMI CD4+ TH1/TH2 LYMFOCYTY

REGULATION OF ANTICANCER IMMUNITY BY T HELPER CD4+ TH1/TH2 SUBSETS

LAUEROVÁ L.¹⁾, KOCÁK I.²⁾

¹⁾ODDĚLENÍ BUNĚČNÉ A MOLEKULÁRNÍ ONKOLOGIE

²⁾ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE II. MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn: Přehled se zabývá úlohou pomocných CD4+ T lymfocytů v regulaci procesu buněčné a humorální imunity. Aktivované pomocné T lymfocyty se diferencují na Th1 a Th2 subpopulaci podle účinku a typu cytokinu, které vylučují. Buňky Th1 ovlivňují procesy buněčné imunity a tím i vývoj účinné protinádorové imunity, buňky Th2 vývoj humorální imunity. Nevzázáženost Th reakcí vede k patologickým stavům jako jsou zánětlivá, autoimunitní a alergická onemocnění. U některých nemocných nádory se prokázala snížená hladina Th1 cytokinu a zvýšené koncentrace některých Th2 cytokinů. Nevzázáženost Th1/Th2 reakcí u nemocných nádorů může být jedním z důvodů proč nádor unikne imunitnímu dozoru.

Klíčová slova: Pomocné T lymfocyty, CD4+, Th1 a Th2 subpopulace, cytokiny, nádory

Summary: Present review describes the involvement of CD4+ lymphocytes and their subsets in control of cellular and humoral immune cascades. It also analyzes the role of CD4+ in etiopathogenesis of immunopathy and cancer. Native T helper cells differentiate into two subsets, Th1 and Th2, each with distinct function and cytokine profiles. Recent theories have established that, during an ongoing immune response, the cytokines produced by Th1 and Th2 subsets are critical to the effectiveness of that response. Cytokines also play a role by stimulating the host immune system to generate anti-tumor specific reactions. Dysregulated expansion of one or other Th subset may contribute to the development of certain pathological disorders such as inflammatory, autoimmune and allergic diseases. Several studies have shown that an imbalance of Th1/Th2 cytokines in cancer patients might be involved in mechanism, that allows the tumor to escape from host immune surveillance.

Keywords: T helper cells, CD4+, Th1 and Th2 subsets, cytokines, malignancy

U nemocných některými druhy nádorů je prokázána imunosuprese na úrovni buněčné i humorální imunity. Není známo, jaké mechanismy se rozhodujícím způsobem na této imunosupresi podílejí a proč působí u jednoho druhu nádoru či jedince a u jiného nikoliv. Pro vytvoření účinné imunitní protinádorové reakce musí být zajištěny minimálně dva základní požadavky. Za prvé, nádor musí nést antigeny - peptidy, které mohou být rozpoznány T lymfocyty a které se nevyskytují na většině normálních buněk. Za druhé, imunitní systém musí rozpoznat tyto antigeny jako cizí. Existují důkazy, že modelové, ale i některé lidské nádory, mají specifické antigeny (tumor rejection antigen, TRA), které mohou T buňky rozpoznat. Současný model indukce protinádorové imunitní reakce je založen na kooperaci antigen prezentujících buněk (APC, CD80+), pomocných T lymfocytů (CD4+) a efektorových T lymfocytů (CD8+). Podle této představy se na prvním signálu pro spuštění protinádorové reakce mohou podílet dva mechanismy. Jedním je tvorba komplexu TRA s MHC molekulami I. třídy na povrchu nádorové buňky, a jeho přímá interakce s odpovídajícím receptorem na CD8+ T buňce. Druhým mechanismem je předložení TRA T buňkám prostřednictvím antigen prezentujících buněk (APC). Patří mezi ně dendritické buňky, aktivované makrofágy, B buňky a další - pravděpodobně nesoucí molekuly MHC II. třídy. Sídli převážně v periferních tkáních a jsou aktivovány antigeny (peptidy) pocházejícími z patogenů, nebo nádorové tkáně. APC tyto cizorodé antigeny fagocytují, degradují kyselými proteázami v endozomech a lysozomech a následně asociují s molekulami MHC II. třídy. Tento komplex je exprimován na povrchu APC a předkládán T buňkám k jejich aktivaci. Aktivované T lymfocyty exprimují na své buněčné membráně markery spe-

cifické pro aktivaci (15), receptory pro cytokiny (19), začnou vylučovat cytokiny (8, 33) a dochází k jejich klonální proliferaci a diferenciaci specifické pro daný antigen (40). Cytotoxické T lymfocyty (CD8+) a pomocné T lymfocyty (CD4+) vyžadují ke své aktivaci minimálně další dva signály. Jedním je tzv. kostimulační signál kdy molekula CD80+ (CD86+), exprimovaná na APC, reaguje s receptorovou molekulou CD28+ na T buňkách. Druhým je mitogenní signál určený pro zmnožení aktivovaných, antigen specifických CD8+ T buněčných subpopulací a je poskytován pravděpodobně převážně interleukinem 2 (IL-2) vylučovaným z aktivovaných CD4+ pomocných T lymfocytů (4).

Regulace imunitních reakcí cytokiny.

V posledních letech se soustředil výzkum protinádorové imunity na cytokiny a jejich vliv na regulaci buněčné imunity. Aktivované pomocné CD4+ T lymfocyty (T helper = Th0) se diferencují do dvou funkčně odlišných skupin, tj. na Th1 a Th2 subpopulace podle účinku a typu cytokinů, které syntetizují a uvolňují do okolí. Buňky subpopulace Th1 podporují buněčnou imunitu - tvorbu cytotoxických CD8+ T buněk a NK buněk, které jsou považovány za hlavní efektorové buňky v protinádorové imunitě. Buňky Th2 ovlivňují humorální imunitu - aktivují B lymfocyty k syntéze a vylučování antigen-specifických protilátek. Funkční rozdíly mezi Th subpopulacemi jsou dány především různým účinkem cytokinů, které uvolňují. Buňky Th1 vylučují IL-2, IL-12, IL-18 a IFN gama. Th2 vylučují IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, a IL-10. V poslední době se množí důkazy, že IL-10 je u lidí, na rozdíl od myši, uvolňován i subpopulací Th1. Diferenciace aktivovaných Th0 buněk je ovlivněna nejen samotným antigenem (peptidem), jeho kon-

centrací a vazbou kostimulačních molekul (CD80+, CD86+), ale neúčinnějším regulátorem Th buněčné diferenciace jsou samotné cytokiny. Klíčovým cytokinem indukujícím vývoj Th0 v Th1 subpopulaci je IL-12. Je to cytokin s pleotropním účinkem, který ovlivňuje celou řadu biologických aktivit T a NK buněk. Jeho hlavním zdrojem jsou aktivované APC. Myši defektní v syntéze IL-12, nebo nemající receptory pro tento interleukin (IL-12R), netvoří Th1 subpopulaci (10). Hlavním induktorem diferenciace Th2 buněk je IL-4. Myši defektní v syntéze IL-4, nebo nemající receptory pro tento interleukin (IL-4R), netvoří Th2 subpopulaci (25). Oba interleukiny působí na Th0 buňky přes své signální proteiny STATy (signal transducer and activators of transcription). IL-4 působí přes protein STAT6 a IL-12 přes protein STAT4 (41). Je prokázáno, že myši které nemají některý z těchto signálních proteinů, nediferencují příslušnou Th subpopulaci. Pravděpodobně i další cytokiny ovlivňují Th diferenciaci. Myši, jejichž buňky nedokáží syntetizovat IL-18, nebo IFN-gama, mají rovněž poškozenou diferenciaci Th0 buněk v Th1 subpopulaci. Dosavadní výsledky naznačují, že oba cytokiny se přímo neúčastní Th diferenciace, ale zesilují účinek IL-12 (26).

Cytokiny uvolňované Th1 a Th2 buňkami nejen že autokrině podporují růst a diferenciaci klonů, jimiž jsou produkovány, ale zároveň inhibují růst a diferenciaci opačné subpopulace. Např. IL-4 vylučovaný Th2 buňkami zpětně působí na receptory pro IL-4 přítomné v prekurzorech Th0, aktivuje je a iniciuje tak Th2 diferenciální proces (29). Zároveň potlačuje v Th0 buňkách expresi receptorů pro IL-12 nutných pro Th1 diferenciaci (27, 34). Kromě toho IL-10, interleukin produkovaný rovněž subpopulací Th2, inhibuje uvolňování IL-12 aktivovanými makrofágy (APC) a tím také nepřímo inhibuje diferenciaci v Th1 subpopulaci (9). IFN-gama, který je vylučován Th1 buňkami, podporuje zpětně vývoj a diferenciaci Th1 tím, že indukuje vylučování IL-12 aktivovanými makrofágy a expresi IL-12R na antigenem aktivovaných Th0 a tak přímo inhibuje jejich vývoj v Th2 buňky (24, 34). Znamená to tedy, že cytokiny uvolňované Th subpopulacemi uplatňují navzájem pozitivní i negativní účinek a tím řídí vývoj a polarizaci pomocných CD4+ T lymfocytů.

Molekulární základy Th1/Th2 diferenciace

V posledních několika letech byl učiněn významný pokrok v objasnění molekulárního základu Th diferenciace. Jsou známy některé transkripční faktory, které kontrolují přechod Th0 v Th1 a Th2 subpopulaci. Specifickým transkripčním faktorem pro Th1 je Stat4 (17) a IRF1 (22). Jejich absence má za následek snížení diferenciace v Th1 buňky. Více znalostí máme o Stat4. Je exprimován u obou subpopulací, Th1 i Th2, ale fosforylován (aktivován) může být prostřednictvím IL-12 pouze v Th1 buňkách, protože v Th2 jsou specificky potlačeny IL-12R beta (34). Kromě toho je prokázáno, že Stat4 je exprimován jak v CD4+ tak i v CD8+ T lymfocytech a obě subpopulace produkují IFN gama, přestože mají odlišné funkce. Nedávno bylo zjištěno, že pouze CD4+ buňky potřebují pro syntézu IFN gama Stat4, avšak obě populace potřebují Stat4 k indukci syntézy IFN gama pomocí IL-12 (5). Dalším, nově objeveným specifickým transkripčním faktorem Th1 diferenciace, je T-bet (35). Patří do skupiny transkripčních faktorů kódovaných geny označovaných jako T box (28). Aktivuje gen pro IFN-gama, indukuje jeho syntézu v CD4+ buňkách, zároveň potlačuje IL-4 a tím nasměruje jejich diferenciaci v Th1 subpopulaci.

Diferenciace v subpopulaci Th2 pomocí IL-4 vyžaduje aktivaci Stat6 (16). Molekulární mechanismus, kterým Stat6 ovlivňuje Th2 diferenciaci, je stále ještě málo objasněn. Je známo několik transkripčních faktorů, jako GATA-3 a c-Maf, které jsou klíčové pro vývoj a diferenciaci Th2 buněk (13, 20). Myši, které nemají c-Maf mají výrazně sníženou syntézu IL-4 (20). Indukce exprese GATA-3 v Th2 buňkách je závislá na aktivaci Stat6 pomocí IL-4, není však jasné, zda Stat6 přímo aktivuje transkripci GATA-3 (27).

Na myších deficitních na Stat4 nebo na Stat6 se prokázalo, že tyto transkripční faktory hrají důležitou roli při Th1 a Th2 diferenciaci. Je zajímavé, že myši deficitní na oba tyto faktory (double-deficient) diferencují Th1 buňky cestou nezávislou na STATech na rozdíl od myši deficitních pouze na Stat4 (18). Nejsou však schopné diferencovat Th2 buňky, stejně jako myši deficitní pouze na Stat6. To podporuje názor, že Stat6 je nezbytný pro vývoj Th2 buněk, ale Stat4 není nezbytně nutný pro diferenciaci Th1, ale je nutný pro zvýšení syntézy IFN gama v Th1 subpopulaci.

IL-4 je cytokin, který aktivuje Stat6 a navíc aktivuje expresi speciálního genového programu, který reguluje viabilitu, proliferaci a diferenciaci imunocyty. Stat6 rozpoznává fosforylovaný tyrosin pouze na cytoplazmatické části alfa řetězce receptoru pro IL-4 (IL-4R alfa) a nereaguje s fosforylovaným tyrosinem receptoru pro IFN-gama (IFN-gamaR). Opačně, Stat-1, který je aktivován IFN-gama, nerozpoznává fosforylovaný řetězec IL-4R (41).

Patologické změny v rovnováze Th1/Th2 reakcí

Dnes již máme důkazy o tom, že porucha v rovnováze Th diferenciálních procesů vede k některým imunopatím (23). Např. převaha Th1 aktivity se uplatňuje v etiologii zánětu a některých autoimunitních onemocnění (fulminantní hepatitis, diabetes mellitus, ulcerativní colitis ale i v "graft-versus host" reakci). Naopak, převaha Th2 aktivit se podílí na alergických stavech, jako je atopická dermatitis a bronchiální astma.

Ze současné úrovně znalostí můžeme usuzovat na to, že porucha v rovnováze a aktivitách Th1/Th2 buněk ovlivňuje i vývoj protinádorové imunity (38). Nízká aktivace Th1 buněk, nebo silná aktivace Th2 subpopulace může mít, ve svém důsledku, inhibiční účinek na vývoj buněčné cytotoxicity zprostředkované Th1 subpopulací. U některých solidních nádorů je prokázáno, že nádor-infiltrující lymfocyty (TIL), ale i samotné nádorové buňky, produkují Th2 cytokiny, což ukazuje na převahu imunitní reakce typu 2 v místě nádoru a na inhibici buněčné cytotoxicity (1, 6, 14, 31, 37). Systémové změny v imunitní odpovědi Th1 a Th2 se nepřímo monitorují měřením hladin příslušných cytokinů v sérech nemocných a in vitro v supernatantech periferních krevních mononukleárů (PBMC) po stimulaci fytohemaglutininem (PHA), nebo lipopolysacharidem (LPS, tzv. mitogenem indukovaná proliferační reakce). Tato vyšetření prokazují, že u celé řady lidských neoplazií jsou zvýšené hladiny cytokinů typu Th2 a snížené hladiny cytokinů typu Th1 (7, 21, 30, 32). Pellegrini a spol. (30) vyšetřovali hladiny IL-2 a IL-4 uvolňovaných z PHA stimulovaných PBMC nemocných kolorektálním karcinomem v pokročilém stadiu. Popisují signifikantně nižší hladinu IL-2 (cytokin typu 1) a vyšší IL-4 (cytokin typu 2) než u kontrolních PBMC zdravých osob. Stejně výsledky byly zjištěny u 38 nemocných různými druhy pokročilých solidních nádorů a navíc snížené hladiny IFN-gama a IL-12 (cytokiny typu 1) (12). Signifikantně snížená sekrece IL-2 a IFN-gama je prokázána rovněž u nemocných karcinomem močového měchýře, ledvin a prostaty (7, 21). Údaje o hladinách Th2 cytokinů jsou kontraverzní. Někteří badatelé nenašli rozdíly mezi nemocnými a zdravými kontrolami v sekreci IL-4, IL-6 a IL-10 (cytokiny typu 2), ale pouze sníženou sekreci IL-2 a IFN-gama z PHA aktivovaných PBMC. Činí proto závěr, že nemocní mají poškozenou aktivitu Th1 a normální aktivitu Th2 subpopulace (7). Jiní zjistili zvýšenou hladinu IL-4 a IL-6 v sérech nemocných i v supernatantech po aktivaci PBMC a zároveň snížené hladiny Th1 cytokinů (12, 21). Uvažují proto, že maligní proces je provázen poruchou v rovnováze Th1/Th2 reakcí spojenou s expanzí Th2 a zároveň s poškozenou funkcí Th1 subpopulace (2, 30, 32). Zvýšená hladina IL-6 v séru nemocných je spojována se špatnou prognózou a vývojem metastáz u karcinomu ledvin, cervixu (39) a u maligního melanomu (36). Rovněž zvýšená sérová hladina IL-10, cytokinu s imunosupresivním účinkem, je popisována u nemocných maligním melanomem v pokročilém stadiu (3). Názor, že růst nádoru může být podporován Th2 cytokiny, potvrzují i pozorová-

vání na myších. Nevyváženost reakce Th1/Th2, tj. zvýšený IL-4 a snížený IFN-gama, je popisována ve slezinných T buňkách myši s implantovaným renálním karcinomem. S progresí nádoru se IFN-gama postupně snižoval, ale úspěšná léčba byla provázena normalizací hladiny tohoto interleukinu (11).
Vztahy mezi cytokiny a nádorem jsou mnohočetné a komplikované. Cytokiny mohou na straně jedné stimulovat imunitní systém k účinné protinádorové reakci, ale na straně druhé mohou podporovat růst i metastazování nádoru. Je pravděpo-

dobné, že sekrecí vlastních cytokinů ovlivňuje nádor své mikroprostředí ve svůj prospěch a vyvolává v místě svého růstu imunodepresi. Zda tomu tak skutečně je, zda Th1/Th2 profil v bezprostředním milieu nádoru může být příčinou úniku nádorových buněk z imunitního dozoru a malé účinnosti cytokinové imunoterapie, je předmětem intenzivního výzkumu.

Výzkum je podporován grantovým projektem IGA MZ ČR NC/5571-3 a VZ MOU č. MZ 00020980501.

Literatura

- Asselin-Paturel, C., Echchakir H., Carayol, G., Gay, F., Opolon, P., Grunewald, D., Chouaib, S., Mami-Chouaib, F.: Quantitative analysis of Th1, Th2 and TGF-beta1 cytokine expression in tumor, TIL and PBL of non-small cell lung cancer patients. *Int. J. Cancer* 1998 Jul 3;77(1):7-12
- Berghella, A.M., Pellegrini, P., Del Beato, T., Marini, M., Tomei, E., Adorno, D., Casciani, C.U.: The significance of an increase in soluble interleukin-2 receptor level in colorectal cancer and its biological regulating role in physiological switching of the immune response cytokine network from Th1 to Th2 and back. *Cancer Immunol. Immunother.* 1998 Jan; 45(5):241-9
- Boyano, M.D., Garcia-Vázquez, M.D., López-Michelena, T., Gardeazabal, J., Bilbao, J., Canavate, M.L., Garciam De Galdeano, A., Izu, R., Díaz-Ramón, L., Raton, J.A., Díaz-Pérez, J.L.: Soluble interleukin-2 receptor, intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-10 serum levels in patients with melanoma. *Brit. J. Cancer* 2000; 83(7):847-52
- Bubeník, J.: Gene transfer for immunotherapy of cancer. *Gene Therapy* 1996 Nov; 3(11):944-5
- Carter, L.L., Murphy, K.M.: Lineage-specific requirement for signal transducer and activator of transcription (Stat4) in interferon gamma production from CD4(+) versus CD8(+) T cells. *J. Exp. Med.* 1999 Apr 19; 189(8):1355-60
- Coventry, B.J., Weeks, S.C., Heckford, S.E., Sykes, P.J., Bradley, J., Skinner, J.M.: Lack of IL-2 cytokine expression despite IL-2 messenger RNA transcription in tumor-infiltrating lymphocytes in primary human breast carcinoma: selective expression of early activation markers. *J. Immunol.* 1996 May 1; 156(9):3486-92
- Elsässer-Beile, U., Köhle, N., Grussenmeyer, T., Schultz-Seemann, W., Wetterauer, U., Gallati, H., Schulte-Mönting, J., Von Kleist, S.: Th1 and Th2 cytokine response patterns in leukocyte cultures of patients with urinary bladder, renal cell and prostate carcinomas. *Tumor Biol.* 1998; 19:470-6
- Finklemann, F.D.: Relationships among antigen presentation, cytokines, immune deviation, and autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 1995 Aug 1; 182(2):279-82
- Fiorentino, D.F., Zlotnik, A., Vieira, P., Mosmann, T., Howard, M., Moore, D.W., O'Garra, A.: IL-10 acts on the antigen-presenting cells to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J. Immunol.* 1991 May 15; 146(10):3444-51
- Gately, M.K., Renzetti, L.M., Magram, J., Stern, A.S., Adorini, L., Gubler, U., Presky, D.H.: The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 1998; 16:495-521
- Ghosh, P., Komschlies, K.L., Cippitelli, M., Longo, D.L., Subleski, J., Ye, J.: Gradual loss of T-helper 1 populations in spleen of mice during progressive tumor growth. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995 Oct 4;87(19):1478-83
- Goto, S., Sato, M., Kaneko, R., Itoh, M., Sato, S., Takeuchi, S.: Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 1999 Nov; 48(8):435-42
- Hodge, M.R., Chun, H.J., Rengarajan, J., Alt, A., Lieberson, R., Glimcher, L.H.: NFAT-driven interleukin-4 transcription potentiated by NIP45. *Science.* 1996 Dec 13; 274(5294):1903-5
- Chen, Q., Daniel, V., Maher, D.W., Hersey, P.: Production of IL-10 by melanoma cells: examination of its role in immunosuppression mediated by melanoma. *Int. J. Cancer* 1994 Mar 1; 56(5):755-60
- Jeannin, P., Herbault, N., Delneste, Y., Magistrelli, G., Lecoanet-Henchoz, S., Caron, G., Aubry, J.P., Bonnefoy, J.Y.: Human effector memory T cells express CD86: a functional role in naive T cell priming. *J. Immunol.* 1999 Feb 15;162(4):2044-8
- Kaplan, M.H., Schindler, U., Smiley, S.T., Grusby, M.J.: Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity* 1996 Mar; 4(3):313-9
- Kaplan, M.H., Sun, Y.L., Hoey, T., Grusby, M.J.: Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. *Nature* 1996 Jul 11; 382(6587), 174-7
- Kaplan, M.H., Wurster, A.L., Grusby, M.J.: A signal transducer and activator of transcription (Stat4)-independent pathway for the development of T helper type 1 cells. *J. Exp. Med.* 1998 Sep 21; 188(6):1191-6
- Kaye, J., Janeway, C.A.: Induction of receptors for Interleukin-2 requires T cell Ag: Ia receptor crosslinking and Interleukin-1. *Lymphokine Res.* 1984; 3(4):175-82
- Kim, J., Ho, I.C., Grusby, M., Glimcher, L.H.: The transcription factor c-Maf controls the production of IL-4 but not other Th2 cytokines. *Immunity* 1999 Jun; 10(6): 745-51
- Lauerova, L., Dušek, L., Šimicková, M., Rovný, F., Spurný, V., Rovný, A., Šlampa, P., Zaloudík, J., Rejthar, A., Wotke, J., Kovarik, J.: Renal cell carcinoma - associated immune impairment that may interfere with the response to cytokine therapy. *Neoplasma* 1999;46(3):141-9
- Lohoff, M., Ferrick, D., Mittrucker, H.W., Duncan, G.S., Bischof, S., Rollinghoff, M., Mak, T.W.: Interferon regulatory factor-1 is required for a T helper 1 immune response in vitro. *Immunity* 1997 Jun; 6(6):681-9
- Lucey, D.R., Clerici, M., Shearer, G.M.: Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infections, neoplastic, and inflammatory diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 1996 Oct; 9(4):532-62
- Ma, X., Chow, J.M., Gri, G., Carra, G., Gerosa, F., Wolf, S.F., Dziado, R., Trinchieri, G.: The interleukin 12 p40 gene promoter is primed by interferon gamma in monocytic cells. *J. Exp. Med.* 1996 Jan 1; 183(1): 147-57
- Nelms, K., Keegan, A.D., Zamorano, J., Ryan, J.J., Paul, W.E.: The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu. Rev. Immunol.* 1999; 17: 701-38
- O'Garra, A.: Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998 Mar; 8(3):275-83
- Ouyang, W., Ranganath, S.H., Weindel, K., Bhattacharya, D., Murphy, T.J., Sha, W.C., Murphy, K.M.: Inhibition of Th1 development mediated by GATA-3 through an IL-4 independent mechanism. *Immunity* 1998 Nov; 9(5): 745-55
- Papaioannou, V.E.: T-box family reunion. *Trends Genet.* 1997 Jun; 13(6):212-13
- Paul, W.E., Seder, R.A.: Lymphocyte responses and cytokines. *Cell* 1994 Jan 28; 76(2): 241-51
- Pellegrini, P., Berghella A.M., Del Beato, T., Cicia S., Adorno D., Casciani, C.U.: Disregulation in Th1 and Th2 subsets of CD4+ T cells in peripheral blood of colorectal cancer patients and involvement in cancer establishment and progression. *Cancer Immunol. Immunother.* 1996 Jan; 42(1): 1-8
- Roussel, E., Gingsras M.C., Grimm, E.A., Bruner, J.M., Moser, R.P.: Predominance of a type 2 intratumoral immune response in fresh tumour-infiltrating lymphocytes from human gliomas. *Clin. Exp. Immunol.* 1996 Aug; 105(2):344-52
- Sato, M., Goto, S., Kaneko, R., Ito, M., Sato, S., Takeuchi, S.: Impaired production of Th1 cytokines and increased frequency of Th2 subsets in PBMC from advanced cancer patients. *Anticancer Research* 1998 Sept-Oct; 18(5D):3951-6
- Scott, D.F., Gause, W.C., Finklemann, F., Steinberg, A.D.: Anti-CD3 antibody induces rapid expression of cytokine genes in vitro. *J. Immunol.* 1990 Oct 1;145(7):2183-8
- Szabo, S.J., Dighe, A.S., Gubler, U., Murphy, K.: Regulation of the interleukin (IL)-12R beta2 subunit expression in developing T helper 1 (Th1) and Th2 cells. *J. Exp. Med.* 1997 Mar 3; 185(5): 817-24
- Szabo, S.J., Kim, S.T., Costa, G.L., Zhang, X., Fatham, C.G., Glimcher, L.H.: A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell* 2000 March 17; 100:655-69
- Tartour, E., Dorval, T., Mosseri, V., Deneux, L., Mathiot, C., Brailly, H., Montero, F., Joyeux, I., Pouillart, P., Fridman, W.H.: Serum interleukin 6 and C reactive protein levels correlate with resistance to IL-2 therapy and poor survival in melanoma patients. *Br. J. Cancer* 1994 May; 69(5):911-5
- Tartour, E., Gey, A., Sastre-Garau X., Lombard Surin L., Mosseri V., Fridman W.H.: Prognostic value of intratumoral interferon gamma messenger RNA expression in invasive cervical carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998 Feb 18; 90(4):287-94
- Tartour, E., Fridman, W.H.: Cytokines and cancer. *Int. Rev. Immunol.* 1998 16(5-6):683-704
- Thiounn, N., Pages, F., Flam, T., Tartour, E., Mosseri, V., Zerbib, M., Beuzeboe, P., Deneux, L., Fridman, W.H., Debré, B.: IL-6 is a survival prognostic factor in renal cell carcinoma. *Immunol. Lett.* 1997 Jul;58(2):121-4
- Vasseur, F., le Campion, A., Pavlovitch, J.H., Penit, C.: Distribution of cycling T lymphocytes in blood and lymphoid organs during immune responses. *J. Immunol.* 1999 May 1; 162(9):5164-72
- Wurster, A.L., Tanaka, T., Grusby, M.J.: The biology of Stat4 and Stat6. *Oncogene* 2000 May 15;19(21):2577-84