

# Limfocyty Th17 i Th17/Th2 – jaka jest ich rola w patogenezie astmy oskrzelowej?

Prof. dr hab. n. med.  
Jacek Roliński

Lek.  
Ewelina Grywalska

Katedra i Zakład Immunologii  
Klinicznej Uniwersytetu  
Medycznego w Lublinie  
Kierownik: Prof. dr hab. n. med.  
Jacek Roliński

T E R A P I A

## Th17 and Th17/Th2 lymphocytes – what is their role in the pathogenesis of bronchial asthma?

### S U M M A R Y

About 20 years ago, two subsets of effector CD4<sup>+</sup> Th cells with different functions and patterns of cytokine secretion were identified and were named as type 1 Th (Th1) and type 2 Th (Th2), respectively. Asthma is a complex human disease characterized by airway hyperresponsiveness and inflammation, and the Th2 immunity is undoubtedly important in supporting bronchial inflammation during allergic asthma. Many clinical and experimental observations over the past 5 years have suggested that asthma is much more heterogeneous and complex than suggested by the Th2 paradigm. In particular, it has been found that some patients had high levels of IFN- $\gamma$ , IL-17, and neutrophils in the lungs. Although the existence of IL-17 as a product of activated CD4<sup>+</sup> T cells has been known for more than 10 years, Th17 lymphocytes have only recently been recognized as a distinct subset of Th cells. These lymphocytes were shown to play a role in regulating neutrophilic and macrophage inflammation in the lung in severe, steroid-insensitive asthma. The newest discovery is a novel subset of human circulating memory CD4 T cells that produce both IL-17A and IL-4. This previously unknown population of Th17/Th2 lymphocytes was more represented in the circulation of patients with allergic asthma than in healthy donors. Although further studies are required to address the molecular mechanisms of Th17 and Th17/Th2 cell-mediated enhancement of allergic airway inflammation, the present observations raise the possibility that these cells could be a novel therapeutic target for severe asthma. In this review, the current understanding of the roles of Th17 and Th17/Th2 cells in the pathogenesis of asthma will be summarized.

Ponad 20 lat temu, na podstawie różnic w funkcji i profilu wydzielanych cytokin, dokonano podziału efektorowych limfocytów Th CD4<sup>+</sup> na dwie subpopulacje, określane jako typ 1 komórek Th (Th1) i typ 2 komórek Th (Th2). Astma jest heterogenną chorobą cechującą się nadreaktywnością i przewlekłym stanem zapalnym oskrzeli. Bez wątplenia limfocyty Th2 podtrzymują proces zapalny w przebiegu astmy alergicznej, jednak obserwacje poczynione w ciągu ostatnich 5 lat świadczą o złożoności procesów zaangażowanych w patogenezę tej choroby, które wykraczają poza możliwości oddziaływania samych komórek Th2. Zwrócono uwagę

na wysokie stężenia IFN- $\gamma$ , IL-17 oraz neutrofilów, które występują w płucach niektórych pacjentów chorych na astmę. Mimo że istnienie IL-17, jako produktu aktywowanych limfocytów CD4+, znane jest od ponad 10 lat, dopiero niedawno wyodrębniono populację komórek Th17. Limfocyty te wydają się warunkować napływ neutrofilów i makrofagów do ogniska zapalnego w płucach, zwłaszcza w przypadkach ciężkiej, steroidoopornej astmy. Natomiast najnowszym odkryciem są limfocyty zdolne do produkcji zarówno IL-17A, jak i też IL-4. Zwiększony odsetek tej uprzednio nieznannej populacji Th17/Th2 wykryto w krążeniu chorych na astmę alergiczną. Mimo konieczności prowadzenia dalszych badań nad mechanizmami udziału zarówno komórek Th17, jak i Th17/Th2 w rozwoju stanu zapalnego w przebiegu astmy, dotychczasowe informacje pozwalają przypuszczać, że limfocyty te mogą stanowić cel terapii w ciężkich postaciach omawianej choroby. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat roli komórek Th17 i Th17/Th2 w patogenezie astmy.

Roliński J.: limfocyty Th17 i Th17/Th2 – jaka jest ich rola w patogenezie astmy oskrzelowej?. *Alergia*, 2011, 2: 20-23

Populacja limfocytów CD4+ obejmuje zarówno komórki efektorowe, ukierunkowane na obronę organizmu przed patogenami, jak też limfocyty regulatorowe (ang. T regulatory cells, Treg), których główną funkcją jest wygaszanie odpowiedzi immunologicznej wobec autoantygenów oraz antygenów egzogennych, gdy odpowiedź immunologiczna przeciw nim staje się zbyt silna. Podział komórek T pomocniczych (ang. T helper cells, Th) na dwie subpopulacje Th1 i Th2, zaproponowany przez Mosmanna i wsp. w 1986 r. [1] stracił obecnie na aktualności z powodu pojawienia się w ostatnich latach nowych metod oceny czynnościowej oraz coraz dokładniejszych sposobów immunofenotypowania limfocytów. W 2005 r. opisano komórki Th17, których cechą charakterystyczną jest wydzielanie interleukiny 17A (IL-17A) [2], chociaż zdolność aktywowanych komórek T CD4+ do produkcji IL-17 znana jest już od ponad 10 lat. Cytokina ta jest właściwie rodziną pięciu interleukin, nazwanych kolejno IL-17A-F. IL-17A i IL-17F, swoiste dla limfocytów Th17, mogą występować jako homodimery (IL-17A lub IL-17F) albo heterodimery (IL-17A-IL-17F). Pozostałe cytokiny, czyli IL-17B-E pochodzą z innych niż komórki T źródeł. W 2010 r. wśród limfocytów krwi obwodowej chorych na astmę oskrzelową odkryto kolejną subpopulację komórek, które za względu na profil wydzielanych cytokin, nazwano Th17/Th2.

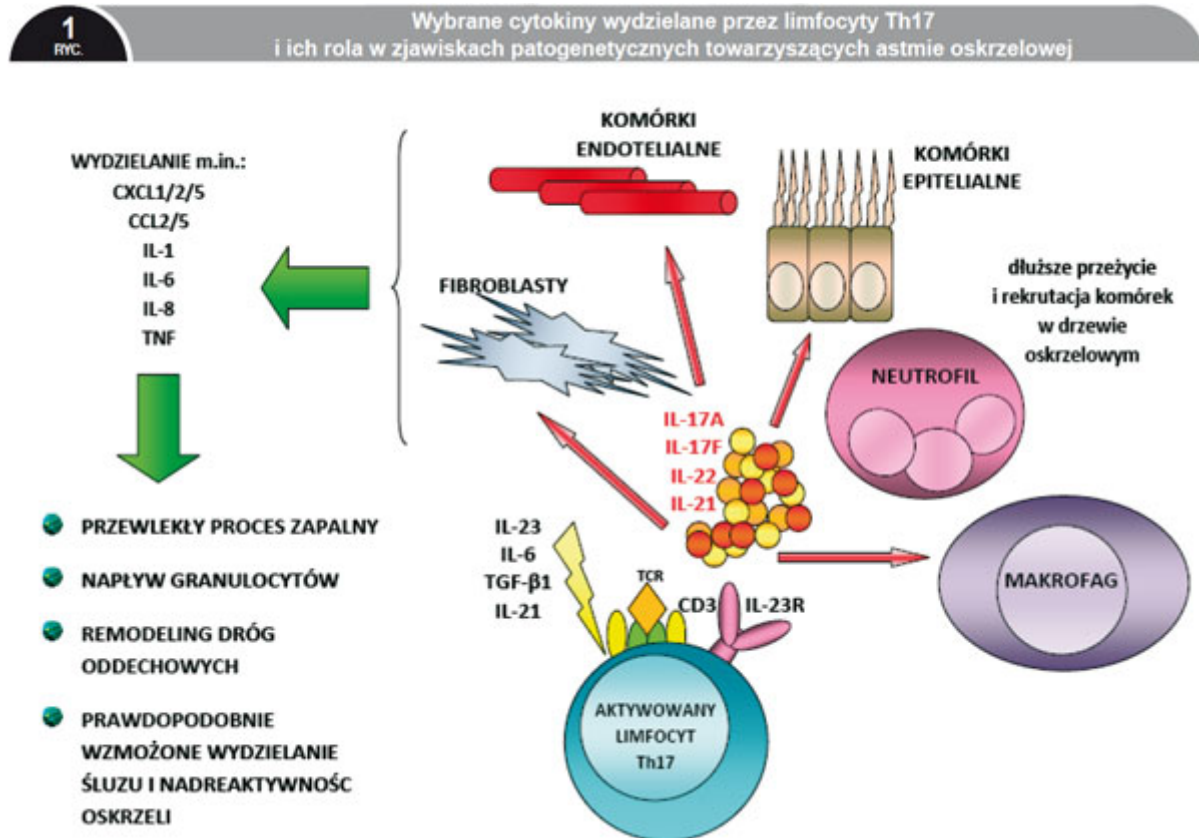
Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy (GINA) definiuje astmę jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której uczestniczy wiele komórek i substancji przez nie uwalnianych. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do nawracających epizodów świszczącego oddechu, duszności, ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy lub nad ranem. Epizodom tym zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, często ustępująca samoistnie lub pod wpływem leczenia. Mimo trwających prac nad optymalizacją terapii astmy, choroba ta pozostaje nieuleczalna i w wielu przypadkach trudna do kontroli, dlatego też niezwykle istotne jest poszukiwanie kolejnych mechanizmów patogenetycznych warunkujących jej rozwój i heterogeny przebieg.

## Rola limfocytów Th17 w patogenezie astmy oskrzelowej

Czynnikami transkrypcyjnymi, warunkującymi różnicowanie się limfocytów T w kierunku Th17 są: kluczowy ROR  $\gamma$ T (ang. retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ T), IRF4 (ang. interferon regulatory factor 4) oraz Batf (ang. basic leucine zipper transcription factor) [3]. Dodatkowo w powstawaniu charakterystycznego immunofenotypu Th17 biorą udział: interleukina 6 (IL-6) [4], IL-1 $\beta$  [5], IL-21 [6], a także szereg innych cytokin, w tym

transformujący czynnik wzrostu (ang. transforming growth factor, TGF- $\beta$ ). Rola TGF- $\beta$  pozostaje jednak przedmiotem kontrowersji - hamująco na różnicowanie komórek Th17 wpływają wysokie stężenia tej cytokiny [7]. Interleukiny wydzielane przez limfocyty Th1 i Th2 wykazują natomiast działanie inhibicyjne względem powstawania omawianej subpopulacji [8].

Rycina 1 przedstawia udział wybranych cytokin wydzielanych przez limfocyty Th17 w patogenezie astmy oskrzelowej.



Główną rolą limfocytów Th17 jest rekrutacja i aktywacja granulocytów obojętnochłonnych. Proces ten odbywa się w dwojaki sposób – albo bezpośrednio poprzez wydzielanie IL-8 [9], albo pośrednio dzięki zdolności do indukcji wytwarzania w tkankach CSF (ang. colony stimulatory factors) i CXCL8 [10]. Ponadto limfocyty Th17 wykazują w warunkach *in vitro* zdolność do aktywacji komórek nabłonka oskrzeli do produkcji chemokin, należących do rodziny CXCL, oraz mucyn (MUC5AC, MUC5B) [11], a także do indukcji ekspresji defensyny [12] i CCL20 w komórkach epitelialnych dróg oddechowych [13]. Właściwości te spowodowały, że populacja Th17 kojarzona była na początku wyłącznie z funkcją obronną przed patogenami zewnątrzkomórkowymi [11, 12].

**Wiadomym jest, że u chorych, u których występuje astma nieatopowa, niezależna od IgE, poziom neutrofilii w drogach oddechowych koreluje z ciężkością choroby [14]. Obecność nacieków neutrofilowych opisano również w ciężkich postaciach astmy, a znaczny wzrost liczby neutrofilów wykazano w przypadkach stanu astmatycznego [15]. Tak więc zależność pomiędzy ciężkością astmy a stężeniem IL-17A jest znana, jednak wciąż analizowane są związki choroby z funkcją limfocytów Th17 [16].**

W modelu zwierzęcym wykazano, że komórki Th17 nasilają proces zapalny i we współdziałaniu z Th2 zwiększają reaktywność oskrzeli. Ponadto ekspozycja na alergeny wziewne powoduje wzrost odsetka limfocytów Th17, a myszy pozbawione genu kodującego IL-17F wykazują śladowy napływ neutrofilów do dróg oddechowych [17].

**U pacjentów z astmą o przebiegu ciężkim i średnio ciężkim opisano zwiększoną ekspresję IL-17A i IL-17F w błonie podśluzowej ściany oskrzeli. W przypadkach ciężkiej astmy dodatkowo wykazano obecność obfitych nacieków neutrofilowych [18]. Ponadto dowiedziono, że zwiększona reaktywność oskrzeli w teście z metacholiną dodatnio koreluje ze stężeniem IL-17A w płwocinie [19].**

Oprócz wspomnianych powyżej IL-17A i IL-17F, limfocyty Th17 wydzielają również IL-21, IL-22, IL-6, IL-26 oraz TNF- $\alpha$ . Najważniejsze funkcje wybranych cytokin w aspekcie patogenezy astmy przedstawiono w Tabeli 1.

1 TABELA	
Najważniejsze funkcje wybranych cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th17 w aspekcie patogenezy astmy	
Cytokina wytwarzana przez limfocyty Th17	Najważniejsze funkcje cytokiny
IL-17A	indukcja cytokin i chemokin wpływających na aktywację, rekrutację i migrację neutrofilów do ogniska zapalnego – nasilenie reakcji zapalnej wzmoczona ekspresja ICAM-1 na powierzchni komórek docelowych aktywacja komórek nabłonkowych, śródbłonka oraz fibroblastów do wytwarzania innych cytokin: IL-6, IL-8, G-CSF oraz prostaglandyny E2 [20, 21]
IL-17F	aktywność prozapalna w drzewie oskrzelowym indukcja cytokin wzmożenie reaktywności oskrzeli wzmożenie wydzielania śluzu [22]
IL-21	autokryny czynnik wzrostu dla komórek Th17 [6]
IL-22	cytokina prozapalna aktywność przeciwbakteryjna i przeciwgrzybicza zwłaszcza w drogach oddechowych [23]

Szczególnie ciekawe obserwacje dotyczą interleukiny IL-17F, która została opisana w 2001 r. Zarówno w doświadczeniach in vivo, jak i in vitro, wykazano jej aktywność prozapalną w astmie oskrzelowej. Stężenie IL-17F w drogach oddechowych pacjentów chorujących na astmę było istotnie wyższe niż wśród populacji zdrowych ochotników, dodatkowo jej poziom korelował z ciężkością choroby. Ponadto wykazano zdolność IL-17F do indukcji niektórych cytokin, chemokin i cząsteczek adhezyjnych na komórkach nabłonka oskrzeli, śródbłonka naczyń, na fibroblastach i eozynofilach. IL-17F poprzez wiązanie z receptorami IL-17RA i IL-17RC aktywuje szlak sygnałowy kinazy MAP (ang. mitogen-activated protein kinase). Oprócz limfocytów Th17, źródłem IL-17F są komórki tuczne i bazofile. Nadekspresja genów dla tej cytokiny w drogach oddechowych myszy związana jest z lokalną neutrofilią, indukcją cytokin, nadmierną reaktywnością oskrzeli i wzmożonym wydzielaniem śluzu. Wydaje się zatem, że IL-17F odgrywa ważną rolę w alergicznym procesie zapalnym toczącym się w drogach oddechowych, co w przyszłości może zostać wykorzystane przy opracowywaniu terapii celowanej w leczeniu astmy [22].

## Rola limfocytów Th17/Th2 w patogenezie astmy oskrzelowej

W 2010 r. Cosmi i wsp. [24] dokonali opisu nowej subpopulacji krążących limfocytów T pamięci CD4+, zdolnych do produkcji zarówno IL-17A, jak też IL-4. Z uwagi na profil wydzielniczy, łączący cechy komórek Th17 i Th2, nazwano je limfocytami Th17/Th2.

**Istotnie większą liczbę limfocytów Th17/Th2 stwierdzono we krwi obwodowej pacjentów z astmą alergiczną niż w grupie zdrowych ochotników, co może wskazywać na ważną funkcję tych komórek w rozwoju tej choroby.**

Obecność ludzkich limfocytów Th17, zdolnych do produkcji IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 oraz IL-17A, IL-8 i IL-22 wykazano początkowo w warunkach in vitro wśród klonów limfocytów T, wygenerowanych z krążących komórek T o fenotypie CD4+CD161+CCR6+. Następnie badania wykonano na świeżych próbkach krwi pochodzących od osób zdrowych i chorujących na astmę, uzyskując potwierdzenie wcześniejszych obserwacji. Ponieważ limfocyty Th17 cechuje ekspresja IL-4R (receptora dla IL-4), są one wrażliwe na stężenie IL-4, która z kolei ma zdolność do indukcji fosforylacji STAT6, a komórki Th2 nie posiadają ani IL-1R1, ani IL-23R, przez co nie zachodzi w nich fosforylacja czynników STAT3 i STAT4 w odpowiedzi na IL-23. Wnioskuje się zatem, że w środowisku o dużym stężeniu IL-4 dochodzi do zmiany fenotypu alergenowo swoistych limfocytów Th17 w Th17/Th2 [24].

Klasyczne, alergenowo swoiste limfocyty Th2, reagujące z alergenem w obrębie drzewa oskrzelowego mogą również, dzięki zdolności do produkcji IL-4, powodować przemianę komórek Th17, wyspecjalizowanych w zwalczaniu patogenów, w kierunku populacji Th17/Th2 [25]. Różnicowanie alergenowo swoistych limfocytów Th2 w komórki produkujące IL-17 może także zachodzić w odpowiedzi na toczącą się reakcję zapalną. U myszy wykazano, że cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-21 mogą bezpośrednio doprowadzać do wzmożenia ekspresji genów IRF4 i ROR $\gamma$ t, czego efektem jest produkcja IL-17 przez klasyczne komórki Th2. Przedstawione dane świadczą o niezwyklej plastyczności fenotypu limfocytów, jaka ujawnia się podczas trwania reakcji zapalnej w toku rozwoju astmy [26].

Stwierdzenie istnienia komórek T CD4+, zdolnych do wytwarzania cytokin właściwych komórkom Th17 i Th2 oraz wykazanie ich wysokiego odsetka we krwi osób cierpiących na astmę, nasuwa pytanie o rolę tych limfocytów w patogenezie astmy alergicznej. Dotychczas nie opublikowano danych na temat obecności komórek Th17/Th2 w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych ani biopłatach uzyskanych z drzewa oskrzelowego chorych na astmę. Stwierdzono jednak obecność subpopulacji limfocytów charakteryzujących się ko-ekspresją czynników transkrypcyjnych GATA3 i ROR $\gamma$ t oraz produkujących cytokiny właściwe komórkom Th17 i Th2 u myszy [26]. Interesujące jest, że podanie myszom z wyindukowaną astmą komórek Th2 produkujących IL-17 spowodowało hiperplazję komórek kubkowych, zwiększone wydzielanie śluzu po ekspozycji na alergen oraz napływ neutrofilów, eozynofiliów, makrofagów i limfocytów. U zwierząt laboratoryjnych, którym podano same komórki Th2, doszło do nacieków eozynofilowych, natomiast u tych, którym podano Th17 – jedynie do napływu neutrofilów [26]. Badania kontynuowano na myszach A/J (model astmy ciężkiej) oraz C3H/HeJ (model astmy umiarkowanej), uzyskując potwierdzenie tezy, że w przypadkach silnej nadreaktywności oskrzeli dochodzi do ko-produkcji IL-17A i cytokin właściwych limfocytom Th2. Lżejsze przypadki astmy przebiegały tylko ze zwiększonym wydzielaniem cytokin subpopulacji Th2. Zablokowanie produkcji IL-17A u myszy A/J spowodowało złagodzenie objawów, natomiast indukcja ekspresji tej cytokiny u myszy C3H/HeJ doprowadziła do zaostrzenia choroby [27].

## Podsumowanie

Początek XXI wieku przyniósł wiele istotnych odkryć zarówno w zakresie badań nad kliniką astmy, jak też immunofenotypowania i oceny czynnościowej limfocytów związanych z patogenezą tej choroby. Wyróżniono takie typy astmy, jak: astma alergiczna, ciężka astma sterooidoporna, związana z otyłością, indukowana wysiłkiem fizycznym, ekspozycją na zanieczyszczenie powietrza lub aspirynę oraz scharakteryzowano oddziaływania międzykomórkowe, warunkujące powstanie i podtrzymanie przewlekłego stanu zapalnego w dolnych drogach oddechowych. Dodatkowo stwierdzono, że limfocyty Th17 pośrednio działające chemotaktycznie na neutrofile mogą odpowiadać za powstanie ciężkich postaci astmy oskrzelowej nieatopowej i sterooidopornej.

## **Można, zatem przypuszczać, że przyszłością terapii zwłaszcza ciężkich form astmy staną się preparaty działające antagonistycznie względem IL-17A lub/i IL-17F.**

Piśmiennictwo 1. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L.: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136:2348–2357. 2. Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T.: Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6:1123–1132. 3. Hirahara K., Ghoreschi K., Laurence A., Yang X.P., Kanno Y., O’Shea J.J.: Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010 Dec; 21(6):425–34. 4. Kimura A., Naka T., Kishimoto T.: IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104:12099–12104. 5. Chung Y., Chang S.H., Martinez G.J., Yang X.O., Nurieva R., Kang H.S., Ma L., Watowich S.S., Jetten A.M., Tian Q., Dong C.: Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signalling. *Immunity*, 2009; 30:576–587. 6. Korn T., Bettelli E., Gao W., Awasthi A., Jäger A., Strom T.B., Oukka M., Kuchroo V.K.: IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells. *Nature*, 2007; 448:484–487. 7. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F.: Interleukins 1b and 6 but not transforming growth factor- $\beta$  are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.*, 2007; 8:942–949. 8. Martinez G.J., Nurieva R.I., Yang X.O., Dong C.: Regulation and function of proinflammatory TH17 cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008; 1143:188–211. 9. Pelletier M., Maggi L., Micheletti A., Lazzeri E., Tamassia N., Costantini C.: Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood* 2010; 115:335–343. 10. Ouyang W., Koli J.K., Zheng Y.: The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28:454–467. 11. Chen Y., Thai P., Zhao Y.H., Ho Y.S., DeSouza M.M., Wu R.: Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem* 2003; 278:17036–17043. 12. Kao C.Y., Chen Y., Thai P., Wachi S., Huang F., Kim C.: IL-17 markedly upregulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF- $\kappa$ B signaling pathways. *J Immunol* 2004; 173:3482–3491. 13. Kao C.Y., Huang F., Chen Y., Thai P., Wachi S., Kim C.: Up-regulation of CC chemokine ligand 20 expression in human airway epithelium by IL-17 through a JAK-independent but MEK/NF- $\kappa$ B-dependent signaling pathway. *J Immunol* 2005; 175:6676–6685. 14. Louis R., Lau L.C., Bron A.O., Roldaan A.C., Radermecker M., Djukanovic R.: The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:9–16. 15. Lamblin C., Gosset P., Tillie-Leblond I., Saulnier F., Marquette C.H., Wallaert B.: Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:394–402. 16. Alcorn J.F., Crowe C.R., Kolls J.K.: TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol* 2010; 72:495–516. 17. Wilson R.H., Whitehead G.S., Nakano H., Free M.E., Kolls J.K., Cook D.N.: Allergic sensitization through the airways primes Th17-dependent neutrophilia and airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:720–730. 18. Al-Ramli W., Pre’fontaine D., Chouialf F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemie’re C.: T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1185–1187. 19. Barczyk A., Pierzchała W., Sozanska E.: Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine. *Respir Med* 2003; 97:726–733. 20. Zhu J., Paul W.E.: CD4 T cells: fates, functions and faults. *Blood* 2008; 112:1557–1568. 21. Romagnani S.: Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:206–213. 22. Kawaguchi M., Kokubu F., Fujita J., Huang S.K., Hizawa N.: Role of interleukin-17F in asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8(5):383–9. 23. Takatori H., Kanno Y., Watford W.T., Tato C.M., Weiss G., Ivanov I.I., Littman D.R., O’Shea J.J.: Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med* 2009; 206(1):35–41. 24. Cosmi L., Maggi L., Santarlasci V., Capone M., Cardilicchia E., Frosali F.: Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:222–230. 25. Annunziato F., Cosmi L., Romagnani S.: Human and murine Th17. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:114–119. 26. Wang Y.H., Voo K.S., Liu B., Chen C.Y., Uygungil B., Spoede W.: A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J Exp Med* 2010; 207:2479–2491. 27. Lajoie S., Lewkowich I.P., Suzuki Y., Clark J.R., Sproles A.A., Dienger K.: Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma. *Nat Immunol* 2010; 11:928–935.

Zamknij

Drukuj