

Th9 ląstelių transkripcijos faktorių STAT6 ir PU.1 vaidmuo sergant astma

Ieva Janulaitytė, Simona Lavinskiėnė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, Th9 ląstelės, transkripcijos faktoriai, IL-9, STAT6, PU.1.

Santrauka. Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdinga praeinanti bronchų obstrukcija bei bronchų hiperreaktyvumas. Astmą sukelia tiek aplinkos, tiek genetiniai veiksniai bei jų tarpusavio sąveika. Th9 ląstelės yra naujai aptikta CD4⁺ T ląstelių subpopuliacija, kuri išskiria didelį kiekį IL-9. Naivieji CD4⁺ T limfocitai, veikiami TGF-β ir IL-4, diferencijuojasi į Th9 ląsteles. Šie citokinai veikia PU.1 ir STAT6 transkripcijos faktorių raišką. Transkripcijos faktoriai reguliuoja *IL9* geno raišką. Tačiau dar nėra atlikta pakankamai tyrimų, nustatyti IL-9 ir jo transkripcijos faktorių STAT6 ir PU.1 sąsajas, kurios gali turėti įtakos alerginės astmos patogenezėi.

Astma – lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios procese dalyvauja įvairios uždegimo ląstelės ir jų išskiriami citokinai bei chemokinai. Tai daugiakomponentė liga, kuri apima tiek genetinius, tiek aplinkos veiksnius bei jų tarpusavio sąveiką. Dėl lėtinio uždegimo didėja bronchų reaktyvumas įvairiems dirgikliams. Ligą paskatina aplinkos antigenai, kaip antai: namų dulkių erkės, žiedadulkės, gyvūnų pleiskanos, kailis ar maistas, kurie paprastai neveikia sveikųjų [1]. Ligai būdinga išplitusi įvairaus laipsnio, dažniausiai grįžtamoji, kvėpavimo takų obstrukcija, pasireiškianti dusulio ir (ar) kosulio priepuoliais, ypač naktį ir paryčiais, praeinančiais savaime ar gydant. Liga dažniausiai pasireiškia dar vaikystėje. Astma serga apie 300 mln. žmonių pasaulyje [2]. Alerginis rinitas yra astmos rizikos veiksnys – 80 proc. asmenų, sergančių astma, kartu diagnozuojamas ir alerginis rinitas [3].

Sergant astma, būdinga uždegimo ląstelių, CD4⁺ T ląstelių subpopuliacijų infiltracija į bronchų sienelę, padidėjusi citokinų IL-4, IL-5, IL-9 ir IL-13 gamyba [4, 5], struktūriniai bronchų sienelės pokyčiai ir išvešėjusios gleivių liaukos. Uždegimas apima visą bronchų medį, taip pat ir smulkiuosius kvėpavimo takus bei plaučių parenchimą. Odos dūrio mėginiai rodo padidėjusią IgE (imunoglobulino E) koncentraciją. IgE sukeltas jautru-

mas yra ankstyvosios ir vėlyvosios fazės reakcijos priežastis.

Astma sergančių ligonių kvėpavimo takų gleivinėje randamas didesnis kiekis limfocitų (daugiausia CD4⁺ T ląstelių), eozinofilų, plazminių ir dendritinių, taurinių ląstelių, būdinga židininė fibrozė, epitelio deskvamacija, sustorėja savasis gleivinės dangalas, progresuoja lygiųjų raumenų hipertrofija. Ištyrus paūmėjusia alergine astma sergančių asmenų biopsinę ir autopsinę medžiagą, nustatyta dar didesnė uždegimo ląstelių, ypač CD4⁺ ir CD8⁺ T ląstelių, eozinofilų, neutrofilų ir alveolinių makrofagų infiltracija.

Kvėpavimo takus dengia ir apsauginį barjerą antigenams sudaro daugiasluoksnis stulpinis epitelis, tarpląstelinės jungtys, transmembraniniai adhezijos baltymai. Sergant astma, apsauginė kvėpavimo takų epitelio funkcija sutrinka, todėl padidėja pralaidumas antigenams. Skiriamos dvi astmos uždegimo fazės: ankstyvoji ir vėlyvoji. Ankstyvajai uždegimo fazei būdingas atsakas atsiranda per pirmąsias minutes nuo antigeno patekimo. Šią reakciją sukelia histaminas ir putliųjų ląstelių bei bazofilų išskirtų granulių baltymai. Šie granulių baltymai sukelia gamybą leukotrienų, prostaglandinų ir citokinų, kurie aktyvina putliąsias ląsteles. Suaktyvintos putliosios ląstelės gamina IgE, kuris dirgina nervų galūnes ir

sukelia lygiųjų raumenų susitraukimus. Alerginei astmai yra būdingas lygiųjų raumenų susitraukimas – bronchų spazmas. Taurinės ląstelės gamina daug gleivių, endotelio ląstelės sukelia vazodilataciją, ir išsivysto edema. Vėlyvajai uždegimo fazei būdingas atsakas prasideda tik po 8–12 valandų. Ankstyvojoje fazėje išskirti citokinai, leukotrienai ir prostaglandinai skatina epitelines ląsteles išskirti tarpląstelines adhezijos molekules. Šios molekulės veikia kaip chemoatraktantai, dėl to padidėja chemotaksis į antigeno patekimo vietą, kur priplūsta uždegimo ląstelių: granulocitinių ir fagocitinių ląstelių bei CD4⁺ T ląstelių. Th2 limfocitai išskiria IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ir taip moduliuoja B ląstelių sukeltą humoralinį imuninį atsaką, skatina IgE sintezę, aktyvina eozinofilus. IgE ir IL-5 (interleukino 5) koncentracija periferiniame kraujyje padidėja [6]. Aktyvintų ląstelių išskirti mediatoriai, net tik kaupiasi uždegimo vietoje, bet ir žaloja kvėpavimo takų audinius, sukelia lėtinį uždegimą. Besitęsiantis lėtinis uždegimas ilgainiui sąlygoja remodeliaciją – struktūrinius kvėpavimo organų pokyčius: kvėpavimo takų epitelio, liaukinių bei lygiųjų raumenų ląstelių išvešėjimą, fibrozę.

Bronchų biopsinės medžiagos tyrimai rodo, kad struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai atsiranda dar ankstyvojoje ligos stadijoje. Asmenų, sergančių lengvesnės formos alergine astma, bet nevartojančių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, kvėpavimo takų pokyčiai yra gerokai didesni negu vartojančių inhaliuojamuosius gliukokortikoidus [7].

T LĄSTELINIS IMUNITETAS

T limfocitai yra pagrindinės specifinio imuniteto atsako ląstelės, svarbios gynybinei kvėpavimo sistemai. Plaučiai nuolat sąveikauja su chaotišku įvairių antigenų mišiniu, tačiau tik kai kuriems potencialiems patogeniniams mikroorganizmams neutralizuoti ir sunaikinti reikalingas specifinis imuninis atsakas. Kai yra specifinis atsakas, į kvėpavimo takus patekusį antigeną specializuotos antigeną pateikiančios ląstelės pristato T limfocitams. Šie atpažįsta tik tą antigeną pateikiančių ląstelių pristatytą baltymo antigeną, kuris yra susijungęs su I ar II klasės pagrindine audinių suderinamumo komplekso MHC molekule. T limfocitai turi ir ląstelės paviršiuje esančius baltymus, vadinamus CD (angl. *cluster of differentiation*), rodančius diferenciacijos laipsnį, aktyvumą bei funkciją. Priklausomai nuo šių molekulių, skiriamos dvi didelės T limfocitų populiacijos: CD4⁺ T limfocitai pagalbininkai ir CD8⁺ T limfocitai žudikai. T limfocitai turi gauti antrąjį stimuliuojantį signalą iš antigeną pristatančių ląstelių ar kitų uždegime dalyvaujančių ląstelių paviršinės molekulės, kad galėtų diferencijuotis į T limfocitus pagalbininkus: Th1, Th2, Th9, Th17 ir Treg.

TH9 LĄSTELĖS

T limfocitai pagalbininkai (Th1-Th2) literatūroje pirmą kartą paminėti 1986 m. [8, 9]. Naivieji CD4⁺ T limfocitai turi potencialą diferencijuotis į skirtingas subpopuliacijas, Th1, Th2, Th17 bei Treg [10], kurios atitinkamai apsaugo nuo specifinio patogeno. Vis dėlto nebuvo aišku, ar IL-9 gamina IL-4 išskiriančios Th2 ląstelės ar yra atskira T limfocitų pagalbininkų subpopuliacija, išskirianti IL-9. Tuo metu nebuvo galimybių atskirti IL-4 nuo IL-9 gaminančių ląstelių [11]. 2008 m. mokslininkai nustatė, kad IL-4 ir TGF-β (transformuojantis augimo faktorius β) yra tam tikros CD4⁺ T limfocitų subpopuliacijos augimo ir diferenciacijos veiksniai. Buvo nustatyta, kad diferencijuoti CD4⁺ T limfocitai gamina didelį kiekį IL-9, todėl nauja T limfocitų pagalbininkų subpopuliacija pavadinta Th9 ląstelėmis [12–15].

IL-9 jungiasi prie IL-9R (IL-9 receptorių) ant ląstelių membranų esančių taikinių. IL-9R sudarytas iš ligandui specifinės α grandinės ir paprastos γ grandinės. IL-9R α grandinė skirta surišti IL-9 stipriu afinitetu, tačiau signalinis kelias negalimas be γ grandinės aktyvinimo. Paprastoji γ grandinė reaguoja ir su IL-2, IL-4, IL-7, IL-15, IL-21. Signalo perdavimas priklauso nuo Janus kinazės ir STAT transkripcijos faktorių signalinių kelių, svarbių tolesnei uždegimo eigai.

Atlikti lyginamieji tyrimai su pelių ir žmogaus Th9 ląstelėmis. Tiek žmogaus, tiek pelės organizmuose Th9 ląstelės negamina kitoms Th subpopuliacijoms būdingų citokinų: IFN-γ (būdingą Th1 ląstelėms), IL-4, IL-5, ir IL-13 (būdingų Th2 ląstelėms) ar IL-17 (būdingą Th17 ląstelėms) [16]. Tyrimais su pelėmis buvo įrodyta, kad IL-4 ir TGF-β reikalingi Th9 ląstelių diferenciacijai [12, 17]. Ta pati mokslininkų grupė įrodė, kad, siekiant atskirti CD4⁺ T limfocitų subpopuliacijas, ląsteles turi suaktyvinti tam tikri citokinai. Kiekvienas citokinas geba aktyvinti specifinį transkripcijos faktorių, reikalingą T limfocitų pagalbininkų subpopuliacijų diferenciacijai ir tolesnei jų citokinų gamybai.

Pirmiausia IL-9 buvo aptiktas pelėse, kur jis veikia kaip stiprus nuo antigenų priklausomas T limfocitų [18–20] ir putliųjų ląstelių augimo faktorius ir sukelia padidėjusią gleivių gamybą ir išsiskyrimą, taip pat kvėpavimo takų remodeliaciją, būdingą alerginiam kvėpavimo takų uždegimui. Buvo manoma, kad IL-9 pagrindinis šaltinis yra Th2 ląstelės, putliosios ląstelės ir eozinofilai [21]. Nustatyta, kad IL-9 kiekis kraujyje padidėja sergant helmintoze, Hodžkino limfoma, alergine astma [22]. Šis reguliacinis citokinas stabdo CD4⁺ T limfocitų limfocinų gamybą ir skatina CD8⁺ T limfocitų proliferaciją. IL-9 raiška gerokai padidėjusi astma sergančių asmenų, gydomų alergiją blokuojančiais vaistais, plaučiuose [23]. Eksperimentuose su pelių *in vivo* modeliais buvo nustatyta, kad IL-9 raiškos padidėjimas susijęs su patogeninėmis infekcijomis, kaip antai: *Leishmania major*, *Trichuris muris*, *Schistosoma mansoni* [24–26].

Atlikti tyrimai patvirtina [15], kad Th1 ląstelių išskiriami IFN- γ ar IL-27 gali stabdyti IL-9 gamybą T naivosiose ląstelėse TGF- β ir IL-4 aplinkoje [27]. Vis dar tiriama, kaip IFN- γ ir IL-27 stabdo Th9 ląstelių formavimąsi ir IL-9 gamybą per transkripcijos faktoriaus STAT1 signalinį kelią [16]. Uždegime dalyvaujantys IL-1b, IL-6, IL-10, IFN- α , IFN- β ir IL-21 skatina IL-9 gamybą CD4⁺ T ląstelėse. Th9 ląstelės, kurios gamina IL-9 ir IL-10, yra pagrindiniai žymenys nustatant alerginį uždegimą pelėms, tačiau žmogaus Th9 ląstelės IL-10 negamina (1 pav.).

Naujausių tyrimų duomenimis, IL-9 geba slopinti Th2 limfocitų apoptozę per IL-2 ir IL-9R α signalinius kelius. IL-9 poveikis kvėpavimo takų epitelinių ląstelių funkcijoms buvo tirtas *in vivo* ir *in vitro*. Transgeninis IL-9 pelėms didino eotaksino, makrofagų uždegimo baltymo-1 α ir monocitų chemotaktinio baltymo 1, 3 ir 5 raišką [28–30].

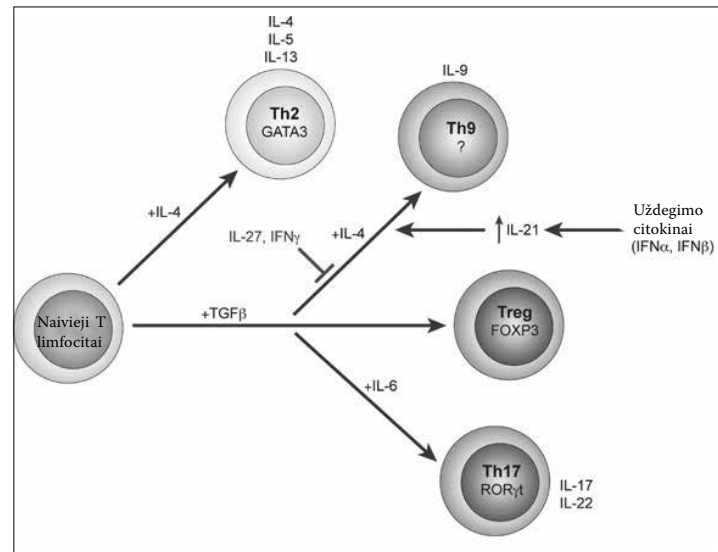
TRANSKRIPCIJOS FAKTORIAI

Eukariotinių ląstelių polimerazių aktyvumui būtini papildomi baltymų veiksniai, kurie jungiasi prie promotoriaus ir sužadina transkripciją. Transkripcijos faktoriai – tai baltymai, veikiantys RNR polimerazės gebą nurašyti tam tikrą geną bei reguliuojantys ląstelių DNR transkripciją. Tipiškas transkripcijos faktorius turi specifinę DNR seką atpažįstantį bei prie jo prisijungiantį domeną ir vieną ar daugiau transkripciją aktyvinančių domenų, kuriais gali sąveikauti su kitais branduolio baltymais.

Eukariotų transkripcijos faktoriai, kurie veikia kartu su RNR polimeraze II, skiriami į dvi grupes: pagrindinius transkripcijos faktorius ir genus valdančius baltymus. Pagrindiniai transkripcijos faktoriai yra būtini sužadinti taisyklingą transkripciją. RNR polimerazė II jungiasi mažiausiai su šešiais transkripcijos faktoriais: TFIID, TFIIA, TFIIB, TFIIE, TFIIF ir TFIIF [31], kurie susirenka prie promotoriaus į vieną kompleksą – PIC (preinicijacijos kompleksas). Pirmasis komplekso baltymas, kuris jungiasi su specifinėmis DNR sekomis ir prie kurio jungiasi kiti transkripcijos faktoriai, yra TFIID. Jis padeda PIC „susirinkti“, sąveikaudamas su promotoriaus TATA dėžute. TFIID yra sudarytas iš TBP (TATA-binding protein) ir daugelio su TBP susijusių faktorių – TAFs. TBP jungimasis TATA dėžutės srityje sukuria DNR spiralę, ir tada išsivynioja dvigrandė DNR. Pagrindiniai transkripcijos veiksniai yra labai konservatyvūs (2 pav.).

TH9 LĄSTELIŲ TRANSKRIPCIJOS FAKTORIAI STAT6 IR PU.1

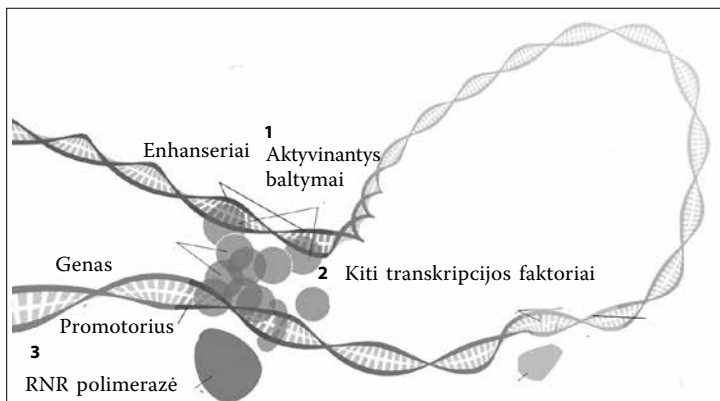
Ankstesniais tyrimais nustatyta, kad Th9 ląstelių diferenciacijai svarbiausi transkripcijos faktoriai yra STAT6 ir PU.1 (3 pav.). Jie atsakingi už *Il9* geno transkripciją,



1 pav. TGF- β vaidmuo Th ląstelių diferenciacijoje

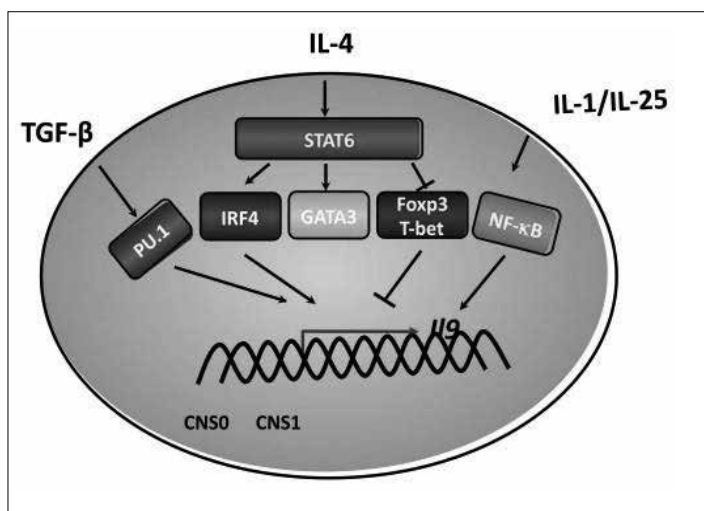
dėl to padidėja IL-9 raiška alergine astma sergančių asmenų periferiniame kraujyje. Tyrimai rodo, jog, stingant IL-4, TGF- β skatina Treg vystymąsi, o kai stinga TGF- β , IL-4, skatina Th2 ląstelių vystymąsi. IL-4 signalui veikiant ląstelės membranoje esančius IL-4 receptorių (IL-4R), STAT6 transkripcijos faktoriai reikalingi IRF4, GATA3 suaktyvinti, o T-bet, Foxp3 slopinti ir potencialiems kitiems faktoriams veikti, kaip transkripcijos faktorių tinklo dalis. IRF4 ir GATA3 signalinis kelias sužadina *Il9* geno raišką ir T-bet ir Foxp3 signalinius kelius, kurie *Il9* geno raišką slopina, todėl ji didėja, nes pašalinami slopinantys veiksniai.

STAT (angl. *signal transducer and activators of transcription*) yra neseniai identifikuotos transkripcijos faktorių šeimos nariai, kurie aktyvina geno transkripciją kaip atsaką į citokinus [32]. STAT yra slaptasis (latentinis) citoplazminis baltymas, kuris yra aktyvuojamas citokinių receptorių tirozino kinazių JAK (Janus) fosforilizacijos po citokinių poveikio. STAT fosforilizacija leidžia dimerizuotis atskiriems STAT baltymams per jų SH2 domenus. Po dimerizavimosi STAT dimeras yra funkcionuojantis ir gali migruoti tiesiai į branduolį, kur jungiasi prie DNR ir tiesiogiai aktyvina transkripciją kaip atsaką į citokinus. STAT šeimos narių NH-terminalinis galas yra konservatyvus ir sudarytas iš 130 aminorūgščių; šis regionas reikalingas dimerizuotų STAT molekulių tetramerizacijai – tik tada jos geba kooperuotai jungtis prie DNR promotorių, esant daug potencialių STAT atpažinimo sričių. Stat6 turi kelias egzistuojančias izoformas, priklausomai nuo to, kurioje ląstelėje arba audinyje randama. Dvi natūraliai žmonėms atsirandančios izoformos (Stat6b ir Stat6c) Stat6 mRNR turi alternatyvų splainingą. Stat6b izoforma turi deleciją amininiame gale visame Stat6 baltyme, todėl trūksta dalies SH2 domeno, o dėl to sunkėja dimerizacija. STAT6 veikiantis IL-4 yra



1. Aktyvinantys baltymai prisijungia prie DNR grandinės vietų, vadinamų enhanseriais. Tai lemia DNR grandinės sulinkimą, dėl to enhanserio seka priartėja prie geno promotoriaus, kuris gali būti net už tūkstančių bazių porų.
2. Kiti transkripcijos faktoriai jungiasi prie aktyvinančių baltymų ir sudaro baltymų kompleksą, kuris jungiasi prie geno promotoriaus.
3. Šis baltymų kompleksas sudaro sąlygas RNR polimerazei lengviau prisijungti prie promotoriaus ir paleidžia geno transkripciją.

2 pav. Eukariotinių ląstelių transkripcijos faktoriai



3 pav. Th9 ląstelių transkripcijos faktorių tinklas

Transkripcijos faktoriai PU.1 ir STAT6, atitinkamai veikiami TGF-β ir IL-4 signalų, aktyvina GATA3, IRF4 bei PU.1 raišką ir reguliuoja *IL9* geno raišką Th9 ląstelėse.

citokinas, veikiantis limfocitų proliferaciją, gyvybingumą, genų raišką ir diferenciaciją.

Kitas transkripcijos faktorius yra PU.1. Jis yra ETS šeimos transkripcijos faktorius, turintis daugelį funkcinių domenų. ETS homologinis DNR rišimosi domenas yra C-terminaliniame gale, o rūgščių bei gliutamino turtingas domenas yra N-terminiame gale – jie abu veikia kaip transaktyvacijos domenai. PU.1 yra vienas iš transkripcijos faktorių, reikalingų Th9 ląstelių vystymuisi, jungiasi tiesiogiai prie *IL9* geno promotoriaus [17, 33]. Th9 ląstelėse PU.1 raiška yra didesnė nei Th2 ląstelėse [10]. PU.1, remiantis atliktais tyrimais, padidina histonų acilinimą *IL9* geno lokuse per tiesioginį kon-

taktą su histonų acetiltransferazėmis (HAT), tuo pačiu slopinant histonų deacetilazės aktyvumą padidėja PU.1 – priklausomo *IL-9* gamybą [34]. Atliktas tyrimas *IL9* geno lokuso chromatinio modifikacijoms tirti naiviuosiuose T limfocituose juos veikiant tam tikra citokinų aplinka, būdinga Th1, Th2, Th9, Th17 ląstelių diferenciacijai. Analizė atlikta imunoprecipitacijos metodu. Nustatyta, kad suminis H3 bei H4 histonų acilinimas dviejose *IL9* konservatyviose nekoduojančiose srityse H3K9 bei H3K18 buvo didesnis Th9 ląstelių subpopuliacijoje, lyginant su kitomis. *IL-9* alergija sergančių asmenų kraujyje gaminosi daug daugiau nei alergija nesergančių kraujyje. Iš pelių, kurioms stigo PU.1, išskirtos ir augintos naiviosios CD4⁺ T ląstelės Th9 ląstelių aplinkoje gamino mažesnę kiekį *IL-9* nei normalios [33].

PU.1 sudaro kompleksą su *Gcn5* ir taip stabdo *Gcn5* raišką, dėl to sumažėja *IL-9* gamyba. Be to, *Gcn5* poveikis *IL-9* gamybai yra specifinis, kaip ir *IL-10*, ir *IL-21*, dviejų papildomų citokinų, kuriuos gamina Th9 ląstelės, tačiau nėra paveiktos sumažėjusios *Gcn5* raiškos. Pelėms, turinčioms sąlyginę *Sfp1* alelio, koduojančio PU.1, mutaciją, T ląstelėms specifinė delecija sąlygojo mažesnę *IL-9* gamybą *in vitro* ir *in vivo* – dėl to sumažėjo alerginis uždegimas. *IL-9* gamyba gali būti sužadinta ir Th17 bei Treg ląstelėse [35, 36], kurių diferenciacijai reikalingas TGF-β. TGF-β yra svarbus apoptozei. Apoptozė, užprogramuota ląstelių mirtis, yra svarbi determinantė tiriant uždegimo procesus, kai uždegime dalyvaujančių ląstelių išgyvenimo laikas, veikiant įvairiems citokinams, ilgėja [37]. TGF-β sergant astma veikia per PU.1 signalinį kelią ir sukelia T limfocitų pagalbininkų diferenciaciją, reguliuoja ląstelės ciklą, imuninės sistemos veiklą, be to, šis morfogenas laikomas vienu iš vėžinių ligų žymenų. Imuninėje sistemoje jis reguliuoja T ląstelių Foxp3 raišką ir veikimą.

APIBENDRINIMAS

Th9 ląstelės yra neseniai atrasta T limfocitų subpopuliacija, svarbi alerginės astmos patogenezėi, kvėpavimo takų remodeliacijai. Th9 ląstelės yra pagrindinės ląstelės, gaminančios *IL-9*. *IL-9* stimuliuoja ląstelių proliferaciją, stabdo apoptozę, sukelia bronchų hiperreaktyvumą. Yra tyrimų, rodančių, kad *IL-9* pelių modeliuose gali stabdyti melonomos augimą [38]. Už *IL-9* koduojančio *IL9* geno nuskaitymą yra atsakingi transkripcijos faktoriai, kurių svarbiausi STAT6 ir PU.1. Būtų tikslinga tirti STAT6 ir PU.1 transkripcijos faktorių raišką Th9 ląstelėse ir jų sąsajas su *IL-9* raiška alergine astma sergančių asmenų periferiniame kraujyje. Tikėtina, kad tyrimų rezultatai padės ne tik pagilinti astmos patogenezės žinias, bet ir nustatyti naujus gydymo taikinius, prisidės kuriant naujas astmos gydymo strategijas.

THE ROLE OF TH9 CELLS AND THEIR TRANSCRIPTION FACTORS STAT6 AND PU.1 IN ASTHMA

IEVA JANULAITYTĖ, SIMONA LAVINSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: asthma, Th9 cells, transcription factors, IL-9, STAT6, PU.1.

Summary. Asthma is a common chronic inflammatory disease of the airways characterized by variable and recurring symptoms, reversible airflow obstruction and bronchospasm. Asthma is caused by a combination of complex and incompletely understood environmental and genetic interactions. Common symptoms include wheezing, coughing, chest tightness and shortness of breath. Th9 cells are novel identified subset of CD4⁺ T helper cells, which could contribute to airway inflammation in allergic asthma. Th9 cells are a distinct subpopulation of CD4⁺ effector T cell that preferentially secretes high levels of IL-9. Naive CD4⁺ T cells differentiate into Th9 cells in the presence of TGF- β and IL-4. These cytokines induce expression of the transcription factors PU.1 and STAT6 (by Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4), which subsequently regulate expression of the *IL9* gene. Th9 cells play important role in defense against parasitic helminth infections and allergic inflammation, airway remodeling, and autoimmune disease.

LITERATŪRA

1. Bufford, J.D., et al., Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin Exp Allergy*, 2008. 38(10): p. 1635-43.
2. Masoli, M., et al., The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 2004. 59(5): p. 469-78.
3. Ciprandi, G., et al., Peripheral Th-17 cells in allergic rhinitis: New evidence. *Int Immunopharmacol*, 2010. 10(2): p. 226-9.
4. Lloyd, C.M. and E.M. Hessel, Functions of T cells in asthma: more than just TH2 cells. *Nat Rev Immunol*, 2010. 10(12): p. 838-848.
5. Barnes, P.J., Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunological Reviews*, 2011. 242(1): p. 31-50.
6. Rothenberg, M.E., Eosinophilia. *N Engl J Med*, 1998. 338(22): p. 1592-600.
7. Horvath, G. and A. Wanner, Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J*, 2006. 27(1): p. 172-87.
8. Cher, D.J. and T.R. Mosmann, Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol*, 1987. 138(11): p. 3688-94.
9. Cherwinski, H.M., et al., Two types of mouse helper T cell clone. III. Further differences in lymphokine synthesis between Th1 and Th2 clones revealed by RNA hybridization, functionally monospecific bioassays, and monoclonal antibodies. *J Exp Med*, 1987. 166(5): p. 1229-44.
10. Jabeen, R. and M.H. Kaplan, The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *Curr Opin Immunol*, 2012. 24(3): p. 303-7.
11. Stassen, M., E. Schmitt, and T. Bopp, From interleukin-9 to T helper 9 cells. *Ann N Y Acad Sci*, 2012. 1247: p. 56-68.
12. Dardalhon, V., et al., IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3⁺ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9⁺ IL-10⁺ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol*, 2008. 9(12): p. 1347-55.
13. Staudt, V., et al., Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity*, 2010. 33(2): p. 192-202.
14. Yao, W., R.S. Tepper, and M.H. Kaplan, Predisposition to the development of IL-9-secreting T cells in atopic infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. 128(6): p. 1357-1360.e5.
15. Putheti, P., et al., Human CD4⁺ Memory T Cells Can Become CD4⁺ IL-9⁺ T Cells. *PLoS ONE*, 2010. 5(1): p. e8706.
16. Ma, C.S., S.G. Tangye, and E.K. Deenick, Human Th9 cells: inflammatory cytokines modulate IL-9 production through the induction of IL-21. *Immunol Cell Biol*, 2010. 88(6): p. 621-623.
17. Goswami, R., et al., STAT6-dependent regulation of Th9 development. *J Immunol*, 2012. 188(3): p. 968-75.
18. Zhao, P., et al., IL-9 and Th9 cells: progress and challenges. *Int Immunol*, 2013. 25(10): p. 547-51.
19. Uyttenhove, C., R.J. Simpson, and J. Van Snick, Functional and structural characterization of P40, a mouse glycoprotein with T-cell growth factor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988. 85(18): p. 6934-8.
20. Van Snick, J., et al., Cloning and characterization of a cDNA for a new mouse T cell growth factor (P40). *J Exp Med*, 1989. 169(1): p. 363-8.
21. Hultner, L., et al., In activated mast cells, IL-1 up-regulates the production of several Th2-related cytokines including IL-9. *J Immunol*, 2000. 164(11): p. 5556-63.
22. Glimelius, I., et al., IL-9 expression contributes to the cellular composition in Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol*, 2006. 76(4): p. 278-83.
23. White, B., et al., Two first-in-human, open-label, phase I dose-escalation safety trials of MEDI-528, a monoclonal antibody against interleukin-9, in healthy adult volunteers. *Clin Ther*, 2009. 31(4): p. 728-40.
24. Gessner, A., H. Blum, and M. Rollinghoff, Differential regulation of IL-9-expression after infection with *Leishmania major* in susceptible and resistant mice. *Immunobiology*, 1993. 189(5): p. 419-35.
25. Faulkner, H., et al., Interleukin-9 enhances resistance to the intestinal nematode *Trichuris muris*. *Infect Immun*, 1998. 66(8): p. 3832-40.
26. Fallon, P.G., et al., Expression of interleukin-9 leads to Th2 cytokine-dominated responses and fatal enteropathy in mice with chronic *Schistosoma mansoni* infections. *Infect Immun*, 2000. 68(10): p. 6005-11.
27. Wong, M.T., et al., Regulation of human Th9 differentiation by type I interferons and IL-21. *Immunol Cell Biol*, 2010. 88(6): p. 624-31.
28. Lukacs, N.W., et al., C-C chemokine-induced eosinophil chemotaxis during allergic airway inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, 1996. 60(5): p. 573-8.
29. Li, L., et al., Effects of Th2 Cytokines on Chemokine Expression in the Lung: IL-13 Potently Induces Eotaxin Expression by Airway Epithelial Cells. *The Journal of Immunology*, 1999. 162(5): p. 2477-2487.
30. Gonzalo, J.A., et al., The coordinated action of CC chemokines in the lung orchestrates allergic inflammation and airway hyperresponsiveness. *J Exp Med*, 1998. 188(1): p. 157-67.
31. Thomas, M.C. and C.M. Chiang, The general transcription machinery and general cofactors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2006. 41(3): p. 105-78.
32. Kaplan, M.H., et al., Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. *Nature*, 1996. 382(6587): p. 174-7.
33. Chang, H.C., et al., The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol*, 2010. 11(6): p. 527-34.
34. Li, J., et al., Specific targeting and constitutive association of histone deacetylase complexes during transcriptional repression. *Genes Dev*, 2002. 16(6): p. 687-92.
35. Nowak, E.C., et al., IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med*, 2009. 206(8): p. 1653-60.
36. Lu, L.F., et al., Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature*, 2006. 442(7106): p. 997-1002.
37. Melis, M., et al., Fluticasone induces apoptosis in peripheral T-lymphocytes: a comparison between asthmatic and normal subjects. *Eur Respir J*, 2002. 19(2): p. 257-66.
38. Knoops, L. and J.C. Renaud, IL-9 and its receptor: from signal transduction to tumorigenesis. *Growth Factors*, 2004. 22(4): p. 207-15.
39. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/80/Transcription_Factors.svg