

Avances recientes en el estudio de la inmunopatología de los padecimientos atópicos

YONATHAN GARFIAS,* ENRIQUE ROJAS RAMOS,* RICARDO LEDESMA,* RAÚL CHÁVEZ,** JESÚS HERNÁNDEZ,*
EDGAR ZENTENO*

Resumen

Se sabe que los padecimientos atópicos dependen, entre otros factores, de la hipersensibilidad tipo 1. De entre todas las causas, la hereditaria es la más estudiada. El desequilibrio en la regulación de la respuesta inmunitaria por los linfocitos T cooperadores Th1/Th2 es, en apariencia, uno de los factores predominantes de la generación y mantenimiento del proceso atópico. En este artículo se analizan los mecanismos de regulación de la respuesta Th1-Th2 y su desequilibrio, la participación de los factores solubles como las citocinas, quimiocinas y sus receptores, los marcadores de membrana celular actualmente propuestos para este desequilibrio y los factores de transcripción involucrados en los procesos atópicos. También se proponen algunas consideraciones generales y perspectivas en el estudio de la inmunopatología de los procesos atópicos.

Palabras clave: inmunopatología, atopia, Th1-Th2, alergia

Abstract

The atopic diseases are mediated by type I hypersensitivity. These disorders are multifactorial, although, the heredity is probably the most important cause. The dysregulation of the Th1/Th2 immune response is one of the predominant factors on the generation and maintenance of the atopic process. We analyze the mechanisms of the regulation of the response Th1/Th2, the recent theories of the dysregulation on this response as an etiology, the soluble factors as cytokines, chemokines and their receptors, surface cell markers and transcriptional factors recently mentioned to be important on this dysregulation mechanism. Otherwise, we propose some general considerations and perspectives.

Key words: immunopathology, atopy, Th1-Th2, allergy

INTRODUCCIÓN

La respuesta exagerada hacia un antígeno ubicuo se conoce como hipersensibilidad inmediata. Este tipo de

respuesta depende de la IgE y es la base fisiopatológica de las enfermedades atópicas, tales como la dermatitis y la rinitis atópicas y el asma alérgica. La hipersensibilidad inmediata está mediada por IgE, las células cebadas en el espacio intersticial, su contraparte en el espacio intravascular, como los mastocitos, los eosinófilos en el sitio efector, como las mucosas, los linfocitos T CD4+, principalmente los que presentan un perfil de citocinas tipo Th2. Desde hace casi un siglo se conoce que la inmunorregulación por medio de hiposensibilizaciones, conocidas en la actualidad de manera incorrecta como «vacunas», ha funcionado con relativo éxito en el mejoramiento clínico del paciente atópico,

* Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Laboratorio de Inmunología, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia

Dr. Edgar Zenteno Galindo
Calzada de Tlalpan 4502 Col. Sección XVI -14080 México, DF.

de tal modo que el estudio de los mecanismos específicos y conocimiento de la participación de la respuesta inmunitaria en la generación y mantenimiento del proceso atópico han tenido cierto retraso. El mejor conocimiento de la inmunopatología de los procesos atópicos proporcionará más herramientas para el abordaje clínico integral del paciente, para obtener un diagnóstico más preciso y aplicar una mejor terapéutica, así como prevenir los procesos atópicos.

Causa de los padecimientos atópicos

Entre las causas de los procesos atópicos, algunas de ellas se relacionan con la herencia, factores del medio ambiente y el estilo de vida. Se propone que la circunstancia de ser propenso a la atopia se relaciona con cromosomas vinculados con la síntesis de citocinas tipo Th2, asociadas a la coexpresión de moléculas de histocompatibilidad, síntesis de IgE y moléculas vinculadas con la activación de linfocitos debido a la herencia de ciertos alelos que se encuentran en los siguientes cromosomas: 5q, 6, 11q, 12q, 13 y 14q.¹ También se han encontrado asociaciones importantes entre la exposición a factores del medio ambiente y determinados antígenos que inducen una respuesta tipo Th2.² Existen reportes en los que se menciona un efecto protector en los niños tratados con un régimen antroposófico, donde está restringido el uso de antipiréticos, antibióticos y algunas vacunas y su disminución en la incidencia de enfermedades alérgicas. Esto apoya que el cambio hacia un estilo moderno de vida va de la mano con el desarrollo de la atopia.³

Regulación Th1/Th2

En 1986 se publicó el primer trabajo que posteriormente sirvió para la generación de la propuesta de la dicotomía Th1/Th2. Ahí se hacía referencia a que los linfocitos T cooperadores (Th) o CD4+ presentan diferente patrón de citocinas. Existen dos tipos de linfocitos CD4+, las células productoras de IFN- γ e IL-2 y las productoras de IL-4 e IL-10 a las que se llamaron Th1 y Th2, respectivamente.⁴ Estudios posteriores demostraron que las citocinas tipo Th1 (IFN- γ e IL-2) favorecen una respuesta inmunitaria tipo celular o proinflamatoria, mientras que las citocinas tipo Th2 (IL-4 e IL-10) favorecen una respuesta humoral o antiinflamatoria, y que además existe una regulación

mutuamente inhibitoria entre estos dos tipos celulares.⁵ Entre la patología atópica se han descrito las funciones de las citocinas secretadas por las células TCD4+ y se afirma que existe un aumento en la polarización hacia Th2.⁶ Sin embargo, en la dermatitis atópica no se aprecia una franca polarización hacia Th2 y se ha propuesto que para el mecanismo de daño inmunológico en este padecimiento se desarrolla según un proceso secuencial de activación de células Th2 hacia Th1 regido según el microambiente que se genere en la piel, lo que explicaría las características lesiones cutáneas que se encuentran en este padecimiento.^{7,8} Algunos autores argumentan que las células T secretoras de citocinas no sólo pueden clasificarse en estos dos subgrupos celulares sino que se trata de subgrupos celulares en constante dinamismo.⁷

En respuesta hacia un antígeno intracelular, como *M. tuberculosis*, se desencadena una respuesta Th1, en condiciones normales y la hipersensibilidad retardada se debe sobre todo a este tipo de citocinas. La respuesta tipo Th2 colabora en la respuesta humoral, la producción de anticuerpos tipo IgE y la generación y quimiotaxis de eosinófilos, lo que favorece el control de antígenos extracelulares, como en la helmintiasis; sin embargo, a estos mecanismos se debe la hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE.⁹ En el caso de la atopia hay una respuesta exagerada hacia alérgenos, mediada por citocinas tipo Th2. Se ha demostrado una relación inversa entre la reacción a la tuberculina (hipersensibilidad retardada) y la atopia (hipersensibilidad inmediata), lo que propone un desequilibrio de este sistema favoreciendo la respuesta hacia Th2 y disminuyendo la respuesta hacia Th1.¹⁰ Se ha mencionado que los padecimientos por infecciones virales durante la infancia podrían servir como factor protector en contra del proceso atópico.¹¹ También se ha señalado a la inmunorregulación positiva hacia Th1 como el probable equilibrio en la atopia teniendo como antecedentes la existencia de células T productoras deficientes de citocinas tipo Th1;¹² sin embargo, se ha reportado que las células específicas para el determinante mayor del *Dermatophagoides pteronyssinus*, conocido también como Der pl, no tienen defectos en la capacidad de producir concentraciones normales de citocinas tipo Th1.¹³ Se ha propuesto que la secreción de citocinas por las células T CD4+ depende de los estímulos antigénicos y se ha descrito que la fracción del derivado proteico purificado de *M. bovis* 1 (PPD 1) induce la secreción de IL-5, mientras que la fracción PPD2 in-

duce la producción de IFN- γ en las mismas células, lo que sugiere que no sólo se requiere del estímulo antigénico para el desequilibrio entre Th1 y Th2.¹⁴

Si se revierte una respuesta Th2 hacia una respuesta Th1 se podría mejorar la condición atópica en un sistema biológico, en un modelo murino al que se le provocó hipersensibilidad tipo 1 hacia la ovoalbúmina, posteriormente se revirtió la respuesta con trasplante autólogo con clonas Th1 antígeno específicas, lo que se obtuvo fue la respuesta inversa, y una grave inflamación de las vías aéreas de los ratones, poniendo en duda el posible efecto protector de una respuesta Th1 en padecimientos atópicos.¹⁵

Las células T alérgico específicas del paciente atópico se encuentran en diferentes etapas de diferenciación y no sólo en poblaciones tipo Th2.¹⁶ (cuadro 1)

Cuadro 1. Teorías del desequilibrio Th1/Th2 como probable causa de los padecimientos atópicos

La disminución en la respuesta hacia la tuberculina se asocia negativamente con la concentración sérica de IgE (Shirakawa).

La desviación de la respuesta depende del estímulo antigénico. La fracción del PPO1 favorece una respuesta Th2 mientras que PPO'1 favorece una respuesta Th1 (Ebtakar).

En la dermatitis atópica se presentan ambos tipos de respuesta dependiendo de la etapa de la enfermedad (Byron, Grewe)

No existe respuesta favorable al revertir el perfil de citocinas tipo Th1 (Hansell, Yssel)

Desequilibrio Th1/Th2

El antígeno, las células presentadoras de antígeno (APC) y los factores específicos producidos en el microambiente son decisivos en la selección Th1/Th2.^{17,18} En apoyo de esta idea se ha sugerido la probable participación de Der p1 una cisteín-proteasa de 25 k Da que ha demostrado tener capacidad enzimática para escindir al CD25 (IL-2aR) y así causar desequilibrio de la respuesta hacia Th2, así como tener actividad enzimática en CD23 de linfocitos B que normalmente servirían para inhibir la síntesis de IgE.¹⁹ El desequilibrio entre la regulación Th1/TH2 inducida por el polen de abeto se explica por la elevada producción de IL-10 en cultivos de células mononucleadas.²⁰

También se han propuesto algunos defectos genéticos, como una mutación funcional en la cadena α del receptor para IL-4 (CD124), lo que favorecería

la atopia.²¹ Un cambio en una base nitrogenada de citosina (C) por timina (T) en el sitio 159 del gen que codifica para el CD 14 o receptor de alta afinidad para el LPS ha demostrado que el genotipo tipo T se ha asociado con concentraciones elevadas de CD14 soluble y bajas concentraciones de IgE.²²

Marcadores de membrana

Para identificar una población de linfocitos T se utiliza el marcador de superficie CD3. Para una subpoblación de linfocitos T cooperadores utilizamos al CD4 y al CD8 para los linfocitos T citotóxicos. Sin embargo, para distinguir entre linfocitos CD4+ tipo Th1 y Th2, no se han encontrado marcadores de superficie específicos relacionados con estas funciones. Se han propuesto marcadores de membrana para diferenciar entre poblaciones tipo Th1 y Th2, tales como CD30, CD62L, CCR3, CCR5, CCRB pero en general no han dado buena correlación. Los receptores de quimiocinas en células en proceso de *homing* han sido los más aceptados para poder discriminar entre ambas poblaciones celulares.

Estas limitantes han impedido identificar plenamente la participación de alguna subpoblación de linfocitos CD4+ en la generación y mantenimiento de la atopia. En el asma atópica se han realizado ensayos de inmunohistoquímica en biopsias de mucosa bronquial para identificar a los grupos celulares que participan en el estado de activación de esta enfermedad mediante el análisis de la cadena α del receptor de IL-2. Se observó que la mayor parte de las células que expresaban este marcador eran linfocitos CD3+, lo que podría apoyar la participación de los linfocitos T en la activación del padecimiento atópico.²³ En la dermatitis atópica se ha observado la participación de otro marcador de membrana que es el CD30, al igual que su fracción soluble el sCD30, que es una proteína de membrana que pertenece a la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF-R). Esta molécula sólo se expresa en linfocitos activados y dicha expresión se ha relacionado con un perfil de citocinas tipo Th2 y su asociación directa con atopia. Además, también se ha observado una mayor síntesis de mRNA de CD30 y la expresión de este marcador en pacientes atópicos con IgE elevada y una correlación directa con la gravedad del padecimiento atópico.²⁴

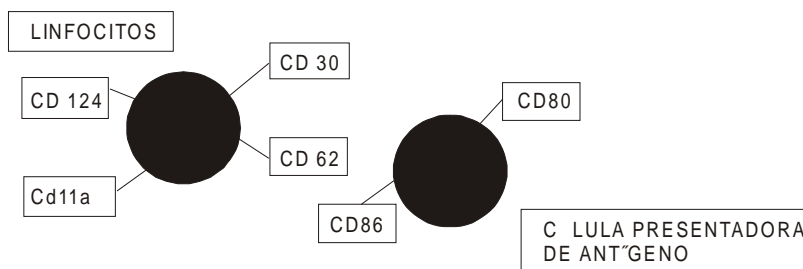
En un estudio en lepra lepromatosa, que es un pade-

cimiento con un perfil Th2, se demostró una correlación con el CD11a de alta densidad y la presencia del CD62L; estas células CD4⁺ son productoras de IL-4. La ausencia de CD62L y la expresión de CD11a en alta densidad se relaciona con células CD4⁺ que producen IFN- γ .²⁵ Las moléculas co-estimulatorias son indispensables en la señalización del linfocito T. Estas moléculas se encuentran en las APC y en los linfocitos T. Estas moléculas pertenecen a la familia B7 (CDBO/CDB6) que se expresan en las APC, y el CD2B/CD152 en el linfocito T.²⁶ Se ha propuesto que las APC que tienen mayor densidad de expresión de la molécula CDB6 tienen una función más importante para la regulación de la respuesta con un perfil de citocinas tipo Th2. Existe una relación entre el CDB6 expresado en los linfocitos S CD19⁺ y concentraciones elevadas de IgE, lo que soporta esta hipótesis.²⁷ En lavados bronquioalveolares de pacientes con asma atópica existe una estrecha relación entre CD86 y producción y cooperación celular.²⁸ El CD80 en células T antígeno específicas puede servir como amplificador de la respuesta. También se han mencionado moléculas coestimulatorias en el proceso de atopia, como el CD80 y no así el CD86. Sin embargo, se ha propuesto que ni el CD80 ni el CD86 tienen que ver en la desviación de citocinas hacia Th1 ni hacia Th2, trabajo apoyado por experimentos en modelos humanos, donde sólo se observó la participación de estas dos moléculas como responsables de la señalización primaria al CD86 y la señalización secundaria o posterior al CD86.²⁹

El cambio en el fenotipo celular es un fenómeno relacionado con el estadio del padecimiento atópico. Se ha comprobado que existe un cambio en el fenotipo de los macrófagos alveolares posterior al reto alérgico en pacientes asmáticos atópicos, disminuyendo la expresión de moléculas CD11a, CD16, CD71 y HAL-1 y aumentando la expresión de moléculas CD11b y CD14, mismas que quizá se encuentran contribuyendo al desarrollo de la inflamación localizada del asma atópica.³⁰ Se ha propuesto a los linfocitos T_H2 como decisivos para la inducción de IgE dependiente de IL-4 y para respuestas tipo Th2 en la inflamación de las vías aéreas en un modelo murino.³¹ En el asma y la dermatitis atópica se ha demostrado un decremento en las células CD4⁺CD8⁻TCR⁺NK que poseen una cadena invariable Va24JaQ que producen altas concentraciones de

IFN- γ , apoyando la probable participación del decremento de esta estirpe celular en el desarrollo de procesos atópicos.³² (Figura 1)

Figura 1. Marcadores de membrana que participan en el desequilibrio Th1/Th2.



Los factores de transcripción son proteínas que se unen a regiones reguladoras de genes relevantes, lo que promueve un aumento en la actividad de los genes promotores para la síntesis de nuevas proteínas. Existen diversos factores de transcripción; sin embargo, sólo los llamados STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) de la cascada de activación por medio de las cinasas tipo JAK (Janus Associated Tyrosine Kinases) son los que participan directamente en la síntesis de citocinas. Existe activación de STAT específicos según el tipo de citocina, como IL-4 induce específicamente la activación de STAT6, por lo que se ha propuesto que la activación del STAT6 puede conferir una polarización hacia Th2. Existe un trabajo que soporta esta tesis, donde se refiere la disminución de STAT6 en mucosas de pacientes con rinitis alérgica en presencia de corticoides locales.³³ La IL-12 induce la activación de STAT3 y STAT4, por lo que si se encuentra STAT4 activado podría sugerir una polarización a Th1. En un estudio con 75 pacientes, 24 con IgE elevada, se demostró disminución en la producción de IFN- γ en cultivo con IL-12. Diez de los 24 pacientes resultaron ser heterocigotos para una delección de la cadena $\beta 3$ del receptor de IL-12, además de demostrar una fosforilación deficiente de STAT-4.³⁴ En la mucosa nasal de pacientes con rinitis atópica tratados con esteroides tópicos se ha demostrado disminución de STAT6 e IL-4, lo que comprueba la participación de este factor de transcripción en la síntesis de IL-4 y su regulación por medio de esteroides tópicos. En el mismo trabajo encontraron que también había un decremento en el mRNA para la IL-13, apoyando la estrecha semejanza funcional de estas dos citocinas.³⁵

Citocinas y quimiocinas

Las citocinas son proteínas solubles que se encuentran en la circulación, tienen diversas características, como pleiotropismo, puesto que pueden actuar sobre diferentes células blanco, su liberación y síntesis son rápidas y autolimitadas. Diversas células sintetizan las mismas citocinas, su acción muchas veces es redundante, influyen sobre la síntesis, liberación y acción de otras citocinas; requieren la unión a su receptor específico para su correcta acción. Las quimiocinas, nombre derivado de la contracción entre quimiotaxis y citocina, son proteínas que tienen una capacidad para inducir quimiotaxis y quimioquinesis. Desde el punto de vista estructural estas moléculas se agrupan en dos subfamilias, dependiendo de los enlaces disulfuro que haya entre cisteína-cisteína, adyacente (C-C) o separado por un aminoácido (C-X-C). Las quimiocinas de la subfamilia CXC son producidas por fagocitos mononucleares y células tisulares, como la IL-8, proteína básica plaquetaria, derivado epitelial atrayente de neutrófilos, factor plaquetario 4, entre otras, y sus receptores son CCR1 y CCR2 que se encuentran distribuidos en neutrófilos. La subfamilia C-C la producen los linfocitos T activados y su mayor acción la tienen sobre los linfocitos T, monocitos, eosinófilos y basófilos, excepto los neutrófilos. A esta subfamilia pertenece RANTES, proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) 1, 2 y 3, entre otras. Sus receptores son CCR1 al CCR5.^{36,37,38} La importancia de estos receptores radica en que se han caracterizado subpoblaciones celulares que sólo expresan un tipo de receptores, dependiendo del tipo de experiencia antigénica y la polarización de las citocinas que éstas expresan.

En un trabajo con biopsias bronquiales efectuado en sujetos con asma atópica y asma no atópica se identificó que la expresión del CCR3 contribuye a la eosinofilia bronquial.³⁹ Además, también se observó un incremento en la expresión de mRNA de IL-8, IL-10, IL-13 y RANTES en pacientes con antecedentes de rinitis atópica estacional a quienes se realizó reto nasal alérgico específico y en quienes los eosinófilos fueron los principales productores de estas citocinas, condiciones que se observaron después de una semana de haberse efectuado el reto nasal.⁴⁰

Se ha propuesto a la IL-4 como molécula inductora de la adherencia de eosinófilos y basófilos al endotelio y su asociación con la expresión de VCAM-1, y la

explicación acerca de la probable participación de esta molécula en los procesos atópicos.⁴¹ Hace poco se hicieron otros estudios donde se expone que la IL-4 y la IL-13 quizá se encuentren compartiendo el mismo receptor de membrana mediante el cual activan STAT6 y desvían la respuesta hacia Th2.⁴² Se ha hecho cada vez más evidente la participación de IL-13 en los procesos atópicos y reafirmado la semejanza tan estrecha que existe con IL-4.⁴³ Tal es la importancia de esta citocina que el incremento en la producción de IL-4 en células mononucleadas de sangre periférica de pacientes atópicos tiene mejor valor diagnóstico que la misma IgE específica.²⁴

Se han efectuado estudios acerca de las concentraciones de citocinas en lágrimas de pacientes con queratoconjuntivitis vernal y alérgica de los que se obtuvo como resultado que las citocinas tipo Th2 están elevadas en estos padecimientos. En esos mismos estudios se propone a la IL-5 como probable marcador para evaluar el estado clínico para alergia ocular.⁴⁴ Se han comparado las citocinas secretadas en cultivo de células epiteliales de mucosa nasal de pacientes con rinitis atópica y demostrado que la IL-8 es la quimiocina con predominio en su secreción.⁴⁵ Además de esta quimiocina se ha encontrado una mutación funcional en el gen promotor para la quimiocina RANTES y su contribución en el desarrollo de la dermatitis atópica.⁴⁶

Consideraciones finales

La inmunopatología de los procesos atópicos está regida básicamente por un desequilibrio en la regulación de la inmunología celular y la humoral por las poblaciones Th1/Th2. En los procesos atópicos predomina la respuesta Th2 en circulación y en los sitios de lesión; no obstante, al tratar de desviar la respuesta hacia un perfil Th1 no parece repercutir en la mejoría de estos padecimientos. Este desequilibrio parece deberse a las citocinas que se expresan en el microambiente, secretadas y reguladas por diferentes estirpes celulares, que dependiendo de su estado fenotípico se encontrarán polarizando la respuesta.

El conocimiento de los mecanismos del desequilibrio inmunológico en los padecimientos atópicos repercute directamente en el manejo integral del paciente, tomando en cuenta parámetros objetivos, como las citocinas en circulación, haciendo probables correlaciones con marcadores de membrana para el desequilibrio Th2 y

el estadio clínico del paciente se puede llegar a un diagnóstico más preciso. Entre los probables tratamientos se propondrán citocinas reguladoras como la IL-10; también repercutirá en el pronóstico observando cómo y de qué manera se está regulando el desequilibrio. Si bien se ha observado que revertir una respuesta Th2 hacia una respuesta Th1 no tiene efecto terapéutico, bien se podría intentar favoreciendo la respuesta Th1.

Referencias

- Meyers D, Bleeker E. Genetics of Allergic Disease. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy Principles and Practice*. New York: Mosby, 1998: 40-46.
- Romagnani S. The Th1/Th2 Paradigm. *Immunol Today* 1997; 18: 263-6.
- Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999; 353:1485-88.
- Mossman TR, Cherwinski HM, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136:1348-57.
- Murraille E, Leo O. Revisiting the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 1998; 47:1-9.
- Powrie F, Coffman RL. Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *TIPS* 1993; 14:164-8.
- Kelso A. Th1 and Th2 subsets: paradigms lost? *Immunol Today* 1995; 16: 374-9.
- Grewe M, Bruijnzeel-Koomen C, Schopf E, Thepen T, Langeveld-Wildschut A, Ruzicka T, Krutmann J. *Immunol Today* 1998.
- Cox F, Liew F. T-cell subsets and cytokines in parasitic infections. *Immunol Today* 1992; 13: 445-8.
- Shjrakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin J. The inverse association between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77-79.
- Rook G, Stanford J. Give us this day our daily germs. *Immunol Today* 1998; 19:113-16.
- Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T, Holt B, Sly P, Holt P. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
- Yssel H, Fasler S, Lamb J, de Vries J. Introduction of non-responsiveness in human allergen-specific type 2 T helper cells. *Curr Op Immunol* 1994; 6: 847-52.
- Ebtekar M, Khansari N. Differential Antigenic stimulation influences cytokine production patterns in T cells CD4+ subpopulations. *Scand J Immunol* 1996; 43:391-7.
- Hansel G, Berry G, DeKruyff R, Umetsu D. Allergen-specific Th1 cells failed to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 103: 175-83.
- Byron KA, O'Brien RM, Varigos GA, Wootton AM. *Dermatophagoides pteronyssinus* 11-induced interleukin-4 and interferon-g expression by freshly isolated lymphocytes of atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 878-83.
- De Vries J. Atopic allergy and other hypersensitivities. *Curr Op Immunol* 1994; 6: 835-7.
- Rojas-Ramos E, Martínez M. The Th2 theory in allergy. *Rev Alerg Mex* 1999; 46: 83-8.
- Shakib F, Schulz O, Sewell H. A mite subversive: cleavage of CD23 and CD25 by Der pI enhances allergenicity. *Immunol Today* 1998: 313-16
- Moverare R, Elfman L, Stalenheim G, Bjornsson E. Study of the Th1/Th2 balance, including IL-10 production, in cultures of peripheral blood mononuclear cells from birch-pollen-allergic patients. *Allergy* 2000; 55: 171-75.
- Khurana G, Friedrich M, Esswein L, Thomas M, Chatila T. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the a subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997; 337: 1720-25.
- Moffat M, Cookson W. Genetics of asthma and inflammation: the status. *Curr Op Immunol* 1999; 11: 606-9.
- Hamid Q, Barkans J, Robinson D, Durham S, Kay A. Co-expression of CD25 and CD3 in atopic allergy and asthma. *Immunol* 1992; 75: 659-63.
- Esnault S, Benbernou F, Lavaud F, Guenounou M. Spontaneous CD30 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells from atopic patients with high IgE serum levels. *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 67-72.
- Mitra DK, De Rosa SC, Luke A, Balamurugan A, Khaitan BK, Tung J, Mehra NK, Terr AI, O'Garra A, Herzenberg LA, Roederer M. Difference representations of memory T cell subsets are characteristic of polarize immunity in leprosy and atopic diseases. *Int Immunol* 1999; 11: 1801-9.
- June C, Bluestone J, Nadler L, Thompson C. The B7 and CD28 receptor families. *Immunol Today* 1994; 15: 321-31.
- Jirapongsananuruk O, Hofer MF, Trumble AE, Norris DA, Leung DY Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol* 1998; 160: 4622-27.
- Larché M, Till SJ, Haselden BM, North J, Barkans J, Corrigan CJ, Kay AB, Robinson DS. Co stimulation through CD86 is involved in airway antigen-presenting cell and T cell responses to allergen in atopic asthmatics. *J Immunol* 1998; 161: 6375-82.
- Bashian G, Braun C, Huang S, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein L, Essayan D. Differential Regulation of Human, Antigen-specific Th1 and Th2 Responses by the B-7 Homologues, CD80 and CD86. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 235-42.
- Lensmar C, Prieto J, Dahlén B, Eklund A, Grunewald J, Roquet A. Airway inflammation and altered alveolar macrophage phenotype pattern after repeated low-dose allergen exposure of atopic asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* 1998; 29: 1632-40.
- Zuany-Amorim C, Ruffié C, Hailé S, Vargaftig B, Pereira P, Pretolani M. Requirement for T cells in allergic airway inflammation. *Science* 1998; 280: 1265-7.
- Oishi Y, Sakamoto A, Kurasawa K, Nakajima H, Nakao A, Nakagawa N, Tanabe E, Saito Y. CD4-CD8- T cells bearing invariant Va24JaQ TCR a-chain are decreased in patients with atopic diseases. *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 404-11.
- Ghaffar O, Christodoulouopoulos P, Lamkhioued B, Wright E, Ihaku D, Kakamura Y, Frenkiel S, Hamid Q. In vivo expression of signal transducer and activator of transcription factor 6 (STAT

- T6) in nasal mucosa from atopic allergic rhinitis: effect of topical corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 86-93.
34. Matsui E, Kaneko H, Fukao T, Teramoto T, Inoue R, Watanabe M, Kasahara K, Kondo N. Mutations of the IL-12 receptor beta 2 chain gene in atopic subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 266 (2): 551-55.
 35. Ghaffar O, Laberge O, Jacobson M, Lowhagen O, Rak S, Durham S, Hamid Q. IL-13 mRNA and immunoreactivity in allergen induced rhinitis: comparison with IL-4 expression and modulation by topical glucocorticoid therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 17-24.
 36. Mossman T. Cytokines and immune regulation. In: Rich R, Fleischer T, Schwartz B, Shearer W, Strober W, editors. *Clinical Immunology Principles and practice*. New York: Mosby, 1996: 217-30.
 37. Borish L, Rostenwasser L. Cytokines in allergic inflammation. In: Middleton E, ed C. Ellis E, Adkinson F, Yunginger J, Busse W, editors. *Allergy Principles and practice*. New York: Mosby, 1998: 108-23.
 38. Abbas A, Lichtman A, Pober J. *Cellular and Molecular Immunology*. 4th ed. USA, 2000.
 39. Ying S, Meng Q, Zeibecoglou K, Robinson D, Macfarlane A, Humbert M, Kay B. Eosinophil chemotactic chemokines (eotaxin, eotaxin-2, RANTES, monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), and MCP-4), and C-C chemokine receptor 3 expression in bronchial biopsies from atopic and nonatopic (intrinsic) asthmatics. *J Immunol* 1999; 163: 6321-9.
 40. Klein Jan A, Dijkstra M, Boks S, Severijnen L, Mulder P, Fokkens W. Increase in IL-8, IL-10, IL-13 and RANTES mRNA levels (in situ hybridization) in the nasal mucosa after nasal allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 441-50.
 41. Schleimer R, Sterbinsky S, Kaiser J, Bickel C, Klunk D, Tomioka K, Newman W, Luscinskas F, Gimbrone M, McIntyre B, Bochner B. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *J Immunol* 1992; 148: 1086-92.
 42. Callard R, Matthews D, Hibbert L. IL-4 and IL-13 are they one and the same? *Immunol Today* 1996; 17: 108-10.
 43. Corry D. IL-13 in allergy: home at last. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 610-14.
 44. Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. Tear levels of interferon- γ , interleukin (IL)-2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 103-9.
 45. Calderón M, Devalia J, Prior A, Sapsford R, Davies R. A comparison of cytokine release from epithelial cells cultured from nasal biopsy specimens of atopic patients with and without rhinitis and nonatopic subjects without rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 65-76.
 46. Nickel R, Cazolero V, Wahn U, Beyer K, Barnes K, Plunkett B, Freidhoff L, Sangler C, Plitt J, Schleimer R, Caraballo L, Naidu R, Levett P, Beaty T, Huang S. Atopic dermatitis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. *J Immunol* 2000; 164: 1612-6.