

INMUNODERMATOLOGIA

Citoquinas y Piel (Parte II)

*Dra. Ana Cecilia Sanguinetti Díaz
Dr. Juan Manuel Rodríguez -Tafur Dávila **

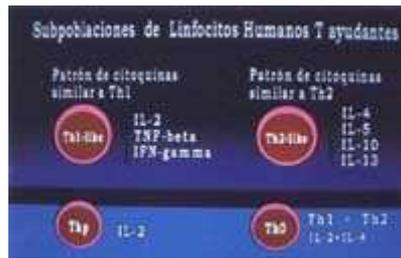
CITOQUINAS PRODUCIDAS POR LINFOCITOS CD4⁺ SUBPOBLACION Th1

Fue Mosmann y colaboradores quienes describieron en poblaciones linfocitarias murinas CD4⁺ dos subpoblaciones, una denominada células T ayudantes (Helper) 1 (Th1) y otra llamada células T ayudantes 2 (Th2), denominadas así por su capacidad de secretar distintos patrones de citoquinas (1). Sin embargo en humanos no se ha podido establecer esta marcada diferencia funcional, habiéndose encontrado un grupo de células T con un patrón extremo de secreción de citoquinas de tipo parecido a las Th1 murinas, las que producen IL-1, TNF- β , Interferón- γ , y otro grupo con un patrón de secreción parecido a la Th2 murina, que produce IL-4, IL-5, IL-10, IL-13; además, existe una gran variedad de estadios funcionales intermedios entre estas dos subpoblaciones, con una producción de citoquinas que no respetan los tipos Th1 y Th2 descritos en murinos (2,3).

CLASIFICACION DE LOS LINFOCITOS



Las citoquinas producidas por Th1 estimulan autocrinamente el desarrollo de las células Th1 e inhiben el desarrollo de las Th2, así mismo las citoquinas producidas por Th2, estimulan la diferenciación de células Th2 e inhiben las clonas Th1. Esto constituye un balance entre la inmunidad celular estimulada por la secreción de linfocitos Th1 y la inmunidad humoral sustentada por la producción de citoquinas por células Th2. Además se han descrito dos estadios más en células CD4⁺ murinas uno denominado Thp (Th primitivo) que produce IL-2 y otro estadio denominado Th 0 (Th cero) que produce un patrón de secreción Th1 y Th 2; estos estadios intermedios sí se han observado en el hombre.



Se sabe también que tanto las células Th1 y Th2 humanas así como las murinas pueden producir IL-3, habiéndose descrito además una subpoblación de células CD8⁺ que por acción de IL-4 pasan a ser CD4⁺ CD8⁻, con un patrón de secreción similar a las células Th2, las que producen IL-4, IL-5, IL-10; estas células son denominadas CD8⁺ Th2-like y carecen de actividad citotóxica, pero poseen actividad ayudante para células B (4) y están implicadas en algunos procesos infecciosos y autoinmunitarios.



Fig. 3. La predominación de las poblaciones linfocitarias Th1 o Th2 determinaría la protección o susceptibilidad en muchas enfermedades

CITOQUINAS PRODUCIDAS PRINCIPALMENTE POR LINFOCITOS Th1:

INTERLEUQUINA 2 (IL-2)

La interleuquina 2 (IL-2) es la principal citoquina producida por linfocitos estimulados con lectinas y antígenos. Es producida especialmente por subpoblaciones Th1 y tiene capacidad para estimular autocrinamente a estas células, aunque IL-2 también actúa como factor paracrino, dentro y fuera del sistema inmune.

La IL-2 es también denominada Factor de crecimiento de la célula T ó TCGF (T Cell Growth Factor). Es una glicoproteína con un peso molecular de 15-18 kDa, habiendo sido Taniguchi y colaboradores quienes clonaron el gen de la IL-2 (5) y Siegel quien, por hibridización in situ, ubicó su gen en el cromosoma cuatro en la región 4q26-27 (6).

Esta citoquina no solo es producida por linfocitos T maduros estimulados, sino también es producida constitutivamente por ciertas líneas celulares de linfomas T. IL-2 es usada para estudiar la naturaleza molecular de la diferenciación de las

células T, por ser la principal citoquina maduradora de estas células, además actúa como los interferones, aumentando la actividad de las células natural asesinas (NK), siendo esto aplicado en el tratamiento del cáncer. Lowenthal y colaboradores presentaron evidencias en las que la IL-2 puede actuar como una hormona de crecimiento, tanto para linfocitos B como para linfocitos T (7).

IL-2 estimula a los neutrófilos, en los que se han identificado Interleuquina-2 receptor beta (IL-2R β) (8), y actúa sobre los macrófagos incrementando su función (9). También se estudia a IL-2 como neuromodulador (10, 11) y regulador del crecimiento de células gliales, (12,13) reportándose además que una enzima, la transglutaminasa puede dimerizar esta citoquina, permitiendo regeneración de los axones del nervio óptico de rata (14,15); además esta enzima es tóxica para oligodendrocitos; a estos últimos se les atribuye moléculas inhibitorias, que impiden la regeneración espontánea de axones de mamíferos.

Las actividades biológicas de IL-2 son mediadas por su unión a un receptor celular específico. Por muchos años se pensó que este receptor consistía en dos cadenas glicoproteicas, una cadena α (IL-2R α) y una cadena β (IL-2R β) (16,17,18), las que actuaban juntas para formar un receptor de alta afinidad para transducir la señal de IL-2. Posteriormente se descubrió la existencia de una tercera cadena denominada IL-2R γ . La cadena IL-2R α (ó antígeno Tac ó CD25) del receptor de IL-2 es una glicoproteína transmembrana de 55 kDa, con 13 aminoácidos de sus 351 aminoácidos localizados intracito-plasmáticamente (19,20,21); su gen se localiza en el cromosoma 10 en la región 10p 14-15 (22). La segunda cadena IL-2R β , también conocida como p70, es una glicoproteína transmembrana de 75 kDa, con 575 aminoácidos de los cuales 286 se localizan citoplasmáticamente y participan en la transducción de señal (23,24); su gen ha sido ubicado en el cromosoma 22 en la región 22q12-13 (25). La tercera cadena IL-2R γ , es necesaria para constituir el receptor de alta afinidad, que combina internalización y señal transmembrana. Este receptor es constitutivamente expresado en muchas células linfoides y sólo tiene afinidad para IL-2, cuando IL-2R β está presente (26). Cuando se clonó el gen de esta tercera cadena (27), se encontró que codificaba una proteína transmembrana de 64kDa y de 347 aminoácidos de los cuales 84 aminoácidos son su dominio intracitoplasmático.

Las cadenas IL-2R β e IL-2R γ son miembros de la superfamilia de receptores hematopoyéticos, mientras que IL-2R α no pertenece a ninguna familia descrita (28). Un modelo reciente del receptor de IL-2 de alta afinidad, lo describe como un complejo trimérico, $\alpha \beta \gamma$, en el cual las tres cadenas están en contacto con el ligando (18,24,29,30). Mientras, IL-2R α es un receptor de baja afinidad incapaz de producir transducción de señal transmembrana. La combinación de IL-2R α -IL-2R β se unen a IL-2 con afinidad intermedia, pero tampoco pueden transducir una señal a través de la membrana, en cambio la combinación de IL-2R β -IL-2R γ , tienen afinidad intermedia, y a concentraciones altas si tienen la capacidad de transducción de señal (31,32).

Poco después de descubrir la cadena γ y localizar su gen en la región Xq 13.1 del cromosoma X, se demostró que la inmunodeficiencia combinada severa ligada al X se producía por un defecto en esta cadena (33). Esta enfermedad hereditaria se caracteriza por la ausencia de células T maduras y células B con función anormal. Se ha demostrado que la carencia completa de IL-2 no produce inmunodeficiencia severa en humanos (34) ni en ratones (35,36,37), determinándose que otros ligandos distintos de IL-2 podían usar la cadena γ (33) y así se demostró que IL-4 (38), IL-7 (39,40) y IL-9 (41) pueden usar a IL-2R γ como parte de sus respectivos complejos de receptores. Por esta razón actualmente se le llama la cadena γ común (γ_c). Posteriormente se observó que IL-15 usa como receptor la cadena IL-2R β y la

cadena γ_c , pero no la cadena α , por lo que su actividad biológica se sobrepone a la actividad de IL-2, explicando, quizás, por qué la carencia de IL-2 in vivo en ratones manipulados genéticamente (ratones knock-out) no produce defectos mayores en su inmunidad. (42,43).

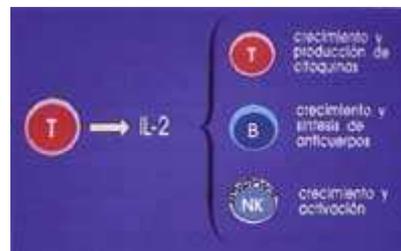


Fig. 4. La IL-2 es producida por células T y tiene efecto autocrino, incrementa la síntesis de anticuerpos por la célula B y activa y expande clonalmente a las células Natural Killer

Durante los últimos años se han descrito receptores solubles de muchas citoquinas; así se observó en suero una forma soluble de IL-2R α (sIL-2R α), siendo ésta un indicador de activación celular (44). Así mismo se ha logrado también el aislamiento de una forma soluble de IL-2R β (sIL-2R β) a partir de células linfoides humanas, suponiéndose que este receptor se solubiliza en respuesta a IL-2, como un mecanismo inmunoregulador(45).

La elevación del receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) es un marcador importante en la tuberculosis pulmonar donde permite determinar el estado clínico y la evolución del paciente (46), permitiendo un correlato con la radiografía de tórax (47) y además, permite el diagnóstico diferencial bioquímico entre efusiones pleurales tuberculosas y carcinomatosas (48). En el asma, para algunos este receptor soluble refleja actividad de enfermedad (49), para otros evidencia activación de linfocitos T (50), y células B, confirmando la hipótesis que el status atópico está asociado a la activación de células Th-2, y no sólo al mecanismo que regula la síntesis de IgE (51).

Las lesiones de piel producidas por la micosis fungoide, la leucemia o el linfoma cutáneo de adultos, en ocasiones son difíciles de diferenciar, sin embargo por la técnica ELISA se ha demostrado que el linfoma cutáneo produce niveles más altos de IL-2R α que lo diferencian de la micosis fungoide (52), lo que sugiere un patrón de citoquinas Th-1 para la micosis fungoide y Th-2 para el síndrome de Sezary (53).

La aplicación terapéutica de esta citoquina se debe a que estimula la proliferación de linfocitos T amplificando la respuesta inmune a antígenos, aumenta la proliferación de linfocitos B, induce la producción de IFN- γ y activa a las células asesinas naturales o NK, por lo que se usa en neoplasias malignas como carcinoma metastásico de células renales, y melanoma maligno (54). Se ha usado en la infección por HIV asociada con quimioterapia, interferón o transferencia celular, en un intento por restaurar la respuesta inmune (55). Actualmente existen en el mercado internacional IL-2 obtenida por tecnología de ADN recombinante, y se encuentran como fármaco en fase IV con el nombre de Proleukin®.

Los efectos adversos de esta droga son hipotensión anormalidades renales incluyendo uremia, oliguria y anuria, disturbios digestivos, fiebre, malestar general, anemia, trombocitopenia, confusión y cefalea. Se ha observado en el tratamiento con esta citoquina exacerbación de la psoriasis y mayor incidencia de sepsis y bacteriemia, esto último tal vez relacionado al uso de catéteres (56). Además se ha observado reacciones adversas en piel como critematosis macular, rash, eritema nodoso, dermatitis prurítica y alopecia. El uso clínico de esta citoquina debe ser adecuadamente monitoreado por sus efectos adversos, así como por su acción tan pleiotrópica.

INTERFERON GAMMA: (IFN- γ)

El IFN- γ o interferón de tipo II es una glicoproteína multifuncional que fue observada por primera vez en leucocitos humanos en cultivo, estimulados por fitohemaglutinina (PHA) e infectados por el virus Sindbis (57). El IFN- γ es producido principalmente por subpoblaciones de linfocito TCD4⁺ Th1, células CD8⁺, células NK, linfocitos con TCR γ/δ (receptor de la célula T).

El IFN- γ actúa inhibiendo la replicación viral, influye en el tipo de inmunoglobulinas secretadas por las células B, además aumenta la expresión de moléculas del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) de tipo I y de tipo II, e incrementa la eficiencia de los macrófagos para eliminar parásitos intracelulares (58,59). La mayoría de las actividades atribuidas a IFN- γ son producidas por proteínas inducidas por esta citoquina intracelularmente. La aparición de estas proteínas es consecuencia de la ligazón de IFN- γ con su receptor específico, el que es diferente del receptor usado por IFN- α e IFN- β (60). La actividad del IFN- γ es especie específica, ya que éste no tiene actividad al ser ensayado en células de primates en cultivo (61).

El IFN- γ es una glicoproteína de aproximadamente 143 aminoácidos con dos formas no moleculares de 20 y 24 kDa, y que posee una pequeña secuencia homóloga con IFN- α e IFN- β (62). Las dos formas encontradas difieren en el grado de glicosilación, así el IFN- γ de 20 kDa está glicosilado en el aminoácido Asparagina en posición 97 y el IFN- γ de 25 kDa está glicosilado en el aminoácido Asparagina en las posiciones 25 y 97 (62,63). Se han descrito dos variantes alélicas del IFN- γ , que difieren por la presencia en una de Arginina y en otra de Glicina en la posición 137 (64,65). Además se ha identificado un receptor para el IFN- γ , el que se encuentra localizado en el cromosoma 6 (66), y es aparentemente una cadena simple de aminoácidos de 90 kDa de estructura glicoproteica, producida por un solo gen y que muestra una unión altamente específica con IFN- γ siendo esta especie específica (67). El ADN complementario de este receptor codifica un polipéptido de 17 aminoácidos como péptido señal, con una región extracelular de 228 aminoácidos, y una región transmembrana de 21 aminoácidos y un dominio intracitoplasmático de 223 aminoácidos (68).

Una forma soluble del receptor de IFN- γ (sIFN- γ R) ha sido reportada en la orina humana en condiciones fisiológicas normales (69). Existen evidencias de la existencia de un componente adicional en el complejo del receptor de IFN- γ , denominado tentativamente como cadena β del receptor del IFN- γ (IFN- γ R β). La unión de IFN- γ con su receptor induce dimerización de éste y activación intracelular de las tirosinquinasa Janus Quinasa 1 (JAK1) y Janus Quinasa 2 (JAK2) (70,71). Subsecuentemente el receptor del IFN- γ y una proteína de 91 kDa denominada STAT1 α (Signal Transducers and Activators of Transcription / transductor de señal y activador de transcripción) son fosforilados. La proteína STAT1 α fosforilada y dimerizada, asociada con otras proteínas ingresa al núcleo donde este complejo se

liga a distintos lugares que promueven la expresión de genes de respuesta al IFN γ como lo es el GAS (gamma-activated sequences / secuencias activadas por IFNgamma) y ISRE (interferon-stimulated response element / elemento de respuesta estimulada por interferon). Estos genes inducen la expresión de por lo menos 20 proteínas distintas de las cuales 12 son únicamente estimuladas por IFN- γ (71,72,73)



Fig. 5. El Interferón es producido por células Natural Killer; activa macrófagos, endotelio, NK y aumenta la expresión de clase I y clase II de complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

El IFN- γ tiene una amplia distribución y efectos, producido por células T CD4⁺ subpoblación Th1, linfocitos CD8⁺, células NK, y linfocitos con receptor TCR γ / δ , se le ha encontrado actividad antiviral, antiprotzoaria, e inmunomoduladora (74). El IFN- γ tiene actividad antiviral menos potente que IFN- α y β . La actividad del IFN- γ contra Toxoplasma y Chlamydia es resultado de la inducción por éste de la enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (75).

Los efectos inmunomoduladores del IFN- γ son diferentes, en monocitos y macrófagos, incrementa la expresión de moléculas de Clase I del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad), además aumenta la producción de IL-1, del factor activante plaquetario, del peróxido de hidrógeno y de la pterina. Protege a los monocitos de la lisis mediada por células LAK (Linfocitos killer activados por citoquinas). El IFN- γ genera disminución de la expresión de ARNm, de IL-8, que es incrementada por IL-2 y por lipopolisacáridos (LPS). Induce actividad citotóxica en monocitos por disminución de la expresión del receptor del Factor de Crecimiento Transformante β (TGF- β) y por aumento en la expresión de la subunidad IL-2R γ (74,75,76,77). Se ha demostrado que IFN- γ también es quimiotáctico para monocitos y no para neutrófilos (78). En células B estimuladas por LPS el IFN- γ aumenta la secreción de IgG_{2a} así como en células B activadas por células T independientes de estimulación antigénica, mejora la secreción de IgG₃ (79) (80). El IFN- γ se ha reportado que puede autoinducir su expresión. La inflamación local puede ser acompañada por la producción de IFN- γ y éste inducir la síntesis de ARNm de IFN- γ , en lugares distantes de la zona inflamada. Esto puede ser debido a la circulación del IFN- γ o a la producción de éste por células migrantes (81). También se ha observado en endotelio vascular aumento de la expresión de ICAM-1 (intracelular adhesión moléculas/moléculas de adhesión intracelular) y de VCAM (vascular adhesión moléculas/moléculas de adhesión vascular) inducido por IFN- γ (82).

El IFN- γ tendría un rol importante en la fisiopatología de la tuberculosis (83), sarcoidosis (84), esquistosomiasis (85), donde se ha observado que esta citoquina producida por células Th1 promovería una respuesta granulomatosa la que sería inhibida por citoquinas producidas por células Th2 como IL-10 (86). Además, se ha

demostrado en estudios con neonatos, que la disminución en la producción de IFN- γ en sangre de cordón umbilical al nacer, correlaciona con el desarrollo de atopía (87,88).

El IFN- γ ha sido usado en la terapia de la leishmaniasis cutánea difusa y visceral en combinación con antimoniales (89). Se ha usado en dermatitis atópica donde la inyección subcutánea diaria de 50 microgramos/m² de IFN- γ recombinante por 12 semanas ha sido segura, bien tolerada, y efectiva para reducir la inflamación, la eosinofilia y los síntomas clínicos. También se ha usado en verrugas genitales, papulosis bowenoide, epidermodisplasia verruciforme, enfermedad de Behcet, herpes simple recidivante, siendo sus principales efectos colaterales a dosis baja (50 a 100 microgramos) leve fiebre, fatiga, y mialgia (90). El IFN- γ se comercializa en el mercado internacional con los nombres de Actimmune® Immukin® y Polyferon® .

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL- β (Linfotoxina- α)

El Factor de Necrosis Tumoral- β TNF- β , es también denominado linfotóxica- α (LT- α), es una glicoproteína de 25 kDa y 171 aminoácidos producido principalmente por linfocitos, fue descubierto por Ruddle y Waksman en 1968 (91) y ellos lo denominaron factor citotóxico, siendo Granger y Williams quienes le denominaron Linfotóxica (92). No está claro si el TNF- α y el TNF- β son miembros de una superfamilia de proteínas que incluirían a una proteína denominada p33 que se conoce como Linfotóxica- β (LT- β). El gen del TNF- β se encuentra en el hombre en el brazo corto del cromosoma 6 (93) región 6p21.3 (94).

El TNF- α . y el TNF- β activos son secretados como homotrimeros, que compiten por un mismo receptor. También se ha observado en membrana una forma monomérica del TNF- β que puede asociarse con la LT- β formando un complejo heterotrimerico con dos copias de TNF- β y una copia de LT- β ; además, se ha observado que la LT- β no se secreta y que se presenta unida a la membrana celular (95). El TNF- β es producido predominantemente por linfocitos Th1, pero no por linfocitos Th2. También es producido por células T CD8⁺ citotóxicas (96), y por células B activadas por LPS (97), así como por células activadas del SNC (98).

Existen dos tipos de receptores para el TNF, aunque desafortunadamente la nomenclatura actual es confusa, tanto como la de sus ligantes. Existe una forma de receptor llamado TNFR-I de 55 kDa que ha sido llamado p55 o antígeno htr o tipo B,(99) y otro de mayor peso molecular llamado TNFR-II de 75kDa (100) y 80kDa (101); o p75 y p80, o tipo α o antígeno *utro* tipo A con dos subformas denominadas tipo 1 y tipo 2. Los genes para estos receptores se encuentran en diferentes cromosomas, así, p55 es codificado en el cromosoma 12 y p75 es codificado en el cromosoma 1 humano (102). Existen señales diferenciales en la activación a la expresión de estos receptores así, el tratamiento de células HL-60 en cultivo con AMP_c dibutírico induce la expresión de p75 pero no de p55 (103), y la IL-2 y los anticuerpos anti-CD3 inducen la expresión de p75 y no de p55 en células en reposo (104). Actualmente se ha podido producir por ingeniería genética ratones en los que se ha inducido un defecto genético (ratones knock-out) en la expresión de p55. Estos ratones fenotípicamente son normales pero son altamente susceptibles a infecciones por *Listeria monocytogenes* y son resistentes al shock endotóxico (105). Los receptores de TNF se cree que forman una familia o sistema con otras proteínas como el receptor de baja afinidad del Factor de Crecimiento Nervioso (NGF -Nerve Growth Factor) y con CD27, CD30, CD40, Fas, OX40, 4-1BB, y sus

respectivos ligantes (106,107). Se ha observado formas solubles de receptores que se ligan al TNF y que serían formas truncadas de los receptores de 55kDa y el de 75kDa unidos a membrana (108,109). El TNF presenta acción citotóxica sobre fibroblastos L929 en cultivo, induce necrosis en tejidos de sarcoma *in vivo*, también activa leucocitos polimorfonucleares, está implicado en la activación de los osteoclastos y en la resorción ósea, así como es el principal mediador del shock endotóxico. El aumento de esta citoquina en heces es un marcador del curso de la enfermedad inflamatoria intestinal (110). En piel se ha descrito un polimorfismo mutacional del TNF en la dermatitis herpetiforme (111). El uso clínico por su acción antineoplásica demostrada *in vitro*, está en fase experimental, sin embargo *in vivo* la necrosis que induce ha sido observada en pocos pacientes, resultando su administración más bien en una variedad de efectos adversos como fiebre, escalofríos, hipotensión, letargia, somnolencia, cefalea, náusea, flebitis, rigidez, y síntomas de déficit neurológico (112).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Mosmann, T.R.; Cherwinski, H.; Bond, M.W. et al. (1986) J. Immunol. 136, 2348.
2. Del Prete, G.F.; De Crali, M.; Mastromauro, C. (1991) J. Clin. Invest. 88, 346.
3. Parronchi, P. Macchia, D.; Piccinni, M- P. et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 4538.
4. Erard, F; Wild, M.T.; García-Sanz, J.A.; et al. (1993) Science 260 (5115) 1802.
5. Taniguchi, T.; Matsui H.; Fujita, T.; et al (1983) Nature 302, 305.
6. Seigel, L.J.; Harper, M.E.; Wong-Staal; et al. (1984) Science 223, 175.
7. Lowenthal, J. W; Zubler-R.H.; Nabholz, M. et al. (1985) Nature 315, 669.
8. Djeu, J.Y; Liu, J.H., Wei, S.; et al. (1993) J. Immunol. 150 (3), 960.
9. Malkovsky, M; Loveland, B; North, M.; et al. (1987) Nature 325, 262.
10. Nistico, G.; De Sarro, G.; (1991) TINS 14, 146.
11. Hanish, U.K.; Seto, D.; Quirion, R.; (1993) J. Neuroscience 13(8), 3368.
12. Benveniste, E.N.; Merrill J.E.; (1986) Nature 321, 610.
13. Arzt, E.; Buric, R.; Stezer, G.; et al. (1993) Endocrinology 132(1), 459.
14. Eitan, S.; Schwartz. M.; (1993) Science 261(5117), 106.
15. Eitan, S.; Solomon, A.; Lavie, V; et al.(1994) Science 264 (5166), 1764.
16. Tsudo, M.; Kozak, R. W.; Goldman, C.K.; et al.(1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9694.
- Sharon, M.; Klausner, R.D.; Cullen, B.R. et al,(1986) Science 234, 859.
- Smith, K.A.; (1989) Annu. Rev. Cell Biol. 5, 397.
19. Leonard, W.J.; Depper, J.M.; Crabtree, G.R; et al.(1984) Nature 311, 626.
20. Nikaido, T.; Shimizu, A.; Ishida, N. et al. (1984) Nature 311,631.
21. Cosman, D. Cerretti, D.P.; Larsen, A.: et al. (1984) Nature 312, 768.
22. Leonard. W.J; Donlon, T.A.; Lebo. R. V; (1985b) Science 228,1547.
23. Hatakeyama, M.; Kono, T.; Kobayashi, N.; etl.(1991) Science 252 (5012), 1523.
24. Minami, Y.; Kono, T.; Miyasaki, Y.; et al (1993) Annu. Rev. Immunol. 11, 245.
25. Shibuya, H.; Yoneyama, M.; Nakamura, Y.; et al (1990) Nucleic Acids Res. 18 (13), 3697.
26. Hatakeyama, M.; Minamoto, S.; Uchiyama, T.; et al.(1985) Nature 318, 467.
27. Takeshita, T.; Asao, H.; Ohtani, K.; et al. (1992) Science 257, 379.
28. Bazan, J.F.; (1990) Proc. Nad. Acad. Sci. USA 87(18). 6934.
29. Taniguchi T.; Minami Y; (1993) Cell 73(1), 5.
30. Waldman, T.A.; (1991)J. Biol. Chem. 266 (5).2681.
31. Voss, S.D.; Leary, T.P.; et al (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90(6), 2428.
32. Roessler, E.; Grant, A.; Ju, G.;; et al (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91(8), 3334.
33. Noguchi, M.; Yi, H.; Rosenblatnt, H.M.; et al. (1993) Cell 73(1). 147.
34. Weinberg, K.; Parkman (1990) N. Engl. J. Med 322(24), 1718.
35. Schorle, H.; Holtschke, T.; Hunig, T.; et al. (1991) Nature 352. 621.
36. Sadlack, B.; Merz H.; Schorle, H. et al (1993) Cell 75(2) 253.
37. Russel M.; Keegan, A.D.; Harada, N.; et al (1993) Scce 262 (5141), 1880.
38. Noguchi, M.; Nakamura, Y; Russell, S.M.; et al. (1993) Science 262 (5141), 1877.
39. Kondo, M.; Takeshita, T; Higuchi-M; et al. (1994) Science 263 (5152), 1453.
40. Russel, S.M; (1994) Science 266. 1042.
41. Bamford R.N.; Garnt A. J.; Burton, J.D.; et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91(11), 4940.
42. Burton, J.D. Bamford, R.N.; Peters, C; (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 (11), 4935.
43. Waldmann, TA.; (1993) Immunol. Today 14(6), 264.
44. Honda, M.; Kitamura, K.; Takeshita, T.; et al. (1990) J. Immunol. 145 (12), 4131.
45. Aviles Ingles, M.J.; Contessotto, C; Ontanon Rodríguez, L.; et al. Tuber Lung Dis. (1995) 76, 130.
46. Chan, C.H.; Lai, K.N. Leung, J.C.; et al. (1991) Am Rev. Respir. Dis. 144 (2) 458.
47. Chang, S.c., Hsu., Y.T.; Chen, Y.C.; et al. (1994) Arch-Intern-Med. 154 (10) 1097.
48. Lai, C.K.; Chan, C.H.; Leung, J.C.; et al. (1993) Chest. 103 (3) 782.
49. Brow, P.H.; Crompton, G.K.; Greenting, A.P. (1991) Lancet. 338 (8767), 590.
50. Matsumoto, K.; Taki, F., Miura.; et al. (1994) Chest 105 (3), 681.
51. Oishi, M.; Johnno, M.; Ono, T.; et al. (1994) J. Invest. Dermatol 102(5) 710.
52. Saed, G.; Fivenson, D.P.; Naida, Y.; et al. (1994) J. Invest. Dermatol. 103(1), 29.
53. Garbe, C.; (1993) Melanoma Res. 3(4); 291.

55. Klimas, N.; Patarca, R., Walling, J.; et al (1994) *AIDS*. 8(8); 1073.
56. Snyderman, D.R.; Sullivan, G.; Gill, et al. (1990) *Ann. Intern. Med.* 112, 102.
57. Wheelock, E.F.; (1965) *Science* 149, 310.
58. Ijzermans, J.M.; Marquet, R.L., (1989) *Immunobiol.* 179, 456.
59. Mogensen, S.C.; Virelizier, J.L.; (1987) *Interferon* 8,55.
60. Grossberg, S.E.; (1989) *Experientia* 45, 508.
61. Adolf, G.R.; (1985) *Oncology (Suppl. 1)* 42, 33.
62. Zoon, K.C.; (1987) *Interferon* 9, 1.
63. Yip, YK; et al. (1982) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79, 1820.
64. Gray, P.W; Leung D.W; Pennica, D.; (1982) *Nature* 295, 503.
65. Gray P.W; Goeddel, D.V, (1982) *Nature* 298, 859.
66. Pfizenmaier, K.; (1988) *J. Immunol.* 14-1, 856.
67. Hershey, G.K.K, Schreiber, R.D.; (1989) *J. Biol. Chem.* 264, 11981
68. Aguet, M. et al. (1988) *Cell* 55,273.
69. Nobick, D. et al. (1989) *J. Exp. Med.* 170, 1409.
70. Watling, D; Guschin, D.; Muller, M; et al. (1993) *Nature* 366 (6451), 166.
71. Muller, M.; Briscoe, J.; Jaxton, C; et al. (1993) *Nature* 366(6451), 129.
72. Weil, J. et al. (1983) *Nature* 301, 437.
73. Harris, C.A.; Hunte, B.; Krauss, M.R.; et al.(1992) *J. Biol. Chem.* 267, 6865.
74. Billau, A.; Dijkmans, R., (1990) *Biochem. Pharmacol.* 40(7), 1433.
75. Sen, G.C.; Lepigyl, P; (1992) *J. Biol. Chem.* 267, 5017.
76. Bosco, M. C; Espinoza-Delgado, I; Schwabe, M., et al (1994) *Blood* 83(12); 3462.
77. Espinoza-Delgado, I.; Bosco, M.C.; Musso, T.; (1994) *Blood* 83 (11); 3332. 3332.
78. Issekutz, A.C.; Issekutz, T.B.; (1994) *Immunol.* 151(4);2105.
79. Huang, S.; Hendriks, W; Althage, A.; et al. (1993) *Science* 259 (5102); 1742.
80. Snaper, C.M.; McIntyre, T.M.; Mandler: R.; (1992) *J. Exp. Med.* 175 (5); 1367,
81. Halloran, P.F; Autenried, P.; Ramassar, V.; et al. (1992) *J Immunol.* 148 (12); 3837.
82. Tabibzadeh, S.; Kong, Q. F; Babaknia, A.; (1994) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79(4); 1024.
83. Hirsh, C.S.; Yoneda, T.; Averill, L.; et al. (1994) *J. Infect. Dis.* 170(5); 1229.
- Prior, C.; Haslam, P.L.; (1991) *Am. Rev. Respir. Dis.* 143(1); 53.
85. Flores-Villanueva, P.O.; Harris, T.S.; Ricklan, D.E.; et al. (1994) *J. Immunol.* 152; 1847.
86. Flores-Villanueva, P.O.; Chikunguwo, S.M.; Harris, T.S.; et al. (1994) *J. Immunol.* 151; 3192.
87. Tang, M.L.; Kemp, A.S.; Thorburn, J.; et al. (1994) *Lancet* 344 (8928); 983.
88. Warner, J.A.; Miles, E.A.; Jones, A.C.; et al (1994) *Clin. Exp. Allergy* 24(5); 423.
89. Badaro, R.; Johnson, W.D.Jr.;(1993) *J. Infect. Dis.* 167 Suppl. 1; S13.
90. Mahrle, G.; Schulze, H.J.; (1990) *J. Invest. Dermatol.* 95 Suppl. 6; 132S.
91. Ruddl, N.H; Waksman, B.H.; (1968) *J. Exp. Med.* 128.1267.
92. Williams, T.W.; Granger, G.A.; (1968) *Nature* 219, 1076.
93. Gray, P.W; Aggarwal, B.B.; Benton, C.V; et al. *Nature* 312, 721.
94. Spies, T.; Blanck, G.; Bresnahan, M.; et al. (1989) *Science* 24.3, 214, 1989,
95. Browning, J.L.; Douglas, I; Ngam-ek, A.; et al. (1995) *J. Immunol.* 154(1); 33.
96. Adamthwaite, D.; Cooley, M.A. (1994) *Immunology* 81(2); -253.
97. Sung, S-S.J.; Jung, L.K.L.; Walters, J.A.; et al. (1989) *J. Clin. Invest.* 84, 236.
98. Liberman, A.P; Pitha, P; Shin, H.S.; et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86, 6348.
99. Pateolog, E.M.; Delasalle, S.A.; Buurman, W.A.; (1994) *Blood* 84(8), 2578.
100. Kuhnert, P; Kemper, O.; Wallach, D.; (1994) *Gene* 150(2); 381.
101. Higuchi, M.; Aggarwal, B.B.; (1992) *J. Biol. Chem.* 267(29), 20892.
102. Ruddl, N.H.; (1992) *Curr. Op. Immunol.* 4,327.
103. Hobmam, H.P.; Brockhaus, M.; Baeuerle, P.A.; et al. (1991) *J. Biol. Chem.* 265. 22409.
104. Ware, C.F; Crowe, P.D.; Vanarsadale, T.L. et al. (1991) *J. Immunol.* 147, 4229.
105. Pfeffer, K.; Matsuyama, T.; Kundig, T.M.; et al. (1993) *Cell.* 73(3). 457.
106. Camerini, D.; Walz, G.; Loenen, W.A.; et al. (1991) *J. Immunol.* 147(9). 3165.
107. Armitage, R.J.; (1994). 6(3), 407.
108. Chouaib, S.; Branellec, D.; Buurman, W.A.; (1991) *Immunol. Today* 12(5),141.
109. Abe, Y; Watanabe, Y; Kimura, S.; (1994) *Surg. Today* 24(3). 197.
110. Braegger, C.P.; Nicholls, S.; Murch, S.H. et al. (1992) *Lancet* 339 (8785), 89.
111. Messe, C.; Kick, G., Ranki, A.; et al. (1994) *Dermatology* 189 Suppl. 1, 135
112. Spriggs, D.R.; Sherman, M.L.; Frei III, E.; et al.(1987) *Eti Ciba Foundation Symposium* 131, 206.