

NIEKTÓRE CYTOKINY PRZECIWZAPALNE: WŁASNOŚCI I MECHANIZM DZIAŁANIA*

SOME ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES: PROPERTIES AND MECHANISM OF ACTION

Aleksander KOJ

Instytut Biologii Molekularnej Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Streszczenie: Klasyfikacja cytokin opiera się na strukturze czynnych białek i ich receptorów, a także uwzględnia ich własności biologiczne. Do cytokin przeciwzapalnych zalicza się interleukinę-10 oraz spokrewnione ze sobą IL-4 i IL-13. Przekaz sygnału z receptorów tych cytokin angażuje kinazy białkowe JAK, TYK i szereg czynników transkrypcyjnych z rodziny STAT. Wymienione trzy cytokiny hamują syntezę cytokin prozapalnych (IL-1, TNF α , IL-8) w komórkach krwi stymulowanych endotoksyną bakteryjną, natomiast mogą zwiększać produkcję cytokin prozapalnych w innych typach komórek. Mechanizm paradoksalnego efektu cytokin przeciwzapalnych nie jest dotychczas w pełni wyjaśniony. (*Postępy Biologii Komórki 2001; Supl. 16: 5-13*)

Słowa kluczowe: Cytokiny prozapalne i przeciwzapalne, IL-10, IL-4, IL-13, TNF α , IL-1, IL-6, przekaz sygnału, czynniki transkrypcyjne

Summary: Classification of cytokines is based on structure of active proteins and their receptors but it takes into account also their biological activities. Anti-inflammatory cytokines include IL-10 and related to each other IL-4 and IL-13. Transduction of signal from receptors of these cytokines requires protein kinases JAK, TYK and several transcription factors belonging to STAT family. The above-mentioned three cytokines inhibit synthesis of pro-inflammatory cytokines (IL-1, TNF α , IL-8) in the blood cells stimulated with endotoxin, but they may enhance production of pro-inflammatory cytokines in other types of cells. The mechanism of paradoxical effect of anti-inflammatory cytokines has not been so far fully elucidated.

(*Advances in Cell Biology 2001; Supl. 16: 5-13*)

Key words: Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, IL-10, IL-4, IL-13, TNF α , IL-1, IL-6, signal transduction, transcription factors.

*Praca finansowana przez Komitet Badań Naukowych, PB 0366/PO4/99/16.
Autor dziękuje prof. A. Kleinowi za krytyczne uwagi do maszynopisu.

KLASYFIKACJA CYTOKIN

Pod nazwą cytokin mieści się duża i heterogeniczna grupa niskocząsteczkowych białek, które działając w nanomolowych lub pikomolowych stężeniach regulują różne funkcje komórek, wpływają na ich wzrost, różnicowanie i wzajemne oddziaływania. Nathan i Sporn [14] zaliczyli cytokiny, obok hormonów, autakoidów i neuroprzekaźników, do głównych cząsteczek sygnałowych organizmu zwierzęcego. W odróżnieniu od hormonów cytokiny są wytwarzane nie przez wyróżnicowane gruczoły dokrewne, ale przez aktywowane makrofagi, leukocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna, keratynocyty oraz inne typy komórek. Cytokiny działają na komórki docelowe przez swoiste receptory błonowe uruchamiające złożone kaskady sygnalizacyjne. Więcej informacji o cytokinach znajdzie polski czytelnik m.in. w monografii Robaka [16] oraz pracy przeglądowej Kortylewskiego i Mackiewiczca [9].

Tradycyjnie wśród cytokin wyróżnia się interferony, interleukiny, czynniki martwicy nowotworów, krwiotwórcze czynniki wzrostu, transformujące czynniki wzrostu, inne czynniki wzrostu oraz czynniki chemotaktyczne [16]. Chaos w systematyce i nomenklaturze cytokin pogłębia występowanie wielu synonimów stworzonych przez odkrywców danej aktywności biologicznej, zanim została ona przypisana jednej określonej cząsteczce białkowej. Większość cytokin wykazuje bowiem zjawisko plejotropii, tzn. zdolność do oddziaływania na rozmaite komórki docelowe, jeśli posiadają one określony receptor. Ponadto cytokiny z reguły charakteryzuje częściowa zastępowalność funkcji, nazywana także nadmiarowością lub redundancją, gdy różne cytokiny dają podobne efekty biologiczne. Przykładem mogą być cytokiny typu interleukiny-6, gdyż indukcję syntezy białek ostrej fazy w hepatocytach wywołuje nie tylko IL-6, ale także IL-11, onkostatyna M (OSM), czy też czynnik hamujący wzrost białaczki (LIF), choć każda cytokina daje nieco inny profil białkowy.

Biochemiczna klasyfikacja cytokin opiera się na strukturze cząsteczek cytokin oraz ich receptorów. Jak to przedstawia tabela 1, Debets i Savelkoul [3] wyróżnili sześć głównych rodzin cytokin, ale dotychczas ten racjonalny podział nie został powszechnie przyjęty.

Funkcjonalna klasyfikacja cytokin uwzględnia ich rolę biologiczną oraz znaczenie dla patologii i medycyny. Biorąc pod uwagę wpływ cytokin na procesy zapalne oraz przebieg reakcji ostrej fazy można wyróżnić trzy grupy cytokin (tab. 2 oraz [7]). Podział ten jest z pewnością uproszczeniem, gdyż wiele cytokin ma działanie wielofunkcyjne, a IL-6 może odgrywać różną rolę zależnie od etapu reakcji ostrej fazy. Odpowiednie zakończenie tej reakcji jest ważne dla uniknięcia chronicznych odczynów zapalnych i zwykle zachodzi przy udziale cytokin: IL-4, -13 i -10 [8]. Cytokiny te zostały wykryte przez badaczy z *DNAX Research Institute* w Kalifornii, którzy zaobserwowali, że różnicujące się limfocyty pomocnicze (*T-helper cells*)

TABELA 1. Strukturalne rodziny cytokin i ich receptorów (wg [3], zmodyfikowane)

Rodzina cytokin	Główne cytokiny	Nadrodzina (SF) receptorów
Hematopoetyny	IL-6, IL-11, LIF, OSM, CNTF, CT-1	Receptory klasy I wspólny gp130
	IL-3, IL-5, GM-CSF IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 IL-10, IFN- α , IFN- β , IFN- γ	wspólny łańcuch β wspólny łańcuch γ Receptory klasy II
IL-1,	IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, FGF α , FGF β	SF-Immunoglobuliny
TNF	TNF- α , TNF- β , LT- β	SF-receptory TNF
TGF- α	TGF- α , EGF	SF-kinazy tyrozyny
TGF- β	TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3	SF-receptory TGF- β
Chemokiny podrodzina α podrodzina β	IL-8, GRO- α , - β - γ , ENA-78 MCP-1,-3, RANTES, MIP-1 α , - β	SF-receptory chemokin

tworzą populacje komórek Th1 i Th2 wydzielających różne białka regulatorowe. Komórki Th1 oraz monocyty (makrofagi) wytwarzają m.in. TNF- α , IL-1, IFN- γ czy IL-12 i są odpowiedzialne za obronę komórkową skierowanym przeciw wewnątrzkomórkowym pasożytom i bakteriom. Natomiast komórki Th2 decydują o humoralnej odpowiedzi organizmu (synteza przeciwciał) i wytwarzają m.in. IL-4, IL-13, IL-10 oraz IL-5. Zatem cytokiny z grupy Th2 z jednej strony aktywują limfocyty B do syntezy przeciwciał, ale z drugiej hamują monocyty i komórki Th1 wytwarzające cytokiny prozapalne.

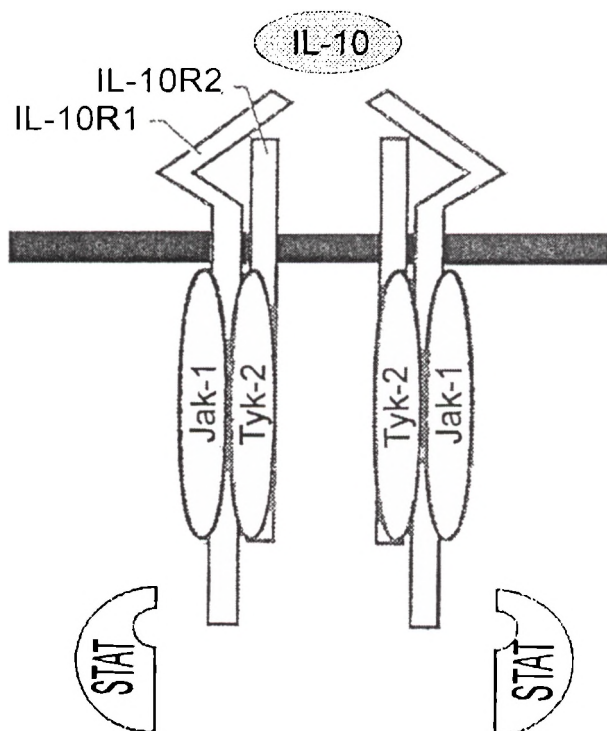
TABELA 2. Funkcjonalny podział cytokin ostrej fazy

Cytokiny prozapalne lub wczesne	Interleukina-1 (IL-1), Czynniki Martwicy Nowotworów (TNF- α), Interferon- γ (IFN- γ), Interleukina-15, Interleukina-8 (IL-8)
Cytokiny z rodziny interleukiny-6	Interleukina-6 (IL-6), Interleukina-11 (IL-11), Onkostatyna M (OSM), Czynniki Hamujące Białaczkę (LIF), Rzęskowy Czynniki Neurotroficzny (CNTF), Kardiotropina-1 (CT-1)
Cytokiny przeciwzapalne lub późne	Interleukina-10 (IL-10), Interleukina-4 (IL-4), Interleukina-13, Interferon- α (IFN- α), Transformujący Czynniki Beta (TGF- β)

INTERLEUKINA-10

Interleukina-10 została zidentyfikowana w 1989 r. jako czynnik hamujący syntezę cytokin (*cytokine synthesis inhibitory factor* = CSIF). Aktywny polipeptyd ma masę cząst. ok. 18,5 kDa, lecz w płynach ustrojowych występuje jako dimer. IL-10 jest wytwarzana nie tylko w komórkach Th2, lecz także w aktywowanych monocytach, komórkach tucznych, keratynocytach i niektórych liniach nowotworowych. Po aktywacji komórek przez endotoksynę interleukina-10 powstaje zawsze później niż cytokiny prozapalne. W genomie wirusa Epsteina-Barra znaleziono gen niemal identyczny z genem IL-10 i przypuszcza się, że został on przechwycony przez wirusa dając mu w ten sposób ochronę przed zwalczaniem go przez układ immunologiczny organizmu gospodarza [6].

Receptor dla IL-10 wiąże jej dimer, zbudowany jest z 2 typów łańcuchów transbłonowych i wykazuje podobieństwo do receptorów rodziny interferonu (rys. 1). Przekaz sygnału z receptora do jądra komórkowego wymaga udziału kinaz biał-



RYSUNEK 1 Schemat struktury receptora dla IL-10 (zmodyfikowane wg [10]). Podwójny heterodimer IL-10R1-R2 wiąże dimer IL-10, co wywołuje przyłączenie kinaz JAK1 i TYK2, a następnie STAT

kowych JAK1 (*Janus Kinase-1*) i TYK2 (*Tyrosine Kinase-2*), a także białek pośredniczących STAT1, STAT3, a według niektórych badaczy także STAT5 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). Można dopatrzeć się pewnego podobieństwa działania tego receptora oraz drogi sygnalizacyjnej interleukiny-6. Przypuszczalnie z tego powodu po transfekcji genu receptora IL-10 do komórek wątrobiaka HepG2 interleukina-10 indukuje syntezę białek ostrej fazy i wykazuje efekty synergii z interleukiną-1 dla białek typu 1, które wymagają zarówno IL-6, jak i IL-1 [11].

INTERLEUKINA-4 I INTERLEUKINA-13

IL-4 została początkowo opisana jako jeden z czynników wzrostu i różnicowania limfocytów B wytwarzanych przez komórki Th [2], ale dzisiaj wiemy, że jako typowa cytokina ma dużo szersze pole działania. Natomiast IL-13 została wykryta przez przeszukiwanie biblioteki genowej zaktywowanych komórek Th2 i wykazuje wiele podobieństw do IL-4. Obie cytokiny nie tylko hamują syntezę cytokin prozapalnych w komórkach hematopoetycznych, ale także wywołują ekspresję IgE (tzw. *immunoglobulin class switching*) i są zaangażowane w reakcjach alergicznych. Porównanie niektórych własności IL-4, -13 i -10 przedstawia tabela 3.

TABELA 3. Porównanie niektórych własności interleukin 10, 4 i 13

	IL-4	IL-13	IL-10
Lokalizacja genu u człowieka – chromosom Nr	5	5	1
Typ receptora: Nadrodzina	Hematopoetyny		Interferony
Wpływ na ekspresję:			
MHC II w monocytach	↑	↑	↓
Cytokiny prozapalne w monocytach	↓	↓	↓↓
NO w makrofagach myszy	↓	↓	↓
Białka ostrej fazy w hepatocytach	↓	?	↑
VCAM-1 w różnych komórkach	↑	↑	?
IL-1Ra w różnych komórkach	↑	↑	↑

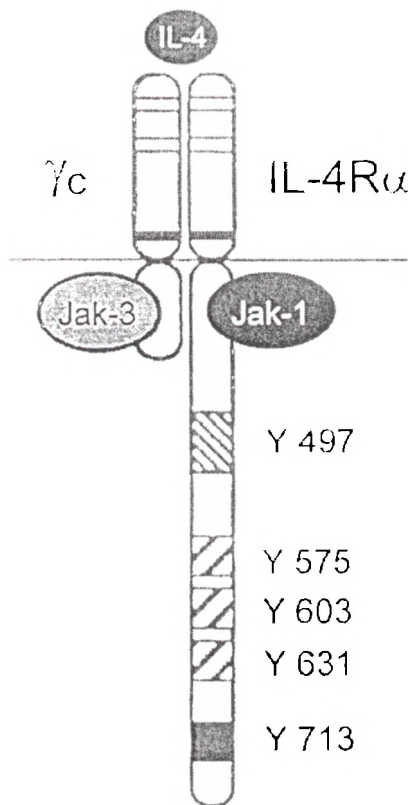
STRUKTURA RECEPTORA IL-4 I PRZEKAZ SYGNAŁU

IL-4 oraz IL-13 mogą użytkować wspólny receptor występujący w wielu typach komórek [13]. Głównym elementem wiążącym IL-4 jest łańcuch IL-4R α , który

dimeryzuje najczęściej z łańcuchem γ_c będącym także składnikiem receptora IL-2. Jednakże IL-4R α może także funkcjonować w kompleksie z IL-13R, który nie wymaga – i nie współdziała – z podjednostką γ_c . Samodzielny receptor IL-13 składa się z 2 podjednostek: IL-13R α i IL-13R α' . Mieszane kompleksy typu IL-4R α -IL-13R α' przeważają w tkankach niehematopoetycznych.

Dobrze poznany jest przekaz sygnału poprzez IL-4R α - γ_c [15]. Z domeną cytoplazmatyczną receptora 4R α wiąże się kinaza JAK1, a z łańcuchem γ_c JAK3 (rys. 2). W domenie tej znaleziono 5 reszt tyrozyny, których funkcje udało się zidentyfikować przez wprowadzanie mutacji punktowych: Tyr Y497 jest niezbędna dla sygnału proliferacji komórkowej, Tyr Y575, 603 i 631 są konieczne dla wiązania i aktywacji czynnika STAT6, a położona w pobliżu C-końca łańcucha białkowego tyrozyna Y713 służy za miejsce wiązania różnych fosfataz białkowych. Po związaniu IL-4 z receptorem następuje fosforylacja tyrozyn (przypuszczalnie przez kinazy JAK) i dopiero wówczas receptor może przekazać sygnał na jedną z trzech dróg:

- Fosfotyrozyna Y497 wiąże białko IRS1 lub IRS2 (*Insulin Receptor Substrate*), które ulega fosforylacji i wiąże podjednostkę p85 kinazy fosfatydyloinozytolu. Enzym ten tworzy fosfatydyloinozytyle aktywujące kinazę białkową C (PKC), co prowadzi do wzrostu i podziału komórek. Alternatywna droga na tym szlaku wykorzystuje białko adaptorowe Shc i niskocząsteczkowe GTP-azy, takie jak białko Ras aktywujące podziały komórkowe.
- Trzy fosfotyrozyny środkowego odcinka domeny cytoplazmatycznej receptora (rys. 2) wiążą STAT6, który po fosforylacji i dimeryzacji przemieszcza się do jądra, gdzie aktywuje geny regulowane przez IL-4. STAT6 wymaga kooperacji z innymi czynnikami transkrypcyjnymi, np. C/EBP α .
- Regulacja sygnału generowanego przez IL-4 może zachodzić przy udziale fosfataz SHP1, SHP2 (*Src-homology phosphatase*) i SHIP (*SH2 containing inositol-5-phosphatase*), które wiążą się z Y713 i defosforylują pozostałe fosfo-



RYSUNEK 2. Struktura receptora dla IL-4 i rola reszt tyrozyny (zmodyfikowane wg [15]); funkcja reszt tyrozyny Y497-Y713 opisana w tekście

tyrozyny domeny cytoplazmatycznej receptora, co prowadzi do zaniku sygnału. Ponadto aktywacja STAT6 uruchamia ekspresję całej rodziny inhibitorów kaskady JAK-STAT, takich jak: SOCS (*suppressors of cytokine signalling*), CIS (*cytokine-induced SH2*) i SSI (*STAT-induced STAT-inhibitor*). Te inhibitory przypuszczalnie hamują działanie kinaz JAK zapobiegając fosforylacji czynników STAT.

Tak więc działanie receptorów i przeniesienie sygnału od IL-4 może być modulowane na wielu drogach, co tworzy niezwykle złożony układ odpowiedzi komórkowej. Należy jeszcze dodać, że czynniki STAT6 i NF- κ B mogą tworzyć kompleksy [18] oraz współzawodniczyć o sąsiednie miejsca wiązania w promotorze [1].

MECHANIZM DZIAŁANIA CYTOKIN PRZECIWZAPALNYCH

Do najważniejszych efektów biologicznych interleukin 10, 4 i 13 należy hamowanie syntezy cytokin ostrej fazy: IL-1, TNF α , IL-8 i IL-6 w monocytach. Molekularny mechanizm tego zjawiska nie jest w pełni wyjaśniony, a w literaturze znaleźć można szereg sprzecznych doniesień. Mijatovic i wsp. [12] stwierdzili, że IL-4 i IL-13 wywierają niewielki wpływ na procesy transkrypcji genu TNF natomiast hamują translację mRNA dla TNF w komórkach linii makrofagowych myszy pobudzonych endotoksyną. Z kolei wg Takeshita i wsp. [19] IL-4 hamuje aktywność transkrypcyjną promotora genu IL-6 w ludzkich liniach monocytarnych THP-1 i U937 stymulowanych PMA i endotoksyną. Hamowanie to ma wynikać z blokowania aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, podczas gdy IL-10 przyspiesza degradację mRNA dla IL-6 bez wpływu na NF- κ B. Odwrotnego zdania są Wang i wsp. [20], którzy twierdzą, że w ludzkich monocytach aktywowanych przez LPS właśnie IL-10 selektywnie hamuje aktywację NF- κ B monocytów, podczas gdy IL-4 ma destabilizować mRNA cytokin prozapalnych. Natomiast Schottelius i wsp. [17] przekonująco wykazali, że IL-10 hamuje syntezę TNF α w komórkach monocytarnych poprzez oddziaływanie na NF- κ B na dwóch niezależnych poziomach: w etapie fosforylacji I κ B przez kinazę IKK oraz w etapie wiązania NF- κ B do specyficznych sekwencji DNA. Te sprzeczne doniesienia mogą częściowo wynikać z różnych odpowiedzi poszczególnych typów komórek na IL-4,-13 i -10.

PARADOKSALNE EFEKTY CYTOKIN PRZECIWZAPALNYCH

Już Donnelly i wsp. [4] zaobserwowali, że IL-4 hamuje syntezę IL-6 w makrofach, ale nie w fibroblastach. Mając do dyspozycji rekombinantowe preparaty ludzkich cytokin IL-10, 4 i 13 użyczone przez *DNAX Research Institute* przeba-

TABELA 4. Wpływ IL-4 i IL-13 na syntezę IL-6 w komórkach HUVEC kontrolnych i stymulowanych endotoksyną [5]. IL-6 oznaczona w medium metodą ELISA po 24 godz hodowli komórek kontrolnych lub z endotoksyną (LPS, 0,2 µg/ml) w nieobecności lub przy obecności 100 j/ml IL-4 lub IL-13 (średnia 4 doświadczeń, ±SD).

Dodatki w hodowli	Przyrost IL-6 [ng/ml]
–	5,53±1,41
IL-4	16,60±2,83
IL-13	16,20±2,11
LPS	17,45±6,16
LPS + IL-4	25,66±7,58
LPS + IL-13	24,46±7,22

lowały indukowaną przez endotoksynę syntezę TNF α i IL-6 (tab. 4). Wyjaśnienie mechanizmu zjawiska odwrócenia efektu biologicznego IL-4 i IL-13 w zależności od rodzaju komórek stanowi wyzwanie dla badań nad przekazem sygnału. Nasze dotychczasowe obserwacje wskazują, że kluczową rolę w tym zjawisku odgrywa czynnik transkrypcyjny NF- κ B. Jednocześnie nasuwa się pytanie, czy nazwa „cytokiny przeciwzapalne” dla IL-4 i -13 jest w pełni uzasadniona, skoro w pewnych typach komórek nasilają one syntezę IL-1, TNF czy IL-6.

daliśmy ich działanie na różne komórki. Pełna krew ludzka reprezentuje naturalny model biologiczny i po 24 godz. inkubacji z endotoksyną można wykryć w niej wszystkie cytokiny prozapalne. Jeśli jednocześnie z endotoksyną dodawaliśmy IL-10, 4 lub 13 w stężeniach rzędu kilkunastu ng/ml, przyrost wytworzonych cytokin: IL-1, IL-6 i TNF był znacznie niższy [5]. Najbardziej skuteczne hamowanie wykazywała interleukina-10. Natomiast w hodowli pierwotnej ludzkich komórek śródbłonkowych HUVEC IL-10 była bez wpływu, a IL-4 i IL-13 wyraźnie stymu-

PIŚMIENNICTWO

- [1] BENNETT BL, CRUZ R, LACSON RG, MANNING AM. Interleukin-4 suppression of tumor necrosis factor-stimulated E-selectin gene transcription is mediated by STAT6 antagonism of NF- κ B. *J Biol Chem* 1997; **272**: 10212–10219.
- [2] BROXMEIJER HE, LU L, COOPER S, RUBIN BY, GILLIS S, WILLIAMS DE. Synergistic effects of purified recombinant human and murine B-cell growth factor/IL-4 on colony formation *in vitro* by hematopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1988; **141**: 3852–3862.
- [3] DEBETS R, SVELKOUK HFJ. Cytokines as cellular communicators. *Mediat Inflamm* 1996; **5**: 417–423.
- [4] DONNELLY RP, CROFFORD LJ, FREEMAN SL, BURAS J, REMMERS E, WILDER RL, FENTON MJ. Tissue-specific regulation of IL-6 production by IL-4. Differential effects of IL-4 on nuclear factor- κ B activity in monocytes and fibroblasts. *J Immunol* 1993; **151**: 5603–5612.
- [5] GUZDEK A, STALIŃSKA K, GUZIK K, KOJ A. Differential responses of hematopoietic and non-hematopoietic cells to anti-inflammatory cytokines: IL-4, IL-13 and IL-10. *J Physiol Pharmacol* 2000; **51**: 387–399.
- [6] HOWARD M, OGARRA A, ISHIDA H, DE WAAL MALEFYT R, DE VRIES J. Biological properties of interleukin-10. *J Clin Immunol* 1992; **12**: 239–247.
- [7] KOJ A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta* 1996; **1317**: 84–94.

- [8] KOJ A. Termination of acute phase response: role of some cytokines and anti-inflammatory drugs. *Gen Pharmacol* 1998; **31**: 9–18.
- [9] KORTYLEWSKI M, MACKIEWICZ A. Cytokiny i procesy przekazywania sygnału: grupa cytokin typu interleukiny-6 jako układ modelowy. *Post Biol Kom* 2000; **27**: 213–227.
- [10] KOTENKO SV, KRAUSE CD, IZOTOVA LS, POLLACK BP, WU W, PESTKA S. Identification and functional characterization of the interleukin-10 receptor complex. *EMBO J* 1997; **16**: 5894–5903.
- [11] LAI CF, RIPPERGER J, MORELLA KK, JURLANDER J, HAWLEY TS, CARSON WE, KORDULA T, CALIGIURI MA, HAWLEY RG, FEY GH, BAUMANN H. Receptors for interleukin (IL)-10 and IL-6-type cytokines use similar signaling mechanisms for inducing transcription through IL-6-response elements. *J Biol Chem* 1996; **271**: 13968–13975.
- [12] MIJATOVIĆ T, KRUYŠ V, CAPUT D, DEFRANCE P, HUEZ G. Interleukin-4 and -13 inhibit tumor necrosis factor- α mRNA translational activation in lipopolysaccharide-induced mouse macrophages. *J Biol Chem* 1997; **272**: 14394–14398.
- [13] MURATA T, OBIRI NI, DEBINSKI W, PURI RK. Structure of IL-13 receptor: analysis of subunit composition in cancer and immune cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **238**: 90–94.
- [14] NATHAN C, SPORN M. Cytokines in context. *J Cell Biol* 1991; **113**: 981–986.
- [15] NELMS K, KEAGAN AD, ZAMORANO J, RYAN JJ, PAUL WE. The IL-4 receptor: signaling mechanisms and biologic functions. *Annu Rev Immunol* 1999; **17**: 701–738.
- [16] ROBAK T. Biologia i farmakologia cytokin. PWN, Warszawa – Łódź 1995.
- [17] SCHOTTELIUS AJG, MAYOMW, SARTOR RB, BALDWIN ASJr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of κ B kinase activity and nuclear factor κ B DNA binding. *J Biol Chem* 1999; **274**: 31868–31874.
- [18] SHEN CH, STAVNEZER J. Interaction of Stat6 and NF- κ B: direct association and synergistic activation of interleukin-4-induced transcription. *Mol Cell Biol* 1998; **18**: 3395–3404.
- [19] TAKESHITA S, GAGE JR, KISHIMOTO T, VREDEVOE DL, MARTINEZ-MAZA O. Differential regulation of IL-6 gene transcription and expression by IL-4 and IL-10 in human monocytic cell lines. *J Immunol* 1996; **156**: 2591–2598.
- [20] WANG P, WU P, SIEGEL MI, EGAN RW, BILLAH MM. Interleukin (IL)-10 inhibits nuclear factor κ B (NF κ B) activation in human monocytes. *J Biol Chem* 1995; **270**: 9558–9563.

Adres autora: Zakład Biochemii Komórki,
Instytut Biologii Molekularnej UJ im. Jana Zurzyckiego
Al. Mickiewicza 3, 31-120 Kraków
e-mail: koj@mol.uj.edu.pl