

РОЛЯ НА ТРАНСФОРМИРАЦИЯ РАСТЕЖЕН ФАКТОР $\beta 1$ В ИМУННАТА РЕГУЛАЦИЯ И АВТОИМУНИТЕТА

И. Манолова¹, Е. Александрова², М. Иванова³ и Р. Стоилов³

¹Катедра „Здравни грижи“, МФ, ТУ – Стара Загора

²Катедра „Обща и клинична патология“, МФ, ТУ – Стара Загора

³Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ – София

ROLE OF TGF- $\beta 1$ IN IMMUNE REGULATION AND AUTOIMMUNITY

I. Manolova¹, E. Alexandrova², M. Ivanova³ and R. Stoilov³

¹Department of Health Care, Medical Faculty, Trakia University – Stara Zagora

²Department of General and Clinical Pathology, Medical Faculty, Trakia University – Stara Zagora

³Clinic of Rheumatology, UMHAT “Sv. Iv. Rilski” – Sofia

Резюме. Трансформиращият растежен фактор $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) принадлежи към голяма фамилия от мултифункционални протеини, които се продуцират от разнообразни видове клетки и участват като сигнални молекули в контрола на редица биологични процеси. Той е важен регулаторен цитокин за поддържането на нормалната имунна хомеостаза, с плеiotропно действие. Притежава силно изразени противовъзпалителни и имunosупресорни функции, като последните се осъществяват чрез контрол върху активацията, пролиферацията, диференциацията и преживяемостта на всички ефektorни клетки на имунната система. Експериментални модели с мишки, спонтанно развиващи лупус, както и неавтоимунни – „див“ тип, сочат ключовата роля на TGF- $\beta 1$ в патогенезата на системния лупус. При мишки, спонтанно развиващи лупус, намалената продукция на TGF- $\beta 1$ и/или блокирането на неговото действие посредством моноклонални антители води до имунна дисрегулация и продукция на автоантитела, които, образувайки имунни комплекси, предизвикват имуномедирано възпаление в таргетните органи. Намалението на серумното ниво на TGF- $\beta 1$ при болни от системен лупус е най-изразената и константна аномалия в цитокиновите нива на тези болни. Ниското серумно ниво на TGF- $\beta 1$ се свързва както с предразположението, така и с активността и развитието на органна увреда при СЛЕ. Идентифицирани са няколко полиморфни участъка в човешкия ген за TGF- $\beta 1$. За три от полиморфизмите – C-509T, T-869C и G-915C, е установена асоциация със серумното ниво на TGF- $\beta 1$, което го определя като един от генетичните фактори, допринасящи за клиничното разнообразие на заболяването.

Ключови думи: автоимунитет, имунна регулация, СЛЕ, TGF- $\beta 1$

Summary. Transforming growth factor- β (TGF- β) belongs to a large family of multifunctional proteins, secreted by a variety of cell types that act as signal molecules in controlling a great number of biological processes. It is a highly pleiotropic cytokine with an important role in maintaining immune homeostasis. TGF- β has a bifunctional role in the immune system. It regulates both proinflammatory and immunosuppressive activities. The latter are realised via controlling activation, proliferation, differentiation and survival of all effector immune cells. Studies in lupus-prone mice and non-autoimmune “wild” type mice have clearly established the key role of this cytokine in the pathogenesis of systemic lupus. In lupus-prone mice, the decreased production of TGF- β and/or the inhibition of its actions via monoclonal antibodies results in immune dysregulation and production of autoantibodies, which form immune complexes that elicit immune-mediated inflammation in the target organs. It has been shown that decreased serum levels of TGF- β in patients with systemic lupus are the most distinctive and constant abnormality in the cytokine levels of such patients. Lower serum levels of TGF- β are associated with susceptibility to SLE, as well as activity and organ damage in SLE. A few polymorphic sites in the human TGF- β gene have been identified. For three of the polymorphisms, C-509T, T-869C and G-915C, an association with serum levels of TGF- $\beta 1$ has been established, which determines the TGF- $\beta 1$ as one of the genetic factors contributing to the clinical outcome of SLE.

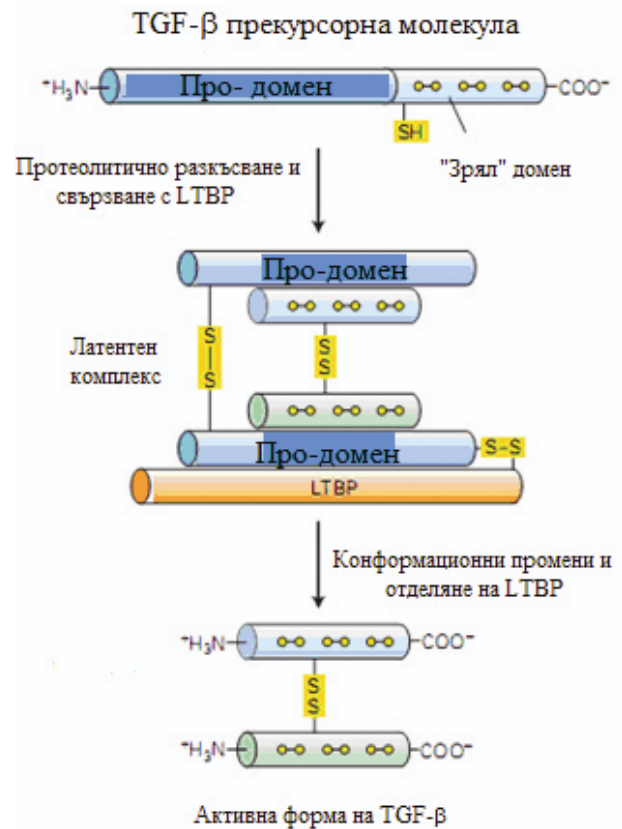
Key words: autoimmunity, immune regulation, SLE, TGF- $\beta 1$

Увод

Трансформиращият растежен фактор- β (TGF- β) принадлежи към голяма фамилия от мултифункционални протеини, които се продуцират от разнообразни видове клетки и участват като сигнални молекули в контрола на редица биологични процеси, като ембриогенеза, клетъчна пролиферация, диференциация, миграция и апоптоза. Най-общо TGF- β има стимулиращи ефекти върху клетки с мезенхимен произход и инхибиторни свойства върху клетки с епителен или невроектодермален произход [20]. Според натрупаните резултати от множество проучвания този цитокин е въввлечен в редица патологични процеси, свързани със заболявания като остеопороза [35], миокарден инфаркт [6], болест на Алцхаймер [21], СЛЕ [1] и др.

TGF- β АКТИВАЦИЯ, СИГНАЛНА ТРАНСДУКЦИЯ И МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ

При човека се експресират три изоформи: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, всяка от които се кодира от различен ген и се експресира специфично в определена тъкан. От тях най-добре изучена и охарактеризирана е TGF- β 1. Всяка от изоформите се свързва с високо афинитетен рецептор за TGF- β по повърхността на клетките, а практически всички клетки имат такива рецептори. Трите изоформи са с висок процент на хомоложност, но се различават помежду си по наличието на високо консервативен домен, което подсказва за уникални биологични функции на трите изотипа [36]. За разлика от други цитокини TGF- β изоформите се синтезират в латентна форма – като част от по-голяма, инертна прекурсорна молекула, съдържаща участък (продомен), който се изрязва от зрелия пептид. За да се активира молекулата, е необходимо да бъде освободена от нековалентно свързани с нея протеин – LTBP (*Latent TGF- β Binding Protein*). Зрелият пептид представлява хомо- или хетеродимер от две, свързани чрез дисулфиден мост, субединици [19]. Превръщането на TGF- β прекурсорната молекула в нейната биологично активна форма е лесно осъществимо *in vitro* чрез подкисляване на средата, но механизмите *in vivo* са все още недостатъчно изяснени, като най-вероятно включват участието на протеази, интегрини и други клетъчни фактори [13] и се осъществяват в екстрацелуларния матрикс на клетките (фиг. 1).

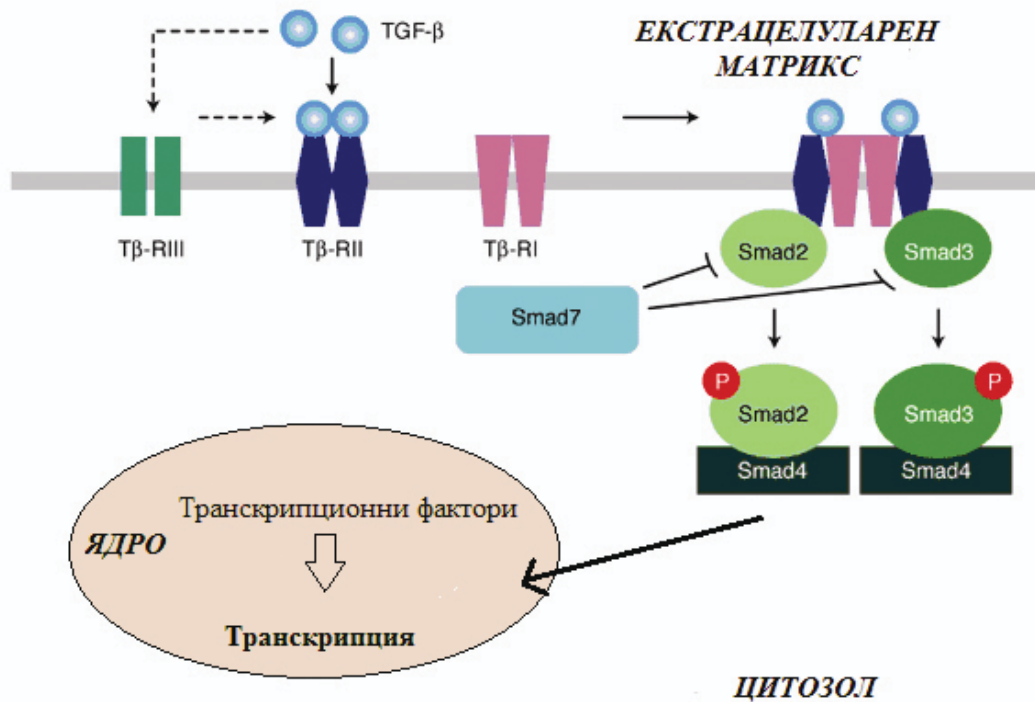


Фиг. 1. Формиране на активната форма на TGF- β от неговия прекурсор. След като бъде секретирана, молекулата предшественик на TGF- β веднага се изрязва, като продоменът и зрелият домен остават ковалентно свързани и се съхраняват в екстрацелуларния матрикс под формата на латентен комплекс. Последният се състои от две изрязани прекурсорни молекули и една молекула LTBP (*Latent TGF- β Binding Protein*), ковалентно свързана с про-домена на едната прекурсорна молекула. Целият комплекс се поддържа от три дисулфидни моста. След конформационни промени в LTBP или след протеолитично разкъсване на комплекса се освобождава активната форма на молекулата – хомо- или хетеродимер, съставен от зрелите домени на две субединици [19]

Рецепторът за TGF- β 1 има комплексна структура и сложна вътреклетъчна сигнализация. Той се състои от три независими компонента: T β -RI, T β -RII и T β -RIII, като сигналната трансдукция започва със свързването на TGF- β към RIII. Последният доставя молекулата на RII, която от своя страна фосфорилира RI. В резултат се получава хетеротетрамерен комплекс [9, 27]. По-нататък сигналът се предава на цитоплазмни протеини, наречени R-Smad молекули (*receptor regulated Smads*) – Smad2 и Smad3, което им позволява да се свържат с

нуклеотранслоциращ кофактор Smad4. Получените комплекси навлизат в ядрото и си взаимодействат с транскрипционни фактори, свързват се с участъци от молекулата на ДНК и по този начин регулират експресията на TGF- β -таргетните гени (фиг. 2). Стимулирането на клетки с TGF- β води до активиране или репре-

сия на стотици гени в човешкия геном [27]. В клетките присъстват и инхибиторни Smad молекули (основно Smad7), които са негативни регулатори на TGF- β сигналната трансдукция. Smad7 блокира способността на активирания RI рецептор да фосфорилира R-Smad протеините.

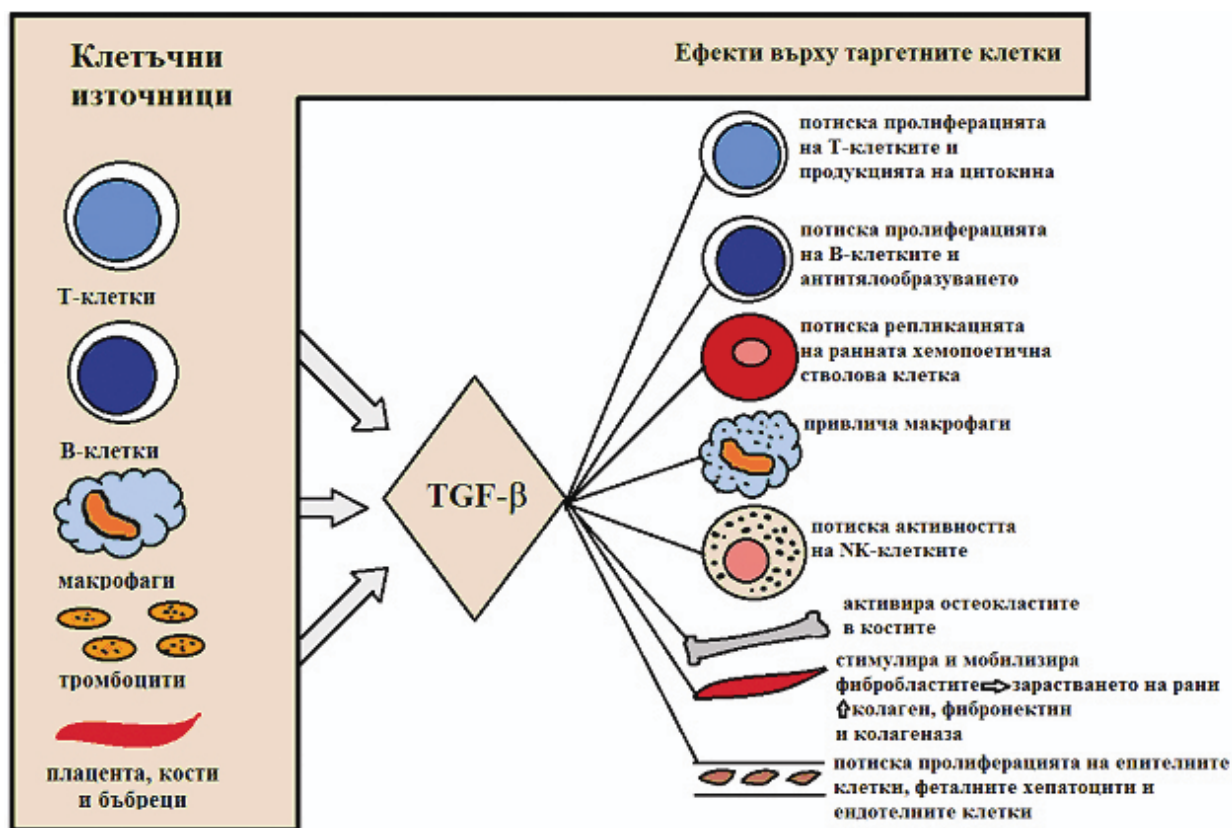


Фиг. 2. TGF β /Smad сигнална трансдукция. В някои клетки TGF β се свързва с T β RIII, който го представя на T β RII. В други клетки TGF β се свързва директно с T β RII. Формираният комплекс лиганд/рецептор фосфорилира T β RI. Активираният рецептор свързва R-Smad протеините, фосфорилира ги и сигналът преминава от цитоплазмата към ядрото с участието на кофактор Smad4. В края на процеса се включва и различен за всеки тип клетки набор от транскрипционни фактори, формиращи активен комплекс с R-Smad протеините, който се асоциира към регулаторните области на таргетните с гени

Роля на TGF- $\beta 1$ в имунната регулация

Клетките на имунната система произвеждат главно TGF- $\beta 1$. Нормално той се открива в плазмата или е свързан с протеини на екстрацелуларния матрикс в организма [25]. Той е важен за поддържането на нормалната имунна хомеостаза регулаторен цитокин с плейотропно действие (фиг. 3) [18]. Притежава силно изразени **противовъзпалителни** и **имуносупресорни функции** [32], като последните се реализират чрез контрол върху активацията, пролиферацията, диференциацията и преживяемостта на всички ефекторни клетки на имунната система

[27, 32]. Имуносупресорното въздействие на TGF- $\beta 1$ е най-изразено по отношение на Т-клетките [27, 18]. Той инхибира Т-клетъчната пролиферация и продукцията на IL-2, диференциацията на Th1, Th2 и цитотоксичните Т-лимфоцити (CTL). TGF- $\beta 1$ потиска продукцията и на IFN- γ от Th1, NK клетките и CTL, както и тяхната цитотоксична активност. TGF- $\beta 1$ играе есенциална роля за функционирането и преживяемостта на регулаторните Т-клетки (Treg), както и за *de novo* генериране на Foxp3⁺ Treg от наивните CD4⁺CD25⁻ Т-лимфоцити в периферията [24, 29, 37].



Фиг. 3. Клетъчни източници и ефекти върху таргетните клетки при TGF- β
Адаптирана схема по Стайс, Д., Е. И. Тер и Т. Дж. Парслоу, *Обща и клинична имунология*, 1997, осмо изд., под ред. на доц. д-р Хр. Тасков, дмн

TGF- β 1 е също така важен негативен регулатор на В-клетъчната диференциация и пролиферация, инхибирайки продукцията на повечето имуноглобулинови изотипове, с изключение на IgA [17]. TGF- β 1 стимулира превключването към IgA изотип. Нещо повече, доказано е, че TGF- β 1 стимулира продукцията на IgA *in vivo* от В-клетки на Пайеровите плаки и слезката [5]. По този начин той синхронизира действието си с функциите на IgA, който се счита за основна ефекторна единица в механизмите на лигавичния имунитет.

От съществено значение е и свойството му да потиска съзряването на дендритните клетки (ДК) [8]. *Yamaguchi* и *сътр.* установяват, че TGF- β 1 не блокира диференциацията на прогениторните клетки в костния мозък до ДК, но има съществена роля при блокиране на тяхното съзряване [34]. Тези данни добавят нови аспекти към дискутираните по-горе имunosупресивни ефекти на TGF- β 1. Публикувани са интересни резултати относно влиянието на TGF- β 1 върху експресията на гени в съзряващи дендритни клетки. Проучване на *Fainaru* и *сътр.* показва,

че TGF- β 1 инхибира продукцията на главния проинфламаторен цитокин IL-12 от зрели ДК, докато експресията на IL-18 се потенцира. IL-18 е уникален по своите ефекти цитокин, който индуцира поляризацията на Th1 или Th2 клетките в зависимост от имунологичния контекст, а също така потенцира действието на IL-12. Така, индуцираната от TGF- β 1 експресия на IL-18, би могла да има съществена роля по време на инициращата фаза на имунния отговор, медирана от ДК, поляризирайки го към Th2 [8].

Важната роля на TGF- β 1 като цитокин с мощни противовъзпалителни ефекти е категорично доказана от публикувани в литературата проучвания с модели опитни мишки с таргетна делеция на гена за TGF- β 1 [15, 16]. Такива животни умират 3-4 седмици след раждането си от инфламаторен синдром с полиорганно засягане. Възпалителните инфилтрати се характеризират с периваскуларна локализация и са съставени от лимфоцити, макрофаги и гранулоцити във вариращи според тъканта пропорции [25].

Трябва да се отбележи, че не всички ефекти на TGF- β 1 са с противвъзпалително и имunosуп-

ресивно действие. Изглежда че в ранната фаза на възпалението TGF- $\beta 1$ упражнява **известни инфламаторни ефекти**. Той може да предизвика бърза акумулация на макрофаги и гранулоцити на мястото на възпалението, притежавайки хемоатрактивни свойства, дори и във **фемтомоларни концентрации** [26], и е способен в комбинация с IL-6 да индуцира диференциацията на Th17 клетки [4]. Последните продуцират голямо количество IL-17 и поддържат острото възпаление. Тази **двойствена роля на TGF- $\beta 1$** в хода на имунния отговор трябва да се има предвид при анализиране участието му в болестната патогенеза.

Роля на TGF- $\beta 1$ при автоимунитета

Важната роля на този цитокин при контрола на автоимунитета е недвусмислено доказана при проучвания с опитни мишки с генна делеция за TGF- $\beta 1$ или генно манипулиране на неговите рецептори в Т-клетките. TGF- $\beta 1$ -дефицитните мишки, както и тези с нарушена TGF- $\beta 1$ -сигнализация в Т-клетките, развиват автоимунен синдром с полиорганно засягане и летален изход [7, 10, 22, 30]. Този синдром наподобява системния лупус и синдрома на Sjögren при човека [7] и се характеризира с мултифокален възпалителен процес, засягащ сърцето, мозъка, белите дробове, скелетната мускулатура, черния дроб, стомаха, панкреаса, слюнчените жлези и други органи, лимфопролиферацията, спонтанната активация на автореактивните Т-лимфоцити и продукцията на автоантитела [10, 30].

Системният лупус еритематодес (СЛЕ) е хронично автоимунно заболяване, което се характеризира с В-клетъчна хиперактивност и продукция на разнообразни автоантитела срещу ядрени, цитоплазмени антигени и антигени от клетъчната повърхност. Експериментални модели с мишки, спонтанно развиващи лупус, и неавтоимунни – „див“ тип, сочат ключовата роля на TGF- $\beta 1$ в патогенезата на системния лупус. При „дивия“ тип мишки нарушаването на В-клетъчния толеранс в отговор на автоантигенни стимули е транзиторно и възстановяването на имунологичния толеранс към собствените антигени корелира с появата на TGF- $\beta 1$ -продуциращи Т-клетки [31]. При мишки, спонтанно развиващи лупус, намалената продукция на TGF- $\beta 1$ и/или блокиране на неговото действие посредством моноклонални антитела води до имунна дисрегулация и продукция на автоантитела,

които, образувайки имунни комплекси, предизвикват имуномедирано възпаление в таргетните органи [28]. Това отключва локалната продукция на антиинфламаторни цитокини, като TGF- $\beta 1$, който стимулира процесите на заздравяване, но и е основен профибротичен фактор. Повишената му експресия в тъканите може да доведе до свръхпродукция и отлагане на колаген и матриксни протеини, причиняващи прогресивна тъканна фиброза и органна дисфункция [28].

Публикувани са данни, които доказват, че намалението на серумното ниво на TGF- $\beta 1$ при болни от системен лупус е най-изразената и константна аномалия в цитокиновите нива на тези болни [1, 3]. Предварителните резултати от наше проучване, сравняващо серумните концентрации на TGF- $\beta 1$ при пациенти със системни и органоспецифични автоимунни заболявания, показват по-ниски стойности на активирания TGF- $\beta 1$ при лупусно болните в сравнение със здравите индивиди (непубликувани данни). Ниското серумно ниво на TGF- $\beta 1$ се свързва както с предразположението, така и с активността и развитието на органна увреда при СЛЕ [14, 20]. В проучване от 1998 г. на екип от американски автори са установени понижени нива на тоталния и активния изотип на TGF- $\beta 1$ при пациенти със СЛЕ в сравнение със здрави контроли [23]. В паралелно проучване на същите автори се съобщава, че основният източник на TGF- $\beta 1$ (както в латентен комплекс, така и като активна форма) са NK клетките, а нивото на индуцираната от NK клетките продукция на TGF- $\beta 1$ също е понижена при пациенти със СЛЕ [11]. Пониженото образуване на TGF- $\beta 1$ от лимфоцити при СЛЕ може да бъде обяснено с намалени възможности за секретирание на прекурсорната молекула или с потискане на механизмите за превръщане на латентния комплекс в активна форма. Друга възможност е свързана с намалената продукция на IL-2 и TNF- α – цитокини, които са стимулиращи фактори за TGF- $\beta 1$, или с повишена продукция на IL-10, който пък се явява даунрегулатор на TGF- $\beta 1$ [12]. Може да се обсъжда и ролята на генетичните фактори върху експресията на TGF- $\beta 1$. Идентифицирани са няколко полиморфни точки в човешкия ген за TGF- $\beta 1$, който е картиран в 19 хромозома (19q13.2). За три от полиморфизмите – C-509T, T-869C и G-915C, е установена асоциация със серумното ниво на TGF- $\beta 1$ [2, 33]. Lu и сътр. не

намират асоциация на този полиморфен маркер с предразположението към развитие на СЛЕ в проучване, обхващащо 134 болни и 182 здрави лица от тайванската популация [20]. В наше асоциативно проучване беше установено, че промоторният полиморфизъм C-509T в *TGF-β1* гена влияе върху генетичното предразположение към СЛЕ и клиничните изяви на болестта при пациенти в българската популация, което го определя като един от генетичните фактори, допринасящи за клиничното разнообразие на заболяването [1].

В заключение, *TGF-β1* играе комплексна роля в развитието и прогресията на имуномедираните инфламаторни заболявания и в частност на системните автоимунни болести.

Библиография

1. Манолова И., М. Иванова, Е. Александрова, Л. Митева, Р. Стоилов, Р. Рашков, С. Станилова и М. Гълъбова. Асоциативно проучване на функционален полиморфизъм в гена за трансформиращия растежен фактор-β1 при системен лупус еритематодес в българската популация. – Ревматология, 2012, № 1, 52-58.
2. A w a d, M.R. et al. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation. – *Transplantation*, **66**, 1998, № 8, 1014-1020.
3. В е с к е р-М е р о к, А., G.Ø. Eilertsen, J.C. Nossent. Levels of transforming growth factor-beta are low in systemic lupus erythematosus patients with active disease. – *J. Rheumatol*, **37**, 2010, № 10, 2039-2045.
4. В е т т е л и, Е. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. – *Nature*, **441**, 2006, № 7090, 235-238.
5. В о р с у т з к у, S. et al. TGF-beta receptor signaling is critical for mucosal IgA responses. – *J. Immunol.*, **173**, 2004, № 5, 3305-3309.
6. С а м б и е н, F. et al. Polymorphisms of the transforming growth factor-β1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure. – *Hypertension*, **28**, 1996, 881-888.
7. D a n g, H. et al. SLE-like autoantibodies and Sjögren's syndrome-like lymphoproliferation in TGF-beta knockout mice. – *J. Immunol.*, **155**, 1995, № 6, 3205-3212.
8. F a i n a r u, O. et al. TGFbeta-dependent gene expression profile during maturation of dendritic cells. – *Genes Immun.*, **8**, 2007, № 3, 239-244.
9. F l a n d e r s, K.C., A.B. Roberts. TGFβ. – *Cytokine Reference*, **1**, 2001, 719-746.
10. G o r e l i k, L., R.A. Flavell. Abrogation of TGFbeta signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease. – *Immunity*, **12**, 2000, № 2, 171-181.
11. G r a y, J.D. et al. Generation of an inhibitory circuit involving CD8+ T cells, IL-2, and NK cell-derived TGF-beta: contrasting effects of anti-CD2 and anti-CD3. – *J. Immunol.*, **160**, 1998, 2248.
12. H o r w i t z, D.A., J. D. Gray, K. Ohtsuka. Role of NK cells and TGF-b in the regulation of T-cell-dependent antibody production in health and autoimmune disease. – *Microbes and Infection*, **1**, 1999, 1305-1311.
13. H y y t i a i n e n, M., C. Penttinen, J. Keski-Oja. Latent TGF-beta binding proteins: extracellular matrix association and roles in TGF-beta activation. – *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, **4**, 2004, 233-264.
14. J i n, T. et al. Decreased serum levels of TGF-β1 are associated with renal damages in female patients with systemic lupus erythematosus lupus, 2011 Nov 9.
15. K a l l a p u r, S., M. Shull, T. Doetchman. Phenotypes of TGFbeta knockout mice. Durum SK, Muegge K (eds). *Cytokine Knockouts*. Humana Press: Totowa, NJ, 1998, 335-368.
16. K u l k a r n i, A.B., J.J. Letterio. The transforming growth factor beta-1 mouse: the phenotype and its implications for TGFbeta1 function. S. K. Durum et K. Muegge. (Eds). *Cytokine Knockouts*. Humana Press: Totowa, NJ, 1998, 369-400.
17. L e b m a n, D.A., J.S. Edmiston. The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. – *Microbes Infect.*, **1**, 1999, № 15, 1297-1304.
18. L i, M.O. et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. – *Ann. Rev. Immunol.*, **24**, 2006, 99-146.
19. L o d i s h, H. et al. *Molecular Cell Biology* New York, W.H. Freeman and Company, 5th ed., 574-577.
20. L u, L. et al. Single-nucleotide polymorphisms of transforming growth factor-β1 gene in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus. – *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, **37**, 2004, 145-152.
21. L u e d e c k i n g, E. K. et al. Analysis of genetic polymorphisms in the transforming growth factor-β1 gene and the risk of Alzheimer's disease. – *Hum. Genet.*, **109**, 2002, 278-283.
22. M a r i e, J. C., D. Liggitt et A.Y. Rudensky. Cellular mechanisms of fatal early-onset autoimmunity in mice with the T cell-specific targeting of transforming growth factor-beta receptor. *Immunity*, **25**, 2006, № 3, 441-454.
23. O s h t u k a, K. et al. Decreased production of TGF-b by lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. – *J. Immunol.*, **160**, 1998, 2539-2545.
24. P y z i k, M. et C. A. Piccirillo. TGF-beta1 modulates Foxp3 expression and regulatory activity in distinct CD4+ T cell subsets. – *J. Leukoc. Biol.*, **82**, 2007, № 2, 335-346.
25. P r u d' h o m m e, G. J. Pathobiology of transforming growth factor β in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. – *Lab. Invest.*, **87**, 2007, 1077-1091.
26. R e i b m a n, J. et al. Transforming growth factor beta 1, a potent chemoattractant for human neutrophils, bypasses classic signal-transduction pathways. – *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **88**, 1991, № 15, 6805-6809.
27. R u b t s o v, Y. P. et A.Y. Rudensky. TGFbeta signalling in control of T-cell-mediated self-reactivity. – *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 2007, 443-453.
28. S a x e n a, V. et al. Dual roles of immunoregulatory cytokine TGF-beta in the pathogenesis of autoimmunity-mediated organ damage. – *J. Immunol.*, **180**, 2008, № 3, 1903-1912.
29. S e l v a r a j, R. K. et T. L. Geiger. A kinetic and dynamic analysis of Foxp3 induced in T cells by TGF-beta. – *J. Immunol.*, **179**, 2007, № 2, 7667-7677.

30. S h u l l, M. M. et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. – Nature, 359, 1992, № 6397, 693-699.
31. S i n g h, R. R. et al. Induction of autoantibody production is limited in nonautoimmune mice. – J. Immunol., 169, 2002, № 1, 587-594.
32. W a h l, S.M. Transforming growth factor- β (TGF- β) in inflammation: a cause and a cure. J. Clin. Immunol., 12, 1992, 61.
33. W a n g, B. et al. Transforming growth factor beta1 gene polymorphism in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. – Kobe J. Med. Sci., 53, 2007, 15-23.
34. Y a m a g u c h i, Y. et al. Contrasting effects of TNF-alpha on the development of dendritic cells from progenitors in mouse bone marrow. – Stem Cells, 15, 1997, № 2, 144-153.
35. Y a m a n d a, Y. et al. Association of a polymorphisms of the transforming growth factor- $\beta 1$ gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. – J. Bone Miner Rev., 13, 1998, 1569-1576.
36. Y a s w e n, L. et al. Autoimmune manifestations in the transforming growth factor- $\beta 1$ knockout mice. – Blood, 87, 1996, 1439-1445.
37. Z h e n g, S. G. et al. IL-2 is essential for TGF-beta to convert naive CD4+CD25- cells to CD25+Foxp3+ regulatory T cells and for expansion of these cells. – J. Immunol., 178, 2007, № 4, 2018-2027.

Постъпил за печат на 17 юли 2012 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Доц. д-р Ирена Манолова
Катедра по здравни грижи
Медицински факултет
Тракийски университет
ул. „Армейска“ № 11
6003 Стара Загора

☎ 042 664 461

✉ Address for correspondence:

Assoc. Prof. Irena Manolova, M.D.
Department "Health Care"
Medical Faculty
Trakia University
11, Armeiska Str.
Bg – 6003 Stara Zaggora

☎ +359 42 664 461