
ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN – POLONIA

VOL. LVIII, 16

SECTIO DD

2003

*Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych

**Katedra i Klinika Rozrodu Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR w Lublinie

KRZYSZTOF KOSTRO*, LESZEK KRAKOWSKI**,
ZDZISŁAW GLIŃSKI*, AGNIESZKA MIAZGA*

Interleukina-12, budowa, właściwości i rola w odporności

Interleukin-12 – structure, properties and role in immunity

Słowa kluczowe: interleukina-12, właściwości, odporność, terapia

Key words: interleukin-12, properties, immunity, therapy

Kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej organizmu odgrywają limfocyty pomocnicze (Th), które wraz z „profesjonalnymi” komórkami prezentującymi antygen APC (*Antigen Presenting Cells*) identyfikują epitopy, na które jest skierowana odpowiedź immunologiczna organizmu. Limfocyty Th występują w dwóch różniących się funkcjami subpopulacjach: Th1 i Th2. Komórki Th1 pośredniczą w wielu funkcjach związanych z cytotoksycznością i miejscowymi odczynami zapalnymi. Uwalniany przez nie interferon γ (IFN γ) hamuje proliferację i czynność limfocytów Th2, a tym samym wzmacnia odpowiedź komórkową. Natomiast limfocyty Th2 będące stymulatorami wzrostu i proliferacji limfocytów B wzmagają odpowiedź humoralną. Wytwarzana przez komórki Th2 interleukina 4 (IL-4) i interleukina 10 (IL-10) hamują produkcję cytokin przez limfocyty Th1 i wspomagają przez te komórki odpowiedź komórkową (7, 14).

W procesie indukcji i regulacji odpowiedzi immunologicznej zasadniczą rolę odgrywają cytokiny pełniące rolę pozytywnych lub negatywnych czynników wzrostu komórek, takich jak: IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-11, GM-CSF oraz cytokiny o działaniu prozapalnym (IL-1 α/β , TNF α/β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN α/γ) i przeciwzapalnym (IL-4, IL-10, IL-13, TGF β). Cytokiny są syntetyzowane przez różne typy komórek układu immunologicznego, komórki nabłonkowe i fibrobla-

sty aktywowane przez wirusy, bakterie, grzyby, pasożyty, czynniki zapalne i traumatyzujące. Przez regulację wzrostu i dojrzewania komórek, a także ich aktywację, proliferację i różnicowanie cytokiny wywierają zasadniczy wpływ na wielkość, charakter i czas trwania odpowiedzi immunologicznej. Są one też głównym mechanizmem regulującym miejscową odpowiedź zapalną, a przez oddziaływanie na oś podwzgórze-przysadka-nadnercze (HPA *hypothalamo-pituitary-adrenal axis*) modulują ogólnoustrojową odpowiedź ostrej fazy. Podstawowym wskaźnikiem stanu pobudzenia komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej jest zmiana ekspresji i powinowactwa receptorów powierzchniowych oraz poziom cytokin zaangażowanych w procesach immunoregulacji. Działanie cytokin zależy głównie od stopnia ekspresji odpowiednich receptorów błonowych na komórkach ich działania docelowego (*target cells*), a także od obecności we krwi rozpuszczalnych receptorów blokujących interakcje cytokin z receptorami komórek docelowych (3, 9, 27).

CHARAKTERYSTYKA IL-12

Interleukina-12, określana czynnikiem stymulującym komórki NK (NKSF *Natural Killer Cell Stimulatory Factor*), czynnikiem stymulującym limfocyty T (TSFT *Cell Stimulatory Factor*) lub czynnikiem dojrzewania limfocytów cytotoksycznych (CLMF *Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor*) jest cytokiną prozapalną o masie około 70 kDa. Częsteczką IL-12 jest heterodimerem zbudowanym z łańcucha lekkiego o masie 35 kDa (białko p35) i łańcucha ciężkiego o masie 40 kDa (białko p40) połączonych wiązaniem dwusiarczkowym. Łańcuch lekki IL-12 posiada budowę helisy i składa się z 197 aminokwasów. Sekwencja aminokwasów białka p35 wykazuje znaczną homologię z interleukiną 6 (IL-6) i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (G-CSF) (18, 20, 23). Natomiast białko p40, zaliczane do rodziny receptorów hemopoetycznych, jest zbudowane z 306 reszt aminokwasów i swoją budową strukturalną przypomina zewnątrzkomórkową domenę łańcucha α receptora IL-6 (IL-6R) i receptora dla czynnika CNTF-R (*Ciliary Neurotrophic Factor*). Białko p40, obok postaci heterodimerycznych z białkiem p35, tworzy również formy homodimeryczne, które poprzez działanie antagonistyczne w stosunku do heterodimeru hamują funkcje biologiczne IL-12 (6, 16). Sekwencja aminokwasów białka p40 szczura wykazuje 92% homologię z analogicznym białkiem myszy i 65% homologię z p40 człowieka. Natomiast sekwencja aminokwasów białka p35 i p40 myszy i człowieka wykazuje wysoką homologię w stosunku do analogicznych białek świni, która wynosi odpowiednio 77% i 85%. Zbliżoną budowę strukturalną do IL-12 człowieka i myszy posiada również IL-12 bydła (3, 8).

Występująca w osoczu IL-12 jest produkowana głównie przez komórki APC, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Zdolność do jej syntezy posiadają też aktywowane keratynocyty, granulocyty i komórki tłuszczne. Wysoki poziom mRNA dla IL-12 występuje w ziarnistościach makrofagów, kreskowych węzłach chłonnych, kępkach Payera, śledzionie i grasicy. IL-12 człowieka jest kodowana przez geny zlokalizowane na chromosomie 3p12-3q13.2 dla białka p35 oraz na chromosomie 5q31-q33 dla białka p40. Natomiast u myszy białko p35 jest kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie 3, natomiast gen dla p40 znajduje się na chromosomie 11. Mechanizmy regulujące ekspresję genów kodujących podjednostki IL-12 są od siebie niezależne (6, 8, 18, 20). Zwiększoną ekspresję genów dla IL-12 wywołuje IFN γ wytwarzany przez limfocyty Th1, natomiast hamuje IL-4 i IL-10 wydzielane przez limfocyty Th2 oraz czynnik TGF- β uwalniany przez aktywowane limfocyty T, B i makrofagi. Syntezę i wydzielanie IL-12 stymulują drobnoustroje namnażające się wewnątrzkomórkowo oraz endotoksyny bakteryjne, głównie LPS. Supresyjny wpływ na syntezę IL-12 wywierają wirusy o tropizmie do tkanki limfoidalnej oraz glikokortykoidy. Oprócz działania inhibicyjnego modulują one także ekspresję receptorów dla IL-12 na komórkach docelowego jej działania (10, 11, 12, 14, 24).

MECHANIZM DZIAŁANIA IL-12

IL-12 wywiera działanie na komórki posiadające swoisty receptor błonowy IL-12R, zbudowany z dwóch podjednostek glikoproteinowych: IL-12R β 1 o masie 100 kDa oraz IL-12R β 2 o masie 130 kDa. Efekt działania IL-12 zależy od rodzaju komórek docelowych i od współdziałania z innymi cytokinami, zwłaszcza IL-2. Heterodimeryczna postać IL-12 wiąże się zarówno z podjednostką β 1, jak i β 2 receptora IL-12R, natomiast homodimery p40 tylko z podjednostką β 2. W wyniku związania IL-12 przez receptor IL-12R powstaje sygnał aktywujący, który jest przekazywany do wnętrza komórki. Warunkiem niezbędnym do transmisji sygnału jest związanie się dwóch podjednostek IL-12 z receptorem IL-12R. W trakcie przekazywania sygnału podjednostka IL-12R β 2 receptora wiąże się z kinazą tyrozynową JAK2, natomiast IL-12R β 1 z kinazą Tyk2.

Kinazy te należą do rodziny kinaz białkowych JAK (*Janus Kinases*) uczestniczących w procesie fosforylacji i powstawania form dimerycznych białek STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), które w wyniku tego procesu nabywają zdolność przemieszczania się do jądra komórkowego, w którym wiążąc się ze swoistą sekwencją DNA modulują ekspresję odpowiedniego genu. Podjednostka receptora IL-12R β 1 jest odpowiedzialna za energię wiązania receptora, natomiast IL-12R β 2 pełni funkcję czynnika przekazującego

sygnał do komórki. Na powierzchni limfocytów Th1 występuje stale podjednostka $\beta 2$ receptora IL-12R, dzięki której komórki te są szczególnie podatne na działanie IL-12. W wyniku ekspresji receptora IL-12R $\beta 2$ następuje aktywacja „naiwnych” limfocytów Th, które pod wpływem działania IFN γ różnicują się w kierunku limfocytów Th1. Jest ona hamowana przez IL-4, IL-10 i czynnik wzrostowy TGF β , co sprzyja aktywacji limfocytów Th2, które posiadają na swojej powierzchni głównie podjednostkę IL-12R $\beta 1$. Najprawdopodobniej nie posiadają one receptora IL-12R $\beta 2$ (4, 11, 23).

WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNE IL-12

IL-12 odgrywa kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej zarówno w fazie indukcji, jak i fazy efektorowej. W postaci heterodimeru, który zawiera podjednostki p35 i p40, IL-12 pobudza proces powstawania i dojrzewania limfocytów Th1, wzmacnia ich proliferację i aktywność oraz stymuluje wytwarzanie przez te komórki IFN γ . Natomiast hamuje ona proces przekształcania się limfocytów CD8 $^{+}$ w komórki efektorowe. Homodimer IL-12 p40 hamuje z kolei funkcje limfocytów Th1, natomiast pobudza limfocyty CD8 $^{+}$ do syntezy IFN γ (9, 12, 27). Uwalniany IFN γ zwiększa ekspresję receptora IL-12R $\beta 2$ na komórkach Th1, dzięki czemu stają się one bardziej podatne na działanie IL-12, oraz stymuluje proliferację i aktywność limfocytów CD8 $^{+}$. IL-12 pełni też ważną rolę w modulowaniu aktywności komórek NK. Stymuluje ich wzrost i powstawanie ziarnistości, zwiększa w nich wytwarzanie granzymów i perforyn oraz aktywuje i wzmacnia cytotoksyczność wobec komórek nowotworowych, komórek zakażonych wirusem HIV-1 oraz innych patogenów namnażających się wewnątrzkomórkowo (22).

IL-12, podobnie jak IL-2, stymuluje komórki NK do wytwarzania integryn CD11a/CD18 i powoduje ekspresję cząsteczek CD2 i ICAM-1 na ich powierzchni, co potęguje aktywność cytotoksyczną komórek NK w stosunku do komórek nowotworowych. Zwiększa ona również ekspresję podjednostek p55 i p75 receptora IL-2 na powierzchni komórek NK. Stymuluje także ekspresję receptora typu I i II dla TNF α . IL-12 łącznie z TNF α stymuluje zarówno spoczynkowe, jak i aktywowane komórki NK do wytwarzania IFN γ . Cytokina ta działając synergistycznie z IL-4 nasila proliferację komórek NK o fenotypie CD56 $^{+}$, natomiast łącznie z IL-7 stymuluje wytwarzanie IFN γ i GM-CSF. IL-12 wywiera też stymulujący efekt na produkcję i uwalnianie TNF α , M-CSF, IL-2, IL-3 i IL-8, natomiast hamuje ekspresję mRNA dla czynnika TGF $\beta 1$, IL-4 i IL-5. Z kolei hamując aktywność limfocytów Th2 IL-12 ogranicza syntezę immunoglobuliny klasy IgE oraz zależny od limfocytów Th2 alergiczny proces zapalny.

Jednakże w pewnych przypadkach może ona pobudzać komórki Th2 do syntezy IL-10, która hamuje wytwarzanie oraz aktywność biologiczną IL-12. Zjawisko to jest efektem działania mechanizmów negatywnego sprzężenia zwrotnego, których celem jest tłumienie własnej aktywności (17).

Wzajemna równowaga pomiędzy IL-12 i IL-10 odgrywa decydującą rolę w regulacji syntezy i uwalniania IFN γ przez komórki Th1, co w zasadniczy sposób rzutuje na charakter odpowiedzi immunologicznej w przebiegu wielu chorób zakaźnych (3). Istotne znaczenie IL-12 w kształtowaniu prawidłowej równowagi pomiędzy limfocytami Th1 i Th2 uwidacznia się wyraźnie w przebiegu zakażeń wywołanych przez retrowirusy. Drobnoustroje te wywierając inhibicyjny wpływ na syntezę IL-12 przy równoczesnej stymulacji produkcji IL-10 hamują rozwój odporności typu komórkowego. Wzmocniona produkcja IFN γ przez aktywowane limfocyty Th1 odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju odporności komórkowej skierowanej głównie przeciwko wewnątrzkomórkowym patogenom. Collins i wsp. (3) wykazali, że dodatek IL-12 do hodowli limfocytów bydła zakażonych wirusem syntycialnym BRSV (*Bovine Respiratory Syncytial Virus*) nie powoduje ich zwiększonej proliferacji, lecz pobudza je do zwiększonej produkcji IFN γ . Taki efekt działania IL-12 jest rezultatem jej synergistycznego działania z innymi cytokinami, których synteza jest indukowana przez IL-12. Prezentowane przez tych autorów wyniki jednoznacznie wskazują na ważną rolę odporności, w której są zaangażowane komórki Th1 w przebiegu zakażeń wywołanych wirusem BRSV bydła.

W indukowaniu i kształtowaniu się odporności komórkowej w przebiegu niektórych chorób zakaźnych główną rolę spełnia przede wszystkim homodimer IL-12 p40. Dowodem szczególnej roli białka p40 w indukcji odporności komórkowej są badania wykonane na zmodyfikowanych genetycznie myszach. Myszy z delecją genu dla p40 wykazywały szczególną podatność na doświadczalne zakażenie *Cryptococcus neoformans*, ponieważ nie dochodziło u tych zwierząt do rozwoju przeciwgrzybiczej odporności komórkowej. Te obserwacje znalazły potwierdzenie w badaniach wykonanych na myszach pozbawionych genu kodującego białko p35, przy zachowanej zdolności syntezy podjednostki p40. U tych zwierząt po eksperymentalnym zakażeniu *Listeria monocytogenes* dochodziło do samoistnej eliminacji zakażenia (2, 3, 5, 10, 26).

ROLA IL-12 W PATOGENEZIE I TERAPII CHOROÓB

W wyniku zaburzeń czynności komórek syntetyzujących IL-12 może mieć miejsce zahamowanie lub nadmierna synteza i uwalnianie tej cytokiny. Niekontrolowana produkcja IL-12 odgrywa ważną rolę w patomechanizmie niektórych

chorób. Uwalniane w nadmiernych ilościach $\text{TNF}\alpha$, IL-1 i IL-12 przez makrofagi aktywowane lipopolisacharydami wywierają bezpośredni efekt toksyczny, pośrednio powodują wzrost stężenia mediatorów zapalnych, zwłaszcza czynnika PAF, prostaglandyny i tlenu azotu w surowicy, które są odpowiedzialne za przebieg wstrząsu septycznego. Objawy wstrząsu septycznego mogą być także wywołane przez bakterie Gram-dodatnie, zwłaszcza z rodzaju *Staphylococcus* i *Streptococcus*. Wytwarzane przez te zarazki enterotoksyny mają właściwości superantygeny i są przyczyną niekontrolowanej syntezy przez makrofagi IL-1, IL-12 i $\text{TNF}\alpha$ indukujących wstrząs septyczny. Zwiększona produkcja $\text{TNF}\alpha$ i IL-12 w przebiegu zakażeń u bydła wywołanych przez *Trypanosoma brucei* i *Mycobacterium avium pseudotuberculosis* jest jedną z głównych przyczyn postępującego wyniszczenia organizmu. Główną przyczyną chronicznych zapaleń płuc i kacheksji u owiec jest zaburzona synteza $\text{TNF}\alpha$ i IL-12 w makrofagach płucnych owiec w wyniku synergistycznego działania lentiwirusa i bakterii (*Corynebacterium*, *Pasteurella*) (25).

IL-12 pełni również ważną rolę w patogenezie niektórych chorób alergicznych skóry. Odpowiedź immunologiczna przy atopowym zapaleniu skóry jest regulowana przez mediatory uwalniane przez komórki Langerhansa, keratynocyty i limfocyty T. IL-12 indukuje odpowiedź immunologiczną limfocytów Th1, hamując jednocześnie wytwarzanie cytokin przez limfocyty Th2, a tym samym odpowiedź humoralną, która odgrywa zasadniczą rolę w immunopatogenezie tej choroby. Dlatego u chorych z alergią kontaktową następuje wzmożona produkcja czynnika GM-CSF przez keratynocyty, który hamując syntezę IL-12 wzmacnia aktywację komórek Th2 i rozwój odpowiedzi humoralnej manifestującej się wzrostem poziomu immunoglobuliny IgE w surowicy (7, 21).

Poznanie właściwości biologicznych IL-12 oraz możliwość otrzymania dużych ilości rekombinowanej IL-12 (hr-IL-12) pozwoliły na wykorzystanie tej cytokiny w terapii niektórych nowotworów oraz AIDS. Podstawowym mechanizmem działania przeciwnowotworowego IL-12 jest hamowanie angiogenezy nowotworów, wzmacnianie cytotoksyczności limfocytów T, komórek NK, LAK (*Lymphokine Activated Killers*) i limfocytów TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*), a także aktywacja makrofagów i stymulacja limfocytów Th1 do zwiększonej produkcji $\text{IFN}\gamma$ (13, 15). U psów po zastosowaniu rekombinowanej IL-12 człowieka obserwowano wzmożoną proliferację, aktywność i cytotoksyczność monocytów krwi obwodowej wobec komórek nowotworowych (19). Istnieją również próby immunogenowej terapii przeciwnowotworowej z zastosowaniem IL-12, w których do izolowanych komórek nowotworowych wprowadzany jest gen IL-12. Komórki te po napromienieniu wprowadzane są do organizmu w celu pobudzenia odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko niezmienio-

nym komórkom nowotworowym. IL-12 ze względu na pobudzający wpływ na hemopoezę, powstawanie limfocytów Th1 oraz wzmacnianie ich aktywności proliferacyjnej próbowano wykorzystać u ludzi z AIDS. Jednakże terapia AIDS przy użyciu IL-12 nie znalazła dotychczas szerokiego zastosowania ze względu na występowanie objawów niepożądanych, takich jak granulopenia, limfopenia i trombocytopenia (2).

IL-12 ze względu na posiadane właściwości immunostymulacyjne zaliczana jest do adjuwantów pochodzenia biologicznego. Podawana z antygenem zawartym w szczepionce przez bezpośrednią aktywację makrofagów i limfocytów T nieswoiście zwiększa odpowiedź immunologiczną. Ma to szczególne znaczenie w przypadku antygenów szczepionkowych cechujących się słabą immunogennością oraz w przypadku występowania pierwotnych i wtórnych niedoborów immunologicznych. IL-12 podawana wraz ze szczepionką szczególnie wybiórczo stymuluje powstawanie limfocytów cytotoksycznych, dzięki czemu rozwija się skuteczna odporność przeciwko drobnoustrojom namnażającym się wewnątrzkomórkowo. Jednakże ze względu na wysokie koszty IL-12 dotychczas nie jest stosowana w profilaktyce i terapii chorób zwierząt (1, 2, 11, 5).

PIŚMIENICTWO

1. Afonso L. C., Scharton T. M., Vieira L. Q., Wysocka M., Trinchieri G., Scott P.: The adjuvant effect of interleukin-12 in vaccine against *Leishmania major*. *Science* **263**, 235, 1994.
2. Chougnat C., Wynn T. A., Clerici M.: Molecular analysis of decreased interleukin-12 production in persons infected with human immunodeficiency virus. *J. Infect. Dis.* **174**, 46, 1996.
3. Collins R. A., Christopher J. H., Duggan S. E., Werling D.: Bovine interleukin-12 modulation of IFN γ production. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **68**, 193, 1999.
4. Desai B. B., Quinn P. M., Wolitzky A. G., Mogini P. K. A., Chizzonite R., Gately M. K.: IL-12 receptor. II. Distribution and regulation of receptor expression. *J. Immunol.* **148**, 3125, 1992.
5. Gazzinelli R. T.: Molecular and cellular basis of interleukin-12 activity in prophylaxis and therapy against infectious diseases. *Mol. Med. Today* **2**, 258, 1996.
6. Gillesen S., Carvajal D., Ling P., Podlaski F. J., Stremlo D. L. i wsp.: Mouse interleukin-12 (IL-12) p40 homodimer: a potent IL-12 antagonist. *Eur. J. Immunol.* **25**, 200, 1995.
7. Grewe M., Bruijnzeel-Komomen C. F. M., Schopf E., Thepen T., Langeveld-Wildschut A. G., Ruzicka T.: A role of Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* **19**, 359, 1998.
8. Khalife J., Pierrot C., Cocude C., Cetre C., Godin C., Capron A.: Molecular cloning and sequencing of the rat interleukin-12 p40 gene. *Eur. Cytokine Network* **9**, 69, 1998.

9. Lamont A. G., Adorini L.: Il-12: A key cytokine in immune regulation. *Trends Immunol. Today* **17**, 214, 1996.
10. Lan H. C., Chambers M. A., Ferguson J. A., Srivastava K. K., Reddy P. G.: Effect of bovine herpesvirus-1 on expression of interleukin-2 receptors and effect of interleukin-12 on lymphocyte proliferation. *Vet. Microbiol.* **49**, 59, 1996.
11. Levy J. K., Ritchey J. W., Rottman J. B., Davidson M. G., Liang Y., Jordan H. L., Tompkins M. B.: Elevated interleukin-10 to interleukin-12 ratio in feline immunodeficiency virus infected cats predicts loss of type 1 immunity to *Toxoplasma gondii*. *J. Infect. Dis.* **178**, 503, 1998.
12. Macatonia S. E., Hsieh C. S., Murphy K. M.: Dendritic cells and macrophages are required for Th1 development of CD4+ T-cells from alpha beta TCR transgenic mice: IL-12 substitution for macrophages to stimulate IFN gamma production is IFN gamma-dependent. *Int. Immunol.* **5**, 1119, 1993.
13. Majewski S., Marczak M., Szmurlo A., Jablonska S., Bollg W.: Interleukin-12 inhibits angiogenesis induced by human tumor cell lines *in vivo*. *J. Invest. Dermatol.* **106**, 1114, 1996.
14. Manetti R., Parronchi P., Giudizi M. G., Piccini M. P.: Natural killer cell stimulatory factor (interleukin-12) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4 producing Th cells. *J. Exp. Med.* **177**, 1199, 1993.
15. Mariani E., Tarozzi A., Meneghetti A., Tadolini M., Facchini A.: Lytic activity of IL-2 and IL-12 stimulated NK cells against HOS osteosarcoma cell line. *Bollettino Societa Italiana Biologia Sperimentale* **72**, 21, 1996.
16. Mattner F., Fischer S., Jin S., Kaulen H., Schmitt E., Rude E., Germann T.: The interleukin-12 subunit p40 specifically inhibits effects of the interleukin-12 heterodimer. *Eur. J. Immunol.* **23**, 2202, 1993.
17. Meyaard L., Hovenjamp E., Otto S., Miedema F.: IL-12 induced IL-10 production by human T cells as a negative feedback for IL-12 induced immune responses. *J. Immunol.* **156**, 2776, 1996.
18. Okano F., Satoh M., Yamada K.: Cloning and expression of the cDNA for canine interleukin-12. *J. Cytokine Interferon Res.* **17**, 713, 1997.
19. Phillips B. S., Padilla M. L., Dickerson E. B., Lindstrom M. J., Helfand S. C.: Immunostimulatory effects of human recombinant interleukin-12 on peripheral blood mononuclear cells from normal dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* **70**, 189, 1999.
20. Podlaski E. J., Nanduri V. B., Hulmes J. D., Yu-Ching E. P., Levin W., Danho W., Chizzonite R., Gately M. K., Stern A. S.: Molecular characterization of interleukin-12. *Arch. Biochem. Biophys.* **294**, 230, 1992.
21. Schwarz A. S., Grabbe H., Riemann Y., Aragane S., Mannon A., Zlotnik T., Schwarz A.: *In vivo* effects of IL-10 on contact hypersensitivity and delayed-type hypersensitivity reaction. *J. Invest. Dermatol.* **103**, 211, 1994.
22. Scott P.: IL-12 initiation for cell-mediated immunity. *Science* **260**, 496, 1993.
23. Shoenhant D. S., Cha A. D., Wolitzky A. G., Quinn P. M., Dwyer C. M., McComas W., Familletti P. C., Gately M. K., Gubler U.: Cloning and expression of murine IL-12. *J. Immunol.* **148**, 3433, 1992.

24. Tada Y., Asahina A., Nakamura K., Tomura M., Fujiwara H., Tamaki K.: Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits IL-12 production of mouse Langerhans cells. *J. Immunol.* **164**, 5113, 2000.
25. Trinchieri G.: Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immuno-regulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptative immunity. *Ann. Rev. Immunol.* **13**, 251, 1995.
26. Trip C. S., Wolf S. F., Unnane E. R.: Interleukin-12 and tumor necrosis factor alfa are stimulator of interferon gamma production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis and interleukin-10 is a physiologic antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90**, 3725, 1993.
27. Wolf S. F., Sieburth D., Sypek J.: Interleukin -12: a key modulator of immune function. *Stem. Cells* **12**, 154, 1994.

STRESZCZENIE

Interleukina-12 (IL-12) jest heterodimerem zbudowanym z dwóch glikoprotein (p35 i p40) produkowanym przez komórki APC (*Antigen Presenting Cells*), takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne oraz przez keratynocyty, granulocyty i komórki tuczne. IL-12 odgrywa kluczową rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej. Receptor błonowy dla IL-12 na komórkach działania docelowego (IL-12R) jest zbudowany z dwóch podjednostek IL-12R β 1 i IL-12R β 2. IL-12 stymuluje komórki Th1, zwiększa ich proliferację, stymuluje wytwarzanie IFN γ i hamuje transformację komórek CD8 $^{+}$ w komórki efektorowe. Ponadto, IL-12 jest silnym stymulatorem aktywności cytotoksycznej komórek NK i CD8 $^{+}$ i wzmacnia ich zależne od perforyn działanie przeciwnowotworowe. Stymuluje produkcję i wydzielanie TNF α , GM-CSF, M-CSF, IL-2, IL-3 i IL-8 oraz hamuje syntezę TGF β 1, IL-4, IL-5, IL-10. Równowaga pomiędzy IL-12 i IL-10 odgrywa zasadniczą rolę w syntezie i uwalnianiu IFN γ przez komórki Th1 i determinuje charakter odpowiedzi immunologicznej w infekcjach. Udział IL-12 i TNF α w patogenezie szoku septycznego, chronicznego zapalenia płuc u owiec i zakażenia bydła przez *M. avium paratuberculosis* jest dobrze udokumentowany. Rekombinant IL-12 (hr-IL-12) jest wykorzystywany w leczeniu raka i AIDS w medycynie.

SUMMARY

Interleukin-12 (IL-12) is a heterodimer composed of two linked glycoproteins (p35 i p40) produced by the APC (*Antigen Presenting Cells*) such as macrophages and dendritic cells, and by keratinocytes, granulocytes and mast cells. IL-12 plays a key role in regulation of immune response. The membrane receptor for IL-12 on target cells (IL-12R) is composed of two subunits IL-12R β 1 i IL-12R β 2. IL-12 is the stimulator of Th1 cells, enhances their proliferation and stimulates production of IFN γ , and it restrains transformation of CD8 $^{+}$ into effector cells. Moreover, IL-12 is a potent stimulator of cytotoxic activity of NK and CD8 $^{+}$ cells and promotes their perforin-dependent anticancer activity. It stimulates production and release of TNF α , GM-CSF, M-CSF, IL-2, IL-3 and IL-8 and restrains synthesis of TGF β 1, IL-4, IL-5 and IL-10. The balance between IL-12 and IL-10 plays a crucial role in synthesis and release of IFN γ by Th1 and determines the character of immune response in infections. The role of IL-12 and TNF α in pathogenesis of shock, chronic pneumonia in sheep, *M. avium paratuberculosis* infection in cattle is well documented. The recombined IL-12 (hr-IL-12) is used for therapy of cancer and AIDS in human medicine.