

# Regulación molecular de la polarización de la respuesta inmune

Yira Rosalba Díaz Toro \*

## RESUMEN

La ruta de polarización a elección de la célula T precursora depende del antígeno que encuentre y de la vía de señalización transcripcional activada por el antígeno y por las citoquinas circulantes. Los factores de transcripción T-bet y GATA-3 determinan genéticamente la ruta de polarización de las células T no-estimuladas y son selectivamente expresados por las mismas. T-bet direcciona el linaje Th1 y concomitantemente silencia el programa genético Th2. En tanto, GATA-3 ejerce su función reguladora mediante interacción con los promotores de los genes Th2 activando su expresión. Sin embargo, el mecanismo de regulación transcripcional de estos dos factores aún está en discusión por la comunidad científica ya que no se encuentra completamente dilucidado y concertado.

**Palabras clave:** Inmunidad adaptativa, citocinas, regulación transcripcional, inmunología, inmunidad innata.

## INTRODUCCIÓN

### Regulación molecular de la polarización de la respuesta inmune

Las células T CD4 ayudadoras tienen una función crítica en la respuesta inmune del hospedero frente a la infección por un patógeno. La ac-

\* Microbióloga – Universidad de los Andes  
Magíster en Ciencias Básicas-énfasis en Biología Molecular-Universidad de los Andes

## ABSTRACT

The route of polarization of the precursor T cell depends on the antigen that it finds and on the transcriptional signaling via activated by the antigen and by the surrounding cytokines. The T-bet and GATA-3 transcription factors determine, in general sense, the route of polarization of the naive T cell and they are expressed selectively by the same cells.

T-bet directs Th1 lineage and concomitantly silences the TH 2 genetic program. GATA-3 performs its regulatory action by means of interaction with the promoter of the Th2 genes, activating their expression. Though, the mechanism of regulatory transcription of these factors is now being discussed by the scientific community because it has not yet been elucidated nor settled.

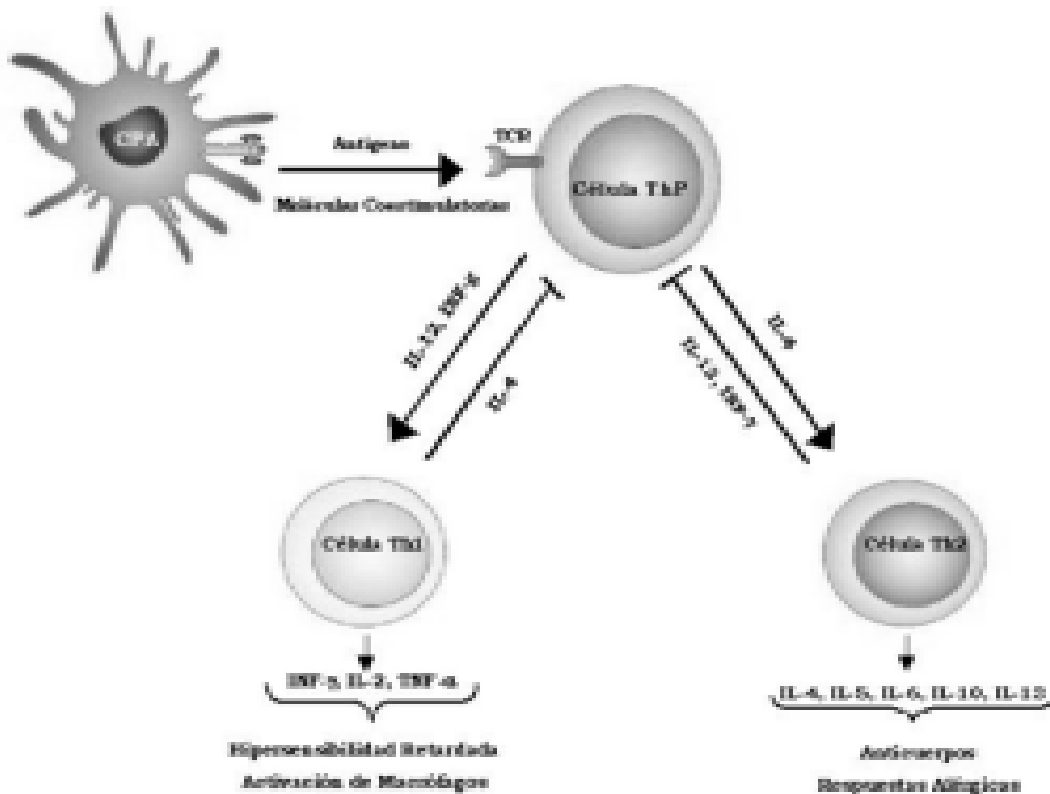
**Keywords:** *adaptive immunity, cytokines, transcription regulation, immunology, innate immunity.*

tivación y diferenciación de las células T CD4 colaboradoras precursoras (Thp) en dos linajes funcionalmente diferentes (Mosmann y Coffman, 1989) Th1 ó Th2, es

Docente e investigadora Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (Bogotá, D.C.)  
Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones médicas (Cali)  
yiradt@gmail.com

un proceso complejo dependiente de la influencia de varios factores. Entre los factores más importantes se encuentran la dosis, la clase y ruta de presentación del antígeno, la fuerza de la señal desencadenada a través del receptor de célula T (TCR) por la interacción con la célula presentadora de antígeno (CPA), el campo de citoquinas en el entorno y la coestimulación (Ise et al., 2002; Ho y Glimcher, 2002; Biedermann, Rocken y Carballido, 2004).

Las células CD4 Th1 se caracterizan por la secreción de interleucina 2 (IL-2), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), principalmente (Ho y Glimcher, 2002) (**Fig. 1**). Adicionalmente tienen un rol efector en la eliminación de parásitos intracelulares a través de la activación de los macrófagos y median las respuestas de hipersensibilidad retardada. En tanto, las células CD4 Th2 secretan citoquinas tales como IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, las cuales propician y regulan la respuesta inmune humoral, potencian la maduración y quimioatracción de eosinófilos y montaje de respuestas alérgicas y desactivan las funciones microbicidas de los macrófagos.



**Figura 1.** Factores que influyen la polarización de la respuesta inmune

Estos dos linajes polarizantes se autoregulan y controlan uno al otro, por lo tanto el balance entre citoquinas Th1 y Th2, más que su función individual determina si la respuesta inmune obtenida es la favorable para lograr la resolución del evento incitante ó si por el contrario desencadenará una complicación de la patología inicial (Chakir, Wang, Lefebvre, Webb y Scott, 2003; Pachot *et*

*al.*, 2005; Babu, Kumaraswami y Nutman, 2005). La importancia del balance inmunológico se evidencia en enfermedades autoinmunes, las cuales se caracterizan por una marcada sobreproducción de citoquinas del tipo Th1 (Matsuoka et al., 2004; Lovett-Racke et al., 2004; Kawashima y Miossec, 2005). Así mismo, la regulación dispar del linaje Th2 da origen a reacciones alérgicas

debido al masivo reclutamiento de eosinófilos (Taha et al., 2003; Venet et al., 2004; Arakawa, Hatano y Katagiri, 2004) inducción de IgE y degranulación de eosinófilos, entre otros etc.

## DESARROLLO DEL TEMA

### Visión global de la polarización de la respuesta inmune

Las citoquinas como moléculas mediadoras de señales inmunes son claves en el proceso de polarización de la respuesta inmune. Las células T CD4 precursoras pueden diferenciarse hacia un linaje Th1 ó Th2 *in vivo* por medio de la expresión de factores reguladores de la transcripción de genes involucrados en una u otra vía de polarización (Lund, Aittokallio, Nevalainen, y Lahesmaa, 2003; Rengarajan, Szabo y Glimcher, 2000). *In vitro*, pueden ser inducidas mediante la estimulación con citoquinas exógenas (Messi M *et al.*, 2003). Por ejemplo, una célula T ayudadora precursora estimulada en presencia de IL-12 e INF-g y anticuerpos contra IL-4, activa su programa de expresión de IFN-g diferenciándose hacia el linaje Th1. Señales transmitidas a través del receptor de INF-g activan Stat1 (Transductor de Señal y Activador de la Transcripción 1), el cual dispara la expresión aumentada del factor de transcripción específico para Th1, T-bet (Ho I-C *et al.*, 2002). T-bet es un transactivador de la expresión de INF-g e IL-12 Rb2 y se hipotetiza que es el principal regulador del cluster de genes Th1.

En contraposición, IL-4 al unirse a su receptor en la célula T puede orientar la diferenciación hacia Th2 liderando la activación de Stat-6, el cual se transloca al núcleo e induce la expresión de GATA-3, un factor de transcripción específico de células Th2 (Seki, Miyazaki, y Suzuki, 2004). Posteriormente se induce la expresión de c-Maf, preferencialmente en células Th2, el cual es un activador específico de IL-4. En conjunto mediante interacciones sinérgicas de estos y otros factores de transcripción junto a coactivadores como NFAT y NIP45, se induce y mantiene la polarización de la respuesta hacia el linaje Th2 (Rao y Avni, 2000).

Las anteriores consideraciones, clarifican la importancia de las citoquinas circulantes y los factores de transcripción, principalmente INF-g/IL-4 y T-bet/GATA-3, en

el microambiente celular como inductoras críticas mas no absolutas de la polarización celular. No sólo mediante su actividad individual sino también a través de su efecto mutuamente antagonista (O'Shea y Paul, 2002). Sin embargo, cómo interactúan y cuál es su mecanismo de regulación de la diferenciación Th1/Th2 son aún temas de debate en la comunidad científica (Gor, Rose y Greenspan, 2003; O'Shea y Paul, 2002). Considerando lo anterior se han descrito una serie de modelos de regulación de la polarización de la respuesta inmune, los cuales se describirán de forma resumida más adelante.

### T-bet, Regulador Maestro del Linaje Th1

T-bet es una proteína de la familia T-box que fue descubierta en virtud de su capacidad de unión al promotor de IL-2 y por su expresión exclusiva en células Th1. Las proteínas pertenecientes a la familia T-box se caracterizan por compartir un dominio de unión al ADN altamente conservado denominado T-box, el cual está involucrado en la activación transcripcional (Szabo S *et al.*, 2000). La transducción retroviral de T-bet en células T precursoras orienta su patrón de polarización hacia Th1 (Ho y Glimcher, 2002). Pero aún más relevante es que la transducción de T-bet en células diferenciadas hacia el linaje Th2, logra revertir el fenotipo hacia Th1 con un cambio en el programa genético acompañado de producción de INF-g y represión de los genes del cluster Th2 (Lametschwandtner et al., 2004). La expresión de este factor de transcripción se correlaciona positivamente con la expresión de INF-g, sobre-regulación de IL-12Rb2 y remodelación de la cromatina en el gen de INF-g (Lighvani A *et al.*, 2001; Fields, Kim y Flavell, 2002; Szabo S et al., 2000).

Estudios *in vivo* en ratones genéticamente deficientes en T-bet validan las funciones de este factor de transcripción demostradas *in vitro*. La evidencia experimental señala que los ratones carentes en T-bet (T-bet<sup>-/-</sup>) a pesar de tener un desarrollo linfocitario normal, presentaban graves defectos en el establecimiento de respuestas Th1 e incremento en la producción de citoquinas Th2 (Szabo S et al., 2002). El mismo resultado se observó en ratones C57BL/6 resistentes a infección por *L. major*, los cuales se tornaron susceptibles a la enfermedad al presentar deficiencias en la expresión de T-bet (T-bet<sup>-/-</sup>) (Szabo S et al., 2002).

Otros estudios en busca de esclarecer la funcionalidad de T-bet fueron desarrollados en modelos animales de enfermedades humanas y actualmente en humanos con patologías alérgicas ó autoinmunes, con resultados que se correlacionan positivamente con los hallazgos mencionados previamente (Ho y Glimcher, 2002).

En conclusión, la evidencia experimental y clínica mencionada claramente afirma el papel de T-bet como factor de transcripción requerido para la diferenciación de las células T precursoras ayudadoras (Thp) hacia el linaje Th1.

Polarización Th2 y el Factor de Transcripción GATA-3. Al estudiar el promotor de IL-4 se encontraron varias regiones asociadas a la regulación de la polarización hacia Th2. Una de estas regiones se ubica 87 pb (pares de bases) corriente arriba del sitio de iniciación de la transcripción y es de vital importancia para inducción de la expresión del cluster de citoquinas Th2 (Rengarajan,

Szabo y Glimcher, 2000). Adicionalmente, en el extremo 5' del promotor se co-localizan cinco sitios (P0-P4), los cuales han sido definidos como críticos para la inducción de la expresión de IL-4 particularmente (Fig. 5). A estas dos regiones en la secuencia promotora se unen proteínas reguladoras de transcripción de la familia del factor nuclear de células T activadas (NFAT) y factores activadores de proteína (AP-1), las cuales están presentes en células Th1 y Th2. Sin embargo, se ha reportado otro factor de transcripción específico de células Th2, c-Maf, el cual tiene una secuencia específica de unión (MARE) (Fig. 5), en el promotor de IL-4 (Ho y Glimcher, 2002), mediando así la activación del gen. Sin embargo, a pesar de la vasta investigación que dio origen al conocimiento de los factores de transcripción previamente mencionados, aún no se tenía un modelo de regulación molecular que explicara la inducción de citoquinas Th2 y no sólo de IL-4 hasta que se descubrió a GATA-3 (Hwang, Choi y Ho, 2002).

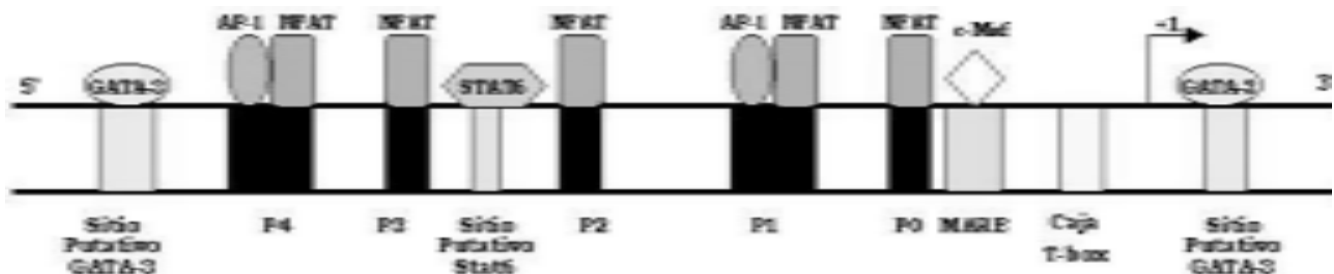


Figura 2 . Regiones regulatorias en el locus del gen *il4*

GATA-3 es una proteína de la familia GATA, originalmente identificada debido a su unión la secuencia potenciadora “enhancer” del gen TCRM (Ranganath y Murphy, 2001; Rengarajan, Szabo y Glimcher, 2000). Los miembros de la familia de factores de transcripción GATA se caracterizan por compartir un motivo doble de zinc altamente conservado entre vertebrados, el cual se une a la secuencia consenso del ADN 5'-(A/T)GATA(A/G)-3' del gen que transactivan. (Lavenu-Bombled, Trainor, Makeh y Romeo, 2002). Zheng y Flavell. (1997) demostraron que esta proteína es marcadamente expresada en células Th2, aunque se detectan niveles mínimos durante el proceso de diferenciación hacia Th1 *in vitro*. Adicionalmente, su expresión en células T precursoras

(Thp) se ve rápidamente potenciada en un ambiente polarizante hacia Th2 (Skapenko, Leipe, Niesner y Devriendt, 2004). Una vez inducida la expresión de GATA-3, este factor de transcripción experimenta un proceso de autoactivación, aumentando su expresión por una cascada de transducción de señal independiente a Stat-6.

GATA-3 tiene secuencias consenso en el locus del gen codificante para la interleucina-4 (*il-4*) a través de las cuales transactiva al promotor de esta citoquina. Adicionalmente, este factor de transcripción regula directamente la expresión de IL-5 e IL-13. Se postula que GATA-3 facilita la accesibilidad de factores promo-

tores de transcripción como NFAT al locus de IL-4 y otras citoquinas Th2, mediante la remodelación de la cromatina (control epigenético) (Rao y Avni, 2000) y/o reclutando enzimas que desmetilan el ADN (Fields, Kim y Flavell, 2002). GATA-3 auto-regula su expresión mientras regula negativamente la expresión de Stat4 y silencia la expresión de IL12Rb2 (Hatton y Weaver, 2003). Se plantea como hipótesis que ello se traduce en el consecuente bloqueo de la polarización hacia el linaje Th1. Estos hallazgos en conjunto, indican que GATA-3 desempeña un papel más global que otros factores de transcripción (ejemplo, c-Maf), en la regulación de la expresión de citoquinas del cluster Th2 (Tamauchi H et al., 2004; Kimura J et al., 2004).

## **Polarización de la respuesta inmune – Modelos propuestos**

Tres modelos han sido propuestos para describir y entender el direccionamiento Th1/Th2 de la respuesta inmune con base en evidencia experimental.

### **Regulación de la polarización de la respuesta inmune mediada por citoquinas y STATs**

La diferenciación de células T CD4 precursoras hacia un linaje Th1 en humanos requiere la señalización desencadenada a través del receptor para IL-12, empleando los activadores de la transducción de señal Stat1 y Stat 4 (O'Shea J y Paul, 2002). Estudios en el papel de las citoquinas en la polarización de la respuesta inmune, señalan a IL-12 como promotora de la diferenciación hacia el linaje Th1. Esta citoquina, secretada por las células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B) y neutrófilos, activa al transductor de señal y activador de la transcripción, Stat 4, el cual induce la polarización de la célula T precursora hacia el linaje Th1 con la concomitante expresión y secreción de INF-g (Biedermann, Rocken y Carballido, 2004).

De otra parte, este modelo de regulación mediada por citoquinas propone que la polarización hacia el linaje Th2 requiere la vía de señalización mediada por Stat6 (Rao y Avni, 2000). Este activador transcripcional induce a la célula T a diferenciarse hacia Th2 con la respectiva expresión de citoquinas como IL-4 y posteriormente IL-5 e

IL-13, entre otras (Biedermann Rocken y Carballido, 2004) (**Fig. 3**). El papel de los STATs en este modelo de polarización fue validado en estudios previos en los cuales ratones deficientes en Stat4 tenían serias deficiencias en el montaje de una respuesta Th1 (Rao y Avni, 2000). De igual manera, ratones deficientes en Stat6 eran incapaces de establecer una respuesta Th2 (O'Shea y Paul, 2002). Sin embargo, años más tarde mediante estimulación de células precursoras T CD4 *in vitro* se reportó que aun en ausencia de Stat4, la célula mantenía su capacidad de polarizarse hacia el linaje Th1 (Afkarian et al., 2002).

Estos hallazgos incrementaron el interés en el entendimiento del proceso de polarización de la respuesta inmune hacia Th1/Th2. De esta manera se dio paso a posteriores modelos que involucraban el nivel transcripcional de la regulación resaltando la importancia de los factores de transcripción en este proceso. (Ver **Fig. 3**, página siguiente)

### **T-bet y Gata-3 como controladores de la polarización de la respuesta inmune**

La transcripción de los genes que codifican para citoquinas es el resultado de una cascada de transducción de señales originadas tanto en el receptor de célula T (TCR) como en los receptores de citoquinas individuales. Tales vías de señalización tienen un efecto sinérgico con el proceso de polarización Th1/Th2 de la respuesta inmune. Tal proceso depende de la unión específica de los factores de transcripción a secuencias regulatorias en los promotores de los genes que codifican para cada citoquina. De esta manera, este modelo resalta la interacción cooperativa entre la maquinaria transcripcional celular y los factores de transcripción célula-específicos en la regulación de la expresión génica (Rengarajan, Szabo y Glimcher, 2000). (Ver **Fig. 4**).

Cuando la célula T precursora reconoce un antígeno en presencia de INF-g, se activa una cascada de transducción de señales a través del receptor de célula T y del receptor para INF-g. Este proceso emplea como vehículo a Stat 1, el cual es un transductor de señal y activador de la transcripción. De esta manera, Stat 1 potencia la expresión de T-bet, un factor de transcripción específico de células Th1 (Szabo S et al., 2000).

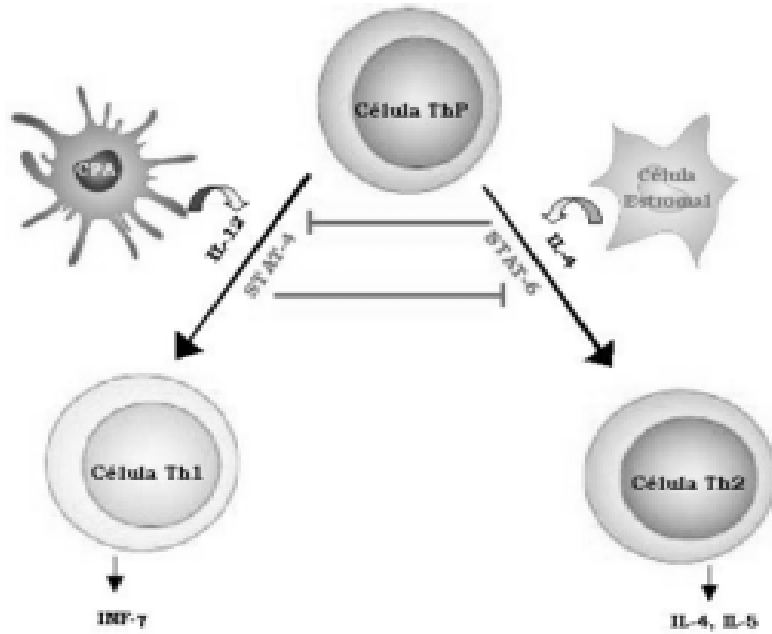


Figura 3. Papel de las citoquinas y moléculas STAT en la polarización de la respuesta inmune

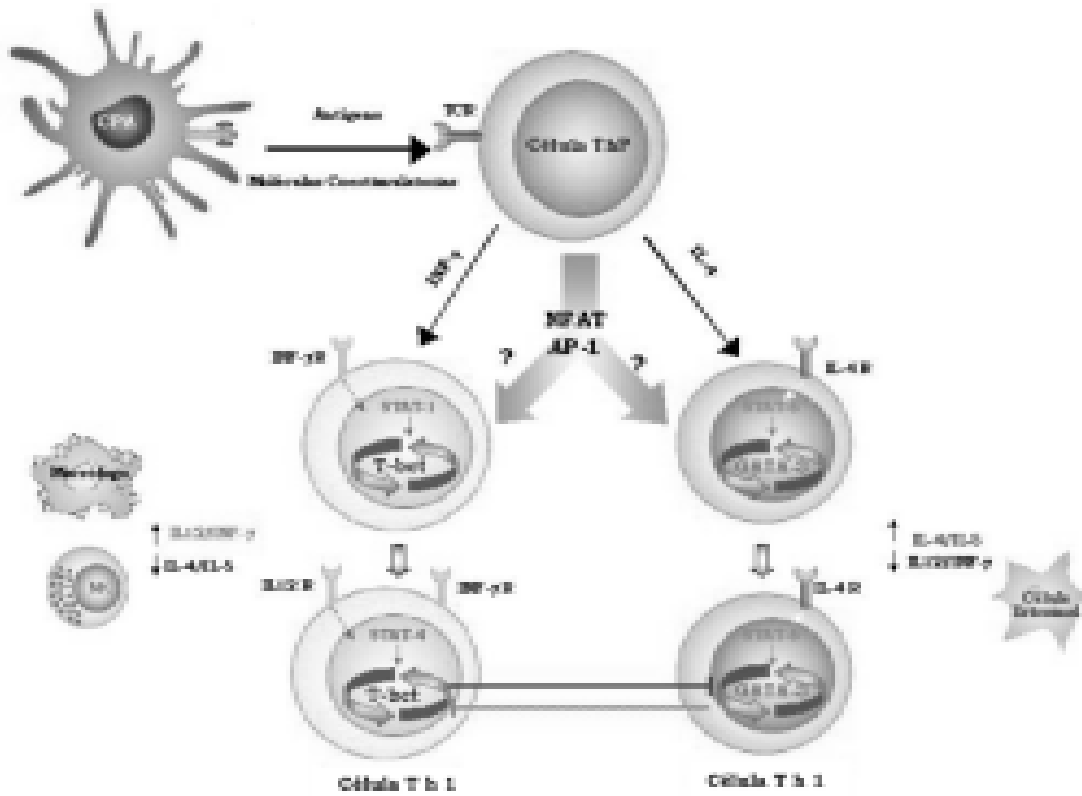


Figura 4. Regulación transcripcional de la respuesta inmune

Niveles aumentados de T-bet inducen la expresión de IL-12Rb2, el cual en presencia de IL-12 (producida por células presentadoras de antígeno), potencia la activación de Stat4. Sin embargo es importante señalar que la expresión de T-bet puede inducirse de manera independiente de Stat 4 (Szabo S et al., 2000).

Adicionalmente, T-bet mediante un mecanismo epigenético remodela la cromatina del gen de *infg* e induce la expresión de esta citoquina (Hatton y Weaver, 2003). Este mecanismo de inducción secuencial de la expresión de INF-g amplifica la polarización de la respuesta inmune hacia Th1. De otra parte, la retroalimentación positiva entre los niveles de INF-g (producido por la célula antigénicamente estimulada ó por células vecinas cometidas hacia el linaje Th1) y la inducción de la expresión de T-bet (Afkarian et al., 2002; Lighvani et al., 2001), crea un ciclo de amplificación extrínseca que estabiliza la expresión de T-bet y el programa génico Th1 (Afkarian et al., 2002). Cabe anotar que T-bet autorregula su expresión y reprime la polarización de las células hacia el linaje Th2. Los anteriores hallazgos en conjunto dan evidencia contundente de la importante función de T-bet como transactivador esencial del cluster de citoquinas Th1.

De otra parte, el modelo señala que la activación de células Thp mediada por células presentadoras de antígeno en presencia de citoquinas como IL-4, conduce a la activación de Stat6. Este transactivador selectivamente aumenta la expresión de GATA-3 en las fases tempranas del desarrollo del linaje Th2. Paralelamente, GATA-3 induce principalmente la expresión de IL-5 e IL-13 y en menor intensidad IL-4 (Farrar et al., 2001). A otro nivel, este factor de transcripción señala a través del receptor de célula T (TCR) promoviendo la expresión de c-Maf, el cual induce significativamente la expresión de IL-4 (Biedermann, Rocken y Carballido, 2004).

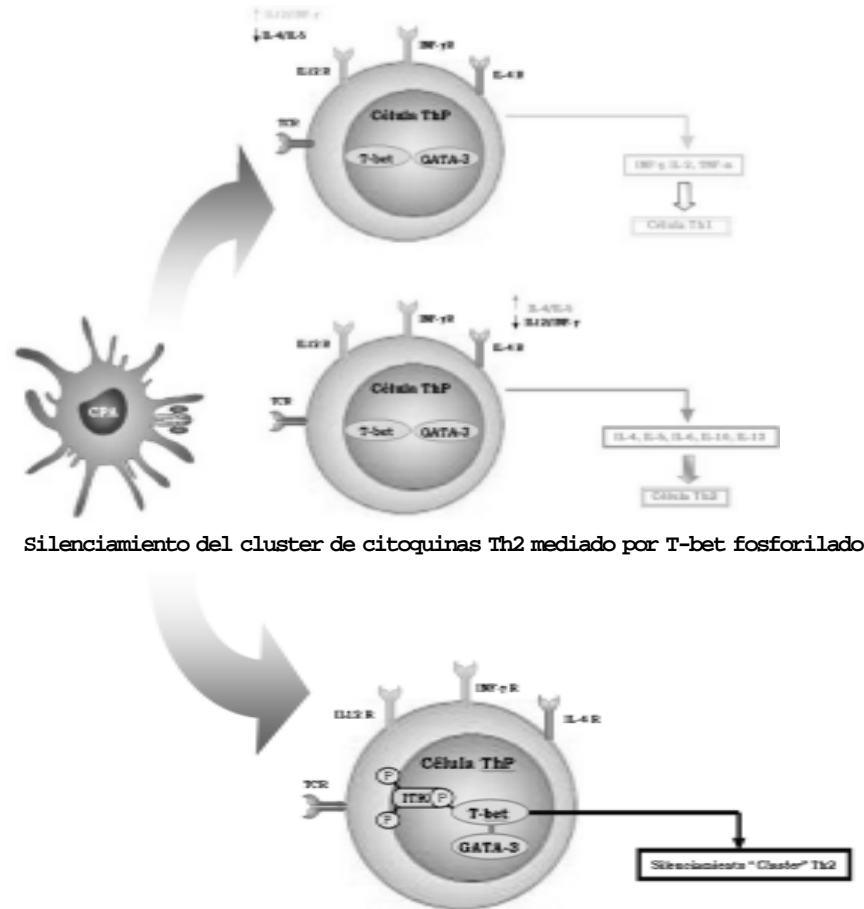
Este modelo propone que la diferenciación hacia el linaje Th2 controlada por GATA-3 se mantiene y amplifica por un proceso de autoactivación, retroalimentación positiva de la expresión de c-Maf y control de la expresión de T-bet. Sin embargo estudios *in vitro* han demostrado que GATA-3, aunque suficiente, no es un transactivador muy potente, razón por la cual requiere la acción colaborativa de otros factores de transcripción y

citoquinas. En conclusión, la capacidad de GATA-3 para promover la diferenciación hacia Th2 y la concomitante interferencia con la expresión de genes del cluster Th1, sugieren un papel importante de este factor de transcripción en la polarización de la respuesta inmune (Hatton y Weaver, 2003).

## Modificaciones post-traduccionales y el modelo de polarización de la respuesta inmune

Este modelo postula que el proceso de definición del linaje de células T precursoras o Th1 o Th2 depende de la activación y silenciamiento de genes, en un proceso que requiere de la activa regulación transcripcional liderada por T-bet y GATA-3 y algunas modificaciones post-traduccionales de T-bet (Hwang, Szabo, Schwartzberg y Glimcher, 2005). Retomando los hallazgos previamente mencionados, es bien conocido que T-bet tiene un rol esencial en el desarrollo de células Th1 y GATA-3 hace algo equivalente en células Th2. Sin embargo, las últimas investigaciones señalan que T-bet es el controlador principal de la polarización de la respuesta inmune al ejecutar dos funciones físicamente diferentes, activación y silenciamiento de genes. La función de activación del programa Th1 es mediada por la unión específica de la proteína T-bet a secuencias conservadas en el ADN (dominio T-box) de los promotores de los genes del cluster Th1 (principalmente, *infg*) (Hatton y Weaver, 2003). De esta manera, T-bet induce la expresión de *infg* y compromete a la célula hacia este linaje. El modelo que plantea T-bet como controlador de la polarización surgió a raíz de la observación novedosa de Hwang y sus colaboradores (2005) quienes demostraron que el silenciamiento de los genes del cluster Th2 era mediado por la acción de la proteína T-bet fosforilada (Fig 5). Esta modificación post-traducciona de T-bet es el producto de la fosforilación de la Tirosina Y525 por acción de la enzima tirosina quinasa (ITK) después de la interacción del receptor de célula T con el antígeno. Este estudio proporciona evidencia contundente de que T-bet fosforilado interactúa físicamente con GATA-3. Así, GATA-3 secuestrado no logra unirse a sus sitios de reconocimiento en ADN de los promotores de las citoquinas Th2, silenciando su expresión y reprimiendo en consecuencia la polarización de la célula hacia Th2.

## Efecto sinérgico de las citoquinas y factores de transcripción en la polarización Th1/Th2



Silenciamiento del cluster de citoquinas Th2 mediado por T-bet fosforilado

Figura 5. Regulación de la respuesta inmune medida por T-bet y T-bet fosforilado

## REFERENCIAS

- Afkarian, M., Sedy, J.R., Yang, J., Jacobson, N.G., Cereb, N., Yang, S.Y., et al. (2002). T-bet is a STAT1-induced regulator of IL-12R expression in naive CD4+ T cells. *Nat Immunol.*, 3(6), 549-557.
- Arakawa, S., Hatano, Y. & Katagiri, K. (2004). Differential expression of mRNA for Th1 and Th2 cytokine-associated transcription factors and suppressors of cytokine signalling in peripheral blood mononuclear cells of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*, 135, 505-510.
- Babu, S., Kumaraswami, V. & Nutman TB. (2005). Transcriptional control of impaired Th1 responses in patent lymphatic filariasis by T-box expressed in T cells and suppressor of cytokine signaling genes. *Infect Immun.* 73(6), 3394-3401.
- Biedermann, T., Rocken, M. & Carballido, J.M. (2004). TH1 and TH2 lymphocyte development and regulation of TH cell-mediated immune responses of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc.*, 9(1), 5-14.
- Chakir, H., Wang, H., Lefebvre, D.E., Webb, J. & Scott, F.W. (2003). T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3. *J Immunol Methods*, 278(1-2), 157-169.
- Farrar, J., Ouyang, W., Löhning, M., Assenmacher, M., Radbruch, A., Kanagawa, O. et al. (2001). An Instructive Component in T Helper Cell Type 2 (Th2) Development Mediated by GATA-3. *J. Exp. Med.*, 193(5), 643-649.
- Fields, P., Kim, S. & Flavell, R. (2002). Changes in Histone Acetylation at the IL-4 and IFN-g Loci Accompany Th1/Th2 Differentiation. *The Journal of Immunology*, 169, 647-650.



- Gor, D.O., Rose, N.R. & Greenspan, N.S. (2003). TH1-TH2: a procrustean paradigm. *Nat Immunol*, 4(6), 503-505.
- Hatton, R.D. & Weaver, C.T. (2003). Immunology. T-bet or not T-bet. *Science*, 302(5647), 993-994.
- Ho, I.C. & Glimcher, L.H. (2002). Transcription: tantalizing times for T cells. *Cell*, 109 (Suppl:S), 109-120.
- Hwang, E., Szabo, S., Schwartzberg, P. & Glimcher. (2005). LT Helper Cell Fate Specified by Kinase-Mediated Interaction of T-bet with GATA-3. *Science*, 307, 430-433
- Hwang, E.S., Choi, A. & Ho, I.C. (2002). Transcriptional regulation of GATA-3 by an intronic regulatory region and fetal liver zinc finger protein 1. *J Immunol.*, 169(1), 248-253.
- Ise, W., Totsuka, M., Sogawa, Y., Ametani, A., Hachimura, S., Sato, T., et al. (2002). Naive CD4+ T cells exhibit distinct expression patterns of cytokines and cell surface molecules on their primary responses to varying doses of antigen. *J Immunol.*, 168(7), 3242-3250.
- Kawashima, M. & Miossec, P. (2005). Effect of treatment of rheumatoid arthritis with infliximab on IFN gamma, IL4, T-bet, and GATA-3 expression: link with improvement of systemic inflammation and disease activity. *Ann Rheum Dis.*, 64(3), 415-418.
- Kimura, J. et al. (2004). Th1 and Th2 cytokine production is suppressed at the level of transcriptional regulation in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*, 137, 444-449.
- Lametschwandtner G, Biedermann T, Schwarzler C, Gunther C, Kund J, Fassl S, et al. (2004). Sustained T-bet expression confers polarized human TH2 cells with TH1-like cytokine production and migratory capacities. *J Allergy Clin Immunol.*, 113(5), 987-994.
- Lavenu-Bombled, C., Trainor, C.D., Makeh, I., Romeo, P.H. (2002). Max-Audit I. Interleukin-13 gene expression is regulated by GATA-3 in T cells: role of a critical association of a GATA and two GATG motifs. *J Biol Chem.*, 277(21), 18313-18321.
- Lighvani, A.A., Frucht, D.M., Jankovic, D., Yamane, H., Aliberti, J., Hissong, B.D. et al. (2001). T-bet is rapidly induced by interferon-gamma in lymphoid and myeloid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 98(26), 15137-15142.
- Lovett-Racke, A.E., Rocchini, A.E., Choy, J., Northrop, S.C., Hussain, R.Z., Ratts, R.B. et al. (2004). Silencing T-bet defines a critical role in the differentiation of autoreactive T lymphocytes. *Immunity*, 21(5), 719-731.
- Lund, R., Aittokallio, T., Nevalainen, O. & Lahesmaa. (2003). Identification of novel genes regulated by IL-12, IL-4, or TGF-beta during the early polarization of CD4+ lymphocytes. *J Immunol.*, 171(10), 5328-5236.
- Matsuoka, K., Inoue, N., Sato, T., Okamoto, S., Hisamatsu, T., Kishi, Y., et al. (2004). T. T-bet upregulation and subsequent interleukin 12 stimulation are essential for induction of Th1 mediated immunopathology in Crohn's disease. *Gut.*, 53(9), 1303-1308.
- Messi, M. et al. (2003). Memory and flexibility of cytokine gene expression as separable properties of human Th1 and Th2 lymphocytes. *Nature Immunology*, 4(1), 78-86
- Mosmann, T.R. & Coffman, R.L. (1989). Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.*, 7, 145-173.
- O'Shea, J.J. & Paul, W.E. (Junio de 2002). Regulation of T(H)1 differentiation - controlling the controllers. *Nat Immunol*, 3(6), 506-508.
- Pachot, A., Monneret, G., Voirin, N., Leissner, P., Venet, F, Bohe, J. et al. (2005). Longitudinal study of cytokine and immune transcription factor mRNA expression in septic shock. *Clin Immunol.*, 114(1), 61-69.
- Ranganath, S. & Murphy, K.M. (2001). Structure and specificity of GATA proteins in Th2 development. *Mol Cell Biol.*, 21(8), 2716-2725.
- Rao, A. & Avni, O. (2000). Molecular aspects of T-cell differentiation. *Br Med Bull.*, 56(4), 969-984.
- Rengarajan, J., Szabo, S.J. & Glimcher, L. H. (2000). Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol Today*, 21(10), 479-483.
- Seki, N., Miyazaki, M. & Suzuki. (2004). W. IL-4-Induced GATA-3 Expression Is a Time-Restricted Instruction Switch for Th2 Cell Differentiation. *The Journal of Immunology*, 172, 6158-6166.
- Skapenko, A., Leipe, J., Niesner, U. & Devriendt, K. (2004). GATA-3 in Human T Cell Helper Type 2 Development. *J. Exp. Med.*, 199(3), 423-428.
- Szabo S et al. (2000). A Novel Transcription Factor, T-bet, Directs Th1 Lineage Commitment. *Cell.*, 100, 655-669.
- Szabo S et al. (2002). Distinct Effects of T-bet in TH1 Lineage Commitment and IFN-g Production in CD4 and CD8 T Cells. *Science*, 295, 338-342.
- Taha, R. et al. (2003). T Helper Type 2 Cytokine Receptors and Associated Transcription Factors GATA-3, c-MAF, and Signal Transducer and Activator of Transcription Factor-6 in Induced Sputum of Atopic Asthmatic Patients. *CHEST*, 123, 2074-2082.
- Tamauchi, H., Terashima, M., Ito, M., Maruyama, H., Ikewaki, N., Inoue, M. et al. (2004). Evidence of GATA-3-dependent Th2 commitment during the in vivo immune response. *Int Immunol.*, 16(1), 179-187.
- Venet, F., Lepape, A., Debard, A.L., Bienvenu, J., Bohe, J. & Monneret, G. (2004). The Th2 response as monitored by CRTH2 or CCR3 expression is severely decreased during septic shock. *Clin Immunol.*, 113(3), 278-284.
- Zheng, W. & Flavell, R. (16 de mayo, 1997). The Transcription Factor GATA-3 Is Necessary and Sufficient for Th2 Cytokine Gene Expression in CD4 T Cells. *Cell*, 89, 587-596.