

ANDRZEJ WINCEWICZ<sup>1</sup>, TADEUSZ MONIUSZKO<sup>2</sup>, MARIOLA SULKOWSKA<sup>3</sup>,  
RYSZARD RUTKOWSKI<sup>4</sup>, MARIUSZ KODA<sup>3</sup>, STANISŁAW SULKOWSKI<sup>3</sup>

## Udział białek STAT w patogenezie chorób autoimmunologicznych

### Involvement of STAT Proteins in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases

<sup>1</sup> Zakład Patomorfologii Lekarskiej AM w Białymstoku

<sup>2</sup> Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny AM w Białymstoku

<sup>3</sup> Zakład Patomorfologii Ogólnej AM w Białymstoku

<sup>4</sup> Zakład Alergologii Dziecięcej, Samodzielny Publiczny Dziecięcy Szpital Kliniczny  
im. dr. Ludwika Zamenhofska AM w Białymstoku

#### Streszczenie

Białka STAT tworzą rodzinę siedmiu wewnątrzkomórkowych przekaźników drugiego rzędu. Przenoszą sygnały z receptorów błonowych do jądra komórkowego, gdzie aktywują transkrypcję określonych genów. Działanie tych białek wiąże się ze wzrostem, różnicowaniem i apoptozą komórek. Białka STAT regulują odpowiedzi układu odpornościowego w przebiegu wielu schorzeń. Dotychczas wykazano udział białek STAT w patogenezie następujących schorzeń o podłożu autoimmunologicznym: cukrzycy typu 1, stwardnienia rozsianego, chorób Crohna i Gravesa oraz w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Modulowanie działania białek STAT może w przyszłości znaleźć zastosowanie w terapii chorób autoimmunologicznych. Takie nadzieje budzi białko STAT4, które może stać się potencjalnym białkiem docelowym w terapii stwardnienia rozsianego i reumatoidalnego zapalenia stawów (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 785–790).

**Słowa kluczowe:** białka STAT, apoptoza, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , choroby autoimmunologiczne.

#### Abstract

STAT proteins comprise a family of seven intracellular second messengers. They transmit signals from membrane receptors to cellular nucleus, where they activate transcription of specific genes. Action of these proteins is associated with growth, differentiation of cells and apoptosis and – by means of it – they can regulate immune responses in several disorders. So far, recruitment of STAT proteins has been reported in the pathogenesis of such autoimmune disorders as type 1 diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, Crohn's and Graves' diseases. In conclusion, STAT proteins may play an important role in treatment of autoimmune disorders, as one of them – STAT4 remains a potential target for a therapy of multiple sclerosis and rheumatoid arthritis (*Adv Clin Exp Med* 2005, 14, 4, 785–790).

**Key words:** STAT proteins, apoptosis, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , autoimmune disorders.

Białka STAT (*signal transducer and activation of transcription*) stanowią grupę mediatorów w łańcuchu wewnątrzkomórkowych przemian, które zachodzą w komórkach odpornościowych w przebiegu schorzeń o etiologii autoimmunologicznej. Po pobudzeniu przez ligandy (IFN, IL-4, IL-13, IL-12, IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , PDGF, HGF, GH, Epo, insulina) receptory błonowe, które zmieniają własną konformację, odsłaniają miejsca w swojej

strukturze, które ulegają fosforylacji. Z aktywnymi receptorami błonowymi wiążą się monomery białek STAT, które również są fosforylowane przez sam receptor błonowy (PDGFR, EGFR) lub przez kinazy tyrozynowe JAK oraz MAP. Częsteczki STAT łączą się ze sobą, w wyniku czego powstają homo- lub heterodimery tych białek. Następnie dimery białek STAT przemieszczają się do jądra komórkowego i aktywują transkrypcję odpó-

wiednich genów, wpływających między innymi na przeżycie i różnicowanie komórek. Dlatego też białka STAT zalicza się do mediatorów drugiego rzędu na szlaku przekazywania sygnałów od receptorów błonowych do jądra komórkowego. Białka STAT wykazują ścisły związek z różnicowaniem komórek, apoptozą, angiogenezą i przekazywaniem sygnałów dokomórkowych za pomocą cytokin. Są kluczowymi elementami w przemianach wewnątrzkomórkowych w ramach odpowiedzi immunologicznej [1–3]. Szczególnie istotne jest białko STAT6, które działa w procesie różnicowania się limfocytów pomocniczych Th2, a jego nadmierne pobudzenie prowadzi do rozwoju alergii i chorób płuc przebiegających z nadreaktywnością oskrzeli [1, 2]. Zwiększona aktywacja STAT4 przez stymulację dojrzewania limfocytów pomocniczych Th1 jest jednym z wewnątrzkomórkowych czynników tworzących tło patogenetyczne chorób autoimmunologicznych [3]. Dotychczas wykazano udział białek STAT w patogenezie następujących chorób autoimmunologicznych: cukrzycy typu 1, stwardnienia rozsianego, chorobach Crohna i Gravesa oraz reumatoidalnego zapalenia stawów. Białko STAT składa się z trzech funkcjonalnych części. W strukturze jego cząsteczki wyróżnia się region odpowiedzialny za wiązanie się białka STAT z receptorem błonowym. Zawiera domenę SH2, która przyłącza się do receptora. W skład drugiej części cząsteczki wchodzi domena wiążąca DNA. W trzecim regionie znajduje się domena aktywacji transkrypcyjnej oraz reszta serynowa, której fosforylacja jest niezbędna do aktywacji transkrypcji. W tym regionie znajduje się również reszta tyrozynowa, która również ulega fosforylacji, co umożliwia łączenie się białka STAT z receptorem błonowym, dimeryzację monomerów białek STAT oraz translokację dimerów do jądra komórkowego [3].

## Białka STAT a rozwój cukrzycy typu 1

Cukrzyca typu 1 rozwija się na skutek niszczenia komórek  $\beta$  wysp Langerhansa trzustki. Obok czynników genetycznych, w patogenezie tej choroby bierze się pod uwagę działanie 14 typów różnych wirusów, które powodują rozpad zakażonych komórek wyspowych trzustki (np. wirus *encephalomyocarditis*, *mengovirus* i wirus Coxsackie B) lub pobudzają odpowiedź autoimmunologiczną, swoistą wobec komórek  $\beta$  (retrowirus, reowirus, wirus różyczki, wirus świnki, cytomegalowirus, wirus Epsteina-Barr, *lymphocytic choriomeningitis virus* – limfocytarny wirus zapalenia opony naczyniowej mózgu) [4]. Makrofagi oraz limfo-

cyty  $CD8^+$  wydzielają  $IFN-\gamma$  i  $TNF-\alpha$ , które aktywują czynniki transkrypcji, takie jak:  $NF-\kappa B$ , AP-1 i STAT-1 w komórkach wysp trzustkowych [5]. Białko STAT1 prawdopodobnie uczestniczy w procesie apoptozy komórek  $\beta$  [3, 6]. Mysz NOD z zachowanymi komórkami  $\beta$  z ekspresją SOCS-1 rzadko chorowała na cukrzycę, co wiązało się z zahamowaniem fosforylacji białka STAT1. Należy podkreślić, że ekspresja SOCS-1 w komórkach  $\beta$  zapewniała normoglikemię przez całe życie osobnicze myszy [7]. Limfocyty pomocnicze Th1 wytwarzają  $IFN-\gamma$  i IL-2, które uczestniczą w powstawaniu autoimmunologicznego tła cukrzycy typu 1 [8]. Białko STAT4 bierze udział w różnicowaniu limfocytów Th0 do limfocytów Th1. Wykazano, że stężenia  $IFN-\gamma$  i IL-2 były obniżone, a cukrzyca nie rozwijała się u myszy z usuniętym genem STAT4. Upośledzenie aktywności białka STAT4 hamowało ponadto rozwój choroby u myszy chorych na cukrzycę bez otyłości (NOD) [8]. Neurony jądra łukowego podwzgórza mają receptory dla rzęskowego czynnika neurotropowego, które wykazują znaczne podobieństwo do receptorów dla leptyny. CNTF (*ciliary neurotrophic factor*) zmniejsza otyłość, łaknienie i hiperinsulinemię u myszy z niedoborem leptyny oraz pobudza syntezę i aktywację białek STAT3 i STAT1 w neuronalnych liniach komórkowych [9]. Zatem regulacja gospodarki węglowodanowej przez układ nerwowy może również odbywać się z udziałem białek STAT. Rola białek STAT w metabolizmie glukozy jest znamienna. Transport glukozy w adipocytopodobnych komórkach 3T3-L1 zachodził bez udziału białek STAT, wymagał natomiast aktywności IRS-1 [10]. Insulina aktywuje jednak białko STAT5B w hepatocytach, które pobudza transkrypcję genu glukokinazy [11]. U myszy NOD dochodzi do mutacji genu *STAT5B*, co zaburza ekspresję IL-2 i *pim-1* – genów regulowanych przez STAT5B [12]. Odmienne efekty wywiera insulina w przebiegu uszkodzenia hepatocytu we wstrząsie endotoksycznym. Stymulacja hepatocytów przez insulinę wiąże się ze spadkiem ekspresji STAT3 i STAT5 [13]. Insulina działała antagonistycznie w stosunku do IL-6, zmniejszając wydzielanie i aktywację białka STAT3, a tym samym hamowała syntezę białek ostrej fazy – fibrynogenu  $\alpha$  ( $\alpha FB$ ) i hemopeksyny (HPX) w komórkach wątrobiaka [14]. Przeciwpalne działanie insuliny w szoku termicznym zmniejszyło umieralność i ograniczyło ryzyko urazu wielonarządowego [15]. Insulina obniżyła syntezę prozapalnych cytokin (IL-6,  $TNF-\alpha$ , IL-1), zmniejszyła transkrypcję STAT5 oraz zwiększała ekspresję SOCS-3 i produkcję IL-2 i IL-4 [15]. IL-1 zaangażowana w cukrzycę typu 1 powoduje aktywację białka STAT3 w komórkach wytwarzają-

cych insulinę [16], ale nie wiadomo, jakie działanie wywiera STAT3 po indukcji przez IL-1 [16]. Powyższe badania wskazują na antagonizm insuliny wobec mediatorów zapalnych, których nadmierne wydzielanie w przebiegu zapaleń może upośledzać działanie insuliny (ryc. 1).

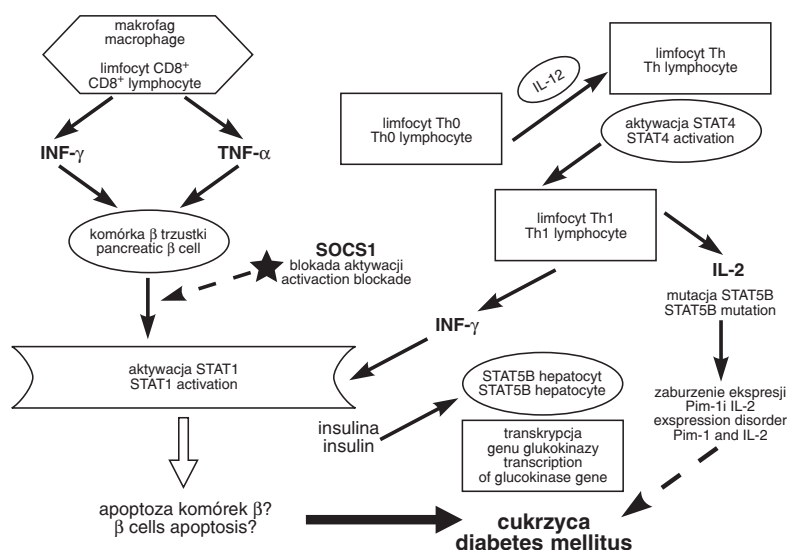
## Rola białek STAT w przebiegu stwardnienia rozsianego

U podłoża doświadczalnie indukowanego stwardnienia rozsianego u myszy (SM) leży autoimmunologiczne *encephalomyelitis* [17, 18]. W jego trakcie działają liczne cytokiny (m.in. IL-4, IL-12, IFN- $\gamma$ ), które aktywują białka STAT w komórkach mikrogleju i astrocytach [17]. Stwierdzono, że natężenie działania białka STAT3 waha się przez cały czas trwania procesu zapalnego, a największą aktywność przejawia w bezobjawowym etapie choroby. Ekspresja natomiast białka STAT1 w komórkach nacieku zapalnego wzrastała z czasem, osiągając swoje największe natężenie w okresie remisji choroby. Aktywna forma białka STAT4 wykazywała swój najwyższy poziom we wczesnej fazie rozwoju choroby, następnie jego ilość w komórkach mikro- i astrogleju zmniejszała się [17]. Aktywację i biosyntezę białka STAT4 hamowała atorwastatyna – należąca do grupy inhibitorów 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, leków naczyniowych i hipolipemicznych. W ten sposób została zahamowana ekspresja antygenów CD40, CD80 i CD86, a statyna zablokowała wytwarzanie cytokin (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) związanych z odpowiedzią limfocytów pomocniczych Th1. Dodatkowo atorwastatyna aktywowała biosyntezę STAT6 i sekrecję cytokin związanych

z odpowiedzią limfocytów pomocniczych T typu 2 (IL-4, IL-5 i IL-10). Podobne działanie do atorwastatyny wywierała lowastatyna, co dowodzi istotnej roli statyn jako immunomodulatorów i potencjalnych leków przeciwzapalnych w leczeniu stwardnienia rozsianego [17,18].

## Udział białek STAT w procesach autoimmunizacji gruczołu tarczowego

W gruczole tarczowym dochodzi do aktywacji białka STAT1 po pobudzeniu tyreocytów przez IFN- $\gamma$ . Białko STAT1 przypuszczalnie odpowiada za ekspresję cząsteczki ICAM-1 na komórkach wydzielających trójjodotyroninę i tyroksynę [19]. W przebiegu chorób autoimmunologicznych ICAM-1 wykazuje zmienioną ekspresję, która polega na obniżeniu podstawowego poziomu biosyntezy tej cząsteczki adhezyjnej w porównaniu z komórkami pochodzącymi od zdrowych ochotników i znacznym wzroście wytwarzania tego białka po ekspozycji tyreocytów na IFN- $\gamma$  w chorobie Gravesa [20]. ICAM-1 uchodzi za czynnik zwiększonego przylegania limfocytów do tyreocytów [20]. TSH hamuje aktywację w wyniku fosforylacji tyrozynowej białka STAT1, JAK-1 i podjednostki  $\alpha$  receptora dla IFN- $\gamma$  [19], dlatego blokuje syntezę ICAM-1 przez inhibicję aktywacji białka STAT1 w tyreocytach w przebiegu choroby Gravesa [19]. Dodatkowo TSH blokuje indukowaną przez IFN- $\gamma$  syntezę białka CIITA (*the class II transactivator*), które odpowiada za ekspresję antygenów MHC klasy I i II [21]. TSH pobudza aktywację STAT3 i CREB z późniejszą rekrutacją białek SOCS-1 i SOCS-3 [21]. Chorobę Gravesa prawdopodobnie warunkuje infekcyjne uszkodzenie tyreocytu z na-



Ryc. 1. Udział białek STAT w patogenezie cukrzycy typu 1

Fig. 1. Involvement of STAT proteins in pathogenesis of type 1 diabetes

stępowym zniesieniem hamującego wpływu na ekspresję cząsteczek MHC klasy I i II na powierzchni tyreocyty oraz wzrostem wytwarzania produktów białkowych innych genów (LMP2, TAP, HLA-DM, cząsteczki kostymulacyjnej B7, STAT, NF- $\kappa$ B), co przekształca tyreocyt w komórkę prezentującą antygen [22]. Kohn et al. [22] uważają, że przełomowym momentem w rozwoju choroby Gravesa jest zniesienie ograniczeń w ekspresji receptora dla TSH i antygenów MHC klasy I i II. Kohn upatruje przyczynę tolerancji tyreocytów przez układ immunologiczny w fakcie istnienia puli limfocytów CD8<sup>+</sup> w prawidłowym gruczole tarczowym, które hamują destrukcyjne działanie limfocytów CD4<sup>+</sup> na tyreocyty, gdy tyreocyty przekształcają się w komórki APC przez zaburzoną ekspresję antygenów powierzchniowych, co wyzwała odpowiedź układu immunologicznego [22].

## **Białka STAT w reumatoidalnym zapaleniu stawów**

Reumatoidalne zapalenie stawów należy do ciężkich chorób autoimmunologicznych [23]. W jego rozwoju dochodzi do rozrostu komórkowych elementów budujących stawy z naprzemienną ich destrukcją przez naciek zapalny. Wykazano, że STAT1 jest w sposób ciągły aktywowana w komórkach płynu stawowego, w limfocytach krwi natomiast dochodzi do przejściowej aktywacji białka STAT1 i STAT3 u pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów przy braku aktywacji białka STAT1 w *osteoarthritis* [24]. Z grupy cytokin wytwarzanych w dużych ilościach w reumatoidalnym zapaleniu stawów (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), nie wytypowano tej, która odgrywa główną rolę w aktywacji białka STAT1 w komórkach nacieku zapalnego obejmującego jamy stawowe [24]. Jednak po zastosowaniu przeciwciał anty-IL-6 nastąpiło niespodziewane zahamowanie aktywacji białka STAT1 zamiast białka STAT3 [24], co mogłoby wskazywać na zmianę właściwości receptora dla IL-6, którego pobudzenie zwykle powoduje aktywację białka STAT3 [3]. Za proliferację limfocytów pochodzących od chorych na reumatoidalne zapalenie stawów odpowiada nadmierna ekspresja genu *c-fos*. Działanie białka *c-fos* prowadziło do zahamowania fosforylacji białka STAT1 i spadku ekspresji p21waf1/cip1 [25]. Zastosowanie przeciwciał anty-TNF- $\alpha$  oraz rozpuszczalnego receptora dla TNF- $\alpha$  ogranicza niszczące działanie TNF- $\alpha$  na komórki nabłonkowe wyściełające jamy stawowe w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów [23]. Cząsteczko-

we tło działania TNF- $\alpha$  w reumatoidalnym zapaleniu stawów wyjaśniają badania, w których kahektyna wzmacnia przekazywanie sygnałów za pomocą IFN- $\gamma$ , co owocuje wyraźnym wzrostem aktywacji białka STAT1 $\alpha$  z udziałem kinazy JAK2 w komórkach nowotworowych [26].

## **Działanie białek STAT w limfocytach nacieku zapalnego w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna (*ileitis terminalis*)**

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłą chorobą zapalną jelita o etiologii autoimmunologicznej, w której główną rolę odgrywają limfocyty pomocnicze Th1. Błazka właściwa jelita cienkiego jest obficie nacieczona przez limfocyty Th1 w przebiegu *ileitis terminalis*. Utrzymywanie się nacieku zapalnego jest możliwe w wyniku aktywności białka STAT3, które warunkuje przeżycie komórek odpornościowych T przez pobudzanie syntezy w limfocytach antyapoptotycznych białek Bcl-2 i Bcl-xl [27, 28]. Limfocyty T w chorobie Crohna nie ulegają apoptozie, dopóki swoiste przeciwciała nie zablokują receptora dla IL-6, którego pobudzenie powoduje rekrutację białka STAT3 [3, 29]. W odpowiedzi immunologicznej limfocytów Th1 w *ileitis terminalis* bierze również udział białko STAT4, które – jak wspomniano – odgrywa rolę w różnicowaniu się limfocytów T do komórek Th1 [3, 30].

## **Układowy toczeń trzewny a białka STAT**

Układowy toczeń trzewny charakteryzuje się zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej pochodzącej od limfocytów T i B oraz makrofagów, które w nadmiarze wytwarzają IL-12 [31]. Wykazano, że interleukina ta wyraźnie pobudza fosforylację tyrozynową białka STAT4 i STAT3 w jednójdrzastych komórkach krwi obwodowej w aktywnej fazie choroby, podczas gdy w nieaktywnej postaci SLE IL-12 w niewielkim stopniu przyczynia się do przyłączania reszt fosforanowych do cząsteczek białek STAT. Wynika stąd, że za czynną postać tocznia odpowiadają na poziomie wewnątrzkomórkowym aktywne białka STAT4 i STAT3. Przypuszczano, że działanie tych białek odpowiada za wydzielanie przeciwciał charakterystycznych dla tocznia trzewnego [31]. Takiej funkcji



białek STAT zaprzeczyła wybiórcza eliminacja genów *STAT4* i *IL-12*, która nie zmniejszyła w istotny sposób odpowiedzi humoralnej u myszy z delecjami pojedynczych genów w przebiegu tocznia układowego [32]. Do spadku natomiast syntezy autoprzeciwciał prowadziła izolowana delecja genu receptora dla IFN- $\gamma$  [32]. Tym niemniej aktywne formy białek STAT3 i STAT4 prawdopodobnie odgrywają rolę w patologicznie zmienionym nadzorze immunologicznym w SLE [31].

Białka STAT stanowią brakujące ogniwo wielu przemian wewnątrzkomórkowych w szlakach sygnałowych za pomocą cytokin i hormonów. Wraz z określeniem ich funkcji w procesach fizjologicznych i patologicznych pojawia się możliwość regulacji działania białek STAT, które mogą stać się punktami uchwytu dla leków w terapii wielu schorzeń [3, 30, 33].

## Piśmiennictwo

- [1] **Kuperman DA, Huang X, Koth LL, Chang GH, Dolganov GM, Zhu Z, Elias JA, Sheppard D, Erle DJ:** Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat Med* 2002, 8, 885–889.
- [2] **Laporte JC, Moore PE, Baraldo S, Jouvin MH, Church TL, Schwartzman IN, Panettieri RA Jr, Kinet JP, Shore SA:** Direct effects of interleukin-13 on signaling pathways for physiological responses in cultured human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001, 164, 141–148.
- [3] **Akira S:** Functional roles of STAT family proteins: lessons from knockout mice. *Stem Cells* 1999, 17, 138–146.
- [4] **Jun HS, Yoon JW:** A new look at viruses in type 1 diabetes. *ILAR J* 2004, 45, 349–374.
- [5] **Eizirik DL, Mandrup-Poulsen T:** A choice of death – the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis. *Diabetologia* 2001, 44, 2115–2133.
- [6] **Baran-Marszak F, Feuillard J, Najjar I, Le Clorennec C, Bechet JM, Dusanter-Fourt I, Bornkamm GW, Raphael M, Fagard R:** Differential roles of STAT1{alpha} and STAT1{beta} in Fludarabine-induced cell cycle arrest and apoptosis in human B-cells. *Blood* 2004, 104, 2475–2483.
- [7] **Flodstrom-Tullberg M, Yadav D, Hagerkvist R, Tsai D, Secrest P, Stotland A, Sarvetnick N:** Target cell expression of suppressor of cytokine signaling-1 prevents diabetes in the NOD mouse. *Diabetes* 2003, 52, 2696–2700.
- [8] **Yang Z, Chen M, Ellett JD, Fialkow LB, Carter JD, McDuffie M, Nadler JL:** Autoimmune diabetes is blocked in STAT4-deficient mice. *J Autoimmunol* 2004, 22, 191–200.
- [9] **Gloaguen I, Costa P, Demartis A, Lazzaro D, Di Marco A, Graziani R, Paonessa G, Chen F, Rosenblum CI, Van der Ploeg LH, Cortese R, Ciliberto G, Laufer R:** Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94, 6456–6461.
- [10] **Huppertz C, Schwartz C, Becker W, Horn F, Heinrich PC, Joost HG:** Comparison of the effects of insulin, PDGF, interleukin-6, and interferon-gamma on glucose transport in 3T3-L1 cells: lack of cross-talk between tyrosine kinase receptors and JAK/STAT pathways. *Diabetologia* 1996, 39, 1432–1439.
- [11] **Sawka-Verhelle D, Tartare-Deckert S, Decaux JF, Girard J, Van Obberghen E:** STAT5B, activated by insulin in a JAK-independent fashion, plays a role in glucokinase gene transcription. *Endocrinology* 2000, 141, 1977–1988.
- [12] **Davoodi-Semiromi A, Laloraya M, Kumar GP, Purohit S, Jha RK, She JX:** A mutant STAT5b with weaker DNA binding affinity defines a key defective pathway in nonobese diabetic mice. *J Biol Chem* 2004, 279, 11553–11561.
- [13] **Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R:** Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004, 145, 4084–4093.
- [14] **Campos SP, Wang Y, Baumann H:** Insulin modulates STAT3 protein activation and gene transcription in hepatic cells *J Biol Chem* 1996, 271, 24418–24424.
- [15] **Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, Jauch KW:** Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med* 2002, 8, 443–450.
- [16] **Morton NM, de Groot RP, Cawthorne MA, Emilsson V:** Interleukin-1 beta activates a short STAT-3 isoform in clonal insulin-secreting cells. *FEBS Lett* 1999, 442, 57–60.
- [17] **Jee Y, Kim G, Tanuma N, Matsumoto Y:** STAT expression and localization in the central nervous system during autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2001, 114, 40–47.
- [18] **Nath N, Giri S, Prasad R, Singh AK, Singh I:** Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy. *J Immunol* 2004, 172, 1273–1286.
- [19] **Chung J, Park ES, Kim D, Suh JM, Chung HK, Kim J, Kim H, Park SJ, Kwon OY, Ro HK, Shong M:** Thyrotropin modulates interferon-gamma-mediated intercellular adhesion molecule-1 gene expression by inhibiting Janus kinase-1 and signal transducer and activator of transcription-1 activation in thyroid cells. *Endocrinology* 2000, 141, 2090–2097.
- [20] **Martin A, Huber GK, Davies TF:** Induction of human thyroid cell ICAM-1 (CD54) antigen expression and ICAM-1-mediated lymphocyte binding. *Endocrinology* 1990, 127, 651–657.
- [21] **Kim H, Suh JM, Hwang ES, Kim DW, Chung HK, Song JH, Hwang JH, Park KC, Ro HK, Jo EK, Chang JS, Lee TH, Lee MS, Kohn LD, Shong M:** Thyrotropin-mediated repression of class II trans-activator expression in thyroid cells: involvement of STAT3 and suppressor of cytokine signaling. *J Immunol* 2003, 171, 616–627.

- [22] Kohn LD, Napolitano G, Singer DS, Molteni M, Scorza R, Shimojo N, Kohno Y, Mozes E, Nakazato M, Ulianich L, Chung HK, Matoba H, Saunier B, Suzuki K, Schuppert F, Saji M: Graves' disease: a host defense mechanism gone awry. *Int Rev Immunol* 2000, 19, 633–664.
- [23] Boissier MC, Bessis N: Therapeutic gene transfer for rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2004, 56, 51–61.
- [24] Yokota A, Narazaki M, Shima Y, Murata N, Tanaka T, Suemura M, Yoshizaki K, Fujiwara H, Tsuyuguchi I, Kishimoto T: Preferential and persistent activation of the STAT1 pathway in rheumatoid synovial fluid cells. *J Rheumatol* 2001, 28, 1952–1959.
- [25] Hikasa M, Yamamoto E, Kawasaki H, Komai K, Shiozawa K, Hashiramoto A, Miura Y, Shiozawa S: p21waf1/cip1 is down-regulated in conjunction with up-regulation of c-Fos in the lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2003, 304, 143–147.
- [26] Choi EA, Lei H, Maron DJ, Wilson JM, Barsoum J, Fraker DL, El-Deiry WS, Spitz FR: Stat1-dependent induction of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and the cell-surface death signaling pathway by interferon beta in human cancer cells. *Cancer Res* 2003, 63, 5299–5307.
- [27] Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, Schutz M, Bartsch B, Holtmann M, Becker C, Strand D, Czaja J, Schlaak JF, Lehr HA, Autschbach F, Schurmann G, Nishimoto N, Yoshizaki K, Ito H, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF: Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in Crohn's disease and experimental colitis *in vivo*. *Nat Med* 2000, 6, 583–588.
- [28] Lovato P, Brender C, Agnholt J, Kelsen J, Kaltoft K, Svejgaard A, Eriksen KW, Woetmann A, Odum N: Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003, 278, 16777–16781.
- [29] Van Den Brande JM, Peppelenbosch MP, Van Deventer SJ: Treating Crohn's disease by inducing T lymphocyte apoptosis. *Ann NY Acad Sci* 2002, 973, 166–180.
- [30] Mudter J, Neurath MF: The role of signal transducers and activators of transcription in T inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2003, 9, 332–337.
- [31] Li Z, Li Y, Huang L, Xu H, Yu X, Ye R: Expression of interleukin-12 and its signaling molecules in peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus patients. *Chin Med J* 2002, 115, 846–850.
- [32] Pollard KM, Hultman P, Kono DH: Using single-gene deletions to identify checkpoints in the progression of systemic autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2003, 987, 236–239.
- [33] Baśkiewicz-Masiuk M, Machliński B: Rola białek STAT5 w schorzeniach układu krwiotwórczego. *Post Biol Kom* 2003, 30, 9–30.

### Adres do korespondencji:

Stanisław Sulkowski  
Zakład Patomorfologii Ogólnej AM  
ul. Waszyngtona 13  
15-269 Białystok  
e-mail: sulek@zeus.amb.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.10.2004 r.  
Po recenzji: 24.11.2004 r.  
Zaakceptowano do druku: 24.11.2004 r.

Received: 14.10.2004  
Revised: 24.11.2004  
Accepted: 24.11.2004