

(27)

Interleukina 8 oraz interferon gamma w ocznej postaci toksoplazmozy

Interleukin 8 and interferon gamma in ocular toxoplasmosis

Jacek Czepiel¹, Grażyna Biesiada¹, Iwona Sobczyk-Krupiarz¹, Grażyna Miklaszewska³, Danuta Fedak²,
Bogdan Solnica², Tomasz Mach¹, Aleksander Garlicki¹

¹ Z Kliniki Chorób Zakaźnych Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: dr hab. n. med. Aleksander Garlicki

² Z Zakładu Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. Piotr Laidler

³ Z Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

Streszczenie:

Wstęp: toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób pasożytniczych na świecie, czynnikiem etiologicznym jest pierwotniak *Toxoplasma gondii*. Zakażenia są z reguły bezobjawowe lub skąpoobjawowe, u około 10% choroba przejawia się w postaci limfadenopatii. Rzadziej w przebiegu toksoplazmozy dochodzi do zajęcia innych narządów, oczu, ośrodkowego systemu nerwowego, wątroby, serca.

Cel: celem pracy jest ocena zachowania się wybranych cytokin we krwi pacjentów z toksoplazmozą z zajęciem gałki ocznej.

Material i metody: ocenie poddano 30 chorych, w wieku 19-42 lat, leczonych z powodu ocznej toksoplazmozy. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników niechorujących na choroby przewlekłe, w wieku 20-48 lat. Oznaczono w surowicy krwi morfologię z obrazem odsetkowym leukocytów, stężenie CRP, IL-8, IFN- γ . U osób z rozpoznaną oczną toksoplazmozą badania wykonywano przed rozpoczęciem leczenia przeciwpasożytniczego.

Wyniki: stwierdzono statystycznie istotne niższe stężenia w surowicy krwi IFN- γ (1,52 vs 4,18 pg/ml; $p = 0,002$) oraz IL-8 (22,96 vs 94,3 pg/ml; $p = 0,007$) u pacjentów z oczną toksoplazmozą w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnych korelacji między badanymi cytokinami a morfologią, CRP we krwi obwodowej.

Wnioski: niskie stężenie IFN- γ i IL-8 w surowicy jest istotnym czynnikiem w patogenezie reaktywacji ocznej toksoplazmozy.

Słowa kluczowe:

toksoplazmoza, cytokiny, patogeneza.

Summary:

Toxoplasmosis is one of the most common parasitic infections in the world, it is caused by *Toxoplasma gondii*. The infection is typically asymptomatic or the symptoms are very mild. Approximately 10% patients have lymphadenopathy, involvement of the others organs, like eyes, nervous system, liver, heart, are observed more rarely.

Purpose: The aim of our study was to assess the level of selected cytokines in blood among patients with ocular toxoplasmosis.

Material and methods: We have enrolled in the study 30 patients, 19-42 years old, treated for ocular toxoplasmosis, and 20 healthy volunteers, 20-48 years old, to the control group. Tests for blood morphology, C-reactive protein, the level of IL-8 and IFN- γ were performed in all patients. The blood parameters in toxoplasmosis group were performed before antiparasitic treatment was given.

Results: The level of IFN- γ in blood was lower among patients with ocular toxoplasmosis comparing with control group (1,52 vs 4,18 pg/ml; $p = 0,002$). The level of IL-8 in blood was lower among patients with ocular toxoplasmosis comparing with control group (22,96 vs 94,3 pg/ml; $p = 0,007$). There were no correlations between analyzed cytokines and blood morphology or CRP.

Conclusions: The low level of IFN- γ and IL-8 in blood is important factor leading to reactivation of the ocular toxoplasmosis.

Key words:

toxoplasmosis, cytokines, pathogenesis.

Wstęp

Toksoplazmoza jest jedną z najbardziej rozpowszechnionych chorób pasożytniczych na świecie, czynnikiem etiologicznym jest pierwotniak *Toxoplasma gondii* (T.g.). U około połowy populacji europejskiej można wykryć swoiste przeciwciała we krwi przeciw T.g., z reguły bez żadnych objawów klinicznych (1,2).

Toxoplasma gondii należy do grupy pasożytów wewnątrzkomórkowych, występuje w 3 postaciach rozwojowych – trofozo-

itu, cysty i oocysty – oraz w 2 kręgach żywicieli – przewodzie pokarmowym kota (trofozoity i oocysty) oraz w tkankach niemal wszystkich ssaków, a także niektórych ptaków (trofozoity i cysty). Trofozoit (tachyzoit) jest postacią wegetatywną pierwotniaka. W ostrej fazie choroby T.g. może atakować większość komórek organizmu człowieka. Trofozoity po dostaniu się do organizmu wnikają do komórek, umiejscawiają się w wodniczkach, a następnie namnażają, prowadząc do rozpadu komórek i powstawania drobnych ognisk martwicy i ziarniaków. Po

uwolnieniu do tkanek trofozoity są opłaszczane swoistymi przeciwciałami i niszczone w fagosomach makrofagów. Trofozoity, które nie zostały zniszczone, mogą przekształcić się w cysty, rozwijają się one we wczesnej fazie choroby głównie w mózgu, sercu i mięśniach szkieletowych. Niszczenie trofozoitów jest mniej skuteczne u płodów, noworodków, u osób z opóźloną odpornością, a także w przypadku, gdy są one umiejscowione w ośrodkowym układzie nerwowym i w gałce ocznej (2,3).

Do zajęcia gałki ocznej może dojść zarówno w postaci wrodzonej, jak i nabytej choroby. Znacznie częściej zajęcie gałki ocznej występuje w postaci wrodzonej podczas ostrej toksoplazmozy u kobiety ciężarnej. W efekcie tego u części noworodków rozwijają się małopoczka, zaćma, zanik nerwu wzrokowego. Przebieg toksoplazmozy wrodzonej, rozwijającej się w późniejszym okresie ciąży, może być bezobjawowy lub skąpoobjawowy. Cechą charakterystyczną jest zajęcie tylnego bieguna gałki ocznej. Po latach, zwłaszcza między 10. a 35. rokiem życia, po uwolnieniu tachyzoitów z pękniętej cysty może dojść do nawrotu stanu zapalnego w gałce ocznej. Przebieg nawrotu zależy od stanu immunologicznego pacjenta, od wirulencji pasożyta, stosowanego leczenia, a konsekwencją procesu zapalnego może być różnie nasilone upośledzenie widzenia. Zajęcie gałki ocznej w postaci nabytej toksoplazmozy jest rzadkie i występuje w około 1% przypadków toksoplazmozy, zwykle z jednoczesnym zajęciem układu nerwowego (około 16%). Zmiany toksoplazmowe widoczne są podczas badania dna oka jako pojedyncze ognisko zapalne o różnej wielkości, często przyległe do starej pigmentowanej blizny (zmiany satelitarnej). Zapalenie tarczy nerwu wzrokowego może być wtórne do czynnej postaci zapalenia siatkówki zlokalizowanego na obszarze przytarczowym. Zmiany te często są jednostronne, mogą im towarzyszyć zmiany w przednim odcinku gałki ocznej lub ciele szklistym. Nawroty choroby są częste. Pacjenci zgłaszają pogorszenie ostrości widzenia, ból gałki ocznej, światłowstręt, mroczki, nadmierne łzawienie (3).

Cel

Celem pracy jest ocena zachowania się wybranych cytokin u pacjentów z toksoplazmą oczną oraz ich korelacja z parametrami morfologii krwi obwodowej i CRP.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono u 30 chorych, w wieku 19-42 lat, leczonych z powodu ocznej toksoplazmozy w Poradni Chorób Pasożytniczych Kliniki Chorób Zakaźnych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Kryteriami wykluczenia były: przewlekłe choroby zapalne innych narządów, schorzenia autoimmunologiczne, choroby układowe, cukrzyca. W badanej grupie było 12 mężczyzn (40%) i 18 kobiet (60%). Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych, niechorujących na choroby przewlekłe ochotników w wieku 20-48 lat – 9 mężczyzn (45%) i 11 kobiet (55%).

Rozpoznanie toksoplazmozy stawiano na podstawie testów serologicznych w kierunku toksoplazmozy (test ELISA) w klasach IgM i IgG w surowicy krwi oraz badania okulistycznego. Okulistycznymi kryteriami rozpoznania toksoplazmozy ocznej było ogniskowe zapalenie siatkówki, często z wtórnym zapaleniem naczyń, z obecnością w ciele szklistym wysięku drobnopłytkowego, mętów, błon zapalnych, a na dnie oczu puszystych, kremowobiałych ognisk (2). U każdego pacjenta

oznaczono morfologię krwi obwodowej z obrazem odsetkowym leukocytów, stężenie CRP, IL-8, IFN- γ . U osób z oczną toksoplazmą badania wykonywano po postawieniu rozpoznania, a przed rozpoczęciem leczenia przeciwpasożytniczego.

Badania morfologii krwi z rozmazem leukocytów i CRP wykonano, używając rutynowo stosowanych metod. Stężenie przeciwciał przeciw toksoplazmie oznaczano za pomocą zestawu firmy Abbot Lab., USA, analizatorem Abbot Axsym, metodą Meya. W celu oznaczenia stężenia poziomu badanych cytokin w surowicy zastosowano metodę immunoenzymatyczną, wykorzystano testy ELISA (Quantikine HS, R & D Systems, Mineapolis, Minn., USA) zgodnie z zaleceniami producenta.

Wyniki badania poddano analizie statystycznej, za poziom istotności znamiennej przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

U pacjentów z oczną toksoplazmą stwierdzono statystycznie istotne niższe stężenie IFN- γ w surowicy krwi (1,52 vs 4,18 pg/ml; $p = 0,002$) niż u osób w grupie kontrolnej (tab. I). Podobną zależność wykazano dla IL-8, stwierdzając jej niższe stężenie u pacjentów z oczną toksoplazmą (22,96 vs 94,3 pg/ml; $p = 0,007$) niż u osób w grupie kontrolnej (tab. II). Nie wykazano istotnych korelacji między badanymi cytokinami a morfologią krwi i CRP.

Badana grupa/ Analyzed groups	n	Stężenie IFN- γ w surowicy krwi (pg/ml)/ Level of IFN- γ in blood (pg/ml)				p
		Średnia/ mean	SD	min.	max.	
Chorzy z toksoplazmą/ Patients with toxoplasmosis	30	1,52	1,8	0	6,43	0,002
Grupa kontrolna/ Control group	20	4,18	3,86	0	14,68	

Tab. I. Stężenie IFN- γ w surowicy krwi w badanych grupach.
SD odchylenie standardowe

Tab. I. The level of IFN- γ in blood in analyzed groups.
SD standard deviation

Badana grupa/ Analyzed groups	n	Stężenie IL-8 w surowicy krwi (pg/ml)/ Level of IL-8 in blood (pg/ml)				p
		Średnia/ mean	SD	min.	max.	
Chorzy z toksoplazmą/ Patients with toxoplasmosis	30	22,96	32,48	3,78	183,93	0,007
Grupa kontrolna/ Control group	20	94,3	130,49	12,26	569	

Tab. II. Stężenie IL-8 w surowicy krwi w badanych grupach.
SD odchylenie standardowe

Tab. II. The level of IL-8 in blood in analyzed groups.
SD standard deviation

Dyskusja

Dane dotyczące patogeny toksoplazmozy pochodzą przede wszystkim z badań doświadczalnych na modelach mysich. Pasożyt z reguły dostaje się do organizmu przez przewód pokarmowy,

następnie namnaża się w komórkach błony śluzowej, wnika do okolicznych węzłów chłonnych, skąd rozsiewa się krwią i limfą do pozostałych narządów. W ostrej fazie choroby makrofagi i komórki dendrytyczne prezentują antygeny T.g. limfocytom CD4 i CD8, w wyniku czego dochodzi do produkcji IL-12, TNF- α oraz IL-1 β . Cytokiny te następnie stymulują komórki NK do wydzielania IFN- γ , który jest kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za zabijanie pasożyta w makrofagach. W procesach tych udział bierzą między innymi tlenek azotu i lipoksyny (4). Istota oddziaływania IL-12 w toksoplazmozie wynika z jej wpływu na wydzielanie IFN- γ i proliferację Th1. Pierwszymi komórkami produkującymi IL-12 są komórki dendrytyczne śledziony, które w odpowiedzi na stymulację STAg (soluble tachyzoite antigen – antygen rozpuszczalny tachyzoitu) produkują IL-12. Po około 2 tygodniach od zakażenia prawidłowa reakcja immunologiczna organizmu doprowadza do wytworzenia swoistych przeciwciał przeciw T.g. w klasach IgM, IgA, IgE, IgG, co hamuje namnażanie się pasożyta i doprowadza do rozwoju cyst tkankowych. W tej postaci pasożyt może przetrwać przez całe życie gospodarza (5).

Nie jest jasne, dlaczego u większości osób choroba ta przebiega bezobjawowo lub skąpoobjawowo, a u części pacjentów, mimo braku jawnych cech upośledzenia odporności, dochodzi do rozwoju ocznej postaci toksoplazmozy. Nie są również w pełni poznane mechanizmy prowadzące do uczynienia przewlekłej, utajonej postaci choroby. Bardzo duży odsetek pacjentów z oczną postacią toksoplazmozy to pacjenci pozornie zdrowi, często młodzi, niechorujący przewlekle. Postuluje się, że prawdopodobnie występuje u nich dysregulacja układu odpornościowego na tyle subtelna, że nie doprowadza do wyraźnych zespołów chorobowych, natomiast leży u podłoża rozwoju ocznej toksoplazmozy.

Przykładem takich genetycznie uwarunkowanych predyspozycji do rozwoju toksoplazmozy są niektóre społeczności, u których dochodzi do częstszego niż w przeciętnej populacji występowania pewnych postaci toksoplazmozy (4). I tak, w niektórych regionach południowej półkuli obserwuje się u uprzednio zdrowych pacjentów ciężką toksoplazmozę z towarzyszącą splenomegalią (5), natomiast wyraźnie wyższy niż zwykle wzrost zachorowań na oczną toksoplazmozę obserwuje się w południowej Afryce (6).

W wielu pracach badawczych podejmowano próbę wskazania czynników patogenetycznych odpowiedzialnych za rozwój toksoplazmozy. Kobayasi i wsp., Norose i wsp. wykazali, że uszkodzenie genu odpowiedzialnego za produkcję IFN- γ doprowadza do wzrostu podatności na toksoplazmozę u myszy. Badania w modelu doświadczalnym na myszach wykazały, że podanie przeciwciał monoklonalnych anti-IFN- γ wiązało się ze śmiercią myszy zakażonych T.g. W procesie tym brała również udział IL-1 β , a podanie przeciwciał anti IL-1 β powodowało hamowanie produkcji IFN- γ (7,8).

W wielu pracach wykazano, że genetycznie uwarunkowane zaburzenie produkcji IL-12 doprowadza do wzrostu podatności na tę infekcję. Yap i wsp. stwierdzili, że IL-12 odgrywa istotną rolę nie tylko w ostrej infekcji, ale i w kontroli przewlekłej infekcji. Myszy IL-12p40^{-/-} zakażono T.g., następnie te, którym podawano IL-12, przeżywały ostrą fazę, natomiast wszystkie myszy nielezione IL-12 ginęły. W dalszej części badania podtrzymywano podawanie IL-12 myszom po zakończeniu ostrej fazy choro-

by, następnie zaprzestano podawania IL-12, co skutkowało pojawieniem się objawów reaktywacji zakażenia T.g. Reaktywacja ta wynikała ze spadku stężenia IFN- γ , nie obserwowano wzrostu stężenia cytokin przeciwzapalnych, jak np. IL-10 (9).

Bezpośrednie oddziaływanie pasożyta jest najpewniej podstawowym czynnikiem powodującym destrukcję tkanek u pacjentów z immunosupresją, wydaje się jednak, że nadmierna odpowiedź układu immunologicznego zaostrza przebieg choroby u osób immunokompetentnych (10), u części osób nasilenie procesu zapalnego wynika z mechanizmów autoimmunologicznych (11). Stumhofer i wsp. wykazali, że u myszy z zapaleniem mózgu spowodowanym *Toxoplasma gondii* proces autoimmunologiczny w tkance nerwowej wynika z wydzielania IL-17, natomiast mechanizm ten jest hamowany przez IL-27. U myszy z defektem receptora dla IL-27 występowała ciężka postać zapalenia centralnego systemu nerwowego (12).

Kolejną istotną w toku rozwoju toksoplazmozy cytokiną wydaje się IL-8, która jest dobrym markerem aktywności toksoplazmozy, a także znacząco koreluje z nasileniem systemowych objawów w przebiegu ocznej postaci toksoplazmozy. Denney i wsp. stwierdzili wzrost ekspresji mRNA IL-8 i wzrost wydzielania IL-8 przez zarażone T.g. komórki nabłonka i fibroblasty. Odpowiedź ta występowała, gdy dochodziło do inwazji pasożyta i lizy komórek, natomiast podawanie antygenów T.g. (fragmenty tachyzoitów) nie doprowadzało do takiej reakcji. Wzrost wydzielania IL-8 był powiązany z wydzielaniem IL-1, w sytuacji, gdy podawano przeciwciała anti-IL-1, dochodziło do spadku wydzielania IL-8. Denney i wsp. sugerują, że uwalnianie IL-1 z uszkodzonej przez T.g., poddanej lizie komórce gospodarza jest czynnikiem stymulującym dalsze uwalnianie prozapalnych cytokin, w tym IL-8 (13).

Oprócz komórek dendrytycznych, makrofagów i neutrofilów niezmiernie ważną rolę w patogenezie toksoplazmozy pełnią limfocyty CD4 i CD8. Obie subpopulacje tych limfocytów produkują IFN- γ . Uważa się, że niedobór limfocytów T CD4 i CD8 lub zaburzenia w ich funkcjonowaniu doprowadzają do reaktywacji zakażenia. Badania doświadczalne na modelu mysim wykazały, że główną rolę efektorową pełnią limfocyty CD8, które były zdolne do niszczenia zarażonych makrofagów i – co istotne – nie niszczyły makrofagów niezarażonych (14). U myszy ochronna rola CD4 i CD8 wiąże się ze wzrostem IFN- γ (15), a w sytuacji niedoboru CD4 i CD8 u myszy przewlekle zakażonych T.g. dochodzi do reaktywacji zakażenia i rozwoju zapalenia mózgu (16).

Niezależnie od faktu, że limfocyty T CD4 i CD8 u myszy pełnią ochronną rolę zarówno w ostrej, jak i przewlekłej postaci zarażenia, wykazano, że limfocyty T CD4 w pewnych sytuacjach mogą zaostrzać przebieg choroby. Jako pierwsi wykazali to Izraelski i wsp., opisując, że myszy C4H/Hen z niedoborem limfocytów T CD4 zakażone T.g. cechowały się mniej nasilonym procesem zapalnym w CSN (17). Badania nad toksoplazmozą oczną wykazały, że podczas gdy limfocyty T CD8 są odpowiedzialne za hamowanie replikacji pasożyta, limfocyty T CD4⁺ pełnią ważną rolę w wywołaniu procesu zapalnego w oku. Wykazano, że nadmierna reakcja zapalna jest dla organizmu niekorzystna (4).

Ważną rolę w przeciwdziałaniu nadmiernej reakcji obronnej organizmu w przebiegu toksoplazmozy pełni IL-10. Gazzinelli i wsp. wykazali, że u myszy C57BL/6 z deficytem IL-10, zakażonych dootrzewnowo T.g. dochodzi do znacznego wzrostu

poziomu IL-12, a w następstwie IFN- γ i TNF- α , co wiązało się z nasilonym stanem zapalnym wątroby i martwicą tkankową. IL-10 jest produkowana przez komórki dendrytyczne, makrofagi, limfocyty B, a także T. Prawidłowe funkcjonowanie IL-10 polega na hamowaniu nadmiernej produkcji cytokin prozapalnych (IL-12, TNF- α , IFN- γ). Cytokiny prozapalne są niezbędne do eliminacji pasożyta, ale gdy ich oddziaływanie jest nadmierne, nasilony proces zapalny doprowadza do nieodwracalnych zmian martwiczych, co jest szczególnie niebezpieczne w centralnym systemie nerwowym i oku, może bowiem doprowadzić do trwałych następstw (18-20).

Niniejsze badanie, podobnie jak prace powyżej cytowanych autorów, wykazało, że u podstaw reaktywacji toksoplazmozy występuje niedobór wybranych cytokin. Stwierdzone w badaniu statystycznie istotne niższe stężenie IFN- γ i IL-8 u pacjentów z oczną toksoplazmozą niż u osób zdrowych pozwala przypuszczać, że odpowiednio wysoki poziom tych cytokin ma istotne znaczenie w procesie kontroli organizmu nad latentą postacią zarażenia T.g. Należy też zwrócić uwagę na różnorodność roli cytokin w przebiegu ostrej toksoplazmozy oraz w reaktywacji toksoplazmozy. Dla wyjaśnienia tego problemu niezbędne są dalsze badania cytokin u chorych w początkowej fazie ocznej toksoplazmozy, które pozwoliłyby wyodrębnić grupę pacjentów zagrożonych tą postacią choroby.

Wnioski

Niskie stężenie IFN- γ i IL-8 w surowicy jest istotnym czynnikiem w patogenezie reaktywacji ocznej toksoplazmozy.

Nie zgłaszamy konfliktu interesów. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej – opinia nr KBET/97/B/2009.

Piśmiennictwo:

1. Klaren VN, Kijlstra A: *Toxoplasmosis, an overview with emphasis on ocular involvement*. Ocul Immunol Inflamm 2002, 10, 1-26.
2. Antoniazzi E, Guagliano R, Meroni V et al.: *Ocular impairment of toxoplasmosis*. Parassitologia 2008, 50, 35-36.
3. Paul M: *Toksoplazmoza [w]: Parazytologia kliniczna w ujęciu wielodyscyplinarnym*, red. Pawłowski Z.S., Stefaniak J., Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2004.
4. Gaddi PJ, Yap GS: *Cytokine regulation of immunopathology in toxoplasmosis*. Immunol Cell Biol 2007, 85, 155-159.
5. Carme B, Bissuel F, Aizenberg D et al.: *Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Genua*. J Clin Microbiol 2002, 40, 4037-4044.
6. Grigg ME, Ganatra J, Boothroyd JC et al.: *Unusual abundance of atypical strains associated with human ocular toxoplasmosis*. J Infect Dis 2001, 184, 633-639.
7. Kobayashi M, Aosai F, Hata H et al.: *Toxoplasma gondii: difference of invasion into tissue of digestive organs between susceptible and resistant strain and influence of IFN γ in mice inoculated with the cysts perorally*. J Parasitol 1999, 85, 973-975.
8. Norose K, Mun HS, Aosai F et al.: *Organ infectivity of Toxoplasma gondii in interferon- γ knockout mice*. J Parasitol 2001, 87, 447-452.
9. Yap G, Pesin M, Sher A: *IL-12 is required for the maintenance of IFN γ production in T cells mediating chronic resistance to the intracellular pathogen Toxoplasma gondii*. J Immunol 2000, 165, 628-631.
10. Gaddi PJ, Yap GS: *Cytokine regulation of immunopathology in toxoplasmosis*. Immunol Cell Biol 2007, 85, 155-159.
11. Luger D, Caspi RR: *New perspectives on effector mechanism in uveitis*. Semin Immunopathol 2008, 30, 135-143.
12. Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH et al.: *Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system*. Nat Immunol 2006, 7, 937-945.
13. Denney CF, Eckmann L, Reed SL: *Chemokine secretion of human cells in response to Toxoplasma gondii infection*. Inf Immun 1999, 67, 1547-1552.
14. Hakim FT, Gazzinelli RT, Denkers E et al.: *CD8+ T cells from mice vaccinated against Toxoplasma gondii are cytotoxic for parasite-infected or antigen-pulsed host cells*. J Immunol 1991, 147, 2310-2316.
15. Denkers EY, Gazzinelli RT: *Regulation and function of T-cell-mediated immunity during Toxoplasma gondii infection*. Clin Microbiol Rev 1998, 11, 569-588.
16. Gazzinelli R, Monroy F, La Regina M et al.: *Acute toxoplasmosis leads to lethal overproduction of Th1 cytokines*. J Immunol 2001, 167, 4574-4584.
17. Izraelski DM, Araujo FG, Conley FK et al.: *Treatment with anti-L3T4 (CD4) monoclonal antibody reduces the inflammatory response in toxoplasmic encephalitis*. J Immunol 1989, 142, 954-958.
18. Gazzinelli RT, Wysocka M, Heiny S et al.: *In the absence of endogenous IL-10 mice acutely infected with Toxoplasma gondii succumb to a lethal immune response dependent on CD4+ T cells and accompanied by overproduction of IL-12, INF-gamma and TNF-alpha*. J Immunol 1996, 157, 798-805.
19. Awasthi A, Carrier Y, Peron JP et al.: *A dominant function for interleukin 27 in generating interleukin 10-producing anti-inflammatory T cells*. Nat Immunol 2007, 8, 1380-1389.
20. Garweg JG, Candolfi E: *Immunopathology in ocular toxoplasmosis: facts and clues*. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009, 104, 345-350.

Praca wpłynęła do Redakcji 10.03.2010 r. (1200)
Zakwalifikowano do druku 30.03.2011 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Jacek Czepiel
Klinika Chorób Zakaźnych Katedry Gastroenterologii,
Hepatologii i Chorób Zakaźnych
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
w Krakowie
ul. Śniadeckich 5
31-501 Kraków