

LIMFOCYTY TH17 NOWYM SOJUSZNIKIEM W WALCE Z RAKIEM JAJNIKA?

TH17 LYMPHOCYTES
A NEW ALLY IN THE FIGHT AGAINST OVARIAN CANCER?

Ewelina ROGALA, Aldona NOWICKA, Iwona WERTEL, Grzegorz POLAK,
Rafał TARKOWSKI, Józef KOTARSKI, Jan KOTARSKI

Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

Streszczenie: Limfocyty Th17 należą do zidentyfikowanej niedawno, subpopulacji pomocniczych limfocytów T. Cechą charakterystyczną tych komórek jest wydzielanie IL-17 (IL-17A), która pobudza produkcję cytokin odpowiedzialnych za migrację leukocytów, zwłaszcza neutrofilów i rozwój szybkiej reakcji zapalnej w miejscu wniknięcia drobnoustrojów. Do innych cytokin wydzielanych przez limfocyty Th17 należą: TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-22. Odkrycie limfocytów Th17 dało początek licznym badaniom nad mechanizmami prowadzącymi do różnicowania się komórek CD4⁺ w kierunku nowej subpopulacji i pozwoliło na zdefiniowanie czynników warunkujących rozwój tej linii. Mysie komórki Th17 różnicują się w obecności TGF- β , IL-6 i IL-21, natomiast powstawaniu ludzkich limfocytów Th17 sprzyjają TGF- β , IL-1 β , IL-2 w połączeniu z IL-6, IL-21 lub IL-23. Limfocyty Th17 są obecnie przedmiotem intensywnych badań dotyczących ich roli w patogenezie wielu chorób autoimmunologicznych, zapalnych i alergicznych. Coraz więcej uwagi poświęca się także ich roli w odporności przeciwnowotworowej. Mimo że wykazano obecność limfocytów Th17 w mikrośrodowisku raka jajnika, jednak nadal nie określono ich wpływu na rozrost komórek nowotworowych. Kontrowersje wokół roli Th17 w patogenezie różnego rodzaju nowotworów sugerują, że IL-17 może działać przeciwnowotworowo lub przeciwnie sprzyjać rozwojowi guzów. Istotnym mechanizmem warunkującym rozrost guza nowotworowego, w którym limfocyty Th17 odgrywają zasadniczą rolę, jest angiogeneza i działalność prozapalna. Równocześnie wiele danych wskazuje na to, że podwyższona ekspresja IL-17 może przemawiać za przeciwnowotworowym działaniem limfocytów Th17. Dokładne poznanie biologii limfocytów Th17, mechanizmów ich różnicowania i supresji wymaga dalszych badań, których wyniki pozwolą na opracowanie nowych metod terapii przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe: limfocyty Th17, interleukina 17, rak jajnika, odpowiedź przeciwnowotworowa.

Summary: Th17 are a newly discovered population of T helper lymphocytes characterized by the production of IL-17 (IL-17A). Interleukin 17 activates production of cytokines which are responsible for migration of neutrophils and development of inflammatory reaction. Among the other cytokines secreted

*Praca została sfinansowana z Grantu: KBN N407038537 oraz KBN N407114036.

by Th17 cells are TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-22. Development of Th17 lymphocytes gave rise numerous researches on mechanisms leading to differentiation of CD4⁺ cells towards new subpopulation and enabled to define factors conditioning the line. Murine Th17 lymphocytes differentiate in a specific cytokine environment which include TGF- β , IL-6 and IL-21, whereas human Th17 cell development requires TGF- β , IL-1 β , IL-2 in combination with IL-6, IL-21, or IL-23. Th17 lymphocytes are currently the subject of intensive examinations concerning their role in the pathogenesis of many autoimmune, inflammatory and allergic diseases. More and more attention is directed into their role in anti-tumor immunity. Although the presence of Th17 lymphocytes in the ovarian cancer microenvironment has been proven, their influence on the proliferation of cancer cells is still not defined. Controversies around the role of Th17 in the pathogenesis of different kinds of tumor indicate that IL-17 functions either anti-tumor or, on the contrary, conduce the development of the tumor. Proinflammatory and angiogenesis are important mechanisms conditioning the proliferation of the tumor, in which the lymphocytes play the crucial role. Simultaneously, a lot of data indicate that increased expression of IL-17 can be in favour of anti-tumor function of Th17 lymphocytes. Profound cognition of the biology of Th17 lymphocytes, their differentiation and supression mechanisms require further reasearches, results of which enable to elaborate on new methods of anti-tumor therapy.

Key words: Th17 lymphocytes, interleukin 17, ovarian cancer, anti-tumor response.

WPROWADZENIE

Limfocyty T pomocnicze (Th) mające na swej powierzchni antygen CD4 wspomagają odpowiedź typu humoralnego i komórkowego zarówno poprzez bezpośredni kontakt, jak i poprzez wydzielane cytokiny. Do niedawna przeprowadzone badania udowodniły istnienie wśród limfocytów T CD4⁺ odrębnych subpopulacji różniących się wachlarzem wydzielanych cytokin, jak i funkcją biologiczną, z których dwie zasadnicze klasy to Th1 i Th2 [34]. Limfocyty Th1 wytwarzają interleukinę 2 (IL-2), stymulującą między innymi cytotoksyczność limfocytów, oraz interferon γ (IFN- γ) aktywujący makrofagi, i biorą udział we wspomaganiu odpowiedzi typu komórkowego. Natomiast limfocyty Th2, poprzez sekrecję interleukin 4, 5, 10 i 13 (IL-4, -5, -10, -13), będących czynnikami wzrostu i różnicowania limfocytów B, promują odpowiedź humoralną [1]. Istnieje jednak wiele limfocytów pomocniczych, których profil wydzielniczy nie odpowiada ani limfocytom Th1, ani Th2. W 2003 r. Aggarwal i wsp. opisali kolejną subpopulację limfocytów CD4 wydzielającą głównie interleukinę 17 (IL-17) nazwaną później Th17 [4]. IL-17 pobudza produkcję cytokin, które są odpowiedzialne za migrację leukocytów zwłaszcza neutrofili i rozwój szybkiej reakcji zapalnej w miejscu wniknięcia drobnoustrojów [47]. Badania w zakresie sekwencjonowania ludzkiego genomu pozwoliły na zidentyfikowanie kolejnych członków „rodziny IL-17” oznaczanych literami A, B, C, D, E i F (IL-17A jest synonimem IL-17) [41]. Limfocyty Th17 są obecnie przedmiotem intensywnych badań dotyczących ich roli w patogenezie wielu chorób autoimmunologicznych, zapalnych i alergicznych [47]. Coraz częściej poruszanym zagadnieniem jest także udział Th17 w odporności przeciwnowotworowej. Mimo że wykazano obecność limfocytów Th17 w mikrośrodku guza m.in. raka jajnika, jednak nadal nie określono ich wpływu na rozrost komórek nowotworowych [24]. Kontrowersje wokół roli Th17 w patogenezie różnego rodzaju nowotworów

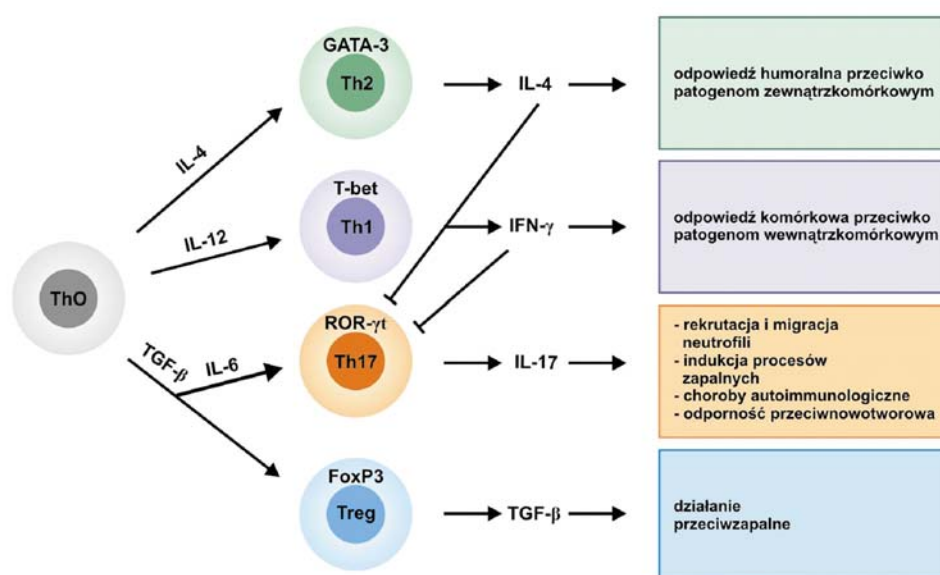
sugerują, że IL-17 jako cytokina o działaniu plejotropowym może działać przeciwnowotworowo lub przeciwnie – sprzyjać rozwojowi guzów [17].

JAK DOCHODZI DO POWSTANIA LIMFOCYTÓW TH17?

Analiza czynników odpowiedzialnych za polaryzację odpowiedzi immunologicznej sugeruje, że do różnicowania się w kierunku fenotypu Th1 limfocyty $CD4^+$ wymagają obecności w mikrośrodowisku komórkowym interleukiny 12 (IL-12), podczas gdy IL-4 stymuluje różnicowanie w kierunku podtypu Th2 [34]. Odkrycie limfocytów Th17 dało początek licznym badaniom nad mechanizmami prowadzącymi do różnicowania się komórek $CD4^+$ w kierunku nowej subpopulacji i pozwoliło na zdefiniowanie czynników warunkujących rozwój tej linii [59]. U myszy w różnicowaniu limfocytów T w Th17 najważniejszą rolę odgrywa transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) i interleukina-6 (IL-6) [42]. Także czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α) i interleukina 1β (IL- 1β) biorą udział w promowaniu odpowiedzi zależnej od Th17, ale tylko w obecności TGF- β i IL-6 [52]. W wyniku działania tych dwóch najważniejszych cytokin: TGF- β i IL-6, dochodzi do aktywacji białek STAT3, ROR α , a zwłaszcza ROR γ t [21]. ROR γ t jest głównym czynnikiem transkrypcyjnym różnicującym limfocyty w kierunku Th17, podobnie jak T-bet dla limfocytów Th1, GATA-3 dla limfocytów Th2 i FoxP3 dla limfocytów T regulatorowych (Treg) [13]. W wyniku stymulacji niezróżnicowanych limfocytów jedynie przez TGF- β , bez udziału IL-6 dochodzi do aktywacji czynnika transformującego FoxP3, co prowadzi do rozwoju kolejnej subpopulacji limfocytów Treg [39]. IL-6 wykazująca działanie immunostymulujące ma więc decydujący wpływ na dalszy los niezróżnicowanych komórek $CD4^+$ [40]. U myszy pozbawionych IL-6, a także mających zwiększoną liczbę komórek Treg wśród limfocytów $CD4^+$ krwi obwodowej, wykazano osłabioną odpowiedź mediowaną przez Th17. Udowodniono także, że ubytek limfocytów Treg prowadzi do odbudowy limfocytów Th17 w obecności interleukiny 21 (IL-21) [20]. IL-21 pod nieobecność IL-6 w środowisku uruchamia alternatywny szlak różnicowania limfocytów Th17 [38]. Kolejną cytokiną wykazującą stymulujący wpływ na różnicowanie Th17 jest interleukina 23 (IL-23). Należy ona do rodziny IL-12 i jej obecność, choć sprzyja różnicowaniu się mysich limfocytów w kierunku Th17, nie jest w tym procesie niezbędna [52]. Jej rola nabiera znaczenia dopiero w końcowym etapie dojrzewania limfocytów Th17, bierze także udział w ich proliferacji i utrzymaniu fenotypu [32]. Ludzkie komórki Th17 różnicują się podobnie jak mysie w obecności w środowisku TGF- β i IL-6, ale w wyższych stężeniach. Stymulujący wpływ na przebieg tego procesu wykazują także inne cytokiny, takie jak: IL- 1β i IL-2 razem z IL-6, -21 lub -23. Spośród wachlarza tych cytokin IL-23 wykazuje najsilniejsze działanie [29].

W porównaniu z komórkami mysimi IL-23, ale także IL- 1β i IL-2 ma dużo większe znaczenie w powstawaniu limfocytów Th17, natomiast rola TGF- β jest ograniczona [43]. Cytokiny wytwarzane przez komórki Th1 i Th2, takie jak: IL-12,

IFN- γ i IL-4 zarówno w komórkach mysich, jak i ludzkich działają hamująco na różnicowanie limfocytów Th17 [15] (ryc. 1). Przeciwnie, IL-17 nie ma wpływu na rozwój limfocytów Th1 i Th2 [35]. Powstawanie komórek Th17 może być także hamowane przez IL-2, której działanie związane jest ze stymulacją większości populacji limfocytów T, w tym także Treg [30]. Komórki Treg mogą powstrzymywać różnicowanie limfocytów T w kierunku Th17 poprzez zahamowanie wytwarzania cytokin biorących udział w stymulacji Th17, w tym IL-1 β , IL-6 i IL-23 [45]. Ostatnie doniesienia dowodzą, że limfocyty Treg mogą konwertować w kierunku limfocytów Th17 w obecności w środowisku głównie IL-6 (ale również IL-1, IL-21 i IL-2) [53].



RYCINA 1. Różnicowanie i funkcje efektorowe subpopulacji limfocytów Th
FIGURE 1. Differentiation and effector function of Th subpopulations

AKTYWNOŚĆ SEKRECYJNA TH17

Limfocyty Th17 wydzielają wiele cytokin, z których najważniejszą jest IL-17 (IL-17A) [44]. IL-17 wykazuje pleiotropowe działanie na komórki tkanek, jak i wiele komórek układu immunologicznego i jest jednym z głównych mediatorów stanu zapalnego [19]. Zarówno IL-17A, jak i IL-17F pełnią ważną rolę w reakcjach immunologicznych skierowanych przeciwko różnym patogenom poprzez indukcję cytokin i chemokin wpływających na rekrutację, aktywację i migrację neutrofilów [42]. Do innych cytokin wydzielanych przez limfocyty Th17 należą: TNF- α , IL-1 β , IL-6, czynnik wpływający na przyciąganie monocytów (MCP-1), a także chemokiny, takie jak: CXCL1, CXCL2, CXCL5, a u ludzi również CXCL8 (IL-8) [19]. IL-17 indukuje także w komórkach nabłonkowych i fibroblastach wytwarzanie czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF) modulując tym samym ich różnicowanie [14]. Inną cytokiną wydzielaną przez komórki Th17 jest IL-21 [38]. Oprócz wspomnianego wyżej

udziału w różnicowaniu linii Th17, IL-21 stymuluje proliferację i dojrzewanie limfocytów B, limfocytów T CD8⁺, a także komórek NK [10]. Limfocyty Th17 są także źródłem interleukiny 22 (IL-22). Należy ona do rodziny IL-10 i ma wpływ na prawidłowe funkcjonowanie bariery śluzówkowej w drogach oddechowych i przewodzie pokarmowym [58]. Ważną jej funkcją jest także indukcja procesów zapalnych, a także przeciwzapalnych w zależności od obecności odpowiednich cytokin w środowisku [47]. Interesujące jest, że u połowy pacjentów, u których wykazano ekspresję IL-17, zaobserwowano również wydzielanie IFN- γ [3,9]. Występowanie tych podwójnie pozytywnych komórek, znaczenie częściej w komórkach ludzkich niż mysich, jest trudne do wyjaśnienia biorąc pod uwagę fakt, że IFN- γ hamuje ekspresję IL-17. Pomimo iż przeprowadzone do tej pory badania nie ujawniają znaczenia tych specyficznych, podwójnie dodatnich komórek, wiadome jest, że zarówno IFN- γ , jak i IL-17 są ważnymi mediatorami stanu zapalnego. Na szczególną uwagę zwracają także odkryte niedawno komórki Th17 wykazujące ekspresję interleukiny 10 (IL-10). IL-10 jest cytokiną przeciwzapalną produkowaną przez limfocyty Th2, różne typy limfocytów Treg, ale także przez limfocyty Th1 [5]. W komórkach mysich kombinacja tych dwóch cytokin: TGF- β i IL-6 stymuluje produkcję nie tylko IL-17, ale i IL-10, prowadząc do rozwoju populacji komórkowej wśród której 50% komórek wykazuje równoczesną ekspresję IL-17 i IL-10 (IL17⁺/IL10⁺). IL-10 produkowana przez komórki Th17 hamuje proces zapalny, który w normalnych warunkach indukuje IL-17 [31]. Nadal jednak nie jest jasne, czy ludzkie komórki Th17 wykazują ekspresję IL-10 oraz jaka jest rola IL-10 w hamowaniu schorzeń związanych z występowaniem limfocytów Th17 [47].

LIMFOCYTY TH17 W CHOROBACH AUTOIMMUNIZACYJNYCH I ZAKAŻNYCH

Limfocyty Th17 są w znaczący sposób zaangażowane w patogenezę wielu chorób autoimmunizacyjnych [50,12]. Zwiększone stężenie IL-17 zaobserwowano w surowicy oraz zmienionych chorobowo tkankach u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów – RA (*reumatoid arthritis*) [22], łuszczycą [51], stwardnieniem rozsianym [26], chorobą Crohna i toczeniem rumieniowatym [19]. U pacjentów z RA zwiększone stężenie IL-17 w maziówce [16] wpływa na destrukcję kolagenu, zahamowanie jego syntezy, a także resorpcję kości i chrząstek [47]. Badania wskazują udział IL-17 w innej chorobie autoimmunizacyjnej, jaką jest łuszczycyca. Jej działanie związane jest z indukcją ICAM (międzykomórkową molekułą adhezyjną), IL-6, IL-8 i ludzkimi keratynocytami. Co więcej IL-17 wraz z IL-22 uczestniczą w aktywacji beta-defensyny, której nadprodukcja prowadzi do złuszczenia się naskórka [48]. Badania pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane wykazały nasiloną ekspresję IL-17 w limfocytach oraz komórkach glejowych umiejscowionych w naciekach okołonaczyniowych w obrębie płytek demielinizacyjnych [49]. Co więcej, w okolicach płytek zaobserwowano także znaczną nadekspresję IL-23 przez komórki dendrytyczne oraz

mikrogleju, co wskazuje na istnienie tam warunków sprzyjających różnicowaniu się limfocytów Th17 [28]. U osób cierpiących na chorobę Crohna również wykryto obecność komórek T produkujących IL-17 [6]. Receptor dla IL-17 obecny jest na wielu komórkach i indukuje ekspresję chemokin, cytokin prozapalnych oraz czynnika pobudzającego tworzenie kolonii. Wspólną cechą tych czynników jest zapoczątkowanie migracji neutrofilii i innych komórek mieloidalnych w miejsce infekcji [45]. Wykazano, że odpowiedź immunologiczna przeciwko gram ujemnej bakterii *Klebsiella pneumoniae* jest zależna od obecności IL-17 [57]. Badania dowodzą, że niedobór IL-17 u myszy wiąże się ze zmniejszoną żywotnością patogenu, przemieszczeniem neutrofilii do płuc oraz prowadzi do zmniejszonej ekspresji czynnika pobudzającego rozwój bakterii [56]. Wiadomo także, że komórki zainfekowane przez *Bordetella pertussis* wykazują zwiększoną ekspresję IL-23, co z kolei nasila syntezę IL-17 przez limfocyty T. Również w zakażeniu boreliozą obserwuje się obecność podwyższonego odsetka komórek Th17 [6].

UDZIAŁ LIMFOCYTÓW TH17 W PATOGENEZIE RAKA JAJNIKA

Obecność limfocytów Th17 w tkance nowotworowej wykryto w doświadczalnych modelach mysich i ludzkich, jednak mechanizmy ich powstawania i funkcjonowania w mikrośrodowisku guza pozostają nadal niejasne [24]. Badania Kryczek i wsp. wskazują na istotną przewagę limfocytów CD4⁺ wytwarzających IL-17 w mikrośrodowisku raka jajnika [25]. Na podstawie dotychczasowych badań trudno jest jednoznacznie stwierdzić, jaki jest udział komórek Th17 w rozwoju antygenowo specyficznej odpowiedzi immunologicznej. Według jednych doniesień podwyższona ekspresja IL-17 może mieć znaczenie prognostyczne, według innych koreluje ze złym rokowaniem i sprzyja rozrostowi guzów. Istotnym mechanizmem warunkującym rozrost guza nowotworowego, w którym limfocyty Th17 odgrywają zasadniczą rolę, jest angiogeneza. Opinie autorów dotyczące udziału tych komórek w procesie tworzenia naczyń są zróżnicowane. Kato i wsp. sugerują, że IL-17 stymuluje angiogenezę i wzrost guzów [18]. Podobne są obserwacje Naumasaki i wsp., którzy wykazali, że guzy transdukowane IL-17 wykazywały większą gęstość naczyń i szybszy wzrost *in vivo* [37]. Ukazały się jednak i takie prace, w których wykazano zredukowaną złośliwość i podwyższoną zdolność indukcji specyficznej odpowiedzi przeciwnowotworowej w guzach transdukowanych IL-17 [7]. W badaniach Kryczek i wsp. u pacjentek z rakiem jajnika, mimo że uzyskane stężenia proangiogennych cytokin, takich jak: interleukina 8 (IL-8) i czynnik wzrostu śródbłonna naczyń – VEGF (*vascular endothelial growth factor*) były wysokie, jednak nie korelowały z IL-17 w surowicy [25]. Prawdopodobnie IL-17 stymuluje wzrost guza jajnika nie poprzez bezpośrednie działanie proangiogenne, a będąc czynnikiem indukującym wytwarzanie cytokin stymulujących tworzenie naczyń [18]. Niejednoznaczna wydaje się także zależność pomiędzy procesem angiogenezy a stopniem zaawansowania choroby i prognozą [2]. Nakanishi i wsp. zaobserwowali

związek pomiędzy zwiększoną gęstością naczyń a stopniem klinicznym zaawansowania raka jajnika [36]. Przeciwnie, w badaniach Yamamoto i wsp. wykazano, że wysokie stężenie proangiogennej cytokiny VEGF korelowało z gorszą prognozą [54]. Należy wspomnieć o danych z badań na komórkach nowotworów narządu rodowego, które sugerują, że IL-17 może wpływać na wzrost komórek nowotworowych poprzez działanie prozapalne. Cytokina ta indukuje produkcję IL-6 i wywołuje infiltrację makrofagów do mikrośrodowiska guza prowadząc do zwiększenia jego rozmiaru i nasilenia procesu zapalnego. Indukowany IL-17 rozsiew procesu nowotworowego silnie związany jest z jej aktywnością angiogenną [46].

Równocześnie wiele danych wskazuje na to, że podwyższona ekspresja IL-17 może przemawiać za przeciwnowotworowym działaniem limfocytów Th17, co stwarza szansę na opracowanie nowych strategii immunoterapii z wykorzystaniem tych komórek. Interesujących danych dostarczyły prace Kryczek i wsp., którzy wykazali pozytywną korelację między odsetkiem komórek naciekających guz jajnika a odsetkiem limfocytów T efektorowych CD8⁺ oraz jednocześnie negatywną korelację między odsetkiem Th17 a komórkami Treg. Ponadto, podwójnie pozytywne IFN γ ⁺/IL-17⁺ limfocyty Th17 pobudzały produkcję chemokin CXCL9 i CXCL10, co w konsekwencji prowadziło do migracji efektorowych limfocytów T do środowiska nowotworowego. Ważną rolę w indukcji powstawania limfocytów Th17 odgrywają makrofagi związane z nowotworem – TAM (*tumor-associated macrophages*). IL-1 β , nie IL-1 α , IL-6 i IL-23 i TGF β , jest kluczową cytokiną indukującą limfocyty Th17 i pozytywnie koreluje z IL-17 w mikrośrodowisku raka jajnika. Udział IL-1 α i IL-23 w procesie różnicowania limfocytów Th17 jest niewielki [25], natomiast kontrowersje budzi rola innych cytokin: IL-6 i TGF- β [55]. Mimo obecności w mikrośrodowisku raka jajnika IL-6 i TGF- β [60] w wysokich stężeniach nie zaobserwowano ilościowej korelacji między nimi a IL-17 i odsetkiem komórek Th17. Co więcej, zablokowanie receptora dla IL-1 w znacznie większym stopniu hamowało indukcję limfocytów Th17 niż ubytek IL-6 czy TGF- β . Za tym, że limfocyty Th17 pełnią rolę ochronną przed rozwojem nowotworu, przemawiają badania Kryczek i wsp., w których ich odsetek w nacieczeniu guza, jak i stężenie IL-17 w jamie otrzewnowej były niższe w bardziej zaawansowanym stadium choroby. Zatem zmniejszona ekspresja IL-17 w płynie otrzewnowym świadczy o progresji nowotworu, a więc i znacznie skróconym czasie przeżycia [25]. Prowadzone w ciągu ostatnich lat badania wykazały silne oddziaływanie limfocytów T regulatorowych (Treg) i Th17 w mikrośrodowisku różnych nowotworów złośliwych [24]. Z najnowszych doniesień wynika, że komórki Treg poprzez mechanizm ektonukleatydazalny silnie hamują limfocyty Th17 w mikrośrodowisku raka jajnika [8]. Opinie autorów dotyczące wzajemnych oddziaływań pomiędzy limfocytami Th17 a komórkami Treg są rozbieżne. Kryczek i wsp. dowodzą, że istotną rolę w utrzymaniu równowagi pomiędzy Treg i Th17 odgrywa IL-2, która stymuluje różnicowanie Treg oraz hamuje rozwój komórek Th17 [24]. Inne są obserwacje Leveque i wsp., którzy w badaniach *in vitro* wykazali, że komórki Treg stymulowane IL-2 przekształcają się w prozapalne komórki Th17. Autorzy ci sugerują, że lokalne

podanie IL-2 u pacjentek z rakiem jajnika może nasilać odpowiedź przeciwnowotworową poprzez konwersję Treg w kierunku prozapalnych Th17, eliminując supresję zależną od Treg [27]. Zatem potencjalnie korzystny udział komórek Th17 w tkankowo-specyficznej odpowiedzi immunologicznej, której towarzyszy ekspresja IL-17 oraz brak jest komórek Treg, może być wykorzystany w immunoterapii różnego rodzaju nowotworów [23]. Niezmiernie interesujące dane przedstawili Miyahara i wsp., którzy wykazali u pacjentek z rakiem jajnika, że zarówno same komórki nowotworowe, a także komórki nowotworowe i komórki prezentujące antygen – APC (*antigen presenting cells*) stymulowane LPS indukowały powstawanie komórek Th17 [33]. Podobnie Dhodapkar i wsp. w badaniach *in vitro* wykazali, że generowane z monocytów komórki dendrytyczne indukują powstawanie podwójnie dodatnich IFN γ ⁺/IL-17⁺ limfocytów Th17. Natomiast świeżo izolowane z krwi obwodowej chorych wykazywały ekspresję jedynie IL-17. Zatem zdolność komórek dendrytycznych do indukcji limfocytów Th17 może stać się ciekawą koncepcją wykorzystania ich w immunoterapii komórkowej [11].

PODSUMOWANIE

Z przedstawionych danych wynika, że limfocyty Th17, charakteryzujące się wydzielaniem w znacznej ilości IL-17, odrywają znaczną rolę w kształtowaniu mikrośrodowiska raka jajnika. Jednakże, ich rola w odpowiedzi przeciwnowotworowej pozostaje nadal niejasna. Według jednych autorów IL-17 może hamować wzrost komórek nowotworowych według innych sprzyjać jego progresji. Najnowsze badania sugerują, że zahamowanie indukcji limfocytów Th17 jest kolejnym mechanizmem „ucieczki” komórek nowotworowych przed nadzorem układu immunologicznego. Zatem dokładniejsze poznanie biologii Th17, mechanizmów ich różnicowania i supresji, a także udziału w odporności przeciwnowotworowej pozwoli na opracowanie nowych strategii terapeutycznych i zastosowanie ich w walce z rozprzestrzenianiem się procesu nowotworzenia.

LITERATURA

- [1] ABBAS AK, MURPHY KM, SHER A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; **383**: 787–793.
- [2] ABULAFIA O, SHERER DM. Angiogenesis of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**: 240–246.
- [3] ACOSTA-RODRIGUEZ EV, NAPOLITANI G, LANZAVECCHIA A, SALLUSTO F. Interleukin 1 β and 6 but not transforming growth factor- β are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007; **8**: 942–949.
- [4] AGGARWAL S, GHILARDI N, XIE MH, DE SAUVAGE FJ, GURNEY AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Biol Chem* 2003; **278**: 1910–1914.
- [5] ANDERSON CF, OUKKA M, KUCHROO VJ, SACKS D. CD4+CD25-Foxp3-Th1 cells are the source of IL-10-mediated immune suppression in chronic cutaneous leishmaniasis. *J Exp Med* 2007; **204**: 285–297.

- [6] AWASHI A, MURUGAIYAN G, KUCHROO VK. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *J Clin Immunol* 2008; **28**: 660–670.
- [7] BENCHETRIT F, CIREA A, VIVES V, WARNIER G, GEY A, SAUT?S-FRIDMAN C, FOSSIEZ F, HAICHEUR N, FRIDMAN WH, TARTOUR E. Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. *Blood* 2002; **99**: 2114–2121.
- [8] BORSELLINO G, KLEINWIEFELD M, Di MITRI D, STERNJAK A, DIAMANTINI A, GIOMETTO R, HÖPNER S, CENTONZE D, BERNARDI G, DELL'ACQUA ML, ROSSINI PM, BATTISTINI L, RÖTZSCHKE O, FALK K. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3⁺ Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood* 2007; **110**: 1225–1232.
- [9] CHEN Z, TATO CM, MUUL L, LAURENCE A, O'SHEA JJ. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 2936–2946.
- [10] COGUET JM, KYPARISSOUDIS K, PELLICCI DG, BESRA G, BERZINS SP, SMYTH MJ, GODFREY DI. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J Immunol* 2007; **178**: 2827–2834.
- [11] DHODAPKAR KM, BARBUTO S, MATTHEWS P, KUKREJA A, MAZUMDER A, VESOLE D, JAGANNATH S., DHODAPKAR MV. Dendritic cells mediate the induction of polyfunctional human IL-17-producing cells (Th17-1 cells) enriched in the bone marrow of patients with myeloma. *Blood* 2008; **112**: 2878–2885.
- [12] DONG C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells. *Nat Rev Immunol* 2006; **6**: 329–333.
- [13] FONTENOT JD, RASMUSSEN JP, WILLIAMS LM, DOOLEY JL, FARRAG, RUDENSKY AY. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity* 2005; **22**: 329–341.
- [14] FOSSIEZ F, DJOSSOU O, CHOMARAT P, FLORES-ROMO L, AIT-YAHIA S, MAAT C, PIN JJ, GARRONE P, GARCIA E, SAELAND S, BLANCHARD D, GAILLARD C, DAS MAHAPATRA B, ROUVIER E, GOLSTEIN P, BANCHEREAU J, LEBECQUE S. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; **183**: 2593–2603.
- [15] HARRINGTON LE, MANGAN PR, WEAVER CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006; **18**: 349–356.
- [16] HIROTA K, HASHIMOTO M, YOSHITOMI H, TANAKA S, NOMURA T, YAMAGUCHI T, IWAKURA Y, SAKAGUCHI N, SAKAGUCHI S. T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17⁺ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med* 2007; **204**: 41.
- [17] HUS I, MACIĄGE, ROLIŃSKI J. Znaczenie limfocytów Th17 w odporności przeciwnowotworowej. *Post Hig Med Dosw* 2010; **64**: 244–250.
- [18] KATO T, FURUMOTO H, OGURA T, ONISHI Y, IRAHARA M, YAMANO S, KAMADA M, AONO T. Expression of IL-17 mRNA in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; **282**: 735–738.
- [19] KOLLS JK, LINDEN A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; **21**: 467–476.
- [20] KORN T, BETTELLI E, GAO W, AWASHI A, JAGER A, STROM TB, OUKKAM, KUCHROO VK. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007; **448**: 484–487.
- [21] KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; **27**: 485–517.
- [22] KOTAKE S, UDAGAWA N, TAKAHASHI N, MATSUZAKI K, ITOH K, ISHIYAMA S, SAITO S, INOUE K, KAMATANI N, GILLESPIE MT, MARTIN TJ, SUDA T. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; **103**: 1345–1352.
- [23] KOTTKE T, SANCHEZ-PEREZ L, DIAZ RM, THOMPSON J, CHONG H, HARRINGTON K, CALDERWOOD SK, PULIDO J, GEORGOPOULOS N, SELBY P, MELCHER A, VILE R. Induction of hsp70-Mediated Th17 Autoimmunity Can Be Exploited as Immunotherapy for metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2007; **67**: 11970–11979.
- [24] KRYCZEK I, WEI S, ZOU L, ALTUWAIJRI S, SZELIGA W, KOLLS J, CHANGA, ZOU W. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J Immunol* 2007; **178**: 6730–6733.

- [25] KRYCZEK I, BANERJEE M, CHENG P, VATAN L, SZELIGA W, WEI S, HUANG E, FINLAYSON E, SIMEONE D, WELLING TH, CHANG A, COUKOS G, LIU R, ZOU W. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood* 2009; **114**: 1141–1149.
- [26] KURASAWA K, HIROSE K, SANO H, ENDO H, SHINKAI H, NAWATA Y, TAKABAYASHI K, IWAMOTO. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 2455–2463.
- [27] LEVEQUE L, DEKNUYDT F, BIOLEY G, OLD LJ, MATSUZAKI J, ODNUSI K, AYYOUB M, VALMORI D. Interleukin 2-mediated conversion of ovarian cancer-associated CD4⁺ regulatory T cells into proinflammatory interleukin 17-producing helper T cells. *J Immunother* 2009; **32**: 101–108.
- [28] LI Y, CHU N, HU A, GRAN B, ROSTAMI A, ZHANG GX. Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain* 2007; **130**: 490–501.
- [29] MANEL N, UNUTMAZ D, LITTMAN DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol* 2008; **9**: 641–649.
- [30] MARTINEZ GJ, NURIEVARI, YANG XO, DONG C. Regulation and function of proinflammatory TH17 cells. *Ann NY Acad Sci* 2008; **1143**: 188–211.
- [31] MCGEACHY MJ, BAK-JENSEN KS, CHEN YI, TATO CM, BLUMENSCHN W, MCCLANAHAN T, CUA DJ. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 2007; **8**: 1390–1397.
- [32] MCGEACHY MJ, CHEN Y, TATO CM, LAURENCE A, JOYCE-SHAikh B, BLUMENSCHN WM, MCCLANAHAN TK, O'SHEA JJ, CUA DJ. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells *in vivo*. *Nat Immunol* 2009; **10**: 314–324.
- [33] MIYAHARA Y, ODUNSI K, CHEN W, PENG G, MATSUZAKI J, WANG RF. Generation and regulation of human CD4⁺ IL-17-producing T cells in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci* 2008; **105**: 15505–15510.
- [34] MURPHY KM, REINER SL. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol* 2002; **2**: 933–944.
- [35] NAKAE S, IWAKURA Y, SUTO H, GALLI SJ. Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17. *J Leukoc Biol* 2007; **81**: 1258–1268.
- [36] NAKANISHI Y, KODAMA J, YOSHINOUCHI M, TOKUMO K, KAMIMURA S, OKUDA H, KUDO T. The expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta associates with angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 1997; **16**: 256–262.
- [37] NUMASAKI M, FUKUSHI J, ONO M, NARULA SK, ZAVODNY PJ, KUDO T, ROBBINS PD, TAHARA H, LOTZE MT. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; **101**: 2620–2627.
- [38] NURIEVAR, YANG XO, MARTINEZ G, ZHANG Y, PANOPOULOS AD, MAL, SCHLUNS K, TIAN Q, WATOWICH SS, JETTEN AM, DONG C. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007; **448**: 480–483.
- [39] OUKKA M. Interplay between pathogenic Th17 and regulatory T cells. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 87–90.
- [40] OUKKA M. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 26–29.
- [41] PARADOWSKA A, MAŚLIŃSKI W, GRZYBOWSKA-KOWALCZYK A, LACKI J. The function of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp* 2007; **55**: 329–334.
- [42] ROMAGNANI S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther* 2008; **10**: 206–213.
- [23] ROMAGNANI S, MAGGI E, LIOTTA F, COSMI L, ANNUNZATIO F. Properties and origin of human Th17 cells. *Mol Immunol* 2009; **47**: 3–7.
- [44] SEANOS KS, BRUNO TC, MARIS CH, XUL, THOBURN CJ, DEMARZO AM, MEEKER AK, ISAACS WB, DRAKE CG. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals TH17 an Treg skewing. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 3254–3261.
- [45] TAAMS LS, VAN AMELSFORT JM, TIEMESSEN MM, JACOBS KM, DE JONG EC, AKBAR AN, BIJLSMA JW, LAFEBER FP. Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Hum Immunol* 2005; **66**: 222–230.
- [46] TARTOUR E, FOSSIEZ F, JOYEUX I, GALINHAA, GEY A, CLARET E, SASTRE-GARAU X, COUTURIER J, MOSSERI V, VIVES V, BANCHEREAU J, FRIDMAN WH, WIJDENES J, LEBECQUE S, SAUTES-FRIDMAN C. Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice. *Cancer Res* 1999; **59**: 3698–3704.

- [47] TESMER LA, LUNDY SK, SARKAR S, FOX DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008; **223**: 87–113.
- [48] TEUNISSEN MB, KOOMEN CW, DE WAAL MR, WIERENGA EA, BOS JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; **111**: 645.
- [49] TZARTOS JS, FRIESE MA, CRANER MJ, PALACE J, NEWCOMBE J, ESIRI MM., FUGGER L. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008; **172**: 146–155.
- [50] WEAVER CT, HARRINGTON LE, MANGAN PR, GAVRIELI M, MURPHY KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006; **24**: 677–688.
- [51] VAN BELEN AJ, TEUNISSEN M, BM, KAPSENBERG ML, DE JONG EC. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; **7**: 374–381.
- [52] VELDHOFEN M, HOCKING RJ, ATKINS CJ, LOCKSLEY RM, STOCKINGER B. TGF-beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports *de novo* differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; **24**: 179–189.
- [53] XU L, KITANIA, FUSS I, STROBER W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4+CD25-FoxP3- T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta. *J Immunol* 2007; **178**: 6725–6729.
- [54] YAMAMOTO S, KONISHI I, MANDAI M, KURODA H, KOMATSU T, NANBU K, SAKAHARA H, MORI T. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. *Br J Cancer* 1997; **76**: 1221–1227.
- [55] YANG L, ANDERSON DE, BAECHER-ALLAN C, HASTINGS WD, BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO VK, HAFLER DA. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature* 2008; **454**: 350–352.
- [56] YE P, RODRIGUEZ FH, KANALY S, STOCKING KL, SCHURR J, SCHWARZENBERGER P, OLIVER P, HUANG W, ZHANG P, ZHANG J, SHELLITO JE, BAGBY GJ, NELSON S, CHARRIER K, PESCHON JJ, KOLLS JK. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med* 2001; **194**: 519.
- [57] YE P, ZHANG P, NELSON S, BAGBY GJ, SUMMER WR, SCHWARZENBERGER P, SHELLITO JE, KOLLS JK. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; **25**: 335.
- [58] ZENEWICZ LA, FLAVELL RA. IL-22 and inflammation: leikin' through a glass onion. *Eur J Immunol* 2008; **38**: 3265–3268.
- [59] ZHOU L, LOPES JE, CHONG MM, IVANOV II, MIN R, VICTORA GD, SHEN Y, DU J, RUBTSOV YO, RUDENSKY AY, ZIEGLER SF, LITTMAN DR. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature* 2008; **453**: 236–240.
- [60] ZOU W. Immunosuppressive networks in the tumor environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* 2005; **5**: 263–274.

Redaktor prowadzący – Barbara Płytycz

Otrzymano: 15.03. 2011 r.

Przyjęto: 25.05. 2011 r.

Ewelina Rogala

I Katedra i Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,

ul. Staszica 16, 20-081 Lublin,

e-mail: evelin84@wp.pl