

Received: 2013.10.28
Accepted: 2014.11.07
Published: 2015.04.03

Limfocyty Th17 w zakażeniach bakteryjnych*

Th17 lymphocytes in bacterial infections

Lidia Szulc-Dąbrowska¹, Małgorzata Gieryńska¹, Daria Depczyńska²,
Ada Schollenberger¹, Felix N. Toka¹

¹Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

²Wydział Rolnictwa i Biologii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie

Komórki Th17 są niedawno odkrytą subpopulacją pomocniczych limfocytów T CD4⁺. Wykazano, że komórki te przyczyniają się do uszkodzeń w przebiegu licznych chorób tła immunologicznego oraz odgrywają istotną rolę w odporności przeciwnowotworowej i przeciwzakaźnej, zwłaszcza przeciwbakteryjnej. Bakterie stymulują odpowiedź Th17 przez receptory Toll-podobne (TLR), NOD-podobne (NLR) i lektynowe typu C (CLR). Aktywowane limfocyty Th17 wytwarzają liczne cytokiny, głównie interleukinę 17 oraz chemokiny, które przyciągają i pobudzają fagocyty celem eliminacji bakterii. W ten sposób komórki Th17 przyczyniają się do rozwoju odporności ochronnej, zwłaszcza przeciwko bakteriom zewnątrzkomórkowym: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Klebsiella pneumoniae*. Ponadto rosnąca liczba badań dostarcza danych potwierdzających znaczenie limfocytów Th17 także w odporności przeciwko bakteriom wewnątrzkomórkowym, takim jak *Francisella tularensis* czy *Chlamydia muridarum*. W tym przypadku rola ochronna komórek Th17 wynika z miejscowej stymulacji komórek dendrytycznych do promowania odpowiedzi typu Th1, niezbędnej w zwalczaniu wewnątrzkomórkowych czynników zakaźnych. Jednak w przebiegu zakażeń bakteryjnych zaburzenie regulacji odpowiedzi Th17/IL-17 może wywołać rozwój patologii. Dotyczy to udziału komórek Th17 w powstawaniu przewlekłych stanów zapalnych, prowadzących do uszkodzenia tkanek oraz sprzyjających rozwojowi nowotworów. W artykule omówiono współczesne rozumienie indukowanej przez bakterie odpowiedzi Th17 w odniesieniu do ochronnej odpowiedzi immunologicznej i immunopatologii.

Słowa kluczowe:

limfocyty Th17 • interleukina 17 • odporność przeciwbakteryjna • bakterie zewnątrzkomórkowe • bakterie wewnątrzkomórkowe • immunopatologia

Summary

Th17 cells are a relatively newly discovered subpopulation of helper CD4⁺ T lymphocytes. It has been shown that these cells may contribute to tissue damage during certain inflammatory and autoimmune diseases and also play an important role in antitumor and antimicrobial, particularly antibacterial, immunity. Bacteria stimulate the Th17 response through several Toll-like (TLR), NOD-like (NLR) and C-type lectin (CLR) receptors. When activated, Th17 lymphocytes produce several cytokines, mainly interleukin (IL)-17 and chemokines, that further attract and activate phagocytes to mediate bacterial clearance. Thus Th17 cells contribute to induction of host protective immunity, particularly against extracellular bacterial pathogens: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Klebsiella pneumoniae*. Furthermore, numerous studies indicate the

*Praca finansowana przez Narodowe Centrum Nauki w Krakowie, grant nr 2012/05/D/NZ6/02916 (dla L.S.D.).

	importance of Th17 lymphocytes in immunity against intracellular bacteria such as <i>Francisella tularensis</i> and <i>Chlamydia muridarum</i> . In this case, the protective immune response is mediated mainly through stimulation of local dendritic cell (DC) function for establishing a Th1 immune response, indispensable for controlling intracellular infectious agents. However, deregulation of the Th17/IL17 response during bacterial infections may lead to profound pathologies. As a result, Th17 cells participate in chronic inflammatory diseases, leading to tissue destruction and favoring tumor development. This article summarizes current understanding of the bacteria-induced Th17 response in the context of the protective immune response and immunopathology.
Key words: Full-text PDF: Word count: Tables: Figures: References:	Th17 cells • interleukin 17 • antibacterial immunity • extracellular bacteria • intracellular bacteria • immunopathology http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1147868 7567 1 4 114

Adres autorki: dr n. wet. Lidia Szulc-Dąbrowska, Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa; e-mail: lidia_szulc@sggw.pl

Wykaz skrótów: **AHR** – nadreaktywność oskrzeli (airway hyperresponsiveness); **aP** – bezkomórkowa szczepionka przeciwko krztuścowi (acellular pertussis vaccine); **APC** – komórka prezentująca antygen (antigen presenting cell); **BCG** – prątek Calmette-Guérin (*Bacillus Calmette-Guérin*); **CARD** – domena aktywacji i rekrutacji kaspaz (caspase activation recruitment domain); **CLR** – receptor lektynowy typu C (C-type lectin receptor); **CT** – toksyna choleryczna (cholera toxin); **CTL** – limfocyt T cytotoksyczny (cytotoxic T-lymphocyte); **CTLA-4** – antygen 4 związany z CTL (CTL-associated antigen 4); **DC** – komórka dendrytyczna (dendritic cell); **Fgl2** – białko 2 podobne do fibrynogenu (fibrinogen-like protein 2); **FoxP3** – czynnik transkrypcyjny FoxP3 (forkhead box P3); **GAS** – paciorkowiec grupy A (group A streptococcus); **GATA-3** – białko 3 wiążące GATA (GATA [globin transcription factor] binding protein 3); **G-CSF** – czynnik wzrostu kolonii granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor); **GMF** – miofibroblast/fibroblast żołądka (gastric myofibroblast/fibroblast); **HIES** – zespół hiperimmunoglobulinemii E (hyper-IgE syndrome); **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency virus); **ICOS** – indukowalny kostymulator (inducible co-stimulator); **IFN** – interferon (interferon); **IL** – interleukina (interleukin); **iNOS** – indukowalna syntaza tlenu azotu (inducible nitric oxide synthase); **KC** – cytokina pochodząca z keratynocytów (keratinocyte-derived cytokine); **LC** – komórka Langerhansa (Langerhans cell); **LFA-1** – antygen 1 związany z funkcją leukocytów (leukocyte function-associated antigen 1); **LN** – węzeł chłonny (lymph node); **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharide); **LRR** – powtórzenia bogate w leucynę (leucin-rich repeats); **LTA** – kwas lipoteichoowy (lipoteichoic acid); **LTI** – komórka induktorowa tkanki limfatycznej (lymphoid tissue inducer); **LVS** – żywy szczep szczepionkowy (live vaccine strain); **MDP** – dipeptyd muramyłowy (muramyl dipeptide); **Mincle** – indukowalna w makrofagach lektyna typu C (macrophage-inducible C-type lectin); **MIP-2** – białko zapalne makrofagów 2 (macrophage inflammatory protein 2); **MMP** – metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej (matrix metalloproteinase); **Mφ** – makrofag (macrophage); **NACHT** – domena obecna w NAIP, CIITA, HET-E, TP-1 (domain present in NAIP, CIITA, HET-E, TP-1); **NALT** – tkanka limfatyczna związana z nosem i gardłem (nasal-associated lymphoid tissue); **NapA** – białko A aktywujące neutrofile (neutrophil-activating protein A); **NF-κB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NLR** – receptor NOD-podobny (NOD [nucleotide binding and oligomerization domain]-like receptor); **NO** – tlenek azotu (nitric oxide); **Ova** – albumina jaja kurzego (ovalbumin); **PAMP** – molekularny wzorzec związany z patogenami (pathogen-associated molecular pattern); **PGN** – peptydoglikan (peptidoglycan); **PI3K** – kinaza 3 fosfatydyloinozytolu (phosphoinositide 3-kinase); **PMN** – komórka polimorfonuklearna (polymorphonuclear cell); **PRR** – receptor rozpoznający wzorce (pattern recognition receptor); **RAG-2** – gen aktywujący rekombinację 2 (recombination-activating gene 2); **RORγt** – sierocy receptor jądrowy RORγt (retinoic acid-related orphan receptor γt); **SE** – enterotok-

syna gronkowcowa (staphylococcal enterotoxin); **SIV** – małpi wirus niedoboru odporności (simian immunodeficiency virus); **STAT** – białko przetwarzające sygnał i aktywujące transkrypcję (signal transducers and activators of transcription); **T-bet** – czynnik transkrypcyjny T-bet (T-box expressed in T-cells); **TCR** – receptor limfocyta T (T cell receptor); **TFh** – folikularny limfocyt T pomocniczy (follicular helper T cell); **TGF-β** – transformujący czynnik wzrostu β (transforming growth factor-β); **Th** – limfocyt T pomocniczy (T helper cell); **TLR** – receptor Toll-podobny (Toll-like receptor); **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor); **TRAIL** – ligand związany z TNF indukujący apoptozę (TNF-related apoptosis inducing ligand); **Treg** – limfocyt T regulatorowy (regulatory T cell); **wP** – całokomórkowa szczepionka przeciwko krztuścowi (whole cell pertussis vaccine).

WSTĘP

Limfocyty T pomocnicze (Th) CD4⁺ to ważny komponent nabytej odpowiedzi immunologicznej. Dziewicze limfocyty Th0, w wyniku swobodnego rozpoznania antygenów oraz otrzymania sygnałów za pośrednictwem cytokin, ulegają aktywacji i różnicowaniu się w komórki efektorowe na skutek klonalnej ekspansji. Obecnie wyróżnia się 7 subpopulacji efektorowych limfocytów Th, powstających z komórek Th0 w zależności od sygnałów pochodzących z mikrośrodowiska. Subpopulacje te wykazują różnice w ekspresji jądrowych czynników transkrypcyjnych i powierzchniowych receptorów dla chemokin oraz w profilu wytwarzanych cytokin (ryc. 1) [14,48,71,73].

Limfocyty Th1, wytwarzające głównie interferon-γ (IFN-γ) [aktywujący m.in. komórki NK, makrofagi (Mφ)], oraz interleukinę 2 (IL-2) (stymulująca aktywność cytotoksyczną komórek), mają duży udział we wspomaganiu komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Natomiast limfocyty Th2 wytwarzają IL-4, -5, -10 i -13 stanowiące czynniki wzrostu i różnicowania limfocytów B oraz wspomagające przede wszystkim odpowiedź humoralną. Limfocyty Th1 lub Th2 wykazują ekspresję odmiennych czynników transkrypcyjnych, odpowiednio STAT-4 i T-bet lub STAT-6 i GATA-3 (ryc. 1) [48]. Limfocyty T-regulatorowe (Treg) wykazują natomiast wysoką ekspresję CD25, CD122, CD27, a przede wszystkim czynnika transkrypcyjnego FoxP3, który bierze udział w transkrypcji genów związanych z aktywnością immunoregulacyjną limfocytów. Czynnikiem FoxP3 indukuje ekspresję genów licznych cząsteczek powierzchniowych i czynników cytoplazmatycznych, tj. białka 2 podobnego do fibrynogeny (Fgl2), CD39, CD73, liganda związanego z czynnikiem martwicy nowotworu (TNF) indukującego apoptozę (TRAIL) oraz antygeny 4 związanego z limfocytom T cytotoksycznym (CTLA-4). U myszy czynnik FoxP3 występuje w limfocytach Treg o fenotypie CD4⁺, jak i CD8⁺. Komórki Treg są odpowiedzialne za wyciszenie odpowiedzi oraz indukowanie tolerancji immunologicznej [101]. Folikularne limfocyty T pomocnicze (TFh) wytwarzają IL-21, stanowiącą jeden z najsilniejszych stymulatorów proliferacji, przełączania klas przeciwciał oraz różnicowania limfocytów B w komórki plazmatyczne. Limfocyty TFh wykazują ekspresję receptora chemokinowego CXCR5, który umożliwia ich migrację do grudek limfatycznych węzłów chłonnych (LN), gdzie mogą udzielać pomocy limfocytom B [48]. Natomiast limfocyty Th9, za pośrednictwem wytwarzanej IL-9, odgrywają ważną rolę w zwalczaniu

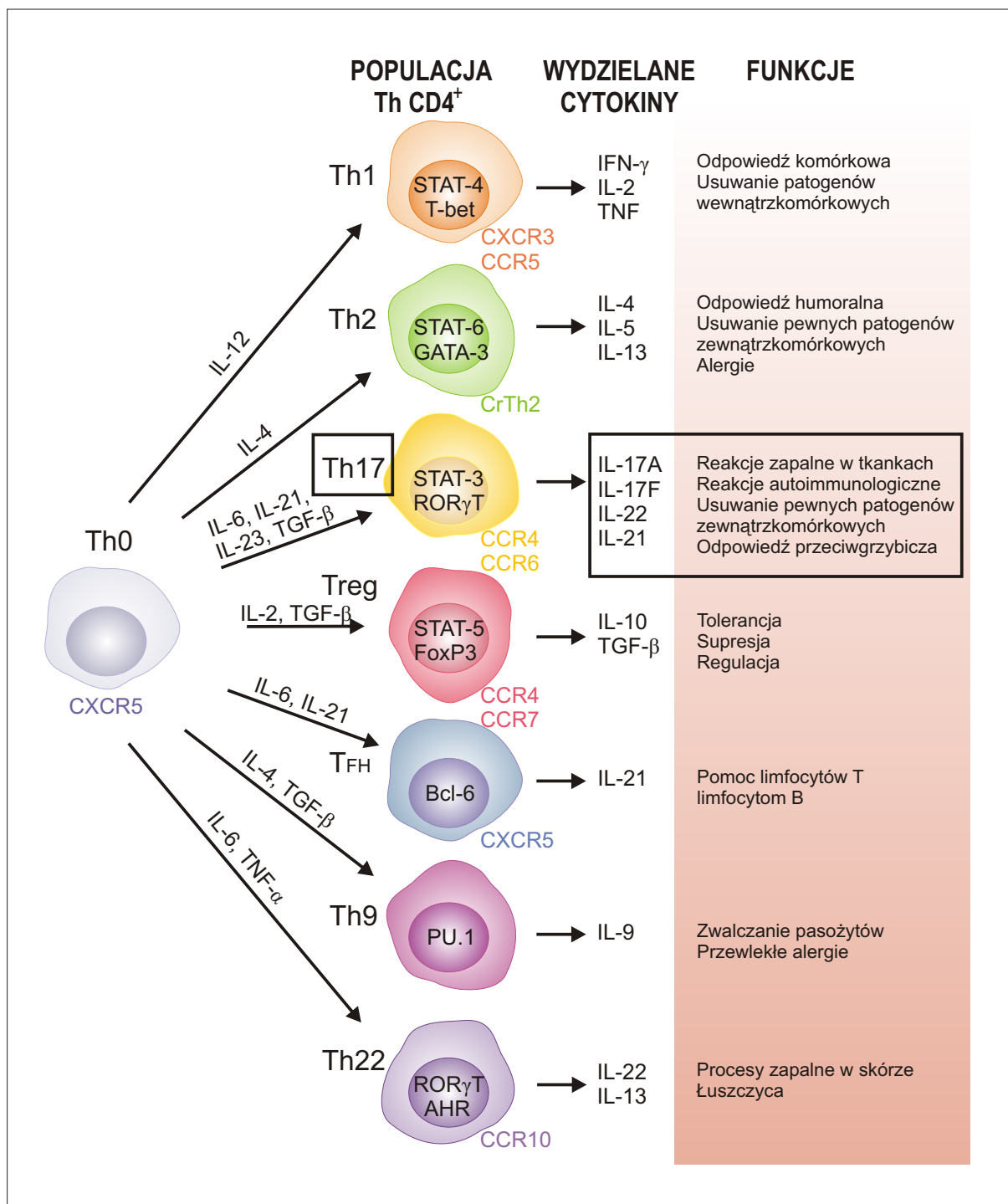
niem pasożytów i w rozwoju przewlekłych alergii, a Th22 są odpowiedzialne za powstawanie procesów zapalnych w skórze i mają udział w rozwoju łuszczyca (ryc. 1) [101].

Niedawno opisano i scharakteryzowano nową subpopulację limfocytów Th, wytwarzających IL-17 i pełniących odmienne od limfocytów Th1, Th2, Treg, TFh, Th9 i Th22 funkcje biologiczne. Ze względu na wydzielanie IL-17, określono te komórki jako limfocyty Th17. Mają one istotne znaczenie w patogenezie przewlekłych chorób zapalnych, alergicznych i autoimmunologicznych [8]. Komórki Th17 mogą wykazywać działanie pro- lub przeciwnowotworowe, a także są istotnym elementem odporności przeciwbakteryjnej [8,75,94].

W pracy przedstawiono rolę limfocytów Th17 w zakażeniach bakteriami zewnątrz- i wewnątrzkomórkowymi. Należy zaznaczyć, że limfocyty Th17 wspomagają funkcjonowanie innych komórek układu odpornościowego, tym samym przyczyniając się do rozwoju komórkowej odpowiedzi immunologicznej. Odpowiedź podlega zarówno dodatniemu, w kierunku odporności ochronnej, jak też ujemnemu, w kierunku chorób tła immunologicznego, wpływowi limfocytów Th17. Zrównoważona aktywność limfocytów Th17 przyczynia się do wykształcenia odpowiedzi ochronnej, natomiast nadmierne ich pobudzenie, powodujące wzmożone wytwarzanie cytokin i chemokin, prowadzi do rozwoju przewlekłych stanów zapalnych, konsekwencją których zwykle są zmiany patologiczne.

RÓŻNICOWANIE ORAZ AKTYWNOŚĆ WYDZIELNICZA LIMFOCYTÓW Th17

Subpopulacja limfocytów Th17 powstaje podczas różnicowania się komórek Th0 CD4⁺ pod wpływem określonych sygnałów otrzymywanych z mikrośrodowiska. Badania *in vitro* i *in vivo* z użyciem mysich i ludzkich niezróżnicowanych komórek T CD4⁺ wykazały, iż najważniejszymi czynnikami warunkującymi prawidłowy przebieg procesu powstawania limfocytów Th17 jest transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β) wraz z IL-6 oraz IL-21 i IL-23 (ryc. 1). Wydzielana przez komórki prezentujące antygen (APC) IL-6 wspólnie z TGF-β stymuluje aktywację głównych czynników transkrypcyjnych biorących udział w różnicowaniu limfocytów w kierunku Th17, a więc białka RORγt oraz czynnika STAT3 [52]. W badaniach *in vivo* na modelu myszy wykazano, że TGF-β, pod nieobecność IL-6, powoduje zahamowanie procesu róż-



Ryc. 1. Różnicowanie pomocniczych limfocytów T CD4⁺: ekspresja czynników transkrypcyjnych i receptorów chemokin oraz wytwarzanie cytokin przez poszczególne subpopulacje limfocytów Th

nicowania się komórek Th17, w zamian za to, na skutek aktywacji czynnika transkrypcyjnego Foxp3, stymuluje powstawanie limfocytów Treg [44,51]. Myszy IL6^{-/-}, pozbawione genu dla IL-6, nie rozwijały odpowiedzi typu Th17, wykazywały natomiast obecność zwiększonej liczby limfocytów T-regulatorowych. Usunięcie limfocytów Treg u myszy IL6^{-/-} prowadziło do odbudowy subpo-

pulacji limfocytów Th17 niezależnie od IL-6 [51]. W alternatywnym szlaku różnicowania komórek Th0 CD4⁺ w kierunku Th17 w warunkach *in vivo* uczestniczy IL-21, która wraz z TGF- β i z udziałem białka STAT3 aktywuje limfocyty Th17 [51]. IL-21 wykazuje zatem właściwości podobne do IL-6 i pozwala na powstawanie komórek Th17 niezależnie od IL-6.

Rolę pomocniczą względem IL-6 oraz TGF- β w procesie różnicowania limfocytów Th17 spełniają cytokiny prozapalne, tj. IL-1 β oraz TNF- α , wytwarzane przez komórki dendrytyczne (DC) [44,97]. Podobnie działa osteopontyna, wydzielana przez DC, której obecność towarzyszy zwiększonemu wytwarzaniu IL-17 w pewnych chorobach autoimmunologicznych, np. w stwardnieniu rozsianym [44,68]. Inną ważną cytokiną, zaangażowaną w powstawanie limfocytów Th17, jest IL-23, która pod wpływem prostaglandyny E₂ (PGE₂) aktywuje szlak zależny od ROR γ t, powodujący różnicowanie się komórek Th17, a także odgrywa główną rolę w późniejszym stadium polaryzacji limfocytów Th17, gdyż jest odpowiedzialna za ich dojrzewanie, ustalenie fenotypu oraz proliferację [44].

Wiele innych czynników może negatywnie oddziaływać na przebieg powstawania subpopulacji limfocytów Th17. Do zahamowania różnicowania w kierunku Th17 dochodzi pod wpływem cytokin, tj. IL-4, -5, -12, -25, -27 oraz IFN- γ , wytwarzanych przez inne subpopulacje limfocytów Th (Th1, Th2, Treg). Komórki Treg hamują proces różnicowania limfocytów w kierunku Th17 na kilka sposobów, przez: wydzielanie IL-10 i IL-35, wytwarzanie TGF- β , który bez IL-6 stymuluje powstawanie limfocytów Treg oraz hamowanie wydzielania cytokin warunkujących aktywację komórek Th17, tj. IL-1 β , IL-6 i IL-23 [44,114]. Powstawanie komórek Th17 podlega także regulacji dzięki IL-2, która działając za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego STAT5, hamuje wytwarzanie IL-17 oraz różnicowanie limfocytów w kierunku subpopulacji Th17 [44].

Aktywność wydzielnicza limfocytów Th17 polega głównie na wytwarzaniu kilku podtypów IL-17 oddziałujących na inne komórki układu immunologicznego oraz indukujących syntezę licznych cytokin i chemokin, odgrywających istotną rolę w odporności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Podstawową cytokiną, wytwarzaną przez limfocyty Th17 jest IL-17A (inaczej: właściwa IL-17). Poprzez receptory komórkowe IL-17A stymuluje monocyty, komórki nabłonkowe oraz fibroblasty do wytwarzania licznych chemokin oraz cytokin prozapalnych, m.in. TNF- α , IL-1 β oraz IL-6, które działają chemotaktycznie i aktywują na neutrofile [41]. Komórki nabłonkowe i fibroblasty pod wpływem IL-17A wytwarzają czynnik wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF), który autokrynnie wpływa na ich dojrzewanie i różnicowanie. Podobne funkcje biologiczne spełnia IL-17F, która dodatkowo odgrywa ważną rolę w przebiegu karcynogenezy, stymulując tworzenie się nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza, ułatwiając powstawanie przerzutów [41,100]. Jednak IL-17 pośrednio może wykazywać funkcję przeciwnowotworową związaną z rekrutacją i stymulacją DC, M ϕ , komórek NK i cytotoksycznych limfocytów T, które biorą udział w niszczeniu komórek guza [1,100].

Cytokiną wydzielaną przez limfocyty Th17 jest IL-21, która działa autokrynnie i promuje polaryzację limfocytów w kierunku fenotypu Th17, a także bezpośrednio wpływa na proliferację i dojrzewanie limfocytów B, limfocytów T CD8⁺ oraz komórek NK [44,100]. Komórki Th17 są także źródłem IL-22, IL-10 oraz TNF- α , odgrywając istotną rolę zarówno

prozapalną, jak i przeciwzapalną. IL-22 ponadto zapewnia prawidłowe funkcjonowanie bariery ochronnej błon śluzowych w drogach oddechowych i przewodzie pokarmowym w zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi [44,100].

Cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th17 warunkują wytwarzanie licznych chemokin przez różne typy komórek, zapewniając w ten sposób prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego lub przyczyniając się do rozwoju immunopatologii. Wspomniana wcześniej IL-17A promuje u ludzi uwalnianie chemokin: CXCL1, CXCL2, CXCL5 i CXCL8 przez monocyty, komórki nabłonka i śródbłonka, co prowadzi do rozwoju reakcji zapalnej i aktywacji neutrofilów [74]. Za pośrednictwem tych chemokin IL-17A może też spełniać funkcje proangiogenne [100]. Komórki Th17, w wyniku synergistycznego działania IL-17 i IFN- γ , stymulują wytwarzanie chemokin CXCL9 i CXCL10, odpowiedzialnych za naciek efektorowych limfocytów T CD8⁺ do guza u pacjentek z zaawansowaną postacią raka jajnika [37]. Natomiast u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym przełyku zaobserwowano naciekanie do guza limfocytów Th17 z ekspresją CCR4 i CCR6. W warunkach *in vitro* limfocyty te wykazywały wzmoczoną migrację w kierunku chemokin CCL17, CCL20 i CCL22, co sugeruje, że naciek komórek Th17 do guza uzależniony był od oddziaływań odpowiednio CCR4-CCL17/22 i CCR6-CCL20 [15].

Limfocyty Th17 są głównym, aczkolwiek nie jedynym źródłem IL-17 w organizmie człowieka i myszy. Liczne badania wykazały, że „producentami” IL-17 są również monocyty, neutrofile, komórki NK, limfocyty T CD8⁺ oraz limfocyty T γ δ [44]. U osób chorujących na stwardnienie rozsiane potwierdzono wytwarzanie IL-17 przez astrocyty i oligodendrocyty. Aktywowane limfocyty Treg mogą natomiast wydelać IL-17 w obecności cytokin prozapalnych, tj. IL-1 β , IL-2, IL-21 i IL-23. Limfocyty B również wytwarzają IL-17 w przebiegu chorób pasożytniczych, niezależnie od czynnika transkrypcyjnego ROR γ t. Natomiast cytotoksyczne limfocyty T CD8⁺, wytwarzające jednocześnie IFN- γ i IL-17, odgrywają ważną rolę w odporności przeciwnowotworowej. Wykazano, że wydzielanie IL-17 przez ludzkie limfocyty Th17, Treg oraz wiele innych rodzajów komórek zależy od obecności na ich powierzchni CCR6 [44,100].

LIMFOCYTY Th17 W ZAKAŻENIACH BAKTERIAMI ZEWNĄTRZKOMÓRKOWYMI

W zależności od rodzaju i sposobu namnażania się bakterii w organizmie gospodarza oraz od przebiegu zakażenia, komórki Th17 wzbudzają odmienne mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. W zakażeniach bakteriami zewnątrzkomórkowymi rola komórek Th17 polega na indukcji napływu komórek żernych do ogniska zapalenia, czego następstwem jest eliminacja drobnoustrojów w wyniku fagocytozy (ryc. 2A). Jednak nadmierne wydzielanie cytokin prozapalnych przez komórki Th17 skutkuje długotrwałe utrzymującym się stanem zapalnym, który może doprowadzić do uszkodzeń, a nawet sprzyjać rozwojowi guzów nowotworowych przez działanie proangiogenne (tabela 1).

Tabela 1. Ochronna lub szkodliwa rola limfocytów Th17 i wytwarzanych przez nie cytokin w zakażeniach bakteryjnych

Grupa bakterii	Gatunek	Ochrona	Funkcja
Zewnątrzkomórkowe			
Gram-dodatnie	<i>Staphylococcus aureus</i>	Tak	Regulacja nacieku neutrofilów i makrofagów, stymulacja wytwarzania białek przeciwbakteryjnych w płucach, nerkach i/lub w śledzionie [40,65,70,109]
		Nie	Nasilanie schorzeń alergicznych np. marszu atopowego [109]
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Tak	Regulacja migracji neutrofilów i makrofagów do NALT, eliminacja drobnoustrojów [98]
		Nie	Rozwój przewlekłego zapalenia stawów [42]
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Tak	Ochrona nabłonka nosogardzieli przed kolonizacją [56]
	<i>Bacillus anthracis</i>	Tak	Warunkują ochronny efekt szczepionki zawierającej CT jako adiuwant [21]
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Nie	Przyczyniają się do rozwoju zapalenia stawów [53]
Gram-ujemne	<i>Helicobacter pylori</i>	Nie	Związane z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka, możliwy udział w rozwoju raka żołądka [12,57,76,86]
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Tak	Redukcja miana bakterii w płucach, zwiększenie przeżywalności zakażonych myszy [16,34]
	<i>Bordetella pertussis</i>	Tak	Indukują rozwój ochronnej odpowiedzi immunologicznej po immunizacji szczepionką całokomórkową (wP) [10]
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nie	Związane z przewlekłym zapaleniem płuc u osób chorych na mukowiscydozę [24,63]
		Tak	Związane z wytworzeniem miejscowej odporności ochronnej w następstwie szczepienia [78,105]
	<i>Bacteroides fragilis</i>	Nie	Przyczyniają się do rozwoju ropni w jamie brzusznej [17]
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Tak	Zapobieganie niszczeniu tkanki kostnej przyzębia [110]
	<i>Citrobacter rodentium</i>	Tak	Zwiększenie przeżywalności zwierząt, stymulacja wytwarzania białek przeciwbakteryjnych przez nabłonek okrężnicy [39,60]
	<i>Escherichia coli</i>	Tak	Regulacja migracji neutrofilów, eliminacja bakterii w jamie otrzewnej i wątrobie [87]
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Tak	Warunkują ochronną odporność poszczepienną [72]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Tak	Regulacja nacieku neutrofilowego do płuc [104]	
Wewnątrzkomórkowe			
Gram-dodatnie	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tak	Biorą udział w rozwoju długotrwałej pamięci immunologicznej, warunkują ochronę przy wtórnym zakażeniu poprzez regulację odpowiedzi zależnej od Th1 [20,46,103]
		Nie	Nasilanie reakcji zapalnej w płucach i szerzenie zakażenia bakteryjnego [91]
	<i>Mycobacterium bovis BCG</i>	Tak	Wzrost migracji neutrofilów i tworzenie ziarniaków w płucach [92]
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Tak	Redukcja miana bakterii w wątrobie i tworzenie ziarniaków [32,33]
Gram-ujemne	<i>Salmonella spp.</i>	Tak	Zapewnienie prawidłowego funkcjonowania bariery przewodu pokarmowego hamowanie rozprzestrzeniania bakterii, stymulacja nacieku neutrofilów i wytwarzania białek przeciwbakteryjnych [64,80,83]
	<i>Francisella tularensis</i>	Tak	Regulacja ochronnej Th1-zależnej odpowiedzi immunologicznej w płucach [54,58]
	<i>Brucella melitensis</i>	Tak	Stymulacja odporności ochronnej po immunizacji doustnej [18]
	<i>Chlamydia muridarum</i>	Tak	Promowanie odpowiedzi Th1 [9,26,113]
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Tak	Aktywacja ochronnych funkcji płucnych DC [99]
		Nie	Indukcja silnego nacieku neutrofilów do płuc, zaburzona eliminacja bakterii, zwiększona śmiertelność zwierząt [99]
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tak	Stymulacja migracji neutrofilów do błony śluzowej dróg rodnych [25]

Gram-dodatnie bakterie zewnątrzkomórkowe

Komponenty ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich mogą pośrednio indukować różnicowanie limfocytów Th17 przez receptory Toll-podobne (TLR), należące do zróżnicowanej grupy receptorów rozpoznających wzorce (PRR), znajdujące się m.in. na powierzchni komórek dendrytycznych. TLR są to receptory przezbłonowe, w budowie których wyróżnia się część zewnątrzkomórkową, bogatą w leucynę (LRR), rozpoznającą molekularne wzorce związane z patogenami (PAMP) oraz część przezbłonową cytoplazmatyczną, tzw. domenę receptora Toll/IL-1, przekazującą sygnał z udziałem białek adaptorowych [29]. Dotychczas opisano i scharakteryzowano 11 typów TLR u ludzi i 13 typów u myszy, a dla większości z nich określono naturalne ligandy [29].

Zarówno peptydoglikan (PGN), jak i kwasy lipoteichojoye (LTA) ściany bakterii Gram-dodatnich są rozpoznawane przez TLR2, co uaktywnia jądrowy czynnik transkrypcyjny κB (NF- κB) [89]. TLR2 tworzy heterodimery z TLR1 lub TLR6, rozpoznające odpowiednio triacylolipopeptydy lub diacylolipopeptydy. Badania Aliahmadi i wsp. wykazały, że ludzkie komórki Langerhansa (LC), stanowiące populację DC zlokalizowanych w głębszych warstwach naskórka, oraz komórki LC-podobne, wywodzące się z monocytów, wykazujące ekspresję cząsteczek CD1c i langeryny, stymulowane PGN poprzez heterodimer TLR2/TLR6, wytwarzały zwiększone ilości IL-6, IL-1 β oraz IL-23 [3]. Konsekwencją stymulacji komórek LC-podobnych agonistami TLR2 była polaryzacja różnicowania limfocytów T CD4⁺ w kierunku Th17, gdyż we współhodowli komórek obserwowano zwiększony odsetek limfocytów T CD4⁺ wykazujących ekspresję ROR γt i wytwarzających IL-17 [3]. Martin i wsp. odkryli, że w obwodowych węzłach chłonnych i jamie otrzewnej myszy populacja limfocytów T $\gamma\delta$, wytwarzających IL-17, wykazywała ekspresję funkcjonalnego heterodimeru TLR2/TLR1, a stymulacja odpowiednimi ligandami TLR2/TLR1 powodowała wzrost wydzielania IL-17 przez te komórki [62]. TLR2 odgrywa także istotną rolę w bezpośrednim różnicowaniu się dziewiczych limfocytów T w komórki Th17, nawet bez udziału receptora limfocytów T (TCR) [81].

Jak już wspomniano, bakteryjny PGN może indukować różnicowanie limfocytów Th17 w następstwie stymulacji APC przez TLR2 i uwalniania przez te komórki określonych cytokin. Także bioaktywne dipeptydy muramyłowe (MDP), produkty katabolizmu PGN bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, mogą promować wytwarzanie IL-17 przez limfocyty T pamięci CD4⁺CD45RO⁺ w następstwie związania cytosolowego receptora NOD2 (domena wiązania nukleotydów i oligomeryzacji) ludzkich DC [93]. NOD2 należy do rodziny receptorów NOD-podobnych (NLR), zawierających C-końcowy region LRR, centralną domenę NACHT odpowiedzialną za oligomeryzację oraz N-końcowy region złożony z jednej lub dwóch domen aktywacji i rekrutacji kaspaz (CARD). Związanie MDP z LRR białka NOD2 prowadzi do aktywacji czynnika NF- κB i syntezy cytokin prozapalnych [5]. Tymczasem badania van Beele na i wsp. wykazały, że kombinacja MDP (rozpoznawanych

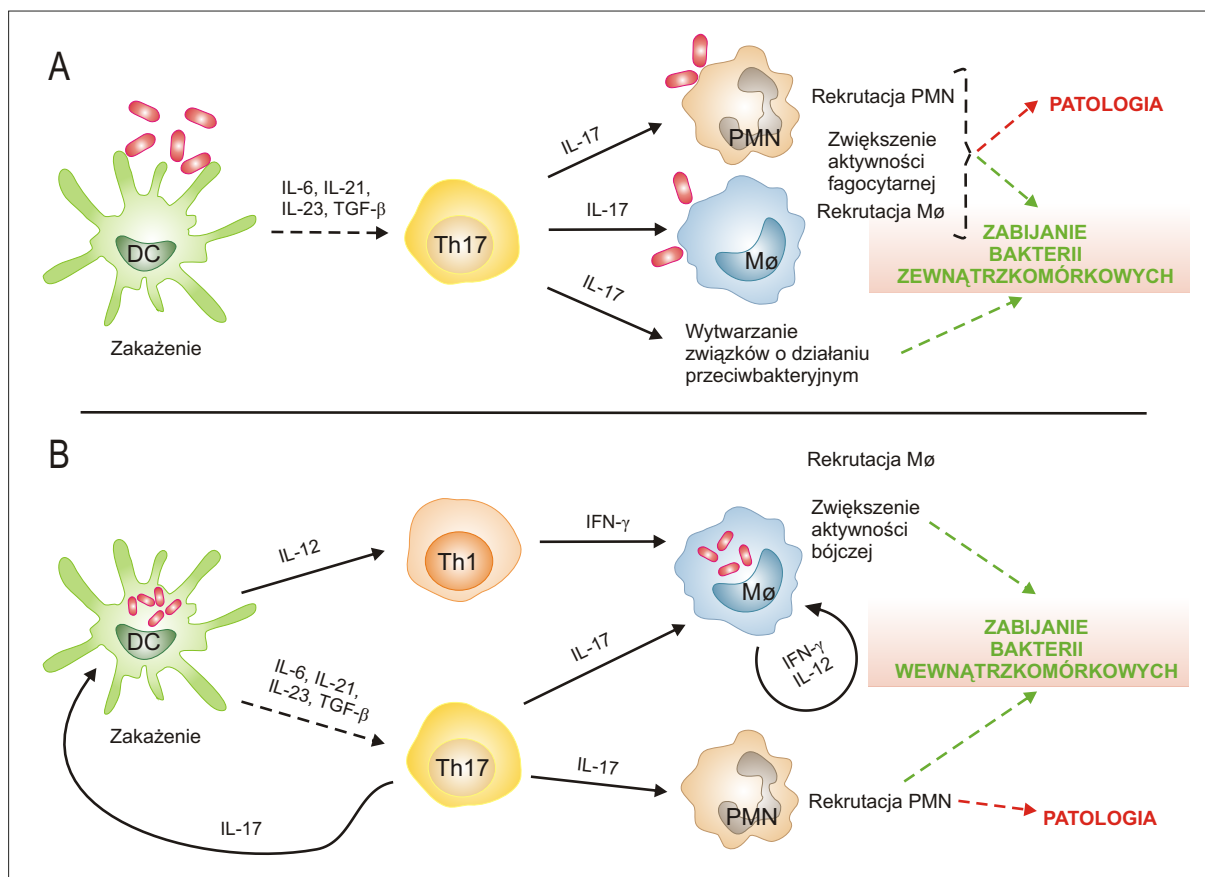
przez NOD2) i odpowiednich agonistów TLR wzmagała wytwarzanie IL-1 α , IL-1 β i IL-23 przez ludzkie DC, czego konsekwencją była zwiększona ekspresja IL-17 w limfocytach T pamięci CD4⁺CD45RO⁺ [93]. Rola NOD2 w indukcji syntezy IL-17 przez związanie MDP została potwierdzona z użyciem DC wywodzących się od monocytów pacjentów z chorobą Crohna, niewykazujących funkcjonalnego genu NOD2. Komórki te, w obecności MDP, wykazywały niską ekspresję IL-1 α , IL-1 β i IL-23 oraz - zgodnie z przypuszczeniami - nie stymulowały odpowiedzi typu Th17 [93].

Staphylococcus aureus

Liczne badania wskazują na istotną rolę limfocytów Th17 i wytwarzanej przez nie IL-17A w zakażeniach *S. aureus* [40,43,109]. Osoby z upośledzeniem Th17-zależnej odpowiedzi immunologicznej charakteryzują się zwiększoną wrażliwością na zakażenie *S. aureus* w porównaniu do osób zdrowych. Niedobór limfocytów Th17 wykryto u pacjentów z zespołem hiperimmunoglobulinemii E (HIES), który w większości przypadków jest powodowany przez mutacje w domenie wiążącej DNA czynnika STAT3 [40]. Pacjenci z HIES są bardzo wrażliwi na zakażenia bakteriami zewnątrzkomórkowymi, zwłaszcza *S. aureus*, który preferencyjnie atakuje skórę i płuca. Prawdopodobnie zaburzone wytwarzanie cytokin przez limfocyty Th17 u pacjentów z HIES negatywnie oddziałuje na funkcje keratynocytów i komórek nabłonka błony śluzowej oskrzeli, które przy braku IL-17 nie wytwarzają czynników przeciwgronkowcowych, tj. chemokin rekrutujących neutrofile oraz peptydów przeciwbakteryjnych [65].

Islander i wsp. wykazali, że szczepy *S. aureus* wytwarzające związki o charakterze superantygenów wyjątkowo skutecznie stymulowały ludzkie, jednojądrzaste komórki krwi obwodowej do wytwarzania IL-17A [40]. Komórkami tymi okazały się limfocyty T CD4⁺ pamięci [40]. Tymczasem Narita i wsp. wskazali na ochronną rolę IL-17A podczas zakażenia *S. aureus* u myszy immunizowanych domeną wiążącą fibrynogen czynnika wiązkowego A (ClfA₄₀₋₅₅₉) [70]. Czynnikiem wiązkowy A jest odpowiedzialny za zlepianie bakterii w obecności osocza i przyleganie *S. aureus* do skrzepów krwi oraz biomateriałów pokrytych plazmą. U myszy immunizowanych ClfA₄₀₋₅₅₉, po dożylnym zakażeniu gronkowcem obserwowano zwiększoną ekspresję mRNA IL-17A w śledzionie i nerkach. Wzrastała także ekspresja mRNA CXCL2 i CCL2, odpowiednio w komórkach śledziony i nerek tych zwierząt. Zwiększona ekspresja genów chemokin była dodatnio skorelowana z tworzeniem silnego nacieku, odpowiednio neutrofilów i makrofagów w śledzionie i nerkach immunizowanych myszy, co wywoływało szybszą eliminację patogenów. Wyniki tych samych badań wykazały, że IL-17A nie miała bezpośredniego wpływu na wytwarzanie przeciwciał przeciwko ClfA₄₀₋₅₅₉, jednak same przeciwciała, bez udziału komórek Th17, były niewystarczające do zredukowania liczby bakterii w narządach uodpornianych myszy C57BL/6 [70].

Komórki Th17 podczas zakażeń *S. aureus* mogą nasilać pewne reakcje nadwrażliwości. Badania Yu i wsp. wykazały, że



Ryc. 2. Powstawanie limfocytów Th17 oraz ich ochronna i szkodliwa rola w zakażeniach bakteryjnych. (A) W zakażeniach bakteriami zewnątrzkomórkowymi lokalne DC wytwarzają cytokiny, takie jak IL-6, IL-21, IL-23 oraz TGF- β , które inicjują różnicowanie i aktywację limfocytów Th17. Aktywowane komórki Th17 wydzielają IL-17, która warunkuje ochronne działanie przez rekrutację komórek żernych (PMN i M ϕ) do miejsca zakażenia i zwiększanie ich aktywności fagocytarnej oraz przez stymulację komórek nabłonkowych do syntezy białek przeciwbakteryjnych. (B) W zakażeniach bakteriami wewnątrzkomórkowymi limfocyty Th17, oprócz rekrutacji fagocytów, mogą aktywować DC do wytwarzania IL-12, promującej różnicowanie limfocytów Th1, podstawowych w eliminacji tych drobnoustrojów. W obu przypadkach niekontrolowana aktywność komórek Th17 skutkuje powstawaniem zmian patologicznych

gronkowcowa enterotoksyna B (SEB) nasilała marsz atopowy u myszy immunizowanych albuminą jaja kurzego (Ova), przez mechanizm zależny od IL-17A [109]. Naskórna ekspozycja myszy na SEB stymuluje odpowiedź z udziałem Th17/IL-17A w następstwie zwiększonego wytwarzania IL-6 przez limfocyty w węzłach chłonnych i śledzionie. Tymczasem IL-6, oprócz TGF- β oraz IL-23, jest jedną z głównych cytokin odpowiedzialnych za różnicowanie limfocytów Th17 [44,51]. U tych samych myszy wykazano, że nadekspresja IL-17A prowadzi do nadreaktywności oskrzeli (AHR) oraz zapalenia płuc [109]. Sugeruje się zatem, że przewlekła kolonizacja skóry pacjentów cierpiących na atopowe zapalenie skóry szczepami *S. aureus* wytwarzającymi enterotoksyny może odgrywać główną rolę w rozwoju marszu atopowego przez mechanizm zależny od IL-17A [109].

Streptococcus spp.

S. pyogenes, należący do grupy A paciorkowców (GAS), jest czynnikiem etiologicznym m.in. szkarlatyny, anginy, paciorkowcowego zespołu wstrząsu toksycznego oraz

zapalenia ucha środkowego u ludzi. GAS podane myszom donosowo indukują różnicowanie limfocytów T w kierunku Th17 w tkance limfatycznej związanej z nosem i gardłem (NALT), co przyczynia się do stymulacji ochronnej odpowiedzi immunologicznej [98]. Przewlekłe zakażenie paciorkowcem prowadzi bowiem do wytwarzania IL-6 i TGF- β 1 w NALT, a cytokiny te są niezbędne w przebiegu różnicowania limfocytów T w kierunku Th17 [98].

Istotna rola TGF- β 1 w rozwoju odpowiedzi Th17 podczas zakażenia GAS została potwierdzona za pomocą inhibitora SB 431542, hamującego fosforylację receptora typu I TGF- β 1. Splenocyty izolowane od zakażonych myszy, poddane *in vitro* działaniu inhibitora SB 431542, wytwarzały znacznie mniej IL-17A w porównaniu do komórek nietraktowanych inhibitorem. Ponadto, antygenowo-woiste limfocyty Th17 wykazywały działanie ochronne, gdyż przyczyniały się do eliminacji GAS z NALT donosowo zakażonych myszy, przez zwiększenie migracji neutrofilów i makrofagów [98]. Dileepan i wsp. wykazali, że indukcja odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów Th17 u myszy zakażonych GAS uzależniona

jest od drogi zakażenia oraz obecności IL-6, natomiast nie zależy od superantygenu paciorkowcowego (epitop 2W białka M) [23]. Donosowe zakażenie myszy C57BL/6 przyczyniało się do powstania silnej odpowiedzi typu Th17 w NALT, natomiast zakażenie dożylne lub podskórne prowadziło do rozwoju limfocytów subpopulacji Th1. Ponadto powtórne zakażenie donosowe prowadziło do powstawania w NALT podwójnie pozytywnych (IL-17⁺ IFN- γ ⁺) limfocytów T, których obecność towarzyszy chorobom tła immunologicznego u ludzi i zjawiskom immunopatologicznym u gryzoni [23]. Rola tej populacji limfocytów T podczas zakażenia GAS nie jest jeszcze wyjaśniona.

Następstwem zakażeń *S. pyogenes* u dzieci jest często reumatoidalne zapalenie stawów i/lub zapalenie mięśnia sercowego. Joosten i wsp. opracowali model myszy z miejscowym, przewlekłym, uszkadzającym zapaleniem stawów, wywołanym kilkukrotnym śródstawowym podaniem składowych ściany komórkowej *S. pyogenes* [42]. Wykorzystując ten model doświadczalny u zwierząt pozbawionych genów dla cytokin wskazano na główną rolę IL-17 i IL-1 β w rozwoju przewlekłej fazy choroby, podczas gdy TNF- α nie miał wpływu na jej przebieg. Co więcej, u myszy IL-17R^{-/-}, RAG-2^{-/-} i IFN- γ ^{-/-} nie rozwijało się przewlekłe zapalenie stawów [42]. Te badania wyraźnie wskazują na istotną rolę IL-17 i IL-1 β w rozwoju przewlekłego uszkadzającego zapalenia stawów u myszy w odpowiedzi na składniki ściany komórkowej *S. pyogenes*. Nie jest wykluczone, że obie cytokiny mają podobne znaczenie w rozwoju reumatoidalnego zapalenia stawów u ludzi, powstałego w wyniku paciorkowcowych angin.

Funkcja ochronna limfocytów Th17 została stwierdzona w zakażeniach *S. pneumoniae*, który odpowiada za wiele chorób, w tym zapalenie płuc i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci i osób starszych. Uważa się, że u ludzi podczas naturalnego zakażenia głównym komponentem ochronnej odpowiedzi immunologicznej są przeciwciała wytwarzane przeciwko wielocukrom otoczki *S. pneumoniae*. Wykorzystując model myszy Malley i wsp. wykazali, że ochronna odporność przeciwko pneumokokom może zostać zasyumulowana także u zwierząt z agammaglobulinemią, a więc w sposób niezależny od przeciwciał, natomiast zależny od IL-17 [59]. W późniejszych badaniach odkryto, że komórki Th17 i wytwarzana przez nie IL-17, hamują kolonizację błony śluzowej nosogardzieli przez pneumokoki oraz ograniczają rozwój paciorkowcowego zakażenia u myszy [56]. Ochrona przed kolonizacją błony śluzowej jest bardzo zależna od aktywności neutrofilów, natomiast przy braku receptora dla IL-17 jest zniesiona. Co więcej, rekombinowana ludzka IL-17 zwiększa zabijanie komórek *S. pneumoniae* przez ludzkie neutrofile krwi obwodowej w warunkach *in vitro* niezależnie od przeciwciał przeciwotczkowych. Wykazano też, że antygeny pneumokoków mogą pobudzić wytwarzanie IL-17 przez komórki migdałków u dzieci oraz przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej zdrowych dorosłych ochotników, nie stymulują natomiast komórek krwi pępowinowej [56].

Gram-ujemne bakterie zewnątrzkomórkowe

Główny składnik ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych – lipopolisacharyd (LPS) – jest rozpoznawany przez TLR4, znajdujący się m.in. na powierzchni DC i makrofagów. Stymulacja DC przez TLR4 prowadzi przede wszystkim do syntezy IL-12p70, złożonej z dwóch podjednostek: IL-12p35 i IL-12p40, faworyzujących proliferację limfocytów Th1 [69]. Wykazano, że LPS poprzez TLR4 może także indukować wytwarzanie IL-17 zarówno w warunkach *in vitro*, jak też *in vivo* [34]. W zakażeniu Gram-ujemnymi pałeczkami *Klebsiella pneumoniae* związanie TLR4 promuje wydzielanie IL-23 przez DC i makrofagi pęcherzykowe w płucach myszy [34]. Co więcej, aktywacja DC przez TLR4 wywołuje syntezę cytokin prozapalnych, m.in. IL-6 i TNF- α , które mają zasadnicze znaczenie dla różnicowania limfocytów Th17 [22]. W DC związanie LPS przez TLR4 może stymulować dwa odmienne szlaki sygnałowe z udziałem różnych białek adaptorowych, co powoduje wytwarzanie cytokin regulujących ekspansję komórek Th17. W pierwszym szlaku przekazywania sygnałów uczestniczy białko adaptorowe MyD88, a w szlaku alternatywnym – białko adaptorowe TRIF. Transdukcja sygnałów poprzez MyD88 sprzyja różnicowaniu komórek Th17 i jest związana ze zwiększeniem wytwarzania IL-1, IL-6 i IL-23 przez DC. Natomiast sygnały przekazywane przez TRIF negatywnie wpływają na różnicowanie limfocytów Th17 przez stymulację syntezy IFN typu I (IFN- α/β), które promują wytwarzanie IL-27 [22].

Lipoproteiny Gram-ujemnych, podobnie jak Gram-dodatnich bakterii, mogą stymulować rozwój odpowiedzi typu Th17 przez połączenie z TLR2. Na przykład, białko NapA *Borrelia burgdorferi* łączy się z TLR2 obecnymi na monocytach i neutrofilach, pobudzając te komórki do wydzielania IL-1 β , IL-6, IL-23 i/lub TGF- β [19]. Obecność tych cytokin warunkuje różnicowanie i proliferację limfocytów Th17.

Flagelina bakterii Gram-ujemnych, zwłaszcza chorobotwórczych, zasiedlających jelita i płuca, jest ligandem dla TLR5, znajdujących się na powierzchni boczno-podstawnej komórek nabłonkowych. Związanie liganda przez TLR5 natychmiast indukuje przekazywanie sygnałów w komórkach dendrytycznych blaszki właściwej (*lamina propria*) jelita cienkiego. Van Maele i wsp. wykazali, że u myszy stymulowanych flageliną obserwuje się zależną od DC, zwiększoną transkrypcję genów kodujących IL-17 i IL-22 w narządach limfatycznych, jelitach i płucach [96]. Źródłem cytokin, związanych z Th17, była nowa populacja komórek o fenotypie CD3^{neg}CD127⁺, przypominająca komórki induktorowe tkanki limfatycznej (LTi) [96]. Interleukiny 17 i 22 uczestniczą w regulacji odporności wrodzonej w błonie śluzowej przewodu pokarmowego i oddechowego, gdyż stymulują komórki nabłonkowe do wytwarzania białek przeciwbakteryjnych, proteaz macierzy zewnątrzkomórkowej oraz czynników biorących udział w procesach regeneracji, naprawy i przebudowy tkanek [96].

Borrelia burgdorferi

W jednym z pierwszych badań, dotyczących swoistych antygenowo limfocytów Th17 w związku z oddziaływaniem *B. burgdorferi* wykazano, że lipopeptydy tego krętką, w obecności Ova, stymulują *in vitro* limfocyty T CD4⁺ transgenicznych myszy DO11.10 TCR do wytwarzania IL-17, TNF- α i GM-CSF. Odpowiedź limfocytów Th uzależniona była od obecności syngenicznych APC [38]. W późniejszych badaniach wykazano, że *B. burgdorferi* u myszy aktywuje DC pochodzenia szpikowego do wydzielania IL-23, promując tym samym różnicowanie limfocytów Th17 [49]. Co więcej, białko NapA krętków aktywuje neutrofile i M ϕ do wytwarzania IL-1 β , IL-6, IL-23 i/lub TGF- β , w wyniku czego indukuje miejscową odpowiedź typu Th17 w przebiegu zapalenia wielostawowego w chorobie z Lyme [19].

IL-17A wydzielana przez limfocyty Th17 odgrywa istotną rolę w rozwoju przewlekłego zapalenia stawów podczas zakażenia *B. burgdorferi* [11]. Badania Kotloskiego i wsp. potwierdziły tę rolę IL-17A, ale wskazały również na IL-23, jako cytokinę pośredniczącą w indukcji wielostawowego stanu zapalnego [53]. Badania przeprowadzono na myszach C57BL/6 immunizowanych krętkami *B. burgdorferi* inaktywowanymi formaliną. Myszy następnie zakażano *B. bissettii*, a dodatkowo jednej grupie doświadczałnej podano przeciwciała skierowane przeciwko podjednostce p19 IL-23, po czym obserwowano rozwój obrzęku obejmującego stawy kończyn miednicznych. Badania wykazały, iż podanie zwierzętom przeciwciał neutralizujących IL-23, zapobiegało rozwojowi zapalenia stawów przez zahamowanie wydzielania IL-17A [53]. Rozwojowi zapalenia stawów w chorobie z Lyme u ludzi sprzyja również wydzielanie metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP)-1 i MMP-9 przez aktywowane krętkami monocytów i neutrofile [27]. MMP biorą udział w degradacji błon podstawnych, umożliwiając migrację komórek immunokompetentnych do ognisk zapalenia oraz regulują wydzielanie cytokin prozapalnych [50]. MMP-9 zwiększa także aktywność biologiczną IL-8/CXCL8, wydzielanej oprócz IL-17, przez komórki Th17. Te procesy zwiększają liczbę aktywowanych neutrofilów i ich migrację do miejsc zapalenia [44,50]. Podsumowując wyniki powyższych badań należy przyjąć, że w przebiegu zakażenia *B. burgdorferi* limfocyty Th17 odgrywają większą rolę w rozwoju i podtrzymaniu stanu zapalnego niż w eliminacji patogenu.

Helicobacter pylori

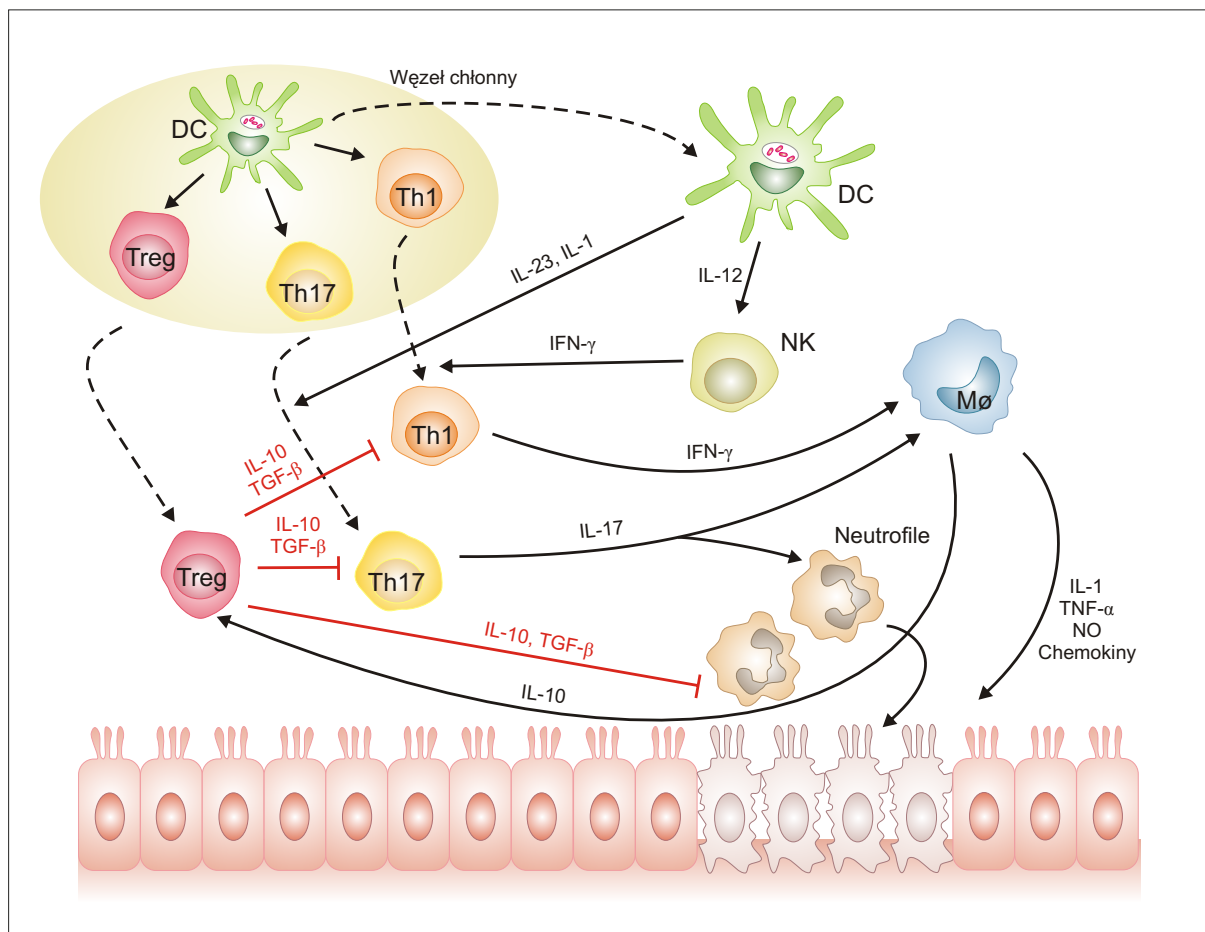
W czasie zakażenia *H. pylori* u ludzi wzrasta stężenie IL-17 w śluzie pokrywającym ścianę żołądka oraz wytwarzanie IL-8 przez komórki nabłonkowe błony śluzowej żołądka, przyczyniając się do silnej chemotaksji i obfitego naciekania neutrofilów [57]. Ponadto w śluzie żołądka osób zakażonych *H. pylori* obserwuje się zwiększone stężenie IL-23, odpowiedzialnej za aktywację czynnika STAT3 w komórkach mononuklearnych *lamina propria*, co może prowadzić do ciągłego wydzielania IL-17 i utrzymywania się przewlekłego stanu zapalnego [12]. Wykorzystując model myszy, Zhang i wsp. w badaniach *in vitro* oraz *in*

vivo wykazali, że wzbudzenie Th17-zależnej odpowiedzi immunologicznej podczas zakażenia *H. pylori* jest zależne od obecności podjednostki B ureazy (UreB), wytwarzanej przez te bakterie [112]. Myszy BALB/c, immunizowane donosowo rekombinowaną UreB, miały zwiększoną liczbę komórek Th17, co zmniejszało kolonizację *H. pylori* w żołądku zakażonych osobników [112]. Ważnym czynnikiem uczestniczącym w kontrolowaniu zakażenia *H. pylori* jest podjednostka A receptora dla IL-17A (IL-17AR) [2]. U myszy C57BL/6 pozbawionych IL-17AR (IL-17AR^{-/-}) obserwowano nasiloną kolonizację przez *H. pylori* oraz zwiększoną infiltrację błony śluzowej żołądka przez komórki jednojądrzaste. Co więcej, komórki nabłonkowe żołądka myszy szczepu dzikiego C57BL/6, stymulowane *in vitro* IL-17A, wydzielały większe ilości CXCL1, CXCL2, CXCL5 oraz GM-CSF, w porównaniu do komórek nabłonkowych żołądka myszy IL-17AR^{-/-} w tych samych warunkach. U myszy IL-17AR^{-/-} wykazano także zmniejszony napływ neutrofilów do błony śluzowej żołądka. Uważa się, że neutrofile ograniczają rozwój zakażenia *H. pylori*, a obserwowany wzrost kolonizacji błony śluzowej żołądka myszy IL-17AR^{-/-} może być związany z małą liczbą neutrofilów u tych zwierząt. Przekazywanie sygnałów przez IL-17AR wpływa również na rekrutację limfocytów B do błony śluzowej żołądka myszy podczas zakażenia *H. pylori* [2]. Na podstawie tych badań można stwierdzić, iż IL-17 reguluje ekspresję cytokin i chemokin w komórkach błony śluzowej, które wpływają na migrację neutrofilów, makrofagów i limfocytów B oraz nadzoruje przebieg zapalenia żołądka wywołanego przez *H. pylori*.

Obecnie przedmiotem intensywnych badań jest udział komórek Th17 w powstawaniu patologicznych zmian w obrębie błony śluzowej, prowadzących m.in. do rozwoju raka żołądka. Niektóre badania sugerują, że IL-17 u myszy nie spełnia funkcji ochronnej w zakażeniu *H. pylori*, a wręcz przeciwnie – sprzyja kolonizacji i nasila stan zapalny żołądka [86]. U zwierząt, które otrzymały przeciwciała neutralizujące IL-17 lub które zostały pozbawione genu kodującego IL-17, obserwowano zwiększoną eliminację bakterii i jedynie niewielki stan zapalny w obrębie błony śluzowej żołądka. Stwierdzono ścisłą korelację między komórkami Th17 a Th1 w żołądku zakażonych zwierząt [86]. Niedawno wykazano, że ROR γ i IL-17A ulegają silnej ekspresji w błonie śluzowej żołądka u pacjentów zakażonych *H. pylori* i z rakiem żołądka [76]. Komórkami odpowiedzialnymi za zwiększenie Th17-zależnej odpowiedzi immunologicznej w żołądku osób cierpiących na raka żołądka i zakażonych *H. pylori*, są żołądkowe miofibroblasty/fibroblasty (GMF) – nieprofesjonalne APC, wykazujące ekspresję cząsteczek MHC klasy II [76]. Powyższe badania mogą wskazywać na pozytywną korelację między limfocytami Th17, a rozwojem raka żołądka w następstwie zakażenia *H. pylori*.

Klebsiella pneumoniae

Badania z wykorzystaniem modelu myszy wskazują na ochronną rolę limfocytów Th17 w płucach podczas doświadczonego zakażenia pałeczkami *K. pneumoniae*



Ryc. 3. Indukcja miejscowej odpowiedzi immunologicznej w układzie oddechowym w zakażeniu *Bordetella pertussis*, z uwzględnieniem roli limfocytów Th17. Po wniknięciu patogenu, zostaje on pochłonięty przez Mφ i DC. W drenujących węzłach chłonnych wytwarzanie IL-12 oraz IL-1β i IL-23 przez DC warunkuje różnicowanie się odpowiednio limfocytów Th1 oraz Th17. Komórki Th17 przez IL-17 stymulują napływ i aktywację neutrofilów i makrofagów. IFN-γ wydzielany głównie przez komórki NK i limfocyty Th1, odpowiednio we wczesnej i późnej fazie zakażenia, dodatkowo stymuluje rekrutację i aktywację komórek żernych. Aktywowane makrofagi wytwarzają tlenek azotu (NO), chemokiny oraz cytokiny prozapalne IL-1 i TNF-α, przyczyniając się z jednej strony do eliminacji drobnoustrojów, z drugiej do powstawania zmian patologicznych w płucach. We wczesnej fazie zakażenia powstające limfocyty Treg wydzielają IL-10 i TGF-β, które hamują wytwarzanie cytokin prozapalnych i zapobiegają powstawaniu przewlekłych stanów zapalnych w obrębie układu oddechowego

[34,35,108]. IL-17 wytwarzana jest miejscowo w tkance płucnej, jako przejaw prawidłowej odpowiedzi immunologicznej w przebiegu zakażenia [108]. Zwiększenie syntezy i uwalniania IL-17, przez transfer genu dla IL-17 w wektorze adenowirusowym, nasilało eliminację bakterii w płucach i zwiększało czas przeżycia zwierząt we wczesnej fazie zakażenia. Obserwowane skutki korzystnego oddziaływania IL-17 były związane ze stymulacją syntezy IL-1β, TNF-α, G-CSF i białka 2 zapalnego makrofagów (MIP-2/CXCL2) w tkance płucnej i masowej migracji neutrofilów [108]. Wytwarzanie IL-17 w zakażeniu *K. pneumoniae* jest następstwem syntezy IL-23 [35]. Badania Happel i wsp. przeprowadzone na myszach C57BL/6 dowiodły, iż zwierzęta pozbawione podjednostki p19 IL-23 (IL-23 p19^{-/-}) mają niższe stężenie IL-17A i IL-17F w tkance płucnej [34]. W płucach myszy IL-23 p19^{-/-} obserwowano mniejsze stężenie czynników prozapalnych, takich jak G-CSF, IL-6, MIP-2/CXCL2, których wydzielanie jest regulowane przez IL-17. Skutkiem tego było zahamowanie migracji

neutrofilów do płuc, co wiązało się z zaostreniem zapalenia i zwiększoną śmiertelnością zwierząt w następstwie zakażenia *K. pneumoniae* [34].

Oprócz IL-17 istotną rolę w zwalczaniu miejscowego zakażenia pałeczkami *K. pneumoniae* odgrywa IL-22 [6]. Zarówno IL-17 jak IL-22, mogą regulować w warunkach *in vitro* ekspresję lipokaliny 2, białka przeciwbakteryjnego wiążącego siderofory, która jest ważnym elementem miejscowej odporności w płucach na zakażenie *K. pneumoniae* [6,13]. Tymczasem jedynie IL-22 wzmacnia proliferację komórek nabłonkowych płuc oraz zwiększa oporność przeznabłonkową na uszkodzenia [6]. Podsumowując, w zakażeniu pałeczkami *K. pneumoniae* u myszy odpowiedź typu Th17 pełni funkcję ochronną. Ponadto ostatnie badania wskazują, że limfocyty Th17 pamięci zapewniają długotrwałą ochronę zwierząt przed zakażeniem różnymi szczepami *K. pneumoniae* w sposób niezależny od przeciwciał neutralizujących [16].

Bordetella pertussis

U myszy całkowita eliminacja pałeczek *B. pertussis* z organizmu wymaga aktywacji komórkowej odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów Th1 i Th17 (ryc. 3) [36]. Szczepionka przeciwko krztuścowi, zawierająca całe komórki bakteryjne (wP) przyczyniła się do znacznego zmniejszenia częstości występowania krztuśca u ludzi. Jednak z powodu występowania niekorzystnych reakcji poszczepiennych, preparat wP zastąpiono szczepionką bezkomórkową (aP), zawierającą jako adiuwant związki glinu. Mimo że bezpieczeństwo szczepionki aP jest większe, to jednak jej wartość ochronna, czyli skuteczność, jest mniejsza od skuteczności preparatu wP. Okazało się bowiem, że szczepionka wP, w przeciwieństwie do szczepionki acelularnej indukowała powstawanie populacji komórek wytwarzających IL-17 i IFN- γ . Indukcja odpowiedzi typu Th17 u myszy immunizowanych szczepionką wP korelowała z wytwarzaniem przez komórki dendrytyczne IL-23, IL-1 β oraz TNF- α , które biorą udział w różnicowaniu komórek Th17. Wytwarzanie tych cytokin było konsekwencją rozpoznania LPS ściany komórkowej bakterii przez TLR4. Stymulacja DC przez TLR4 w zakażeniu *B. pertussis* indukuje wytwarzanie cytokin prozapalnych oraz rozwoju odpowiedzi Th1 i Th17, odgrywających główną rolę w eliminacji drobnoustrojów [10]. Aktywowane limfocyty Th17 wytwarzają IL-17A, która stymuluje ekspresję MIP-2/CXCL2, pośredniczącego w rekrutacji granulocytów obojętnochłonnych do ognisk zapalenia oraz reguluje aktywność fagocytarną makrofagów. Stosowana obecnie szczepionka bezkomórkowa aP zawiera oczyszczone antygeny bakteryjne w postaci toksyny krztuścowej, hemaglutyniny włókienkowej i pertaktyny. Szczepionka nie wywołuje odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów Th17, jest również mniej skuteczna od preparatu zawierającego całe komórki *B. pertussis* [10].

Andreasen i wsp. wykazali, że toksyna krztuścowa może również odpowiadać za stymulację reakcji zapalnej, zależnej od cytokin i chemokin wytwarzanych przez limfocyty Th1 i Th17 w układzie oddechowym [4]. Po 3-4 dniach od zakażenia toksynotwórczym szczepem *B. pertussis* w błonach śluzowych dróg oddechowych myszy obserwowany był silny naciek neutrofilowy, który korelował z wysoką ekspresją genu kodującego IL-17. Co więcej, po 2 dniach od zakażenia u myszy BALB/c dochodziło do silnej ekspresji genu dla IL-6, co bezpośrednio poprzedzało ekspresję genu kodującego IL-17. Jest to zgodne z ustaloną rolą IL-6 w stymulacji komórek Th17. Na poparcie wpływu toksyny krztuścowej na rozwój odpowiedzi Th17 zaobserwowano, że toksyna stymulowała różnicowanie komórek Th17 we współhodowli dziewiczych limfocytów T i komórek dendrytycznych, zależnie od IL-6 [4]. Warto zaznaczyć, że we wczesnej fazie zakażenia *B. pertussis* obserwuje się zahamowanie miejscowej odpowiedzi z udziałem limfocytów Th1 i Th17 na skutek wytwarzania IL-10 przez DC i różnicujące się limfocyty Treg (ryc. 3). Konsekwencją nadmiernego wytwarzania IL-10 jest hamowanie syntezy cytokin prozapalnych, które mogą wywołać przewlekłe stany zapalne w układzie oddechowym [4,10].

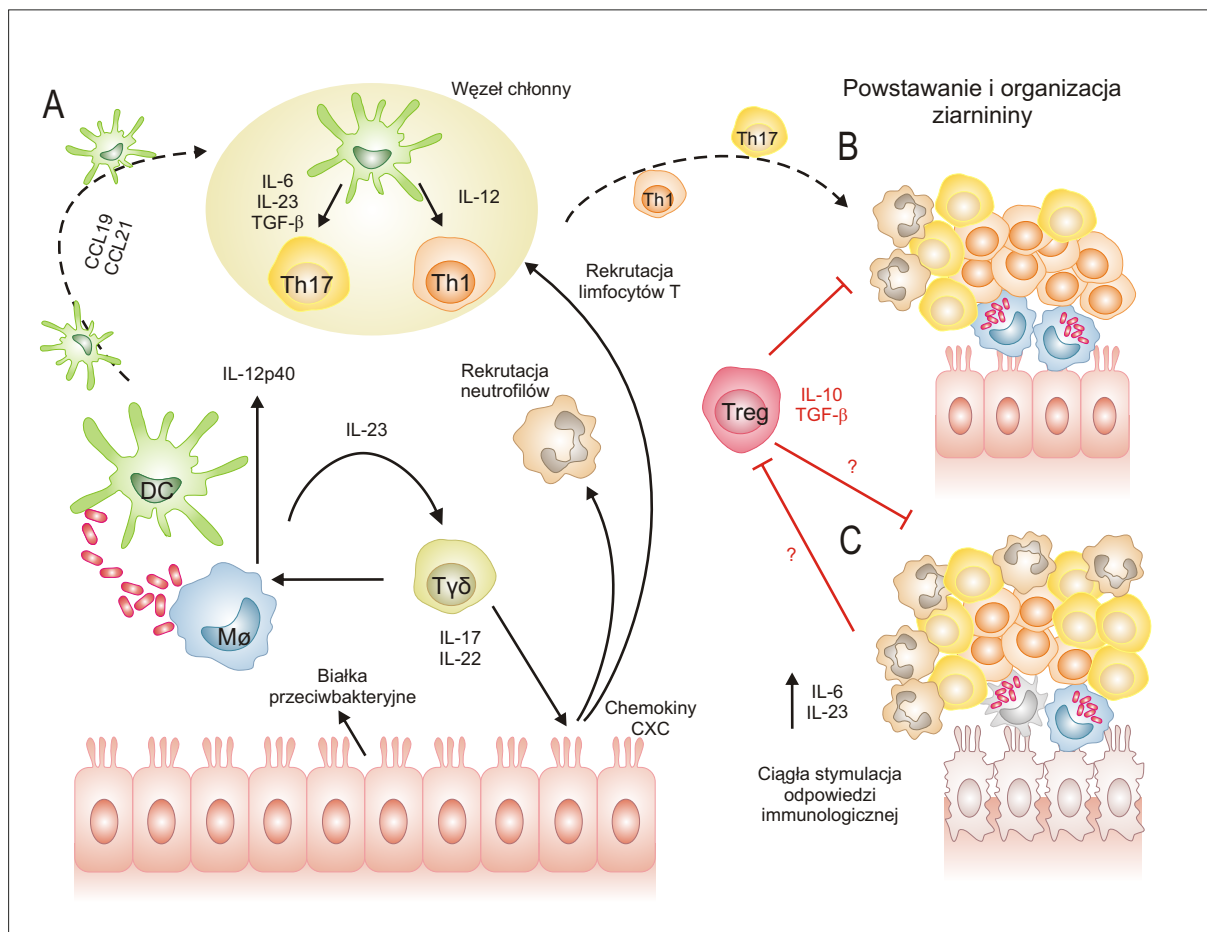
Pseudomonas aeruginosa

W zakażeniach płuc pałeczką *P. aeruginosa* limfocyty Th17 nie uczestniczą w mechanizmach odpowiedzialnych za eliminację czynnika zakaźnego, lecz powodują pogłębienie stanu chorobowego oraz przewlekłe zapalenie płuc przez stymulację nadmiernej migracji i aktywacji neutrofilów. Dotyczy to głównie chorych na mukowiscydozę, wykazujących zaburzone oczyszczanie dróg oddechowych, którzy są bardzo wrażliwi na zakażenia pałeczką ropy błękitnej. W płucach tych osób obserwuje się znacznie podwyższone stężenie Th17-zależnych cytokin, tj. IL-23, IL-17A i IL-17F, które spada po zastosowaniu leczenia przeciw *P. aeruginosa* [63]. Niedawno wykazano, że duże stężenie Th17-zależnych cytokin (IL-17A, IL-6, IL-1 β , IL-8), oprócz Th2-zależnych cytokin i chemokin (IL-5, IL-13, CCL17) w drogach oddechowych osób z mukowiscydozą jest czynnikiem predysponującym do występowania zakażenia *P. aeruginosa* [90]. Potwierdzeniem niekorzystnej roli limfocytów Th17 w zakażeniu tymi bakteriami są badania przeprowadzone na modelu myszy pozbawianych genu kodującego podjednostkę IL-23 [24]. U myszy IL-23 p19^{-/-}, po dotchawiczym wprowadzeniu kulek agarowych zawierających kliniczny izolat *P. aeruginosa* ze śluzu, reakcja zapalna w drogach oddechowych w następstwie zaburzonego wytwarzania IL-17, IL-6, MMP-9 oraz ograniczenia napływu neutrofilów, była zmniejszona. U myszy szczepu dzikiego w tych samych warunkach łatwo dochodziło do rozwoju zmian zapalnych w płucach z powodu wydzielania dużych ilości IL-17 i nadmiernej aktywacji neutrofilów. Między obiema grupami myszy nie wykazano natomiast różnic w mianie bakterii w płucach oraz ich przechodzeniu do śledziony, co może wykluczać rolę IL-17 w zwalczaniu zakażenia *P. aeruginosa* [24].

IL-17 jest jednak ważnym elementem ochronnej odpowiedzi immunologicznej u myszy, którym podano szczepionkę przeciwko *P. aeruginosa*. Priebe i wsp. zaobserwowali bowiem, że donosowa immunizacja myszy preparatem zawierającym atenuowane bakterie, wzbudzała odporność chroniącą przed rozwojem śmiertelnego zapalenia płuc, spowodowanego zakażeniem heterologicznymi szczepami *P. aeruginosa* [78]. Szczep atenuowany indukował wytwarzanie w płucach IL-17, która stymulowała szybką migrację neutrofilów, skutkującą eliminacją czynnika zakaźnego i to niezależnie od obecności przeciwciał opsonizujących [78]. W innej serii eksperymentów wykazano, że można wzbudzić miejscową, ochronną Th17-zależną odpowiedź immunologiczną przeciwko *P. aeruginosa*, immunizując myszy oczyszczonymi białkami bakteryjnymi, podawanymi z adiuwantem – kurdlanem, nasilającym odpowiedź typu Th17 [105].

LIMFOCYTY TH17 W ZAKAŻENIACH BAKTERIAMI WEWNĄTRZKOMÓRKOWYMI

Rola limfocytów Th17 oraz IL-17 w zakażeniach bakteriami wewnątrzkomórkowymi jest „skromniejsza” niż w przypadku patogenów zewnątrzkomórkowych i polega głównie na aktywacji mechanizmów komórkowej odpo-



Ryc. 4. Ochronna i szkodliwa funkcja limfocytów Th17 i IL-17 w płucach podczas zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*. (A) We wczesnym etapie zakażenia IL-17 i IL-22 wytwarzane są głównie przez komórki odporności nieswoistej (limfocyty T $\gamma\delta$) w sposób zależny od IL-23. IL-17 wydzielana przez limfocyty T $\gamma\delta$ stymuluje nabłonek oddechu do wytwarzania białek przeciwbakteryjnych oraz chemokin CXC, które regulują naciek neutrofilów i promują tworzenie ziarniniaków. IL-22 warunkuje natomiast regenerację komórek nabłonkowych. Indukcja różnicowania antygenowo swoistych limfocytów Th17, oprócz Th1, odbywa się w następstwie migracji DC do drenujących węzłów chłonnych podczas zakażenia. W generowaniu optymalnej odpowiedzi Th1 bierze udział IL-12p40, wytwarzana przez M ϕ i DC po ekspozycji na żywe prątki. (B) Gradient chemokinowy promuje naciek komórek ochronnych (w tym limfocytów Th17) i tworzenie ziarniniaków. (C) *M. tuberculosis* we wczesnej fazie zakażenia indukuje wydzielanie IL-6 i IL-23 w płucach, co promuje różnicowanie komórek Th17. Nadmierna stymulacja limfocytów Th17 wzmacnia migrację i aktywację makrofagów, skutkującą powstawaniem zmian patologicznych. W płucach dochodzi także do różnicowania się limfocytów Treg z występujących tam komórek FoxP3⁺, pod wpływem nieznanych dotąd czynników. Komórki Treg przez wydzielanie IL-10 i TGF- β mogą regulować proces zapalny. Jednak w warunkach dużego stężenia IL-6 i IL-23 powstawanie limfocytów Treg może ulec zaburzeniu, wówczas proces zapalny zapoczątkowuje rozwój zmian patologicznych

wiedzi immunologicznej wspomagających funkcjonowanie komórek Th1 – głównej subpopulacji Th uczestniczącej w eliminacji tych drobnoustrojów (ryc. 2B). Komórki Th17, przez wydzielanie m.in. IL-17, mogą się przyczyniać zarówno do indukcji mechanizmów ochronnych, jak i do rozwoju zmian patologicznych na skutek przewlekle utrzymujących się stanów zapalnych w tkankach (tabela 1).

Gram-dodatnie bakterie wewnątrzkomórkowe

Antygeny Gram-dodatnich bakterii wewnątrzkomórkowych mogą aktywować odpowiedź Th17, oprócz odpowiedzi Th1, za pośrednictwem różnorodnych receptorów znajdujących się na powierzchni lub wewnątrz DC

i M ϕ . W tych komórkach związanie określonego liganda z odpowiednim receptorem włącza szlaki sygnałowe, prowadzące do syntezy cytokin uczestniczących w rozwoju Th17-zależnej odpowiedzi immunologicznej. Przykładowo, antygeny prątków gruźlicy przez TLR4 i dektynę 1 indukują wytwarzanie przez DC określonych cytokin, które mogą przekierować odpowiedź Th w kierunku Th17 [95,111]. TLR4 wiąże ciepłochwytowy komponent *Mycobacterium tuberculosis* [95]. Dektyna 1 jest receptorem lektynowym typu C (CLR) komórek mieloidalnych, rozpoznającym β -glukany obecne m.in. w ścianie komórkowej grzybów [82]. Dotąd nie ustalono jaki PAMP prątków jest ligandem dektyny 1, ale wiadomo, że w zakażeniach *M. tuberculosis* receptor ten ułatwia makrofagom wytwarzanie cytokin prozapalnych przez „współpracę” z TLR2 lub bez-

pośrednio stymulując DC do wytwarzania cytokin przez aktywację kinazy tyrozynowej Syk [107]. W zakażeniu *M. tuberculosis* stymulacja DC przez TLR4 i dektynę 1 prowadzi do syntezy cytokin: IL-1 β , IL-6, IL-12 i IL-23, które oddziałują na niezróżnicowane limfocyty T CD4⁺ i warunkują ich polaryzację w kierunku Th1/Th17 [95,111]. Oprócz dektyny 1, również inne CLR, tj. dektyna 2, Mincle i receptory mannozowe uczestniczą w rozpoznawaniu komponentów ściany komórkowej mikobakterii przez DC i M ϕ , co także prowadzi do różnicowania się limfocytów Th17. Wytwarzanie przez DC i M ϕ cytokin prozapalnych, promujących różnicowanie się komórek Th17, odbywa się wówczas w wyniku aktywacji kinazy Syk i białka adaptorowego CARD9 [64].

Mycobacterium tuberculosis

U myszy i ludzi zakażenie *M. tuberculosis* powoduje powstawanie odpowiedzi typu Th1 i Th17 [47,95,111]. Jak wcześniej wspomniano, antygeny prątków oddziałują z dektyną 1 na powierzchni DC, stymulując te komórki do wytwarzania IL-12 i IL-23 i promując rozwój Th1 i Th17-zależnej odpowiedzi immunologicznej [95,111]. IL-23 jest niezbędna do indukcji odpowiedzi zarówno typu Th1, jak i Th17 w zakażeniu *M. tuberculosis*. Jednak myszy pozbawione IL-23 były w stanie zwalczać zakażenie *M. tuberculosis* [47]. Co więcej, myszy pozbawione genu kodującego receptor IL-17A wykazywały podobną skuteczność w eliminacji bakterii jak myszy kontrolne [7]. Zatem podczas pierwotnego zakażenia prątkami gruźlicy, główną rolę przeciwbakteryjną odgrywają limfocyty Th1, zaś brak komórek Th17 nie wpływa na jego przebieg. Mimo że komórki Th17 wydają się nie odgrywać ważniejszej roli podczas pierwotnego zakażenia *M. tuberculosis*, mogą mieć znaczenie w utrzymywaniu się przewlekłej reakcji zapalnej [20,92]. IL-17 wydzielana przez te komórki, stymuluje bowiem migrację neutrofilów do ognisk zapalenia oraz wpływa na powstawanie zmian ziarniniakowych (granuloma) w tkance płucnej (ryc. 4) [92]. Potwierdzeniem powyższej obserwacji było to, że u myszy pozbawionych IL-17A i zakażonych dotchawczo prątkami BCG tworzenie ziarniniaków w płucach było zaburzone i znacznie ograniczone [92]. Ponadto IL-17 w płucach myszy szczepu dzikiego immunizowanych prątkami BCG regulowała wytwarzanie IFN- γ przez limfocyty Th1. Głównym źródłem IL-17 we wczesnej fazie zakażenia prątkami są u nich limfocyty T $\gamma\delta$, które mogą wzmacniać wytwarzanie IL-17 przez limfocyty Th17 [91,92]. W przeciwieństwie do modelu z prątkami BCG, u myszy pozbawionych limfocytów T $\gamma\delta$, zakażonych aerogennie małymi dawkami *M. tuberculosis*, obserwowano tworzenie ziarniniaków i naciek neutrofilowy w płucach [85]. Pytanie zatem o rolę limfocytów T $\gamma\delta$ wytwarzających IL-17 w zakażeniu prątkami gruźlicy u myszy wciąż pozostaje otwarte.

Uważa się, że antygenowośwoiste limfocyty Th17 warunkują rozwój długotrwałej pamięci immunologicznej [20] i mogą zapewniać ochronę przy wtórnym zakażeniu prątkami gruźlicy. Okazuje się, że szczepienie myszy prątkami BCG indukuje wytwarzanie IL-17 przez limfo-

cyty T CD4⁺ w płucach. Przy zakażeniu *M. tuberculosis*, IL-17 stymuluje ekspresję CXCL9, CXCL10 i CXCL11, w wyniku czego wzrasta się migracja komórek Th1 do płuc. Ponadto odpowiedź Th1 u zwierząt szczepionych była uzależniona od IL-23 i IL-17, co sugeruje, że limfocyty Th1 i Th17 działają synergistycznie w rozwoju ochronnej odpowiedzi immunologicznej podczas zakażenia *M. tuberculosis* [46]. Co więcej, na modelu myszy IL-12p40^{-/-} i RAG^{-/-} wykazano, że limfocyty Th17 mogą warunkować ochronę także podczas niedoboru IFN- γ [103]. Wozniak i wsp. od myszy IL-12p40^{-/-} immunizowanych BCG uzyskiwali limfocyty Th17, które następnie namnażali *in vitro* i podawali myszom RAG^{-/-} zakażonym *M. tuberculosis* [103]. U myszy RAG^{-/-} dochodziło do aktywacji ochronnej odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów Th1 i Th17 [103]. Zatem wykazano korelację między dwiema subpopulacjami komórek T CD4⁺ warunkującą wytworzenie ochronnej odporności poszczepiennej. Limfocyty Th17 swoiste w stosunku do BCG, podczas niedoboru IFN- γ , mogły zapewnić wystarczającą ochronę przeciwko uogólnionemu zakażeniu *M. tuberculosis*. Ochronne działanie obserwowano u myszy z upośledzoną odpornością (myszy RAG^{-/-}), co podkreśla rolę antygenowośwoistych komórek Th17 w ograniczaniu zakażenia prątkami gruźlicy jeszcze przed rozwinięciem się odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1, wytwarzających IFN- γ [103]. Powyższe badania podkreślają rolę IL-17 w obronie przed prątkami gruźlicy i stanowią uzasadnienie dla prac nad uzyskaniem szczepionek stymulujących antygenowośwoistą odpowiedź typu Th17.

Limfocyty Th17 w zakażeniu *M. tuberculosis* wykazują także negatywne działanie, gdyż przyczyniają się do rozwoju immunopatologii i sprzyjają rozprzestrzenianiu zakażenia bakteryjnego [91]. W warunkach zwiększonego wytwarzania IL-23 i IL-6 dochodzi do kumulowania się w płucach dużej liczby komórek Th17. Komórki te, przez zwiększone wydzielanie innych cytokin prozapalnych, nasilają rekrutację komórek żernych i mogą doprowadzić do uszkodzenia tkanek i progresji zakażenia (ryc. 4) [91]. Ważną rolę w ograniczaniu nadmiernej ekspansji komórek Th17 mogą odgrywać limfocyty Treg (ryc. 4), jednak ze względu na dużą elastyczność i plastyczność szlaków różnicowania subpopulacji Th17 i Treg nie można wykluczyć, że ciągła obecność IL-6 i IL-23 w płucach zakażonych zwierząt promuje przekształcanie Treg w komórki wytwarzające IL-17 [91].

Listeria monocytogenes

Używając modelu myszy wykazano, że pod nieobecność IL-17 podczas pierwotnego zakażenia Gram-dodatnimi pałeczkami *L. monocytogenes* dochodziło do wzrostu miana bakterii i zaburzenia tworzenia ziarniniaków w wątrobie zwierząt [33]. Ponadto myszy z defektem genu kodującego antygen 1 związany z funkcją leukocytów (LFA-1) w porównaniu do myszy kontrolnych miały zwiększony naciek neutrofilowy do wątroby i podwyższone stężenie IL-17 w surowicy oraz odznaczały się większą opornością na pierwotne zakażenie pałeczkami listerii [66].

Głównym źródłem IL-17 w wątrobie myszy we wczesnej fazie zakażenia listeriami są limfocyty $T\gamma\delta$ wykazujące ekspresję TCR $V\gamma 4$ lub $V\gamma 6$ [33]. Ponadto limfocyty $T\gamma\delta V\gamma 6/V\delta 1^+$ w wątrobie zakażonych zwierząt, oprócz IL-17A wytwarzają także IFN- γ . Uważa się, że mogą optymalizować proces zapalny, by skutecznie eliminować patogeny [32]. Niedawno wykazano także, że IL-17A, wytwarzana przez limfocyty $T\gamma\delta$, stymuluje prezentację krzyżową antygenów w mysich DC *in vitro* i *in vivo*, czego konsekwencją jest aktywacja i proliferacja cytotoksycznych limfocytów T CD8 $^+$. U myszy pozbawionych genu kodującego IL-17 w zakażeniu *L. monocytogenes* obserwowano zaburzenie odpowiedzi immunologicznej z udziałem CTL CD8 $^+$. Przeniesienie limfocytów IL17a $^{-/-}$ $T\gamma\delta$ prowadziło do stymulacji CTL w śledzionie myszy IL17a $^{-/-}$ [106]. Tymczasem wykazano, że IL-17 i IL-22 nie wpływają na eliminację bakterii i odpowiedź zapalną w tkankach matczynej i płodowych (wątrobie, śledzionie i łożysku) u myszy w 10-14 dniu ciąży [77].

Stymulacja limfocytów $T\gamma\delta$ w następstwie zakażenia *L. monocytogenes*, związana z wytwarzaniem IL-17 prawdopodobnie odbywa się poprzez receptor TCR $\gamma\delta$, rozpoznający liczne niebiałkowe komponenty komórek bakteryjnych. Wykazano bowiem, że dziewicze limfocyty CD122 lo $T\gamma\delta$ stymulowane przez TCR wytwarzają IL-17, natomiast aktywowane limfocyty CD122 hi $T\gamma\delta$ w następstwie restymulacji preferencyjnie syntetyzują IFN- γ [106]. Ponadto komórki $T\gamma\delta$ wykazują ekspresję TLR2, który przez wiązanie lipoprotein *L. monocytogenes*, może umożliwiać ich szybką stymulację. Wytwarzanie IL-17 przez limfocyty $T\gamma\delta$ może być bezpośrednią konsekwencją wydzielania IL-1 i IL-23 przez aktywowane DC [106].

Gram-ujemne bakterie wewnątrzkomórkowe

Stymulacja Th17-zależnej odpowiedzi immunologicznej w zakażeniach Gram-ujemnymi bakteriami wewnątrzkomórkowymi zachodzi głównie poprzez TLR i NLR [64]. Składniki ściany komórkowej pałeczek *Salmonella* Enteritidis tworząc kompleks z TLR4 stymulują *in vitro* DC do wytwarzania IL-23 w sposób zależny od MyD88 [88]. Aktywacja MyD88 prowadzi do syntezy IL-17A w błonie śluzowej jelita ślepego myszy zakażonych *Salmonella* Enteritidis [45]. Flagelina bakterii enteropatogennych jest wiązana przez TLR5 jelitowych fagocytów i to indukuje wytwarzanie IL-23, promując rozwój odpowiedzi Th17 [64]. Ponadto zakażenie pałeczkami *Salmonella* może aktywować nieswoiście limfocyty Th17 przez NOD1, NOD2 oraz pobudzać wytwarzanie IL-6 *in vivo* [28].

Salmonella spp.

Salmonella Typhimurium indukuje, w sposób zależny od IL-23, rozwój odpowiedzi Th17 w błonie śluzowej jelit zakażonych myszy, co prowadzi do wzrostu stężenia IL-17A, IL-22 i IL-23 [31]. Co więcej, w błonie śluzowej jelita ślepego obserwuje się wzrost mRNA genów kodujących białka przeciwbakteryjne: MIP-1 α /CCL3, MIP-1 β /CCL4, MIP-2/CXCL2, lipokainę 2 (Lcn2), indukowaną syntazę

tlenku azotu (iNOS) oraz cytokinę pochodzącą z keratynocytów (KC/CXCL1), których ekspresja jest regulowana przez IL-17, IL-22 i/lub IFN- γ [30]. Głównym źródłem IL-17 w uogólnionym zakażeniu *Salmonella* Enteritidis są limfocyty Th17 oraz komórki CD4 $^-$ $T\gamma\delta$ TCR $^+$ i CD4 $^-$ $T\gamma\delta$ TCR $^-$ [83].

W badaniach na myszach wykazano, że po dootrzewnowym podaniu pałeczek *Salmonella* może dojść do powstania limfocytów Th17, które nie odgrywają jednak znaczącej roli w zwalczaniu pierwotnego zakażenia. Schulz i wsp. wykazali, że myszy C57BL/6 pozbawione genu IL-17A, którym podano dootrzewnowo dużą dawkę *S. Enteritidis*, wykazywały prawidłowy profil odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 i jedynie lekko podwyższoną liczbę bakterii w śledzionie i wątrobie w porównaniu do myszy szczepu dzikiego [83]. U zwierząt zakażonych atenuowanym szczepem *S. Enteritidis* odpowiedź ochronna ograniczająca rozprzestrzenianie się bakterii była uzależniona od osi IL23/IL-22, nie zaś od IL-17 [84].

Ochronna rola limfocytów Th17 oraz IL-17 uwidacznia się w zakażeniach pałeczkami *Salmonella* drogą pokarmową. Stosując model zespolonego jelita krętego u makaków wykazano, że zakażenie *S. Typhimurium* powodowało wzrost ekspresji genów cytokin związanych z profilem Th17, tj. IL-17 i IL-22 [80]. W następstwie zakażenia mieszanego małpim wirusem niedoboru odporności (SIV) i pałeczkami *Salmonella*, dochodziło do znacznego uszczuplenia populacji limfocytów Th17 w *lamina propria*, co było skorelowane ze zwiększonym przechodzeniem bakterii do krezkowych węzłów chłonnych. Także u myszy pozbawionych receptora dla IL-17 (IL-17RA $^{-/-}$) obserwowano szybkie rozprzestrzenianie się pałeczek *S. Typhimurium*, co sugeruje, że IL-17 pełni ważną rolę w miejscowej odporności przewodu pokarmowego [80]. Powyższe badania wskazują limfocyty Th17, jako jeden z głównych mechanizmów odpowiedzialnych za zwalczanie zakażenia *S. Typhimurium* u osób immunokompetentnych. U tych osób zakażenie pałeczkami *Salmonella* ogranicza się jedynie do miejscowych zakażeń jelitowych, podczas gdy u osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) bakterie te doprowadzają do rozwoju zagrażających życiu bakteriemii [64,80].

Podsumowując, jelitowe komórki Th17 podczas zakażenia *Salmonella* spp. przyczyniają się do ograniczenia namnażania i rozprzestrzeniania bakterii w organizmie, podobnie jak w przypadku patogenów zewnątrzkomórkowych. Cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th17 mogą stymulować komórki nabłonka jelitowego do syntezy białek przeciwbakteryjnych i chemokin. Intensywnie syntetyzowane białka przeciwbakteryjne: defensyna, mucyna, kalprotektyna, RegIIIy i Lcn2 mogą pośrednio lub bezpośrednio ograniczać wzrost bakterii [30,64]. Tymczasem wytwarzanie G-CSF i chemokin CXC stymuluje napływ neutrofilów do błony śluzowej jelita, gdzie komórki te następnie pochłaniają bakterie przekraczające barierę nabłonka jelitowego [64]. Warto podkreślić, że pałeczki *Salmonella* mogą skutecznie zaburzać powstawanie IL-17. Używając modelu zespolonego jelita krętego u bydła wy-

kazano bowiem, że *locus viaB* *S. Typhi* hamuje ekspresję mRNA IL-17 [79].

Francisella tularensis

Tak jak w przypadku innych fakultatywnych bakterii wewnątrzkomórkowych, główną subpopulacją limfocytów T CD4⁺ odpowiedzialną za skuteczną eliminację *F. tularensis* są komórki Th1 i wytwarzany przez nie IFN- γ [61]. Tymczasem niedawne badania wskazują na bardzo istotną rolę limfocytów Th17 w stymulacji odpowiedzi Th1-zależnej oraz warunkowaniu odporności na zakażenie wewnątrzkomórkowymi pałeczkami tularemii [54,61,102].

Na modelu myszy wykazano, że donosowe podanie żywego szczepionkowego szczepu (LVS) *F. tularensis* powoduje wzrost liczby limfocytów Th17 w płucach zwierząt [102]. Zaobserwowano następnie, że szlak IL-23/Th17 reguluje szlak IL-12/Th1 w płucach myszy, którym podano dotchawczo LVS *F. tularensis* [54]. Zarówno myszy IL-17^{-/-}, jak i IL-17R^{-/-} wykazywały niższe stężenie IFN- γ , G-CSF i mniejszy naciek neutrofilów w płucach, co korelowało ze wzrostem miana bakterii. Myszy z zaburzoną odpowiedzią Th17 nie przeżywały powyżej 10 dnia po zakażeniu szczepem atenuowanym. IL-17 jest zatem główną Th17-zależną cytokiną warunkującą ochronę w zakażeniu *F. tularensis*, jednak jej wytwarzanie jest ściśle uzależnione od IL-23 [54]. W płucach zwierząt, które otrzymały LVS, IL-17 wytwarzana była zarówno przez komórki Th17, jak i limfocyty T $\gamma\delta$ [58]. W następnej serii badań określono, że zakażone pałeczkami makrofagi pęcherzykowe i DC zaczynają wydzielać IL-23 i IL-12 i w ten sposób stymulują różnicowanie limfocytów T w kierunku, odpowiednio Th17 i Th1 (ryc. 2B) [54,58]. Komórki Th17 wytwarzają IL-17, która odgrywa główną rolę w stymulacji ochronnej odpowiedzi komórkowej typu Th1, gdyż IL-17 wzmacnia wydzielanie IL-12 i IFN- γ przez DC i makrofagi pęcherzykowe. IL-12 wpływa bezpośrednio na różnicowanie limfocytów Th1, które przez wydzielanie IFN- γ , zwiększają aktywność bójczą makrofagów. Hamowanie rozwoju zakażenia i rozprzestrzeniania się bakterii opiera się na współdziałaniu komórek Th1 i Th17 [54,58]. Badania wskazują także na ochronną rolę IL-17 i komórek Th17 w płucach myszy zakażonych aerogenie subletalną dawką LVS *F. tularensis* [61].

Chlamydia spp.

Ch. trachomatis jest jedną z najczęstszych przyczyn chorób przenoszonych m.in. drogą płciową u ludzi. Odpowiednim systemem modelowym do badania immunobiologii chlamydii jest zakażenie *Ch. muridarum* drogą oddechową lub płciową naturalnego gospodarza – myszy [67].

W płucach myszy zakażonych donosowo *Ch. muridarum* obserwuje się wzmożone wytwarzanie IL-17 i ekspansję limfocytów Th17 [9]. Myszy, u których zneutralizowano IL-17, miały znacznie mniejszą masę ciała, chlamydie namnażały się u nich intensywnie, a zmiany patologiczne w płucach były znacznie cięższe w porównaniu do

zwierząt kontrolnych. Neutralizacja IL-17 powodowała redukcję odpowiedzi Th1 i wzrost odpowiedzi zależnej od Th2 oraz spadek ekspresji cząsteczek MHC II, CD40 i zmniejszone wytwarzanie IL-12 przez DC śledziony [9]. Te badania wskazują na ochronną rolę limfocytów Th17 podczas donosowego zakażenia myszy *Ch. muridarum*, polegającą na promowaniu odpowiedzi Th1 w następstwie modulacji funkcji DC. Wykazano również, że IL-17A wraz z IFN- γ działają synergistycznie w ograniczaniu zakażenia chlamydiami w płucach, przez wzmacnianie ekspresji iNOS i zwiększenie wytwarzania tlenku azotu przez makrofagi i komórki nabłonkowe [113]. Płucne limfocyty Th17 były w stanie skutecznie przeciwdziałać zakażeniu *Ch. muridarum* w warunkach dostatecznej odpowiedzi Th1, a regulacja odpowiedzi Th17 odbywała się za pośrednictwem szlaku sygnałowego z udziałem indukowalnego kostymulatora (ICOS) i częściowo kinazy 3 fosfatydyloinozylu (PI3K) [26].

Badania Wanga i wsp. ujawniają dwie różne role subpopulacji Th17 w aerogenym zakażeniu *Ch. trachomatis* u myszy [99]. U myszy C3H/HeN [H-2^k] obserwowano silną stymulację odpowiedzi Th17/Th1, prowadzącą do powstania masywnego nacieku neutrofilów w płucach, zaburzenia eliminacji bakterii, znacznej utraty masy ciała i podwyższenia śmiertelności. Myszy C57BL/6 [H-2^d] wykazywały natomiast stosunkowo umiarkowaną odpowiedź Th17. Zaobserwowano, że IL-17 warunkuje ochronę przed zakażeniem, gdyż stymuluje płucne DC do ujawnienia swoich funkcji przeciwbakteryjnych. Jednak nadmiar IL-17 prowadzi do masywnej migracji neutrofilów, promuje wewnątrzkomórkowy wzrost bakterii, w następstwie czego dochodzi do uszkodzenia tkanki i rozsiewu drobnoustrojów w organizmie [99]. Ten przykład znakomicie ilustruje podwójną naturę limfocytów Th17, których rola ochronna, zapobiegająca rozwojowi choroby, może szybko zamienić się w szkodliwą, przyczyniającą się do powstawania immunopatologii.

PODSUMOWANIE

Bez wątplenia limfocyty Th17 stanowią istotny element miejscowej, ochronnej odpowiedzi immunologicznej w błonach śluzowych w zakażeniach bakteriami zewnątrzkomórkowymi, gdyż stymulują napływ komórek żernych do miejsc reakcji zapalnej, przyczyniając się do eliminacji drobnoustrojów. Ponadto coraz więcej doniesień podkreśla znaczenie tych komórek dla prawidłowego funkcjonowania i skutecznej obrony w zakażeniach bakteriami wewnątrzkomórkowymi, gdzie limfocyty Th17 ściśle współpracują z innymi subpopulacjami limfocytów T CD4⁺, przede wszystkim z Th1. Poza tym w licznych badaniach wykazano, że antygenowośwoiste komórki Th17 pamięci stanowią ważny element ochronny przy powtórnym zakażeniu [55]. Limfocyty Th17 mogą jednak ujawnić także swoją drugą naturę, wówczas stają się współodpowiedzialne za rozwój nie tylko układowych i narządowych chorób autoimmunologicznych, ale również mogą zastrzyc przebieg chorób bakteryjnych. Dlatego wielkim wyzwaniem dla naukowców jest odkrycie strategii

maksymalizujących ochronne działanie tych komórek, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością, bardziej wrażliwych na zakażenia bakteryjne i grzybicze, a jednocześnie minimalizujących ich szkodliwe, immunopatologiczne

efekty. Jedynie dokładne wyjaśnienie roli limfocytów Th17 i innych komórek wydzielających IL-17 może mieć istotne implikacje kliniczne w zakresie planowania nowych strategii profilaktyki i terapii chorób bakteryjnych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Adler G.: Cytokines in the beginning stages of the immune response. *Reumatologia*, 2009; 47: 230-235
- [2] Algood H.M., Allen S.S., Washington M.K., Peek R.M.Jr., Miller G.G., Cover T.L.: Regulation of gastric B cell recruitment is dependent on IL-17 receptor A signaling in a model of chronic bacterial infection. *J. Immunol.*, 2009; 183: 5837-5846
- [3] Aliahmadi E., Gramlich R., Grützkau A., Hitzler M., Krüger M., Baumgrass R., Schreiner M., Wittig B., Wanner R., Peiser M.: TLR2-activated human langerhans cells promote Th17 polarization via IL-1 β , TGF- β and IL-23. *Eur. J. Immunol.*, 2009; 39: 1221-1230
- [4] Andreassen C., Powell D.A., Carbonetti N.H.: Pertussis toxin stimulates IL-17 production in response to *Bordetella pertussis* infection in mice. *PLoS One*, 2009; 4: e7079
- [5] Arabski M., Koza A., Kaca W.: Struktura chemiczna lipopolisacharydu *Helicobacter pylori* a wrodzona odpowiedź immunologiczna. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 289-296
- [6] Aujla S.J., Chan Y.R., Zheng M., Fei M., Askew D.J., Pociask D.A., Reinhart T.A., McAllister F., Edeal J., Gaus K., Husain S., Kreindler J.L., Dubin P.J., Pilewski J.M., Myerburg M.M., Mason C.A., Iwakura Y., Kolls J.K.: IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat. Med.*, 2008; 14: 275-281
- [7] Aujla S.J., Dubin P.J., Kolls J.K.: Th17 cells and mucosal host defense. *Semin. Immunol.*, 2007; 19: 377-382
- [8] Awasthi A., Kuchroo V.K.: Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int. Immunol.*, 2009; 21: 489-498
- [9] Bai H., Cheng J., Gao X., Joyee A.G., Fan Y., Wang S., Jiao L., Yao Z., Yang X.: IL-17/Th17 promotes type 1 T cell immunity against pulmonary intracellular bacterial infection through modulating dendritic cell function. *J. Immunol.*, 2009; 183: 5886-5895
- [10] Banus S., Stenger R.M., Gremmer E.R., Dormans J.A., Mooi F.R., Kimman T.G., Vandebriel R.J.: The role of Toll-like receptor-4 in pertussis vaccine-induced immunity. *BMC Immunol.*, 2008; 9: 21
- [11] Burchill M.A., Nardelli D.T., England D.M., DeCoster D.J., Christopherson J.A., Callister S.M., Schell R.F.: Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect. Immun.*, 2003; 71: 3437-3442
- [12] Caruso R., Fina D., Paoluzi O.A., Del Vecchio Blanco G., Stolfi C., Rizzo A., Caprioli F., Sarra M., Andrei F., Fantini M.C., MacDonald T.T., Pallone F., Monteleone G.: IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Eur. J. Immunol.*, 2008; 38: 470-478
- [13] Chan Y.R., Liu J.S., Pociask D.A., Zheng M., Mietzner T.A., Berger T., Mak T.W., Clifton M.C., Strong R.K., Ray P., Kolls J.K.: Lipocalin 2 is required for pulmonary host defense against *Klebsiella* infection. *J. Immunol.*, 2009; 182: 4947-4956
- [14] Chang H.C., Sehra S., Goswami R., Yao W., Yu Q., Stritesky G.L., Jabeen R., McKinley C., Ahyi A.N., Han L., Nguyen E.T., Robertson M.J., Perumal N.B., Tepper R.S., Nutt S.L., Kaplan M.H.: The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat. Immunol.*, 2010; 11: 527-534
- [15] Chen D., Jiang R., Mao C., Shi L., Wang S., Yu L., Hu Q., Dai D., Xu H.: Chemokine/chemokine receptor interactions contribute to the accumulation of Th17 cells in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Hum. Immunol.*, 2012; 73: 1068-1072
- [16] Chen K., McAleer J.P., Lin Y., Paterson D.L., Zheng M., Alcorn J.F., Weaver C.T., Kolls J.K.: Th17 cells mediate clade-specific, serotype-independent mucosal immunity. *Immunity*, 2011; 35: 997-1009
- [17] Chung D.R., Kasper D.L., Panzo R.J., Chitnis T., Grusby M.J., Sayegh M.H., Tzianabos A.O.: CD4⁺ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J. Immunol.*, 2003; 170: 1958-1963
- [18] Clapp B., Skyberg J.A., Yang X., Thornburg T., Walters N., Pascual D.W.: Protective live oral brucellosis vaccines stimulate Th1 and Th17 cell responses. *Infect. Immun.*, 2011; 79: 4165-4174
- [19] Codolo G., Amedei A., Steere A.C., Papinutto E., Cappon A., Polenghi A., Benagiano M., Paccani S.R., Sambri V., Del Prete G., Baldari C.T., Zanotti G., Montecucco C., D'Elia M.M., de Bernard M.: *Borrelia burgdorferi* NapA-driven Th17 cell inflammation in Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 3609-3617
- [20] Curtis M.M., Way S.S.: Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology*, 2009; 126: 177-185
- [21] Datta S.K., Sabet M., Nguyen K.P., Valdez P.A., Gonzalez-Navajas J.M., Islam S., Mihajlov I., Fierer J., Insel P.A., Webster N.J., Guiney D.G., Raz E.: Mucosal adjuvant activity of cholera toxin requires Th17 cells and protects against inhalation anthrax. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 10638-10643
- [22] Davila E., Kolls J.: A "Toll" for Th17 cell expansion. *J. Leukoc. Biol.*, 2010; 88: 5-7
- [23] Dileepan T., Linehan J.L., Moon J.J., Pepper M., Jenkins M.K., Cleary P.P.: Robust antigen specific Th17 T cell response to group A *Streptococcus* is dependent on IL-6 and intranasal route of infection. *PLoS Pathog.*, 2011; 7: e1002252
- [24] Dubin P.J., Kolls J.K.: IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2007; 292: L519-L528
- [25] Feinen B., Jerse A.E., Gaffen S.L., Russell M.W.: Critical role of Th17 responses in a murine model of *Neisseria gonorrhoeae* genital infection. *Mucosal Immunol.*, 2010; 3: 312-321
- [26] Gao X., Gigoux M., Yang J., Leconte J., Yang X., Suh W.K.: Anti-chlamydial Th17 responses are controlled by the inducible costimulator partially through phosphoinositide 3-kinase signaling. *PLoS One*, 2012; 7: e52657
- [27] Gebbia J.A., Coleman J.L., Benach J.L.: *Borrelia* spirochetes up-regulate release and activation of matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) and collagenase 1 (MMP-1) in human cells. *Infect. Immun.*, 2001; 69: 456-462
- [28] Geddes K., Rubino S.J., Magalhaes J.G., Streutker C., Le Bourhis L., Cho J.H., Robertson S.J., Kim C.J., Kaul R., Philpott D.J., Girardin S.E.: Identification of an innate T helper type 17 response to intestinal bacterial pathogens. *Nat. Med.*, 2011; 17: 837-844
- [29] Gieryńska M., Schollenberger A.: Molekularne rozpoznawanie zakażeń wirusowych - stymulacja odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 299-313
- [30] Godinez I., Haneda T., Raffatellu M., George M.D., Paixão T.A., Rolán H.G., Santos R.L., Dandekar S., Tsolis R.M., Bäuml A.J.: T cells

help to amplify inflammatory responses induced by *Salmonella enterica* serotype Typhimurium in the intestinal mucosa. *Infect. Immun.*, 2008; 76: 2008-2017

[31] Godinez I., Raffatellu M., Chu H., Paixao T.A., Haneda T., Santos R.L., Bevins C.L., Tsois R.M., Bäumlér A.J.: Interleukin-23 orchestrates mucosal responses to *Salmonella enterica* serotype Typhimurium in the intestine. *Infect. Immun.*, 2009; 77: 387-398

[32] Hamada S., Umemura M., Shiono T., Hara H., Kishihara K., Tanaka K., Mayuzumi H., Ohta T., Matsuzaki G.: Importance of murine V δ 1 γ δ T cells expressing interferon- γ and interleukin-17A in innate protection against *Listeria monocytogenes* infection. *Immunology*, 2008; 125: 170-177

[33] Hamada S., Umemura M., Shiono T., Tanaka K., Yahagi A., Begum M.D., Oshiro K., Okamoto Y., Watanabe H., Kawakami K., Roark C., Born W.K., O'Brien R., Ikuta K., Ishikawa H., Nakae S., Iwakura Y., Ohta T., Matsuzaki G.: IL-17A produced by $\gamma\delta$ T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver. *J. Immunol.*, 2008; 181: 3456-3463

[34] Happel K.I., Dubin P.J., Zheng M., Ghilardi N., Lockhart C., Quinton L.J., Odden A.R., Shellito J.E., Bagby G.J., Nelson S., Kolls J.K.: Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 761-769

[35] Happel K.I., Zheng M., Young E., Quinton L.J., Lockhart E., Ramsay A.J., Shellito J.E., Schurr J.R., Bagby G.J., Nelson S., Kolls J.K.: Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J. Immunol.*, 2003; 170: 4432-4436

[36] Higgs R., Higgins S.C., Ross P.J., Mills K.H.: Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunol.*, 2012; 5: 485-500

[37] Hus I., Maciąg E., Roliński J.: Znaczenie limfocytów Th17 w odporności przeciwnowotworowej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 244-250

[38] Infante-Duarte C., Horton H.F., Byrne M.C., Kamradt T.: Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J. Immunol.*, 2000; 165: 6107-6115

[39] Ishigame H., Kakuta S., Nagai T., Kadoki M., Nambu A., Komiyama Y., Fujikado N., Tanahashi Y., Akitsu A., Kotaki H., Sudo K., Nakae S., Sasakawa C., Iwakura Y.: Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 2009; 30: 108-119

[40] Islander U., Andersson A., Lindberg E., Adlerberth I., Wold A.E., Rudin A.: Superantigenic *Staphylococcus aureus* stimulates production of interleukin-17 from memory but not naive T cells. *Infect. Immun.*, 2010; 78: 381-386

[41] Iwakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S.: Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 2011; 34: 149-162

[42] Joosten L.A., Abdollahi-Roodsaz S., Heuvelmans-Jacobs M., Helsen M.M., van den Bersselaar L.A., Oppers-Walgreen B., Koenders M.I., van den Berg W.B.: T cell dependence of chronic destructive murine arthritis induced by repeated local activation of Toll-like receptor-driven pathways: crucial role of both interleukin-1 β and interleukin-17. *Arthritis Rheum.*, 2008; 58: 98-108

[43] Joshi A., Pancari G., Cope L., Bowman E.P., Cua D., Proctor R.A., McNeely T.: Immunization with *Staphylococcus aureus* iron regulated surface determinant B (IsdB) confers protection via Th17/IL17 pathway in a murine sepsis model. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2012; 8: 336-346

[44] Juszcak M., Głabiński A.: Udział limfocytów Th17 w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 492-501

[45] Keestra A.M., Godinez I., Xavier M.N., Winter M.G., Winter S.E., Tsois R.M., Bäumlér A.J.: Early MyD88-dependent induction of interleukin-17A expression during *Salmonella* colitis. *Infect. Immun.*, 2011; 79: 3131-3140

[46] Khader S.A., Bell G.K., Pearl J.E., Fountain J.J., Rangel-Moreno J., Cilley G.E., Shen F., Eaton S.M., Gaffen S.L., Swain S.L., Locksley R.M., Haynes L., Randall T.D., Cooper A.M.: IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 369-377

[47] Khader S.A., Pearl J.E., Sakamoto K., Gilmartin L., Bell G.K., Jolley-Gibbs D.M., Ghilardi N., deSavauge F., Cooper A.M.: IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN- γ responses if IL-12p70 is available. *J. Immunol.*, 2005; 175: 788-795

[48] King C., Tangye S.G., Mackay C.R.: T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 2008; 26: 741-766

[49] Knauer J., Siegemund S., Müller U., Al-Robaiy S., Kastelein R.A., Alber G., Straubinger R.K.: *Borrelia burgdorferi* potently activates bone marrow-derived conventional dendritic cells for production of IL-23 required for IL-17 release by T cells. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2007; 49: 353-363

[50] Kołaczowska E.: Metaloproteinaza 9 (MMP-9) jako szczególnie przedstawiciel metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej: rola w napywieniu i apoptozie neutrofilów w trakcie reakcji zapalnej. *Postępy Biol. Kom.*, 2010; 37: 471-499

[51] Korn T., Bettelli E., Gao W., Awasthi A., Jäger A., Strom T.B., Oukka M., Kuchroo V.K.: IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T_H17 cells. *Nature*, 2007; 448: 484-487

[52] Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K.: IL-17 and Th17 cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; 27: 485-517

[53] Kotloski N.J., Nardelli D.T., Peterson S.H., Torrealba J.R., Warner T.F., Callister S.M., Schell R.F.: Interleukin-23 is required for development of arthritis in mice vaccinated and challenged with *Borrelia* species. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2008; 15: 1199-1207

[54] Lin Y., Ritchie S., Logar A., Slight S., Messmer M., Rangel-Moreno J., Guglani L., Alcorn J.F., Strawbridge H., Park S.M., Onishi R., Nyugen N., Walter M.J., Pociask D., Randall T.D., Gaffen S.L., Iwakura Y., Kolls J.K., Khader S.A.: Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity*, 2009; 31: 799-810

[55] Lindenstrøm T., Woodworth J., Dietrich J., Aagaard C., Andersen P., Agger E.M.: Vaccine-induced th17 cells are maintained long-term postvaccination as a distinct and phenotypically stable memory subset. *Infect. Immun.*, 2012; 80: 3533-3544

[56] Lu Y.J., Gross J., Bogaert D., Finn A., Bagrade L., Zhang Q., Kolls J.K., Srivastava A., Lundgren A., Forte S., Thompson C.M., Harney K.F., Anderson P.W., Lipsitch M., Malley R.: Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization. *PLoS Pathog.*, 2008; 4: e1000159

[57] Luzzo F., Parrello T., Monteleone G., Sebkova L., Romano M., Zarrilli R., Imeneo M., Pallone F.: Up-regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *J. Immunol.*, 2000; 165: 5332-5337

[58] Malefyt Rde W.: Interleukin-17 kick-starts T helper 1 cell differentiation. *Immunity*, 2009; 31: 700-702

[59] Malley R., Srivastava A., Lipsitch M., Thompson C.M., Watkins C., Tzianabos A., Anderson P.W.: Antibody-independent, interleukin-17A-mediated, cross-serotype immunity to pneumococci in mice immunized intranasally with the cell wall polysaccharide. *Infect. Immun.*, 2006; 74: 2187-2195

[60] Mangan P.R., Harrington L.E., O'Quinn D.B., Helms W.S., Bullard D.C., Elson C.O., Hatton R.D., Wahl S.M., Schoeb T.R., Weaver C.T.: Transforming growth factor- β induces development of the T_H17 lineage. *Nature*, 2006; 441: 231-234

- [61] Markel G., Bar-Haim E., Zahavy E., Cohen H., Cohen O., Shafferman A., Velan B.: The involvement of IL-17A in the murine response to sub-lethal inhalational infection with *Francisella tularensis*. *PLoS One*, 2010; 5: e11176
- [62] Martin B., Hirota K., Cua D.J., Stockinger B., Veldhoen M.: Interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals. *Immunity*, 2009; 31: 321-330
- [63] McAllister F., Henry A., Kreindler J.L., Dubin P.J., Ulrich L., Steele C., Finder J.D., Pilewski J.M., Carreno B.M., Goldman S.J., Pirhonen J., Kolls J.K.: Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene- α and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J. Immunol.*, 2005; 175: 404-412
- [64] McGeachy M.J., McSorley S.J.: Microbial-induced Th17: superhero or supervillain? *J. Immunol.*, 2012; 189: 3285-3291
- [65] Minegishi Y., Saito M., Nagasawa M., Takada H., Hara T., Tsuchiya S., Agematsu K., Yamada M., Kawamura N., Ariga T., Tsuge I., Karasuyama H.: Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 1291-1301
- [66] Miyamoto M., Emoto M., Emoto Y., Brinkmann V., Yoshizawa I., Seiler P., Aichele P., Kita E., Kaufmann S.H.: Neutrophilia in LFA-1-deficient mice confers resistance to listeriosis: possible contribution of granulocyte-colony-stimulating factor and IL-17. *J. Immunol.*, 2003; 170: 5228-5234
- [67] Morrison R.P., Caldwell H.D.: Immunity to murine chlamydial genital infection. *Infect. Immun.*, 2002; 70: 2741-2751
- [68] Murugaiyan G., Mittal A., Weiner H.L.: Increased osteopontin expression in dendritic cells amplifies IL-17 production by CD4⁺ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and in multiple sclerosis. *J. Immunol.*, 2008; 181: 7480-7488
- [69] Napolitani G., Rinaldi A., Bertoni F., Sallusto F., Lanzavecchia A.: Selected Toll-like receptor agonist combinations synergistically trigger a T helper type 1-polarizing program in dendritic cells. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 769-776
- [70] Narita K., Hu D.L., Mori F., Wakabayashi K., Iwakura Y., Nakane A.: Role of interleukin-17A in cell-mediated protection against *Staphylococcus aureus* infection in mice immunized with the fibrinogen-binding domain of clumping factor A. *Infect. Immun.*, 2010; 78: 4234-4242
- [71] Niedźwiedzka-Rystwej P., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W.: Charakterystyka subpopulacji limfocytów T. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2013; 67: 371-379
- [72] Noda K., Kodama S., Umemoto S., Nomi N., Hirano T., Suzuki M.: Th17 cells contribute to nontypeable *Haemophilus influenzae*-specific protective immunity induced by nasal vaccination with P6 outer membrane protein and α -galactosylceramide. *Microbiol. Immunol.*, 2011; 55: 574-581
- [73] Okada T., Miller M.J., Parker I., Krummel M.F., Neighbors M., Hartley S.B., O'Garra A., Cahalan M.D., Cyster J.G.: Antigen-engaged B cells undergo chemotaxis toward the T zone and form motile conjugates with helper T cells. *PLoS Biol.*, 2005; 3: e150
- [74] Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y.: The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 2008; 28: 454-467
- [75] Peck A., Mellins E.D.: Precarious balance: Th17 cells in host defense. *Infect. Immun.*, 2010; 78: 32-38
- [76] Pinchuk I.V., Morris K.T., Nofchissey R.A., Earley R.B., Wu J.Y., Ma T.Y., Beswick E.J.: Stromal cells induce Th17 during *Helicobacter pylori* infection and in the gastric tumor microenvironment. *PLoS One*, 2013; 8: e53798
- [77] Poulsen K.P., Faith N.G., Steinberg H., Czuprynski C.J.: Bacterial load and inflammation in fetal tissues is not dependent on IL-17A or IL-22 in 10-14 day pregnant mice infected with *Listeria monocytogenes*. *Microb. Pathog.*, 2013; 56: 47-52
- [78] Priebe G.P., Walsh R.L., Cederroth T.A., Kamei A., Coutinho-Sledge Y.S., Goldberg J.B., Pier G.B.: IL-17 is a critical component of vaccine-induced protection against lung infection by lipopolysaccharide-heterologous strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Immunol.*, 2008; 181: 4965-4975
- [79] Raffatellu M., Santos R.L., Chessa D., Wilson R.P., Winter S.E., Rossetti C.A., Lawhon S.D., Chu H., Lau T., Bevins C.L., Adams L.G., Bäuml A.J.: The capsule encoding the *viaB* locus reduces interleukin-17 expression and mucosal innate responses in the bovine intestinal mucosa during infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Infect. Immun.*, 2007; 75: 4342-4350
- [80] Raffatellu M., Santos R.L., Verhoeven D.E., George M.D., Wilson R.P., Winter S.E., Godinez I., Sankaran S., Paixao T.A., Gordon M.A., Kolls J.K., Dandekar S., Bäuml A.J.: Simian immunodeficiency virus-induced mucosal interleukin-17 deficiency promotes *Salmonella* dissemination from the gut. *Nat. Med.*, 2008; 14: 421-428
- [81] Reynolds J.M., Pappu B.P., Peng J., Martinez G.J., Zhang Y., Chung Y., Ma L., Yang X.O., Nurieva R.I., Tian Q., Dong C.: Toll-like receptor 2 signaling in CD4⁺ T lymphocytes promotes T helper 17 responses and regulates the pathogenesis of autoimmune disease. *Immunity*, 2010; 32: 692-702
- [82] Rothfuchs A.G., Bafica A., Feng C.G., Egen J.G., Williams D.L., Brown G.D., Sher A.: Dectin-1 interaction with *Mycobacterium tuberculosis* leads to enhanced IL-12p40 production by splenic dendritic cells. *J. Immunol.*, 2007; 179: 3463-3471
- [83] Schulz S.M., Köhler G., Holscher C., Iwakura Y., Alber G.: IL-17A is produced by T_H17, $\gamma\delta$ T cells and other CD4⁺ lymphocytes during infection with *Salmonella enterica* serovar Enteritidis and has a mild effect in bacterial clearance. *Int. Immunol.*, 2008; 20: 1129-1138
- [84] Schulz S.M., Köhler G., Schütze N., Knauer J., Straubinger R.K., Chackerian A.A., Witte E., Wolk K., Sabat R., Iwakura Y., Holscher C., Müller U., Kastelein R.A., Alber G.: Protective immunity to systemic infection with attenuated *Salmonella enterica* serovar enteritidis in the absence of IL-12 is associated with IL-23-dependent IL-22, but not IL-17. *J. Immunol.*, 2008; 181: 7891-7901
- [85] Seiler P., Aichele P., Bandermann S., Hauser A.E., Lu B., Gerard N.P., Gerard C., Ehlers S., Mollenkopf H.J., Kaufmann S.H.: Early granuloma formation after aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection is regulated by neutrophils via CXCR3-signaling chemokines. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 2676-2686
- [86] Shi Y., Liu X.F., Zhuang Y., Zhang J.Y., Liu T., Yin Z., Wu C., Mao X.H., Jia K.R., Wang F.J., Guo H., Flavell R.A., Zhao Z., Liu K.Y., Xiao B., Guo Y., Zhang W.J., Zhou W.Y., Guo G., Zou Q.M.: *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J. Immunol.*, 2010; 184: 5121-5129
- [87] Shibata K., Yamada H., Hara H., Kishihara K., Yoshikai Y.: Resident V δ 1⁺ $\gamma\delta$ T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production. *J. Immunol.*, 2007; 178: 4466-4472
- [88] Siegemund S., Schütze N., Freudenberg M.A., Lutz M.B., Straubinger R.K., Alber G.: Production of IL-12, IL-23 and IL-27p28 by bone marrow-derived conventional dendritic cells rather than macrophages after LPS/TLR4-dependent induction by *Salmonella enteritidis*. *Immunobiology*, 2007; 212: 739-750
- [89] Takeuchi O., Hoshino K., Kawai T., Sanjo H., Takada H., Ogawa T., Takeda K., Akira S.: Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*, 1999; 11: 443-451
- [90] Tiringier K., Treis A., Fucik P., Gona M., Gruber S., Renner S., Dehlink E., Nachbaur E., Horak F., Jaksch P., Döring G., Cramer R., Jung A., Rochat M.K., Hörmann M. i wsp.: A Th17- and Th2-skewed cytokine profile in cystic fibrosis lungs represents a potential risk

factor for *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013; 187: 621-629

- [91] Torrado E., Cooper A.M.: IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2010; 21: 455-462
- [92] Umemura M., Yahagi A., Hamada S., Begum M.D., Watanabe H., Kawakami K., Suda T., Sudo K., Nakae S., Iwakura Y., Matsuzaki G.: IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin infection. *J. Immunol.*, 2007; 178: 3786-3796
- [93] van Beelen A.J., Zelinkova Z., Taanman-Kueter E.W., Muller F.J., Hommes D.W., Zaat S.A., Kapsenberg M.L., de Jong E.C.: Stimulation of the intracellular bacterial sensor NOD2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells. *Immunity*, 2007; 27: 660-669
- [94] van de Veerdonk F.L., Gresnigt M.S., Kullberg B.J., van der Meer J.W., Joosten L.A., Netea M.G.: Th17 responses and host defense against microorganisms: an overview. *BMB Rep.*, 2009; 42: 776-787
- [95] van de Veerdonk F.L., Teirlinck A.C., Kleinnijenhuis J., Kullberg B.J., van Crevel R., van der Meer J.W., Joosten L.A., Netea M.G.: *Mycobacterium tuberculosis* induces IL-17A responses through TLR4 and dectin-1 and is critically dependent on endogenous IL-1. *J. Leukoc. Biol.*, 2010; 88: 227-232
- [96] Van Maele L., Carnoy C., Cayet D., Songhet P., Dumoutier L., Ferrero I., Janot L., Erard F., Bertout J., Leger H., Sebbane F., Benecke A., Renaud J.C., Hardt W.D., Ryffel B., Sirard J.C.: TLR5 signaling stimulates the innate production of IL-17 and IL-22 by CD3^{neg}CD127⁺ immune cells in spleen and mucosa. *J. Immunol.*, 2010; 185: 1177-1185
- [97] Veldhoen M., Hocking R.J., Atkins C.J., Locksley R.M., Stockinger B.: TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006; 24: 179-189
- [98] Wang B., Dileepan T., Briscoe S., Hyland K.A., Kang J., Khoruts A., Cleary P.P.: Induction of TGF- β 1 and TGF- β 1-dependent predominant Th17 differentiation by group A streptococcal infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 5937-5942
- [99] Wang J., Zhou X., Chen R., Ramirez E.A., Beer J., Moore J.M., Brown T., Kolls J.K., Stadnyk A.: Opposing effects of IL-17/Th17 response in modifying host resistance against respiratory chlamydia infection via divergent immune mechanisms. *J. Immunol.*, 2009; 182: 44.22
- [100] Winkler I., Gogacz M., Rechberger T.: Do Th17 cells play an important role in the pathogenesis and prognosis of ovarian cancer? *Ginekol. Pol.*, 2012; 83: 295-300
- [101] Wojas J., Pajtasz-Piasecka E.: Oddziaływanie komórek dendrytycznych z limfocytami T regulatorowymi. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 167-174
- [102] Woolard M.D., Hensley L.L., Kawula T.H., Frelinger J.A.: Respiratory *Francisella tularensis* live vaccine strain infection induces Th17 cells and prostaglandin E₂, which inhibits generation of gamma interferon-positive T cells. *Infect Immun.*, 2008; 76: 2651-2659
- [103] Wozniak T.M., Saunders B.M., Ryan A.A., Britton W.J.: *Mycobacterium bovis* BCG-specific Th17 cells confer partial protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection in the absence of gamma interferon. *Infect. Immun.*, 2010; 78: 4187-4194
- [104] Wu Q., Martin R.J., Rino J.G., Breed R., Torres R.M., Chu H.W.: IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect.*, 2007; 9: 78-86
- [105] Wu W., Huang J., Duan B., Traficante D.C., Hong H., Risech M., Lory S., Priebe G.P.: Th17-stimulating protein vaccines confer protection against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012; 186: 420-427
- [106] Xu S., Han Y., Xu X., Bao Y., Zhang M., Cao X.: IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells promote CTL responses against *Listeria monocytogenes* infection by enhancing dendritic cell cross-presentation. *J. Immunol.*, 2010; 185: 5879-5887
- [107] Yadav M., Schorey J.S.: The β -glucan receptor dectin-1 functions together with TLR2 to mediate macrophage activation by *mycobacteria*. *Blood*, 2006; 108: 3168-3175
- [108] Ye P., Garvey P.B., Zhang P., Nelson S., Bagby G., Summer W.R., Schwarzenberger P., Shellito J.E., Kolls J.K.: Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2001; 25: 335-340
- [109] Yu J., Oh M.H., Park J.U., Myers A.C., Dong C., Zhu Z., Zheng T.: Epicutaneous exposure to staphylococcal superantigen enterotoxin B enhances allergic lung inflammation via an IL-17A dependent mechanism. *PLoS One*, 2012; 7: e39032
- [110] Yu J.J., Ruddy M.J., Wong G.C., Sfintescu C., Baker P.J., Smith J.B., Evans R.T., Gaffen S.L.: An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood*, 2007; 109: 3794-3802
- [111] Zenaro E., Donini M., Dusi S.: Induction of Th1/Th17 immune response by *Mycobacterium tuberculosis*: role of dectin-1, mannose receptor, and DC-SIGN. *J. Leukoc. Biol.*, 2009; 86: 1393-1401
- [112] Zhang J.Y., Liu T., Guo H., Liu X.F., Zhuang Y., Yu S., Chen L., Wu C., Zhao Z., Tang B., Luo P., Mao X.H., Guo G., Shi Y., Zou Q.M.: Induction of a Th17 cell response by *Helicobacter pylori* urease subunit B. *Immunobiology*, 2011; 216: 803-810
- [113] Zhang Y., Wang H., Ren J., Tang X., Jing Y., Xing D., Zhao G., Yao Z., Yang X., Bai H.: IL-17A synergizes with IFN-gamma to upregulate iNOS and NO production and inhibit chlamydial growth. *PLoS One*, 2012; 7: e39214
- [114] Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M., Ivanov I.I., Min R., Victora G.D., Shen Y., Du J., Rubtsov Y.P., Rudensky A.Y., Ziegler S.F., Littman D.R.: TGF- β -induced Foxp3 inhibits T_H17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t function. *Nature*, 2008; 453: 236-240

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.