

Received: 2009.07.09
Accepted: 2009.09.14
Published: 2009.10.23

Udział limfocytów Th17 w patogenezie stwardnienia rozsianego

Th17 cells in the pathogenesis of multiple sclerosis

Marek Juszcak, Andrzej Głabiński

Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, Wydział Nauk Biomedycznych i Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

W 2003 roku opisano nową subpopulację pomocniczych limfocytów T, charakteryzujących się wytwarzaniem IL-17 (IL-17A), nazwanych później limfocytami Th17. Szybko przypisano im istotną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego (SM) i innych chorób z autoagresji, które tradycyjnie wiązano z komórkami Th1. Duża liczba poświęconych im w ostatnich latach badań pozwoliła ustalić, że prekursorowe limfocyty CD4(+) różnicują się w kierunku fenotypu Th17 pod wpływem ściśle określonego zestawu cytokin. Powstawaniu mysich limfocytów Th17 sprzyjają TGF- β oraz IL-6 lub IL-21, natomiast środowisko optymalne dla procesu różnicowania się ich ludzkich odpowiedników wymaga obecności TGF- β , IL-1 β i IL-2 w połączeniu z IL-6, -21 lub -23. Odpowiedź immunologiczna zależna od limfocytów Th17 jest dodatkowo wzmacniana przez osteopontynę, TNF- α lub PGE2, a hamowana przez IL-25, -27, -35 i -10. Oprócz swej głównej cytokiny, komórki Th17 są zdolne również do wytwarzania IL-17F, -21, -22, TNF- α i CCL20, a u ludzi również IL-26. Jedną z ważnych funkcji limfocytów Th17 jest indukcja przez IL-17 czynników chemotaktycznych neutrofilów (m.in. chemokin CXCL1, CXCL2 i CXCL8). Rosnąca liczba danych płynących z badań nad SM i jego modelami zwierzęcymi potwierdza główną rolę limfocytów Th17 w patogenezie tej choroby. W świetle najnowszych doniesień podkreśla się jednak to, że odpowiedź immunologiczna przeciwko autoantygenom mieliny może być inicjowana i podtrzymywana zarówno przez komórki Th17, jak i Th1. Dokładne poznanie roli, jaką w patogenezie SM pełnią limfocyty Th17 wymaga dalszych badań, gdyż ich wyniki mogą być użyteczne w rozwoju nowych metod terapii SM.

Słowa kluczowe:

limfocyty Th17 • stwardnienie rozsiane • doświadczalne autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego • interleukina 17

Summary

Th17 cells are a recently described subset of T helper lymphocytes characterized by the production of IL-17 (IL-17A). Since their discovery in 2003, studies on Th17 cells have become increasingly popular among immunologists and they have emerged as key players in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and other autoimmune disorders traditionally attributed to Th1 cells. Murine Th17 lymphocytes differentiate from naive CD4⁺ cells in a specific cytokine environment, which includes TGF- β and IL-6 or IL-21, whereas human Th17 cell development requires TGF- β , IL-1 β , and IL-2 in combination with IL-6, IL-21, or IL-23. Th17-related response is additionally enhanced by osteopontin, TNF α , and PGE2 and suppressed by IL-25, IL-27, IL-35, and IL-10. Apart from their main cytokine, Th17 cells can also express IL-17F, IL-21, IL-22, TNF α , CCL20, and, in humans, IL-26. All of these mediators may contribute to the proinflammatory action of Th17 cells both in the clearance of various pathogens and in autoimmunity. At least some of these functions are exerted through the induction of neutrophil-recruiting

chemokines (CXCL1, CXCL2, CXCL8) by IL-17. Accumulating evidence from studies on mice and humans indicates an important role of Th17 cells in mediating autoimmune neuroinflammation. This has led some immunologists to question the previously exhibited importance of Th1 cells in MS pathology. However, more recent data suggest that both these T-cell subsets are capable of inducing and promoting the disease. Further investigation is required to clarify the role of Th17 cells in the pathogenesis of MS since some of the Th17-related molecules appear as attractive targets for future therapeutic strategies.

Key words: Th17 cells • multiple sclerosis

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=896907>

Word count: 5120

Tables: –

Figures: –

References: 96

Adres autora: lek. med. Marek Juszczak, Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź; e-mail: bpv@wp.pl

WPROWADZENIE

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Stanowi ona ważny problem w skali całego świata, a w krajach o wysokim współczynniku zachorowalności, do których należy również Polska, jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności osób młodych. Doświadczalne autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (experimental autoimmune encephalomyelitis – EAE) jest wiernym zwierzęcym modelem SM. Istnieje duże podobieństwo tego modelu do SM na poziomie zmian patologicznych w OUN, dzięki czemu możliwe jest odniesienie wyników badań na zwierzętach do patogenezy SM. Przyczyna stwardnienia rozsianego, mimo że choroba ta od wielu lat skupia uwagę naukowców na całym świecie, w dalszym ciągu pozostaje niepewna. Podkreśla się główną rolę mechanizmów autoimmunizacyjnych, które prawdopodobnie są zapoczątkowywane przez czynniki środowiskowe, zwłaszcza przy współistnieniu predyspozycji genetycznej. Spójne i całościowe ujęcie immunopatogenezy SM wymaga jednak wielu dalszych badań. Według obecnie przyjętego paradygmatu, centralną pozycję w sieci mechanizmów prowadzących do rozwoju choroby zajmują limfocyty pomocnicze CD4(+) (T helper – Th) wykazujące swoistość wobec antygenów mieliny (PLP, MOG, MBP) [48]. Już od trzech dekad wiadomo, że ich obecność jest niezbędna do wywołania zwierzęcego modelu stwardnienia rozsianego [5]. Znana jest też rola w patogenezie EAE i SM makrofagów i komórek dendrytycznych [20], limfocytów B [50], a ostatnio nawet komórek tucznych [80]. Przez wiele lat swoiste antygenowo limfocyty CD4(+) wywołujące zapalenie mózgu zaliczano do podtypu Th1. W ostatnich latach odkryto jednak nową subpopulację komórek Th, charakteryzującą się wytwarzaniem IL17, które nazwano Th17 [1]. Okazało się, że autoreaktywne komórki Th17 są wysoce patogenne i prawdopodobnie odgrywają główną rolę w rozwoju chorób tradycyjnie wiązanych z limfocytami Th1, takich jak: reumatoidalne zapalenie stawów, choroby zapalne jelit, łuszczyca czy stwardnienie rozsiane [67]. Celem pracy jest omówienie

najważniejszych aspektów procesu różnicowania się limfocytów Th17, ich interakcji z innymi komórkami układu odpornościowego oraz pełnionej przez nie roli – zarówno w fizjologicznej odpowiedzi immunologicznej, jak i w patogenezie SM oraz jego modelu doświadczalnego (EAE).

ODKRYCIE LIMFOCYTÓW TH17

Limfocyty pomocnicze Th, charakteryzujące się ekspresją antygeny CD4, od lat są uważane za centralne komórki układu odpornościowego, których zadanie polega na koordynowaniu i ukierunkowywaniu odpowiedzi immunologicznej. W ciągu ostatnich lat bardzo wiele uwagi poświęca się badaniom nad procesem różnicowania limfocytów pomocniczych CD4(+) w kierunku poszczególnych podtypów, z których każdy charakteryzuje się odmiennym profilem cytokinowym i funkcją biologiczną. Do niedawna wyróżniano jedynie dwie subpopulacje limfocytów pomocniczych: Th1 i Th2 [57]. Pierwsza z nich jest kojarzona z wytwarzaniem IFN- γ i promowaniem odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Druga zaś poprzez sekrecję cytokin, takich jak IL-4, czy IL-5 stymuluje różnicowanie komórek plazmatycznych i związaną z nimi odpowiedź humoralną [57]. Ten klasyczny dychotomiczny podział skomplikowało odkrycie populacji limfocytów pomocniczych charakteryzujących się ekspresją antygeny CD25, które nazwano limfocytami regulatorowymi (T-reg). Komórki te wykazują działanie regulatorowe przez silne hamowanie odpowiedzi immunologicznej wobec antygenów środowiskowych, a także białek własnych [77].

Aggarwal i wsp. opisali w 2003 r. kolejną subpopulację limfocytów CD4+, charakteryzującą się wysoką ekspresją IL-17, które później nazwano Th17 [1]. Było to odkrycie przełomowe, gdyż pozwalało na pogodzenie dobrze ugruntowanej teorii o znaczeniu limfocytów CD4+ w patogenezie wielu chorób z autoagresji z rosnącą rolą w ich rozwoju niedawno odkrytej IL-17. Cytokinę tę po raz pierwszy sklonowano w 1993 r. jako homodimeryczny polipeptyd o masie 35–40 kDa i nadano jej nazwę CTLA-8 (cytotoxic T lymphocyte – associated antygen – 8) [69].

Dzięki późniejszym sukcesom w dziedzinie sekwencjonowania ludzkiego genomu możliwe stało się odkrycie kolejnych pięciu członków „rodziny IL-17”, które wyróżniono literami alfabetu (IL-17A-F; IL-17A jest synonimem IL-17) [69]. W 1999 r. opublikowano pierwsze doniesienia o możliwym związku IL-17 z patogenezą stwardnienia rozsianego [47]. Od tego czasu pozycja tej cytokiny jako istotnego mediatora w powstawaniu autoimmunizacyjnego zapalenia OUN systematycznie umacniała się. W ciągu 6 lat od odkrycia wytwarzających ją limfocytów Th17 zgromadzono wiele danych wskazujących na ich główną rolę zarówno w odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenom zewnątrzkomórkowym, jak też w powstawaniu wielu chorób z autoagresji, tradycyjnie wiązanych z limfocytami Th1, m.in. SM.

POWSTAWANIE LIMFOCYTÓW Th17

Od wielu lat wiadomo, że do różnicowania się w kierunku fenotypu Th1 limfocyty CD4+ wymagają obecności w środowisku IL-12, podczas gdy stymulacja przez IL-4 determinuje ich rozwój w kierunku podtypu Th2 [57]. Po odkryciu komórek Th17 duża część poświęconych im badań skupiła się na mechanizmach prowadzących do różnicowania się komórek CD4+ w kierunku nowej subpopulacji limfocytów. Znanych jest już co najmniej kilka cytokin i ich kombinacji, których obecność determinuje powstawanie i podtrzymywanie fenotypu Th17 w modelach zwierzęcych i u ludzi. Z wielu badań *in vitro* nad mysimi komórkami Th17 wynika, że do powstania z niezróżnicowanych limfocytów CD4+ konieczna jest obecność transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) oraz IL-6 [96]. W wyniku kostymulacji tymi dwiema cytokinami dochodzi do aktywacji białek STAT3, ROR α , a zwłaszcza ROR γ t – głównych czynników transkrypcyjnych powodujących różnicowanie limfocytów w kierunku Th17 [32, 39]. W przypadku stymulacji niezróżnicowanych limfocytów jedynie przez TGF- β w dużym stężeniu, bez udziału IL-6, rozwijają się one w kierunku komórek regulatorowych (T-reg), w wyniku aktywacji czynnika transkrypcyjnego Foxp3 [66, 96]. Stężenie interleukiny 6 – białka ostrej fazy o plejotropowym działaniu immunostymulującym – jest więc czynnikiem determinującym los niezróżnicowanych komórek CD4+ [67]. Badania myszy pozbawionych ekspresji IL-6 (knock out) wykazały, że zwierzęta te cechuje bardzo osłabiona odpowiedź mediowana przez Th17, a także dominacja subpopulacji T-reg wśród limfocytów CD4+ krwi obwodowej [38]. Wykazano również, że delecja limfocytów T-reg w powyższym modelu skutkuje odbudową populacji komórek Th17, a zależy to od obecności IL-21 [38]. Jest to cytokina należąca do rodziny IL-2, która pod nieobecność IL-6 uruchamia alternatywny szlak prowadzący do powstania limfocytów Th17 [62]. Kolejną cytokiną bardzo silnie związaną z limfocytami Th17 jest IL-23. Należy ona do rodziny IL-12 i silnie stymuluje komórki Th17 do wytwarzania IL-17 [65]. Wykazano jednak, że jej obecność, choć sprzyja różnicowaniu się mysich limfocytów w kierunku fenotypu Th17, nie jest do tego procesu niezbędna [83]. Najdobitniej świadczy o tym to, że niezróżnicowane limfocyty CD4+ nie wykazują ekspresji receptora tej cytokiny [70]. Pojawia się on dopiero w późniejszej fazie różnicowania się tych komórek, a IL-23 jest czynnikiem koniecznym do zakończenia procesu dojrzewania limfocytów Th17, podtrzymywania ich fenotypu oraz proliferacji [49].

W promowaniu odpowiedzi zależnej od Th17 uczestniczą również cytokiny, takie jak TNF- α i IL-1 β , które pełnią w tym względnie funkcję pomocniczną w stosunku do IL-6 i TGF- β [83]. Podobną funkcję pełni osteopontyna – wielofunkcyjne białko niezbędne do prawidłowego metabolizmu tkanki kostnej, a jednocześnie plejotropowa cytokina o działaniu prozapalnym. Jest ona wytwarzana m.in. przez komórki dendrytyczne i stymuluje limfocyty CD4+ do wytwarzania IL-17 [58]. Innym czynnikiem wzmacniającym odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów Th17 jest jeden z metabolitów kwasu arachidonowego – prostaglandyna E₂ (PGE₂) [14]. Działając synergistycznie z IL-23 zwiększa ona ekspresję czynnika ROR γ t, przez co przyczynia się do różnicowania limfocytów Th17, a także stymuluje je do wytwarzania IL-17 [14]. Czynnikiem ważnym w utrzymaniu równowagi między populacjami Treg i Th17 jest IL-2. Do jej funkcji należą m.in. stymulowanie apoptozy limfocytów oraz zwiększanie liczebności subpopulacji Treg [43]. Niedawno wykazano, że działając za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego STAT5 cytokina ta hamuje również wytwarzanie IL-17 i różnicowanie limfocytów w kierunku fenotypu Th17 [43]. Do innych czynników hamujących Th17-zależną odpowiedź immunologiczną należy IL-25, nazywana również IL-17E. Mimo swej przynależności do rodziny IL-17 pełni ona zgoła odmienną funkcję promując odpowiedź Th2-zależną i silnie hamując dojrzewanie i proliferację limfocytów Th17 [34]. IL-25 działa najprawdopodobniej za pośrednictwem IL-13, która hamuje uwalnianie IL-6, -23 i -1 β przez aktywowane komórki dendrytyczne [34]. Kolejną cytokiną o działaniu supresyjnym wobec limfocytów Th17 jest IL-27 [92]. Silnie hamuje różnicowanie tych komórek, a także stymuluje ekspresję innej cytokiny przeciwzapalnej o szerokim zakresie działania – IL-10 [92]. W 2007 r. do rodziny IL-12, do której oprócz macierzystej interleukiny należą IL-23 i IL-27, dołączyła nowa cytokina – IL-35 [60]. Okazało się, że ona również może hamować proces różnicowania limfocytów w kierunku fenotypu Th17 [60].

Między poszczególnymi subpopulacjami limfocytów pomocniczych istnieje złożona sieć wzajemnych interakcji. Od wielu lat wiadomo, że IFN- γ jako cytokina związana z limfocytami Th1 hamuje różnicowanie i proliferację linii Th2, podczas gdy IL-4, czy IL-13 działają supresyjnie na komórki Th1. Nowsze badania wykazały, że podobne interakcje zdarzają się między wszystkimi czterema podtypami limfocytów pomocniczych. Wykazano, że IFN- γ wpływa supresyjnie również na limfocyty Th17 [27,59]. Podobnie działa cytokina związana z linią Th2 – IL-4, a także IL-12 – podstawowy czynnik determinujący powstawanie subpopulacji Th1 [59]. Limfocyty regulatorowe (T-reg) wykazują ekspresję IL-10 i -35 [9], które jak wyżej wspomniano, hamują Th-17-zależną odpowiedź immunologiczną [60]. Komórki te mogą również wytwarzać TGF- β , który z jednej strony, przy obecności IL-6 lub IL-21, jest niezbędny do powstawania limfocytów Th17 [39], z drugiej zaś, w dużych stężeniach i bez wspomnianej kostymulacji, działa przeciwnie, promując powstawanie Treg [66]. Wytwarzana przez limfocyty Th17 IL-17A, jak również ważna dla funkcjonowania tych komórek IL-23, wpływają supresyjnie na subpopulację Th1 [59]. Dokładniejsze poznanie złożonych interakcji międzykomórkowych i mechanizmów regulacyjnych determinujących rodzaj odpowiedzi immunologicznej wymaga dalszych badań.

FUNKCJE LIMFOCYTÓW Th17

Komórki Th17 opisano w 2003 r. jako subpopulację limfocytów CD4(+) charakteryzującą się dużą ekspresją IL-17 [1]. Wytwarzanie tej cytokiny, określanej również jako IL-17A, w dalszym ciągu jest uważane za podstawową funkcję limfocytów Th17. Oprócz macierzystej interleukiny z rodziny IL-17, wykazują one również ekspresję IL-17F [36]. Obie cytokiny pełnią ważną rolę w reakcjach immunologicznych skierowanych przeciwko różnorodnym patogenom, a także w patogenezie chorób z autoagresji [68]. Receptory IL-17 występują m.in. na monocytach, nabłonku dróg oddechowych, na komórkach śródbłonna, czy fibroblastach [68], a następstwem ich stymulacji jest uwalnianie przez te komórki wielu czynników prozapalnych, takich jak: TNF- α , IL-1 β , IL-6, czy chemokiny z grupy CXC ELR(+) [68]. Do tych ostatnich zalicza się chemokiny CXCL1, CXCL2, CXCL5, a u ludzi również CXCL8 (IL-8). Wspólną ich cechą jest silne działanie chemotaktyczne, jakie wywierają na granulocyty obojętnochłonne [35]. IL-17 indukuje także w komórkach nabłonkowych i fibroblastach wytwarzanie czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF), wpływając tym samym również na ich różnicowanie i dojrzewanie [21]. Można zatem mówić o ścisłym związku czynnościowym limfocytów Th17 z neutrofilami, który zaznacza się zarówno w prawidłowo funkcjonującym układzie odpornościowym, jak i w immunopatologii.

Wykazano, że mediowana przez granulocyty obojętnochłonne odpowiedź immunologiczna przeciwko niektórym bakteriom, np. *Klebsiella pneumoniae*, jest zależna od obecności IL-17 [90]. Wiadomo także, że zarówno IL-17, jak i same limfocyty Th17, odgrywają główną rolę w rekrutacji neutrofilów podczas inwazji *Candida albicans* [15]. W procesach autoimmunologicznych, w które zaangażowane są limfocyty Th17, ich działanie patogenne prawdopodobnie również, przynajmniej częściowo, opiera się na interakcji z granulocytami obojętnochłonnymi. Na przykład w postaci EAE, w której patogenezie udokumentowano rolę komórek Th17, w naciekach zapalnych OUN stwierdzono znaczny odsetek neutrofilów [41]. Choć limfocyty CD4+ są uważane za zasadnicze źródło IL-17, nie są one jedynymi producentami tej cytokiny. Jej ekspresję wykazano nie tylko w innych liniach limfocytarnych – w komórkach CD8(+), NK i limfocytach $\gamma\delta$ – ale także w monocytach i neutrofilach [63]. Wytwarzanie IL-17 przez tę ostatnią populację może stanowić przykład dodatniego sprzężenia zwrotnego, w wyniku którego dochodzi do amplifikacji odpowiedzi zależnej od granulocytów obojętnochłonych. Badania autopsyjne mózgów zmarłych pacjentów chorujących na SM wykazały, że do wytwarzania IL-17 zdolne są także astrocyty i oligodendrocyty znajdujące się w aktywnych płytkach demielinizacyjnych [81]. Niedawno zidentyfikowano również populację limfocytów regulatorowych (Treg) zdolnych do wytwarzania IL-17 w warunkach stanu zapalnego, co jest jednym z dowodów na pokrewieństwo Treg z Th17 [6, 86]. Ekspresja IL-17 w limfocytach Th17, Treg i prawdopodobnie również w innych komórkach jest silnie powiązana ze stymulacją obecnych na ich powierzchni receptorów CCR6 [73,86]. Ligandem tego receptora jest chemokina CCL20, charakteryzująca się silnymi właściwościami chemotaktycznymi w stosunku do limfocytów T i B oraz komórek dendrytycznych [88]. Wykazano, że ludzkie limfocyty Th17 mające

receptor CCR6 wytwarzają ponad 100 razy więcej IL-17 niż komórki CCR6(-) [79]. Chemokina CCL20 odgrywa zatem ważną rolę w procesie migracji limfocytów Th17 do miejsca zapalenia, a także indukuje ekspresję ich podstawowej cytokiny [89]. Pod wpływem jednoczesnej stymulacji interleukiną 6 i TGF- β limfocyty Th17 zdolne są do autokrynnego wytwarzania CCL20, co stanowi ciekawy mechanizm wzmacniania Th17-zależnej odpowiedzi immunologicznej, oparty na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego [89].

Inną cytokiną wydzielaną przez komórki Th17 jest sklonowana w 2000 r. IL-21 [62,71]. Jej wytwarzanie przez tę subpopulację limfocytów również stanowi przykład sprzężenia zwrotnego dodatniego, gdyż jak wyżej wspomniano interleukina ta jest jednym z czynników sprzyjających różnicowaniu się limfocytów w kierunku fenotypu Th17 [62]. Do innych funkcji IL-21 należą m.in. korzystny wpływ na proliferację i dojrzewanie limfocytów B, limfocytów CD8(+), a także komórek NK, które są prawdopodobnie głównym źródłem tej cytokiny w ustroju [16,71]. IL-21 pełni więc rolę czynnika autokrynnego zarówno w przypadku limfocytów Th17, jak i NK. Kolejną cytokiną wytwarzaną przez Th17 jest IL-22. Należy ona do rodziny IL-10 i pełni ważną rolę m.in. w funkcjonowaniu immunologicznej bariery śluzówkowej w przewodzie pokarmowym i drogach oddechowych, gdzie bierze udział w odpowiedzi przeciwko bakteriom Gram-ujemnym [93]. Jej rola może się też zaznaczać w immunopatologii układu nerwowego, gdyż wykazano jej udział w niszczeniu bariery krew-mózg przez uszkodzenie połączeń międzykomórkowych [33]. Ważną cechą IL-22 jest jej zdolność do pełnienia zarówno funkcji prozapalnej, jak i przeciwzapalnej, w zależności od lokalnego środowiska cytokinowego [93]. Co więcej, limfocyty Th17 są zdolne do wytwarzania również IL-10, która jest typową cytokiną przeciwzapalną o plejotropowym działaniu [61]. Niektórzy wyróżniają nawet osobną subpopulację komórek wytwarzających tę interleukinę, używając w odniesieniu do nich terminu „regulatorowe limfocyty Th17” [61]. Zaobserwowano również ekspresję w limfocytach Th17 jednej z najbardziej znanych cytokin prozapalnych – TNF- α [15]. Za pośrednictwem powyższych mediatorów limfocyty Th17 pełnią ważną funkcję w odpowiedzi immunologicznej przeciwko różnorodnym patogenom zewnątrzkomórkowym [67]. Coraz więcej danych wskazuje także na istotną rolę wytwarzanych przez te komórki cytokin w patogenezie SM i wielu innych chorób autoimmunizacyjnych [67].

LIMFOCYTY Th17 U LUDZI

Ogromna większość badań, stanowiących źródło aktualnej wiedzy o mechanizmach powstawania, funkcjach i znaczeniu limfocytów Th17, ze zrozumiałych względów pochodzi z badań na zwierzętach, a zwłaszcza na myszach. Od wielu lat w badaniach nad patogenezą chorób autoimmunizacyjnych wykorzystywane są ich zwierzęce modele, których przykładem jest doświadczalne autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (EAE), będące modelem SM. Uzyskane w badaniach na myszach dane w dużym stopniu dają się odnieść do organizmu człowieka, gdyż wiele procesów immunologicznych przebiega podobnie u wszystkich ssaków. Niestety, często również występują istotne różnice międzygatunkowe, które znacznie

utrudniają zrozumienie immunopatogenezy chorób występujących u ludzi i opóźniają lub wręcz uniemożliwiają wdrożenie do badań klinicznych strategii terapeutycznych opracowanych na zwierzętach. Również w przypadku limfocytów Th17 stwierdzono pewne odmienności dotyczące procesu ich różnicowania oraz pełnionych przez nie funkcji w organizmie człowieka w porównaniu z modelem mysim. Pierwszą różnicę międzygatunkową stanowi sama komórka macierzysta, z której powstają poszczególne subpopulacje limfocytów pomocniczych. W przypadku myszy jest to limfocyt CD4(+) będący wspólnym prekursorem linii Th17 i Treg [96], podczas gdy ludzkie limfocyty Th17 różnicują się z komórek CD4(+) CD 161(+) o konstytutywnej ekspresji charakterystycznego dla fenotypu Th17 czynnika transkrypcyjnego ROR γ t [76].

Jak wyżej wspomniano, aby doszło do powstania fenotypu Th17 z niezróżnicowanych mysich limfocytów CD4(+) konieczna jest obecność w środowisku TGF- β oraz IL-6 lub IL-21 [7,38,62,96]. Ludzkie komórki Th17 zasadniczo różnicują się w podobnych warunkach, ale potrzebnych do tego celu cytokin jest nieco więcej [46]. Badania *in vitro* na komórkach CD4(+) z krwi pępowinowej wykazały, że optymalne środowisko dla tego procesu wymaga obecności TGF- β , IL-1 β i IL-2 w połączeniu z IL-6, -21 lub -23 [46]. Spośród tych ostatnich cytokin IL-23 wydaje się wykazywać najsilniejsze działanie [85]. W porównaniu z komórkami mysimi, powstawanie ludzkich limfocytów Th17 w dużo większym stopniu uzależnione jest więc od obecności IL-23, a także prozapalnych interleukin 1 β i 2, natomiast prawdopodobnie mniejsze znaczenie ma TGF- β [76]. Co więcej, w proces różnicowania się fenotypu Th17 u człowieka silnie zaangażowany jest także wspomniany wyżej receptor chemokinowy CCR6 [46]. Jego ligand CCL20 jest ważnym czynnikiem indukującym zarówno powstawanie ludzkich limfocytów, jak też ich migrację do miejsca zapalenia i wytwarzanie cytokin [89]. Podobnie jak w przypadku limfocytów mysich, za aktywację genów związanych z procesem różnicowania się fenotypu Th17 odpowiada w głównej mierze czynnik transkrypcyjny ROR γ t, a także STAT3 [46,52].

Bardzo interesującą właściwością ludzkich limfocytów Th17 jest duże podobieństwo części z nich do subpopulacji Th1. Rozdział między obiema liniami limfocytarnymi pod względem funkcji i profilu cytokinowego jest tu dużo mniej wyraźny niż w przypadku myszy [2]. Wykazano, że niektóre ludzkie komórki Th17 oprócz czynnika transkrypcyjnego ROR γ t są również zdolne do ekspresji charakterystycznego dla subpopulacji Th1 czynnika jądrowego T-bet oraz receptora IL-12R β 2 [76]. Obecność interleukiny 12 powoduje stymulację tych limfocytów do wytwarzania IFN- γ z jednoczesnym spadkiem ekspresji IL-17 [76]. Powstaje w ten sposób fenotyp mieszany Th17/Th1, wykazujący właściwości obydwu subpopulacji, a zwłaszcza zdolność do wytwarzania zarówno IFN- γ , jak i IL-17 [2]. Inną cechą charakterystyczną ludzkich limfocytów Th17 jest wytwarzanie IL-26 [18]. Jest to nowo odkryta cytokina, niemająca swojego odpowiednika u myszy, której działanie, jak dotąd pozostaje niepewne [18]. Zaobserwowano jej zwiększone wydzielanie przez aktywowane komórki Th17 w tkankach objętych przewlekłym procesem zapalnym pozyskanych od chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycę, chorobę Crohna, czy astmę atopową,

co implikuje potencjalną rolę IL-26 w patogenezie chorób autoimmunizacyjnych [72].

LIMFOCYTY Th17 w EAE

Doświadczalne autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (EAE), które od wielu lat służy jako doświadczalny model SM jest wywoływane głównie u myszy i szczurów przez ich immunizację jednym z antygenów mieliny. Najczęściej stosuje się w tym celu PLP (proteolipid protein) i MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein), nieco rzadziej natomiast MBP (myelin basic protein). Dzięki EAE możliwe stało się poznawanie złożonych interakcji między komórkami układu odpornościowego i nerwowego, które leżą u podstaw patogenezy tej choroby. Badania nad EAE umożliwiają wdrażanie do terapii chorych na SM coraz skuteczniejszych leków biologicznych ingerujących w coraz lepiej poznaną immunopatogenezę tej choroby. Niestety, wiele pytań dotyczących przyczyny SM i mechanizmów odpowiedzialnych za progresję procesu chorobowego, w dalszym ciągu pozostaje bez odpowiedzi.

Według przyjętych poglądów na patogenezę SM główną rolę pełnią w niej autoreaktywne limfocyty T pomocnicze (Th) skierowane przeciwko antygenom osłonki mielinowej (MBP, MOG, PLP) [48]. Do niedawna powszechne było przekonanie, że tymi komórkami są limfocyty o fenotypie Th1. Pogląd ten utrzymywał się przez wiele lat, a wynikał przede wszystkim z obserwacji, że stanowią one istotny składnik nacieku zapalnego w EAE, jak również ze stwierdzonego związku ekspresji cytokin skojarzonych z subpopulacją Th1 z aktywnością procesu zapalnego [51]. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję IFN- γ w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej pacjentów chorujących na SM oraz jej korelację ze stopniem niepełnosprawności [53].

Badania prowadzone zarówno na EAE, jak i u ludzi, wykazały także podwyższone stężenie tzw. białka p40 w osoczu myszy i ludzi, u których toczy się aktywny proces chorobowy [19,28]. Co więcej, myszy pozbawione ekspresji tego białka lub leczone skierowanymi przeciwko niemu przeciwciałami monoklonalnymi wykazywały oporność na EAE [28]. W połączeniu z drugą podjednostką p35 – białko p40 tworzy IL-12 – cytokinę odgrywającą główną rolę w różnicowaniu się limfocytów Th1. Występuje ono również w postaci monomeru, a także homodimeru – p40(2), który początkowo uważany był za nieaktywny biologicznie, lecz w świetle najnowszych badań odgrywać może ważną rolę w powstawaniu encefalitogennych komórek CD4(+) i rozwoju SM [54]. Ponieważ białko p40 początkowo znane było jedynie jako podjednostka IL-12, przez wiele lat traktowano je jako synonim tej cytokiny, wnioskując na podstawie powyższych danych o głównej roli IL-12 i związanych z nią limfocytów Th1 w patogenezie EAE i SM [19,28]. Przekonanie to było powszechne wśród badaczy zajmujących się SM aż do końca XX w., kiedy to dokonano jednego z ważniejszych odkryć w historii badań nad immunopatogenezą tej choroby. W 2000 r. Oppmann i wsp. opisali nową cytokinę, będącą heterodimerem złożonym ze wspomnianego białka p40 oraz białka p19, którą nazwali IL-23 [65]. Eksperymenty na myszach pozbawionych wybiórczo ekspresji białek p19 albo p35 (knock out) wykazały, że tylko brak pierwszego z nich

chroni zwierzęta przed EAE [24]. Unieczynnienie IL-23 z użyciem przeciwciał monoklonalnych anty-p19 również powstrzymywało rozwój autoimmunizacyjnego zapalenia OUN [12]. Okazało się zatem, że to IL-23, a nie IL-12 jest głównym mediatorem w patogenezie EAE, a dotychczasowe przypisywanie tej roli IL-12 wynikało jedynie ze strukturalnej homologii obydwu cytokin [17]. Wkrótce potem wykazano, że nowo odkryta cytokina ma zasadnicze znaczenie również w rozwoju innych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, czy choroby zapalne jelit [56,91]. W toku badań nad mechanizmem działania IL-23 okazało się, że mimo swej przynależności do rodziny IL-12, pełni ona zgoła odmienną funkcję w procesie różnicowania się limfocytów pomocniczych, tłumiąc odpowiedź Th1-zależną, a promując powstawanie i proliferację nowo odkrytej subpopulacji Th17 [1,49,85]. W ciągu kolejnych lat lawinowo wzrastała liczba danych wskazujących na istotny udział limfocytów CD4(+) wytwarzających IL-17 w patogenezie EAE i SM. Eksperymenty z użyciem techniki biernego transferu mysich komórek Th17 wyhodowanych *in vitro* w obecności IL-23 wykazały ich zdolność do wywoływania zapalenia mózgu u zdrowych biorców [42]. Ponadto, stwierdzono znacznie zwiększoną ekspresję IL-17 w obwodowych narządach limfatycznych i OUN myszy chorujących na EAE [29], a jej najwyższe stężenia obserwowano w początkowej fazie odpowiedzi immunologicznej, co może świadczyć o zasadniczej roli limfocytów Th17 we wczesnych fazach procesu patogenetycznego w EAE [73].

Za udziałem IL-17 w rozwoju objawów klinicznych EAE przemawia wyraźne złagodzenie przebiegu choroby u zwierząt leczonych rozpuszczalnym receptorem IL-17 (IL-17R) w celu neutralizacji tej cytokiny [29]. Kolejnym istotnym argumentem jest skuteczność zarówno biernej immunizacji przeciwko IL-17A za pomocą swoistych przeciwciał monoklonalnych, jak też szczepienia myszy z użyciem cząsteczek wirusopodobnych lub albuminy białka kurzego sprzężonych z cząsteczkami IL-17A, w hamowaniu procesu zapalnego w OUN [75,82]. U zwierząt immunizowanych według tej ostatniej procedury udało się nawet wywołać całkowitą oporność na indukcję EAE [82]. Zaobserwowano, że myszy pozbawione ekspresji IL-17 (knock out) co prawda nie są całkowicie chronione przed EAE, ale przebieg choroby jest u nich znacznie łagodniejszy [37]. Neutralizacja osteopontyny, plejotropowej cytokiny prozapalnej, której działanie polega m.in. na stymulowaniu komórek T do wytwarzania IL-17, także powoduje złagodzenie przebiegu klinicznego EAE [58]. Wykazano również, że znana od wielu lat metoda swoistej immunoterapii EAE przez donosowe podawanie antygeny MBP [3] jest nieskuteczna, jeżeli myszom jednocześnie podaje się IL-17 [87].

Ciekawe informacje potwierdzające istotną rolę limfocytów Th17 w patogenezie EAE płyną z badań nad mechanizmami działania leków o udokumentowanej lub potencjalnej skuteczności w leczeniu SM. Wykazano, że IFN- β m.in. poprzez stymulację wytwarzania IL-27 hamuje odpowiedź immunologiczną zależną od komórek Th17 w zwierzęcym modelu stwardnienia rozsianego [25]. Z kolei octan glatirameru podany myszom chorującym na EAE działa supresyjnie na proces różnicowania fenotypu Th17 oraz zmniejsza ekspresję zarówno IL-17, jak też IL-6 [4]. Znany

od wielu lat terapeutyczny efekt TGF- β w leczeniu EAE, w świetle najnowszej wiedzy o interakcjach między poszczególnymi subpopulacjami limfocytów T można wytłumaczyć promowaniem powstawania Treg w obecności dużych stężeń TGF- β [74,96]. Resveratrol, związek polifenolowy pochodzenia roślinnego o właściwościach przeciwzapalnych, dodawany do pokarmu znacznie zmniejsza podatność myszy na EAE, a wynika to m.in. ze zwiększania liczby limfocytów Th17 'regulatorowych', charakteryzujących się wytwarzaniem zarówno IL-17, jak i IL-10 [31]. Ciekawym i mało zbadanym aspektem immunopatogenezy SM jest interakcja limfocytów Th17 z granulocytami obojętnochłonnymi za pośrednictwem chemokin z grupy CXC ELR(+). Carlson i wsp. w badaniach na modelu mysim udowodnili, że brak (knock out) lub blokada głównego receptora tych chemokin, CXCR2, podobnie jak usunięcie krążących neutrofilów, całkowicie chroni zwierzęta przed EAE [11]. Co więcej, transfer CXCR2(+) granulocytów obojętnochłonnych powoduje u tych myszy szybkie przełamanie bariery krew-mózg i przywrócenie pełnej wrażliwości na indukcję choroby [11]. Wyniki te wskazują na ważną rolę szlaku prowadzącego od IL-17 poprzez chemokiny CXC ELR(+) do neutrofilów w rozwoju objawów histopatologicznych i klinicznych EAE, która prawdopodobnie zaznacza się przede wszystkim w otwieraniu bariery krew-mózg przez granulocyty obojętnochłonne [11].

W świetle powyższych danych zrozumiałe wydaje się to, że w ostatnich kilku latach limfocyty Th17 stały się jednym z najpopularniejszych obiektów badań wśród naukowców zajmujących się SM. Mimo to, do dziś nie jest oczywiste, czy to one odgrywają pierwszoplanową rolę w patogenezie tej choroby. W 2009 r. ukazała się praca Haaka i wsp., którzy badali transgeniczne myszy, charakteryzujące się dużą nadekspresją IL-17A, nie obserwując u nich zwiększenia podatności na EAE [26]. Wygenerowali oni również szczep zwierząt pozbawionych ekspresji IL-17F (knock out), które były w pełni podatne na immunizację MOG, a zastosowanie u tych zwierząt dodatkowej blokady funkcji IL-17A za pomocą przeciwciał monoklonalnych miało jedynie minimalne działanie ochronne [26]. Wyniki badań Haaka i wsp., jak również wcześniejsze prace, przedstawiające zasadnicze znaczenie w rozwoju EAE czynników transkrypcyjnych związanych z subpopulacją Th1 (T-bet i STAT4) [8,13], sugerują zatem, że w patogenezie tej choroby mogą brać udział zarówno limfocyty Th1, jak i Th17. Również Kroenke i wsp. zwrócili ponownie uwagę immunologów na odsunięte w cień limfocyty Th1 [41]. Udowodnili oni, że komórki Th1 i Th17 w równym stopniu są zdolne do wywołania autoimmunizacyjnego zapalenia OUN u myszy. Powstają w ten sposób dwie identyczne klinicznie postaci EAE, które jednak różnią się istotnie na poziomie zmian histopatologicznych, pod względem ekspresji poszczególnych cytokin, a nawet odpowiedzi na leczenie [41]. Nacieki zapalne OUN wywołane przez limfocyty Th1 złożone są niemal wyłącznie z komórek jednojądrowych i stwierdza się w nich duże stężenia czynników chemotaktycznych dla makrofagów, takich jak CXCL9, CXCL10 czy CXCL11. W Th17-zależnej postaci EAE istotną część komórek naciekających mózg i rdzeń kręgowy stanowią natomiast granulocyty obojętnochłonne, a w ogniskach zapalnych obserwuje się dużą ekspresję chemokin neutrofilowych: CXCL1 i CXCL2 [41]. Co więcej, neutralizacja IL-17 lub GM-CSF przynosi korzyść

terapeutyczną jedynie w EAE wywołanym przez komórki Th17 [41]. Immunizacja zwierząt laboratoryjnych antygenami mieliny może zatem uruchamiać co najmniej dwa alternatywne szlaki patogenetyczne, angażujące różne subpopulacje limfocytów pomocniczych, prowadzące do powstania różnych wariantów choroby o takim samym obrazie klinicznym.

LIMFOCYTY Th17 w SM

Stwardnienie rozsiane od lat tradycyjnie było zaliczane do grupy chorób autoimmunizacyjnych, w patogenezie których centralną pozycję zajmują autoreaktywne limfocyty o profilu cytokinowym subpopulacji Th1. Oprócz SM do chorób tych należą m.in. reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna, czy wrzodzące zapalenie jelita grubego. Od czasu opisanego interleukiny 23 w 2000 r., a następnie limfocytów Th17 w 2003 r., w patogenezie SM i wszystkich wymienionych wyżej chorób poważnie bierze się pod uwagę rolę osi IL-23/Th17. W ciągu ostatnich kilku lat stale zwiększa się liczba danych uzasadniających takie przypuszczenie. Badania *post mortem* tkanki mózgowej pacjentów chorujących na SM wykazały nasiloną ekspresję IL-17 w limfocytach oraz komórkach glejowych umiejscowionych w naciekach okołonaczyniowych w obrębie aktywnych płytek demielinizacyjnych [81]. Co więcej, wśród limfocytów występujących w ogniskach zapalnych u tych chorych nie stwierdzono obecności subpopulacji supresorowych komórek Treg [81]. Niedawno opublikowane wyniki innych badań anatomopatologicznych potwierdziły obecność limfocytów Th17 w aktywnych ogniskach demielinizacji w OUN [55]. W porównaniu z prawidłową istotą białą, w obrębie płytek demielinizacyjnych stwierdzono także znaczną nadekspresję IL-23 w komórkach dendrytycznych oraz mikrogleju, co wskazuje na istnienie tam warunków sprzyjających różnicowaniu się limfocytów Th17 i ich proliferacji [44]. Interesujące wyniki przedstawili w 2008 r. włoscy naukowcy, którzy zbadali ekspresję IL-17 i IFN- γ w limfocytach krwi obwodowej pacjentów chorujących na różne postaci kliniczne SM [23]. Zaobserwowali oni, że wytwarzanie IL-17 jest zwiększone głównie w pierwszym izolowanym epizodzie klinicznym SM (clinically isolated syndrome – CIS), w fazie ostrej i w remisji, natomiast w postaci wtórnie postępującej choroby nie przekracza ono wartości stwierdzanych u ludzi zdrowych [23]. Stężenie IFN- γ było natomiast wyraźnie podwyższone zarówno w ostrej fazie CIS, jak i w okresach rzutów postaci nawracająco-ustępującej (RRMS), wykazując przy tym tendencję do normalizacji w okresach remisji [23]. Wyniki te sugerują, że w patogenezie SM limfocyty Th17 pełnią swą funkcję głównie w początkowej jej fazie, natomiast komórki Th1 odgrywają ważną rolę w okresach nasilenia aktywności procesu zapalnego zarówno w CIS jak i w późniejszych rzutach choroby.

Limfocyty krwi obwodowej pacjentów chorujących na RRMS pod wpływem stymulacji antygenami mieliny wytwarzają zarówno IFN- γ , jak i IL-17 [22]. Co ciekawe, ich aktywność proliferacyjna i sekrecyjna są nasilone jedynie w okresie rzutu choroby, natomiast w czasie remisji znajdują się w stanie anergii [22]. Dane z eksperymentów na zwierzętach wskazują, że działanie immunopatogenne limfocytów Th17 w SM może się wiązać przede wszystkim

z otwieraniem przez nie bariery krew–mózg [11]. Badania z użyciem komórek ludzkich zdają się potwierdzać tę tezę. Na komórkach śródbłonna naczyń mózgowych w obrębie płytek demielinizacyjnych zaobserwowano bowiem dużą ekspresję receptorów IL-17 i IL-22 [33]. Stwierdzono, że za ich pośrednictwem obydwie cytokiny niszczą połączenia między tymi komórkami zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* [33]. Ponadto, limfocyty Th17 łatwo przenikają przez barierę krew–mózg i uwalniają granzym B, który działa toksycznie w stosunku do ludzkich neuronów [33]. W sposób pośredni powstawanie nacieku limfocytarnego w OUN ułatwiane jest przez same komórki śródbłonna naczyń mózgowych. Wydzielane przez nie mediatory (m.in. TGF- β i GM-CSF) stymulują bowiem przekształcanie się migrujących do OUN monocytów w komórki dendrytyczne, które wytwarzają cytokiny sprzyjające różnicowaniu się i proliferacji zarówno komórek Th1, jak i Th17 (IL-12, TGF- β , IL-6) [30]. Dużo uwagi poświęca się badaniom nad osteopontyną, która, jak wyżej wspomniano, jest cytokiną promującą odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów Th17 [58]. Wykazano, że jej stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na SM znacząco przewyższa poziom stwierdzany w grupie kontrolnej [10].

Należy wspomnieć o danych z badań na ludziach, które sugerują, że w patogenezie SM zaangażowane są również związane z limfocytami Th17 granulocyty obojętnochłonne. Stwierdzono, że u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane, którzy z innych powodów leczenia byli rekombinowanym czynnikiem wzrostu granulocytów (G-CSF), występował rzut choroby [64]. W płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu chorych na SM obserwowano podwyższone stężenie głównej chemokiny neutrofilowej u ludzi, jaką jest CXCL8 (IL-8) [45]. Stwierdzono również, że IFN- β , jeden z podstawowych leków stosowanych w terapii tej choroby, znacząco zmniejsza nadekspresję tej cytokiny [84]. Lek ten ma również pośredni wpływ hamujący na limfocyty Th17, co może stanowić jeden z mechanizmów jego działania terapeutycznego w SM [95]. Wykazano, że IFN- β 1a poprzez receptor TLR7 oddziałuje na komórki dendrytyczne, stymulując je do wytwarzania IL-27, a hamując uwalnianie IL-1 β i IL-23, czego następstwem jest supresja procesu różnicowania i proliferacji komórek Th17 [95]. Dodatkowym mechanizmem działania interferonu w SM jest prawdopodobnie zwiększenie ekspresji innej cytokiny przeciwzapalnej – IL-10, która również hamuje odpowiedź immunologiczną zależną od limfocytów Th17 [40].

W ostatnim czasie szeroko dyskutowana jest potencjalna rola statyn w terapii SM, a zainteresowanie wzbudza przede wszystkim ich działanie hamujące na migrację monocytów. Niedawno wykazano, że simwastatyna zwiększa również ekspresję w tych komórkach IL-27, a zmniejsza wytwarzanie IL-23 i IL-6, a także bezpośrednio hamuje różnicowanie ludzkich limfocytów Th17 działając na poziomie czynników transkrypcyjnych [94].

Na koniec warto wspomnieć o leku, który w ostatnim czasie zawiódł pokładane w nim wielkie nadzieje. Ustekinumab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym białko p40, stanowiące wspólną podjednostkę ważnych do powstawania populacji Th1 i Th17 interleukin 12 i 23. Mimo dużej skuteczności w badaniach na zwierzętach, zakrojona na szeroką skalę druga faza badań klinicznych nie wykazała

jego skuteczności w leczeniu SM [78]. Wśród możliwych przyczyn tego niepowodzenia najczęściej wymienia się błędy w projekcie doświadczenia, a zwłaszcza włączenie do niego niemal wyłącznie pacjentów w późnej fazie choroby. Zgodnie zaś z przedstawionym aktualnym stanem wiedzy, najbardziej prawdopodobny wydaje się udział limfocytów Th17 w początkowych etapach patogenezy SM. Możliwe jest także istnienie co najmniej dwóch odmian SM o podobnym obrazie klinicznym, różniących się pod względem histopatologicznym oraz immunopatologicznym.

PODSUMOWANIE

Odkryta 6 lat temu nowa subpopulacja limfocytów pomocniczych, charakteryzująca się wytwarzaniem m.in. interleukiny 17, od początku skupia na sobie uwagę badaczy zajmujących się fizjologią układu odpornościowego, jak i immunopatologią. Rosnąca liczba danych pochodzących

z badań przeprowadzanych *in vitro*, na modelach zwierzęcych, a także u ludzi, uzasadnia stwierdzenie, że komórki Th17 są w znaczący sposób zaangażowane w patogenezę stwardnienia rozsianego oraz kilku innych chorób z autoagresji. Wyniki najnowszych badań sugerują jednak, że funkcję komórek inicjujących i koordynujących odpowiedź immunologiczną przeciwko autoantygenom mieliny pełnić mogą zarówno limfocyty Th17, jak i Th1. Co więcej, wykazano istnienie u człowieka limfocytów o fenotypie mieszanym Th17/Th1, co stanowi jedną z różnic międzygatunkowych utrudniających odniesienie wyników badań na modelu zwierzęcym do organizmu człowieka. Możliwe jest wreszcie występowanie dwóch odmian immunopatologicznych stwardnienia rozsianego, a ich rozróżnienie może mieć trudne do przecenienia znaczenie diagnostyczne, terapeutyczne, czy prognostyczne. Dokładniejsze poznanie znaczenia obydwu subpopulacji limfocytów w patogenezie SM powinno być zatem celem dalszych badań.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M.H., de Sauvage F.J., Gurney A.L.: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 1910–1914
- [2] Annunziato F., Cosmi L., Santarlasci V., Maggi L., Liotta F., Mazzinghi B., Parente E., Fili L., Ferri S., Frosali F., Giudici F., Romagnani P., Parronchi P., Tonelli F., Maggi E., Romagnani S.: Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 1849–1861
- [3] Bai X.F., Li H.L., Shi F.D., Liu J.Q., Xiao B.G., Van der Meide P.H., Link H.: Complexities of applying nasal tolerance induction as a therapy for ongoing relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in DA rats. *Clin. Exp. Immunol.*, 1998; 111: 205–210
- [4] Begum-Haque S., Sharma A., Kasper I.R., Foureau D.M., Mielcarz D.W., Haque A., Kasper L.H.: Downregulation of IL-17 and IL-6 in the central nervous system by glatiramer acetate in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.*, 2008; 204: 58–65
- [5] Ben-Nun A., Wekerle H., Cohen I.R.: The rapid isolation of clonable antigen-specific T lymphocyte lines capable of mediating autoimmune encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol.*, 1981; 11: 195–199
- [6] Beriou G., Costantino C.M., Ashley C.W., Yang L., Kuchroo V.K., Baecher-Allan C., Hafler D.A.: IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*, 2009; 113: 4240–4249
- [7] Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K.: T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 345–350
- [8] Bettelli E., Sullivan B., Szabo S.J., Sobel R.A., Glimcher L.H., Kuchroo V.K.: Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Exp. Med.*, 2004; 200: 79–87
- [9] Boissier M.C., Assier E., Biton J., Denys A., Falgarone G., Bessis N.: Regulatory T cells (Treg) in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2009; 76: 10–14
- [10] Braitch M., Nunan R., Niepel G., Edwards L.J., Constantinescu C.S.: Increased osteopontin levels in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 2008; 65: 633–635
- [11] Carlson T., Kroenke M., Rao P., Lane T.E., Segal B.: The Th17-ELR+CXC chemokine pathway is essential for the development of central nervous system autoimmune disease. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 811–823
- [12] Chen Y., Langrish C.L., McKenzie B., Joyce-Shaikh B., Stumhofer J.S., McClanahan T., Blumenschein W., Churakova T., Low J., Presta L., Hunter C.A., Kastelein R.A., Cua D.J.: Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1317–1326
- [13] Chitnis T., Najafian N., Benou C., Salama A.D., Grusby M.J., Sayegh M.H., Khoury S.J.: Effect of targeted disruption of STAT4 and STAT6 on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 739–747
- [14] Chizzolini C., Chicheportiche R., Alvarez M., de Rham C., Roux-Lombard P., Ferrari-Lacraz S., Dayer J.M.: Prostaglandin E2 synergistically with interleukin-23 favors human Th17 expansion. *Blood*, 2008; 112: 3696–3703
- [15] Conti H.R., Shen F., Nayyar N., Stocum E., Sun J.N., Lindemann M.J., Ho A.W., Hai J.H., Yu J.J., Jung J.W., Filler S.G., Masso-Welch P., Edgerton M., Gaffen S.L.: Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 299–311
- [16] Coquet J.M., Kyparissoudis K., Pellicci D.G., Besra G., Berzins S.P., Smyth M.J., Godfrey D.I.: IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J. Immunol.*, 2007; 178: 2827–2834
- [17] Cua D.J., Sherlock J., Chen Y., Murphy C.A., Joyce B., Seymour B., Lucian L., To W., Kwan S., Churakova T., Zurawski S., Wiekowski M., Lira S.A., Gorman D., Kastelein R.A., Sedgwick J.D.: Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 2003; 421: 744–748
- [18] Dambacher J., Beigel F., Zitzmann K., de Toni E., Goke B., Diepolder H.M., Auernhammer C.J., Brand S.: The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. *Gut*, 2009; 58: 1207–1217
- [19] Fassbender K., Ragoschke A., Rossol S., Schwart A., Mielke O., Paulig A., Hennerici M.: Increased release of interleukin-12p40 in MS: association with intracerebral inflammation. *Neurology*, 1998; 51: 753–758
- [20] Fischer H.G., Reichmann G.: Brain dendritic cells and macrophages/microglia in central nervous system inflammation. *J. Immunol.*, 2001; 166: 2717–2726
- [21] Fossiez F., Djossou O., Chomarat P., Flores-Romo L., Ait-Yahia S., Maat C., Pin J.J., Garrone P., Garcia E., Saeland S., Blanchard D., Gaillard C., Das Mahapatra B., Rouvier E., Golstein P., Banchereau J., Lebecq S.: T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J. Exp. Med.*, 1996; 183: 2593–2603
- [22] Fransson M.E., Liljenfeldt L.S., Fagius J., Totterman T.H., Loskog A.S.: The T-cell pool is energized in patients with multiple sclerosis in remission. *Immunology*, 2009; 126: 92–101
- [23] Frisullo G., Nociti V., Iorio R., Patanella A.K., Marti A., Caggiola M., Mirabella M., Tonali P.A., Batocchi A.P.: IL17 and IFN γ production by peripheral blood mononuclear cells from clinically isolated syndrome to secondary progressive multiple sclerosis. *Cytokine*, 2008; 44: 22–25
- [24] Furuzawa-Carballeda J., Vargas-Rojas M.I., Cabral A.R.: Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun. Rev.*, 2007; 6: 169–175
- [25] Guo B., Chang E.Y., Cheng G.: The type I IFN induction pathway constrains Th17-mediated autoimmune inflammation in mice. *J. Clin. Invest.*, 2008; 118: 1680–1690
- [26] Haak S., Croxford A.L., Kreymborg K., Heppner F.L., Pouly S., Becher B., Waisman A.: IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuro-inflammation in mice. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 61–69

- [27] Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T.: Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 1123–1132
- [28] Heremans H., Dillen C., Groenen M., Matthys P., Billiau A.: Role of endogenous interleukin-12 (IL-12) in induced and spontaneous relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Eur. Cytokine. Netw.*, 1999; 10: 171–180
- [29] Hofstetter H.H., Ibrahim S.M., Koczan D., Kruse N., Weishaupt A., Toyka K.V., Gold R.: Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol.*, 2005; 237: 123–130
- [30] Ifergan I., Kebir H., Bernard M., Wosik K., Dodelet-Devillers A., Cayrol R., Arbour N., Prat A.: The blood-brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain*, 2008; 131: 785–799
- [31] Imler T.J.Jr., Petro T.M.: Decreased severity of experimental autoimmune encephalomyelitis during resveratrol administration is associated with increased IL-17+IL-10+ T cells, CD4(-) IFN-gamma+ cells, and decreased macrophage IL-6 expression. *Int. Immunopharmacol.*, 2009; 9: 134–143
- [32] Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L., Tadokoro C.E., Lepelley A., Lafaille J.J., Cua D.J., Littman D.R.: The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, 2006; 126: 1121–1133
- [33] Kebir H., Kreymborg K., Ifergan I., Dodelet-Devillers A., Cayrol R., Bernard M., Giuliani F., Arbour N., Becker B., Prat A.: Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat. Med.*, 2007; 13: 1173–1175
- [34] Kleinschek M.A., Owyang A.M., Joyce-Shaikh B., Langrish C.L., Chen Y., Gorman D.M., Blumenschein W.M., McClanahan T., Brombacher F., Hurst S.D., Kastelein R.A., Cua D.J.: IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2007; 204: 161–170
- [35] Kobayashi Y.: Neutrophil infiltration and chemokines. *Crit. Rev. Immunol.*, 2006; 26: 307–316
- [36] Kolls J.K., Linden A.: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004; 21: 467–476
- [37] Komiya Y., Nakae S., Matsuki T., Nambu A., Ishigame H., Kakuta S., Sudo K., Iwakura Y.: IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2006; 177: 566–573
- [38] Korn T., Bettelli E., Gao W., Awasthi A., Jager A., Strom T.B., Oukka M., Kuchroo V.K.: IL-21 initiates an alternative pathway to induce pro-inflammatory T(H)17 cells. *Nature*, 2007; 448: 484–487
- [39] Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K.: IL-17 and Th17 Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; 27: 485–517
- [40] Krakauer M., Sorensen P., Khademi M., Olsson T., Sellebjerg F.: Increased IL-10 mRNA and IL-23 mRNA expression in multiple sclerosis: interferon- β treatment increases IL-10 mRNA expression while reducing IL-23 mRNA expression. *Mult. Scler.*, 2008; 14: 622–630
- [41] Kroenke M.A., Carlson T.J., Andjelkovic A.V., Segal B.M.: IL-12- and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 1535–1541
- [42] Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M., Mattson J., Basham B., Sedgwick J.D., McClanahan T., Kastelein R.A., Cua D.J.: IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2005; 201: 233–240
- [43] Laurence A., Tato C.M., Davidson T.S., Kanno Y., Chen Z., Yao Z., Blank R.B., Meylan F., Siegel R., Hennighausen L., Shevach E.M., O’Shea J.J.: Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity*, 2007; 26: 371–381
- [44] Li Y., Chu N., Hu A., Gran B., Rostami A., Zhang G.X.: Increased IL-23p19 expression in multiple sclerosis lesions and its induction in microglia. *Brain*, 2007; 130: 490–501
- [45] Lund B.T., Ashikian N., Ta H.Q., Chakryan Y., Manoukian K., Groshen S., Gilmore W., Cheema G.S., Stohl W., Burnett M.E., Ko D., Kachuck N.J., Weiner L.P.: Increased CXCL8 (IL-8) expression in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2004; 155: 161–171
- [46] Manel N., Unutmaz D., Littman D.R.: The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor- β and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 641–649
- [47] Matusevicius D., Kivisakk P., He B., Kostulas N., Ozenci V., Fredrikson S., Link H.: Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 1999; 5: 101–104
- [48] McFarland H.F., Martin R.: Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 913–919
- [49] McGeachy M.J., Chen Y., Tato C.M., Laurence A., Joyce-Shaikh B., Blumenschein W.M., McClanahan T.K., O’Shea J.J., Cua D.J.: The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells *in vivo*. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 314–324
- [50] McLaughlin K.A., Wucherpfennig K.W.: B cells and autoantibodies in the pathogenesis of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Adv. Immunol.*, 2008; 98: 121–149
- [51] Merrill J.E., Kono D.H., Clayton J., Ando D.G., Hinton D.R., Hofman F.M.: Inflammatory leukocytes and cytokines in the peptide-induced disease of experimental allergic encephalomyelitis in SJL and B10.PL mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992; 89: 574–578
- [52] Milner J.D., Brenchley J.M., Laurence A., Freeman A.F., Hill B.J., Elias K.M., Kanno Y., Spalding C., Elloumi H.Z., Paulson M.L., Davis J., Hsu A., Asher A.I., O’Shea J., Holland S.M., Paul W.E., Douek D.C.: Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2008; 452: 773–776
- [53] Moldovan I.R., Rudick R.A., Coteur A.C., Born S.E., Lee J.C., Karafa M.T., Pelfrey C.M.: Interferon gamma responses to myelin peptides in multiple sclerosis correlate with a new clinical measure of disease progression. *J. Neuroimmunol.*, 2003; 141: 132–140
- [54] Mondal S., Roy A., Pahan K.: Functional blocking monoclonal antibodies against IL-12p40 homodimer inhibit adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2009; 182: 5013–5023
- [55] Montes M., Zhang X., Berthelot L., Laplaud D.A., Brouard S., Jin J., Rogan S., Armao D., Jewells V., Souillou J.P., Markovic-Plese S.: Oligoclonal myelin-reactive T-cell infiltrates derived from multiple sclerosis lesions are enriched in Th17 cells. *Clin. Immunol.*, 2009; 130: 133–144
- [56] Murphy C.A., Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W., McClanahan T., Kastelein R.A., Sedgwick J.D., Cua D.J.: Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.*, 2003; 198: 1951–1957
- [57] Murphy K.M., Reiner S.L.: The lineage decisions of helper T cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002; 2: 933–944
- [58] 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
- [59] Nakae S., Iwakura Y., Suto H., Galli S.J.: Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 81: 1258–1268
- [60] Niedbala W., Wei X.Q., Cai B., Hueber A.J., Leung B.P., McInnes I.B., Liew F.Y.: IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur. J. Immunol.*, 2007; 37: 3021–3029
- [61] Nikoopour E., Schwartz J.A., Singh B.: Therapeutic benefits of regulating inflammation in autoimmunity. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2008; 7: 203–210
- [62] Nurieva R., Yang X.O., Martinez G., Zhang Y., Panopoulos A.D., Ma L., Schluns K., Tian Q., Watowich S.S., Jetten A.M., Dong C.: Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007; 448: 480–483
- [63] O’Brien R.L., Roark C.L., Born W.K.: IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2009; 39: 662–666
- [64] Openshaw H., Stuve O., Antel J.P., Nash R., Lund B.T., Weiner L.P., Kashyap A., McSweeney P., Forman S.: Multiple sclerosis flares associated with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Neurology*, 2000; 54: 2147–2150
- [65] Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C., Xu Y., Hunte B., Vega F., Yu N., Wang J., Singh K., Zonin F., Vaisberg E., Churakova T., Liu M., Gorman D., Wagner J., Zurawski S., Liu Y., Abrams J.S., Moore K.W., Rennick D., de Waal-Malefyt R., Hannum C., Bazan J.F., Kastelein R.A.: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 2000; 13: 715–725
- [66] Oukka M.: Interplay between pathogenic Th17 and regulatory T cells. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66(Suppl.3): iii87–iii90
- [67] Oukka M.: Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67(Suppl.3): iii26–iii29
- [68] Ouyang W., Kolls J.K., Zheng Y.: The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*, 2008; 28: 454–467

- [69] Paradowska A., Masliniski W., Grzybowska-Kowalczyk A., Lacki J.: The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2007; 55: 329–334
- [70] Parham C., Chirica M., Timans J., Vaisberg E., Travis M., Cheung J., Pflanz S., Zhang R., Singh K.P., Vega F., To W., Wagner J., O'Farrell A.M., McClanahan T., Zurawski S., Hannum C., Gorman D., Rennick D.M., Kastelein R.A., de Waal Malefyt R., Moore K.W.: A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J. Immunol.*, 2002; 168: 5699–5708
- [71] Parrish-Novak J., Dillon S.R., Nelson A., Hammond A., Sprecher C., Gross J.A., Johnston J., Madden K., Xu W., West J., Schrader S., Burkhead S., Heipel M., Brandt C., Kujper J.L., Kramer J., Conklin D., Presnell S.R., Berry J., Shiota F., Bort S., Hambly K., Mudri S., Clegg C., Moore M., Grant F.J., Lofton-Day C., Gilbert T., Rayond F., Ching A., Yao L., Smith D., Webster P., Whitmore T., Maurer M., Kaushansky K., Holly R.D., Foster D.: Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. *Nature*, 2000; 408: 57–63
- [72] Pene J., Chevalier S., Preisser L., Venereau E., Guilleux M.H., Ghannam S., Moles J.P., Danger Y., Ravon E., Lesaux S., Yssel H., Gascan H.: Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J. Immunol.*, 2008; 180: 7423–7430
- [73] Potzl J., Botteron C., Tausch E., Pedre X., Mueller A.M., Mannel D.N., Lechner A.: Tracing functional antigen-specific CCR6 Th17 cells after vaccination. *PLoS One*, 2008; 3: e2951
- [74] Racke M.K., Sriram S., Carlino J., Cannella B., Raine C.S., McFarlin D.E.: Long-term treatment of chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis by transforming growth factor-beta 2. *J. Neuroimmunol.*, 1993; 46: 175–183
- [75] Rohn T.A., Jennings G.T., Hernandez M., Grest P., Beck M., Zou Y., Kopf M., Bachmann M.F.: Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol.*, 2006; 36: 2857–2867
- [76] Romagnani S., Maggi E., Liotta F., Cosmi L., Annunziato F.: Properties and origin of human Th17 cells. *Mol. Immunol.*, 2009 (w druku)
- [77] Sakaguchi S., Setoguchi R., Yagi H., Nomura T.: Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in self-tolerance and autoimmune disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2006; 305: 51–66
- [78] Segal B.M., Constantinescu C.S., Raychaudhuri A., Kim L., Fidelus-Gort R., Kasper L.H.: Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.*, 2008; 7: 796–804
- [79] Singh S.P., Zhang H.H., Foley J.F., Hedrick M.N., Farber J.M.: Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6. *J. Immunol.*, 2008; 180: 214–221
- [80] Theoharides T.C., Kempuraj D., Kourelis T., Manola A.: Human mast cells stimulate activated T cells: implications for multiple sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008; 1144: 74–82
- [81] Tzartos JS., Friese M. A., Craner M.J., Palace J., Newcombe J., Esiri M.M., Fugger L.: Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am. J. Pathol.*, 2008; 172: 146–155
- [82] Uyttenhove C., Van Snick J.: Development of an anti-IL-17A auto-vaccine that prevents experimental auto-immune encephalomyelitis. *Eur. J. Immunol.*, 2006; 36: 2868–2874
- [83] 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
- [84] Veldhuis W.B., Floris S., van der Meide P.H., Vos I.M., de Vries H.E., Dijkstra C.D., Bar P.R., Nicolay K.: Interferon-beta prevents cytokine-induced neutrophil infiltration and attenuates blood-brain barrier disruption. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2003; 23: 1060–1069
- [85] Volpe E., Servant N., Zollinger R., Bogiatzi S.I., Hupe P., Barillot E., Soumelis V.: A critical function for transforming growth factor- β , interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat. Immunol.*, 2008; 9: 650–657
- [86] Voo K.S., Wang Y.H., Santori F.R., Boggiano C., Arima K., Bover L., Hanabuchi S., Khalili J., Marinova E., Zheng B., Littman D.R., Liu Y.J.: Identification of IL-17-producing FOXP3+ regulatory T cells in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 4793–4798
- [87] Wang G.Y., Sun B., Kong Q.F., Zhang Y., Li R., Wang J.H., Wang D.D., Lv G.X., Li H.L.: IL-17 eliminates the therapeutic effects of myelin basic protein-induced nasal tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis by activating IL-6. *Scand. J. Immunol.*, 2008; 68: 589–597
- [88] Williams I.R.: CCR6 and CCL20: partners in intestinal immunity and lymphorganogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006; 1072: 52–61
- [89] Yamazaki T., Yang X.O., Chung Y., Fukunaga A., Nurieva R., Pappu B., Martin-Orozco N., Kang H.S., Ma L., Panopoulos A.D., Craig S., Watowich S.S., Jetten A.M., Tian Q., Dong C.: CCR6 regulates the migration of inflammatory and regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2008; 181: 8391–8401
- [90] Ye P., Rodriguez F.H., Kanaly S., Stocking K.L., Schurr J., Schwarzenberger P., Oliver P., Huang W., Zhang P., Zhang J., Shellito J.E., Bagby G.J., Nelson S., Charrier K., Peschon J.J., Kolls J.K.: Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXCL chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J. Exp. Med.*, 2001; 194: 519–527
- [91] Yen D., Cheung J., Scheerens H., Poulet F., McClanahan T., McKenzie B., Kleinschek M.A., Owyang A., Mattson J., Blumenschein W., Murphy E., Sathe M., Cua D.J., Kastelein R.A., Rennick D.: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116: 1310–1316
- [92] Yoshida H., Yoshiyuki M.: Regulation of immune responses by interleukin-27. *Immunol. Rev.*, 2008; 226: 234–247
- [93] Zenewicz L.A., Flavell R.A.: IL-22 and inflammation: leukin' through a glass onion. *Eur. J. Immunol.*, 2008; 38: 3265–3268
- [94] Zhang X., Jin J., Peng X., Ramgolam V.S., Markovic-Plese S.: Simvastatin inhibits IL-17 secretion by targeting multiple IL-17-regulatory cytokines and by inhibiting the expression of IL-17 transcription factor RORC in CD4+ lymphocytes. *J. Immunol.*, 2008; 180: 6988–6996
- [95] Zhang X., Jin J., Tang Y., Speer D., Szykowska D., Markovic-Plese S.: IFN- β 1a inhibits the secretion of Th17-polarizing cytokines in human dendritic cells via TLR7 up-regulation. *J. Immunol.*, 2009; 182: 3928–3936
- [96] 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(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function. *Nature*, 2008; 453: 236–240

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.