

Received: 2010.01.11  
Accepted: 2010.04.26  
Published: 2010.05.25

## Znaczenie limfocytów Th17 w odporności przeciwnowotworowej

### The role of Th17 cells in anti-cancer immunity

Iwona Hus<sup>1</sup>, Ewa Maciąg<sup>2</sup>, Jacek Roliński<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup> Oddział Chemioterapii Podkarpackiego Centrum Onkologii

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Immunologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

#### Streszczenie

Limfocyty Th17 należą do ostatnich, spośród dotychczas opisanych, populacji limfocytów T pomocniczych. Charakterystyczną cechą tych komórek jest wydzielanie interleukiny 17, stąd też wywodzi się ich nazwa. Interleukina 17 (określana także jako IL-17A) odgrywa istotną rolę w obronie przeciwbakteryjnej (bakterie zewnątrzkomórkowe) i przeciwgrzybiczej poprzez indukcję cytokin i chemokin wpływających na aktywację, rekrutację i migrację neutrofilów. Do innych cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th17 należą: IL-22, IL-26, IL-6, TNF- $\alpha$ . Uważa się, iż komórki Th17 odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, zapalnych i alergicznych. Coraz częściej poruszonym zagadnieniem jest udział limfocytów Th17 w odporności przeciwnowotworowej. Obecność limfocytów Th17 w mikrośrodowisku guza wykazano w doświadczalnych modelach ludzkich i mysich nowotworów, jednak jak dotąd nie określono jednoznacznie ich wpływu na rozwój nowotworu. Prawdopodobnie IL-17 jako cytokina o pleiotropowym działaniu, może wpływać hamująco lub stymulująco na wzrost nowotworu. Wykazano bowiem, iż IL-17 może promować wzrost komórek nowotworowych poprzez działanie prozapalne i proangiogenne. Jednocześnie wiele danych przemawia za przeciwnowotworowym działaniem limfocytów Th17. Wydaje się zatem, iż komórki Th17 mogą mieć różny wpływ na rozwój nowotworu zależnie od jego immunogenności, stopnia zaawansowania klinicznego (odmienna rola we wczesnych i późnych stadiach), a także pochodzenia nowotworu oraz roli procesów zapalnych i angiogenezy w jego patogenezie. Prowadzone liczne badania doświadczalne oraz rozpoczęte już badania kliniczne pozwolą ocenić miejsce oraz rolę komórek Th17 w immunoterapii przeciwnowotworowej.

#### Słowa kluczowe:

komórki Th17 • interleukina 17 • komórki T regulatorowe • odpowiedź przeciwnowotworowa

#### Summary

Th17 cells are a newly identified population of CD4+ Th cells characterized by interleukin 17 production and are therefore named "Th17". Interleukin 17 (IL-17; IL-17A) is one of the key cytokines for the activation, recruitment, and migration of neutrophils, so Th17 cells have been suggested to play an important role in responses against extracellular bacteria and fungi, in which granulocyte infiltration is highly protective. Among the other cytokines secreted by Th17 cells are IL-22, IL-26, IL-6, and TNF- $\alpha$ . Th17 cells are considered to be involved in the pathogenesis of various inflammatory, autoimmune, and allergic diseases. Th17 cells were found in both mouse and human tumors; however, their role in the tumor microenvironment is still poorly understood. IL-17, as a pleiotropic cytokine, may suppress or promote tumor growth since it was shown that it stimulated tumor growth by inducing tumor vascularization or enhancing inflammation, but some other studies revealed also opposite roles for Th17 cells in human tumors. It seems that Th17 cells may play distinct roles in cancer depending of tumor immunogenicity, the stage of development, and the impact of inflammation and angiogenesis on tumor pathogenesis.



**Key words:** Th17 cells • interleukin 17 • T regulatory cells • anti-tumor response

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=910879>

**Word count:** 1868

**Tables:** 1

**Figures:** 2

**References:** 62

**Adres autorki:** dr hab. Iwona Hus, Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin; e-mail: iwonach.hus@gmail.com

**Wykaz skrótów:** **APC** – komórki prezentujące antygen (antigen presenting cells); **B7-DC XAb** – przeciwciało krzyżowo wiążące B7-DC (B7-DC cross linking antibody); **CXCL** – chemokine (C-X-C motif) ligand; **CXCR2** – CXC chemokine receptor 2; **DC** – komórki dendrytyczne (dendritic cells); **DC<sup>XAb</sup>** – komórki dendrytyczne aktywowane przeciwciałem B7-DC XAb (B7-DC XAb activated dendritic cells); **FoxP3** – forkhead box P3; **HER** – receptor ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu (human epidermal growth factor receptor); **IFN- $\gamma$**  – interferon- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ ); **IL** – interleukina (interleukin); **MVD** – gęstość mikronaczyń (microvessel density); **ROR  $\gamma$ T** – retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ T; **SCID** – ciężki złożony zespół niedoboru odporności (severe combined immunodeficiency); **STAT3** – czynnik przenoszący sygnał i aktywator transkrypcji (signal transducer and activator of transcription 3); **TAM** – makrofagi związane z nowotworem (tumor associated macrophages); **TGF- $\beta$**  – czynnik wzrostu nowotworów  $\beta$  (tumor growth factor  $\beta$ ); **TNF- $\alpha$**  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ); **VEGF** – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor).

## WPROWADZENIE

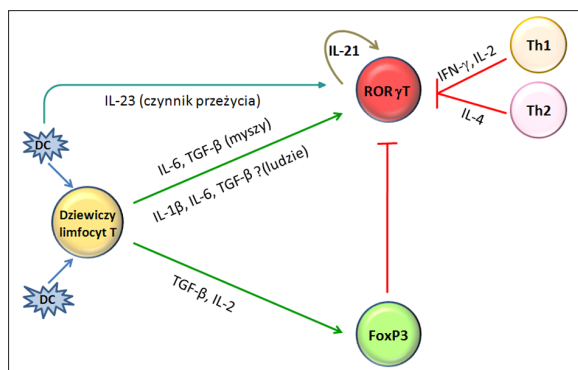
Limfocyty T pomocnicze CD4<sup>+</sup> (T helper - Th) odgrywają główną rolę w regulacji odpowiedzi odpornościowej, jednak ich udział w mechanizmach odporności przeciwnowotworowej był przez wiele lat niedoceniany. Uważano, iż cytotoksyczne limfocyty T CD8<sup>+</sup> są przede wszystkim niezbędne do eliminacji komórek nowotworowych. Obecnie wiadomo, iż limfocyty Th zajmują centralne miejsce w regulacji odpowiedzi przeciwnowotworowej, przy czym poszczególne ich populacje mogą odpowiednio hamować bądź wspomagać wzrost nowotworu.

Ostatnie dwie dekady przyniosły istotny postęp w poznaniu cech immunofenotypowych i czynnościowych subpopulacji limfocytów T. Stwierdzono, iż obowiązujący dotychczas podział limfocytów T pomocniczych CD4<sup>+</sup> na komórki Th1 i Th2, przedstawiony przez Mosmanna i wsp. [36] jest zbyt uproszczony. Początkowo, w latach 90. ub.w., spośród limfocytów T CD4<sup>+</sup> wyodrębniono komórki T regulatorowe (Treg). Niedawno opisano nową populację limfocytów Th17, których charakterystyczną cechą jest wydzielanie IL-17 – stąd też wywodzi się ich nazwa „komórki Th17” [16,42]. Interleukina 17 (określana także jako IL-17A) została wykryta w roku 1995 [57], od tego czasu opisano sześć cytokin rodziny IL-17 (IL-17A, -17B, -17C, -17D, -17E, -17F) o różnej funkcji, wytwarzanych przez różne rodzaje komórek.

## CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA RÓŻNICOWANIE KOMÓREK Th17

Limfocyty Th17 opisano w roku 2005 [42], zarówno u myszy, jak i u ludzi, lecz cechy fenotypowe oraz czynnościowe i mechanizmy odpowiedzialne za ich różnicowanie wydają się odmienne (ryc. 1). Rolę czynnika transkrypcji

niezbędnego do różnicowania limfocytów T w kierunku Th17 pełni ROR  $\gamma$ T (retinoic acid-related orphan receptor  $\gamma$ T) (ryc. 1). W różnicowaniu limfocytów T w Th17 u myszy najważniejszą rolę odgrywają cytokiny TGF- $\beta$  i IL-6 [44]. Uważa się, że TGF- $\beta$  jest niezbędny do różnicowania Th17 ponieważ stabilizuje ekspresję ROR  $\gamma$ T u myszy i u ludzi. Aczkolwiek u ludzi, stabilizacja ekspresji ROR  $\gamma$ T nie zawsze jest związana z ekspresją IL-17, takie komórki (prekursory Th17) potrzebują dodatkowej stymulacji do ujawnienia swojego fenotypu [12]. Zarówno u ludzi jak i u myszy duże stężenia TGF- $\beta$  działają hamująco na różnicowanie Th17 [1,51,61,62], co w początkowym rozwoju wiedzy o komórkach Th17 wywoływało kontrowersje. Drugim czynnikiem decydującym o różnicowaniu w kierunku Th17 jest IL-6. Wykazano jednak, że populacje Th17 można zróżnicować z komórek pochodzących od myszy IL-6<sup>-/-</sup> [28]. Ponadto, stymulujący wpływ na różnicowanie wywierają inne niż IL-6 cytokiny prozapalne, takie jak IL-21 [23,40,55,60], IL-1 [9,22,28]. IL-23 wpływa na ekspansję i przeżycie komórek Th17. Cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th1 i Th2 hamują różnicowanie dziewięciu limfocytów T w limfocyty Th17 [8] (ryc. 1). Powstawanie limfocytów Th17 może być hamowane także przez IL-2, cytokinę stymulującą rozwój większości subpopulacji limfocytów T, w tym także Treg [33]. Komórki Treg mogą hamować różnicowanie limfocytów Th17 poprzez mechanizm ektonukleotydazozależny [5,13], poprzez hamowanie wytwarzania cytokin niezbędnych do stymulacji Th17, w tym IL-23, -6 i -1 $\beta$  [41,47,49] oraz poprzez indukcję wytwarzania IL-27 przez komórki dendrytyczne [14,15]. Silnym inhibitorem różnicowania komórek Th17 jest kwas retinoinowy [11,21,46], co jest szczególnie istotne w przypadku nowotworów, gdyż kwas retinoinowy stymuluje ekspansję limfocytów T regulatorowych [11,46,53].



Ryc. 1. Czynniki wpływające na różnicowanie komórek Th17 (opis w tekście); stymulacja – linie zielone, hamowanie – linie czerwone

Opisano ponadto możliwość przeprogramowania rozwoju komórek T z Treg do Th17 pod wpływem określonych czynników zwłaszcza IL-6 (ale także IL-1 i IL-21) [56,61].

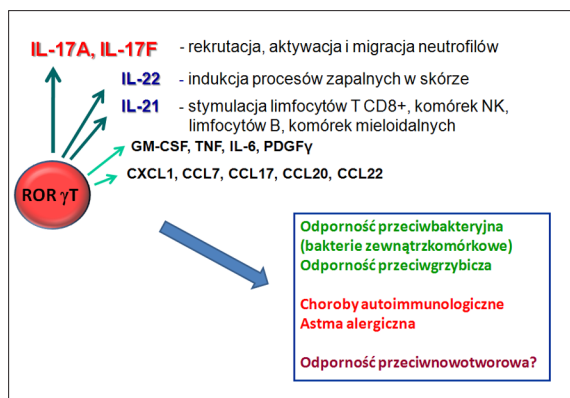
### FUNKCJE LIMFOCYTÓW Th17

Ludzkie komórki Th17 cechują się słabymi właściwościami proliferacyjnymi i cytotoksycznymi, indukują wytwarzanie immunoglobulin przez limfocyty B (IgM, IgA, IgG, ale nie IgE) i wydają się mniej wrażliwe na supresyjne działanie autologicznych limfocytów T regulatorowych FoxP3<sup>+</sup> w porównaniu z innymi populacjami komórek układu odpornościowego [33]. Limfocyty Th17 wydzielają wiele cytokin, spośród których najważniejsza jest IL-17 (IL-17A). Odgrywa ona istotną rolę w obronie przeciwbakteryjnej (bakterie zewnątrzkomórkowe) i przeciwgrzybiczej [44] poprzez indukcję cytokin i chemokin wpływających na aktywację, rekrutację i migrację neutrofilów. Podobną aktywność biologiczną ma IL-17F. Do innych cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th17 należą: IL-22, -26, -6, TNF- $\alpha$  (ryc. 1). Komórki Th17 wytwarzają także IL-21, która jest silnym czynnikiem różnicowania limfocytów B [6], ale pełni także rolę autokrynnego czynnika wzrostu [23,40] (ryc. 2). Uważa się, iż komórki Th17 odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, zapalnych i alergicznych. Opiszono zwiększone stężenie IL-17 w surowicy oraz zmienionych chorobowo tkankach u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [24], łuszczycą [3], stwardnieniem rozsianym [30], toczeniem trzewnym układowym [52] i astmą alergiczną [7].

### UDZIAŁ LIMFOCYTÓW Th17 W ODPORNOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWEJ

Coraz częściej poruszonym zagadnieniem jest udział limfocytów Th17 w odporności przeciwnowotworowej. Obecność limfocytów Th17 w mikrośrodowisku guza wykazano w doświadczalnych modelach ludzkich i mysich nowotworów [28], jednak jak dotąd nie określono jednoznacznie wpływu tych komórek na ich rozwój. Prawdopodobnie IL-17 jako cytokina o plejotropowym działaniu, może działać hamująco lub stymulująco na wzrost nowotworu (tab. 1).

Udział komórek Th17 w rozwoju choroby nowotworowej jest wypadkową ich oddziaływań na podścielisko (stymulacja wytwarzania czynników prozapalnych



Ryc. 2. Cytokiny i chemokiny wytwarzane przez komórki Th17

i angiogennych) [38,39,49], komórki guza (regulacja wzrostu i różnicowania) [58] oraz odporność przeciwnowotworową [4,17,27,34,37,45].

Istotnym mechanizmem stymulacji wzrostu komórek nowotworowych przez limfocyty Th17 jest działanie proangiogenne IL-17. Oprócz bezpośredniego wpływu na powstawanie nowych naczyń, IL-17 jest również czynnikiem indukującym wytwarzanie i nasilającym działanie proangiogennych cytokin, co wykazano na modelu myszy SCID z wszczepionym ludzkim rakiem niedrobnokomórkowym płuc [39]. Wang i wsp. stwierdzili, iż stymulacja wzrostu komórek mysiego czerniaka i raka pęcherza moczowego przez IL-17, następuje zarówno w wyniku bezpośredniego wpływu na komórki nowotworowe, jak też pośrednio, poprzez indukcję wytwarzania IL-6 przez komórki podścieliska nowotworowego z ekspresją receptora IL-17 [50]. Interleukina 6 z kolei, poprzez aktywację STAT3, wpływa na zwiększenie ekspresji genów nowotworowych czynników przeżycia oraz cytokin proangiogennych. Podobne obserwacje dotyczą także szpiczaka mnogiego (multiple myeloma – MM). U chorych na MM stwierdzono korelację między dużym stężeniem IL-17 w surowicy a stężeniem proangiogennych cytokin (VEGF, TNF- $\alpha$ ), gęstością naczyń krwionośnych (microvessel density – MVD) oraz klinicznym stadium choroby [2]. Dane te sugerują, iż IL-17 może stymulować wzrost szpiczaka przez pośrednie działanie proangiogenne. Indukuje ona również wytwarzanie przez komórki podścieliska szpiku IL-6, jednego z najważniejszych czynników wzrostu komórek MM. Interleukina 17 jest także silnym czynnikiem osteoklastogennym, co wskazuje na jej potencjalną rolę w chorobie kostnej w przebiegu MM [2]. Uważa się, iż IL-17 może wpływać na wzrost komórek nowotworowych, zwłaszcza we wczesnych etapach rozwoju choroby, poprzez działanie prozapalne. Ekspresję IL-17 opisano w komórkach skórnych chłoniaków T-komórkowych: ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sezarięgo, u części chorych zwiększała się ona w miarę progresji choroby. Prawdopodobnie IL-17 wywołuje infiltrację neutrofilów do guza nowotworowego i nasila proces zapalny w mikrośrodowisku nowotworu, przez co może wpływać na fenotyp i wzrost komórek nowotworowych [10]. W badaniach na modelu mysim wykazano, iż IL-17 i IL-23 wpływają na upośledzenie funkcji swoistych nowotworowo cytotoksycznych limfocytów T CD8<sup>+</sup> i promują wzrost nowotworu [31,32,48].

Jednocześnie, wiele danych przemawia za przeciwnowotworowym działaniem limfocytów Th17. Opiszono silną indukcję



Tabela 1. Znaczenie komórek Th17 w rozwoju nowotworu

Stymulacja wzrostu nowotworu	Hamowanie wzrostu nowotworu
<b>Nowotwory u zwierząt doświadczalnych</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększenie liczby komórek CD4<sup>+</sup>/IL-17<sup>+</sup> w mikrośrodkowisku guza w miarę rozwoju nowotworu [28,35]</li> <li>• Stymulacja wzrostu ludzkiego niedrobnokomórkowego raka płuc wszczepionego myszom SCID przez IL-17 (nasilenie angiogenezy zależnej od CXCR2) [39]</li> <li>• Większy wzrost guza nowotworowego po wszczepieniu myszom komórek linii raka szyjki macicy transfekowanych DNA dla IL-17 w porównaniu do wszczepienia komórek nietransfekowanych [48]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szybki wzrost nowotworów i powstanie przerzutów w płucach u myszy nie wytwarzających IL-17 [27]</li> <li>• Indukcja nowotworowo swoistych limfocytów T i zahamowanie wzrostu nowotworów (włókniakomięsak, rak jajnika) po wszczepieniu zwierzętom komórek nowotworowych transfekowanych genem IL-17 [17,18]</li> <li>• Eradykacja zaawansowanego nowotworu u myszy po podaniu do prostaty silnego adiuwantu Hsp70 (w wyniku indukcji odpowiedzi autoimmunologicznej przeciw antygenom raka prostaty przebiegającej za pośrednictwem komórek Th17) [25]</li> <li>• Adopcyjna immunoterapia w postaci swoistych nowotworowo limfocytów Th17 zapobiega rozwojowi czerniaka [34]</li> </ul>
<b>Nowotwory u ludzi</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rak jajnika, nowotwory przewodu pokarmowego:</b> większa liczba komórek Th17 we krwi obwodowej w porównaniu do osób zdrowych [28,58]</li> <li>• <b>Szczykac mnogi:</b> korelacja między stężeniem IL-17 w osoczu a stadiem klinicznym oraz MVD w szpiku i stężeniem VEGF i TNF-<math>\alpha</math> w osoczu [2]</li> <li>• <b>Rak wątroby:</b> korelacja między większą liczbą komórek Th17 a gęstością mikronaczyń w guzie nowotworowym i krótkim czasem przeżycia chorych [59]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rak piersi:</b> niższy odsetek komórek Th17 we krwi obwodowej w porównaniu do zdrowych kobiet [19]</li> <li>• <b>Rak prostaty:</b> odwrotna korelacja między zwiększonym odsetkiem komórek Th17 naciekających guz nowotworowy a stadiem klinicznym [45]</li> <li>• <b>Rak jajnika:</b> korelacja między liczbą komórek Th17 w nowotworowym płynie otrzewnowym a liczbą limfocytów T CD8<sup>+</sup> w nacieku nowotworowym oraz przewidywanym czasem przeżycia [26]</li> </ul>

odporności przeciwnowotworowej przez komórki dendrytyczne transdukowane IL-23 [15] oraz zahamowanie wzrostu nowotworu przez IL-17, wywołującą rekrutację swoistych przeciwnowotworowych, cytotoksycznych limfocytów T CD8<sup>+</sup> [33]. Muranski i wsp. na modelu mysim, uzyskali eradykację zaawansowanego czerniaka za pomocą swoistych nowotworowo limfocytów Th17 generowanych *in vitro* [37]. Benchetrit i wsp. wykazali, że wszczepienie myszom komórek nowotworowych transfekowanych DNA IL-17 indukuje swoistą odpowiedź przeciwnowotworową i wywołuje zahamowanie wzrostu guza [4]. Interesującą koncepcję wykorzystania komórek Th17 w immunoterapii nowotworów opracowali Kottke i wsp. Polega ona na eradykacji nowotworu poprzez indukcję odpowiedzi autoimmunologicznej przeciw antygenom raka prostaty przebiegającej za pośrednictwem Th17 [25]. W 2009 r. ukazało się wiele publikacji na temat znaczenia komórek Th17 w procesach odporności przeciwnowotworowej u ludzi, także w powiązaniu z immunoterapią. Niezmiernie interesujące dane przedstawili Kryczek i wsp., którzy wykazali dodatnią korelację między odsetkiem komórek Th17 naciekających guz nowotworowy a odsetkiem limfocytów efektorowych CD8<sup>+</sup> oraz jednocześnie ujemną korelację między odsetkiem komórek Th17 i limfocytów T regulatorowych u chorych na zaawansowaną postać raka jajnika [26]. Dodatkowo, poprzez synergizm działania IL-17 i IFN- $\gamma$ , komórki Th17 stymulowały wytwarzanie chemokin CXCL9 i CXCL10, odpowiedzialnych za rekrutację efektorowych limfocytów T do mikrośrodkowiska nowotworowego. Istotny wpływ na indukcję wytwarzania komórek Th17 w tkance guza miały makrofagi związane z nowotworem (tumor activated macrophages – TAM), podobne obserwacje dotyczące raka wątroby przedstawili Kuang i wsp. [29]. Jednak opinie autorów dotyczące funkcji komórek Th17

w odporności przeciwnowotworowej są odmienne, według Kuang i wsp. komórki te promują wzrost i progresję nowotworu, zaś według Kryczek i wsp. pełnią one rolę ochronną przed rozwojem nowotworu. Zarówno odsetek komórek Th17 naciekających guz nowotworowy, jak i stężenie IL-17 w nowotworowym płynie otrzewnowym były niższe w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, obserwowano także korelację między odsetkiem limfocytów Th17 a czasem przeżycia [26]. Według autorów, limfocyty Th17 mają korzystny wpływ na odpowiedź przeciwnowotworową, co stwarza przesłanki do opracowania nowych strategii immunoterapii z wykorzystaniem tych komórek [26]. Podobne dane przedstawili Horlock i wsp., którzy wykazali istotnie mniejszy odsetek komórek Th17 we krwi obwodowej chorych na raka piersi HER<sup>+</sup> w porównaniu do HER<sup>-</sup> i osób zdrowych. Przeciwnie odsetek komórek T-regulatorowych był istotnie większy u chorych na raka piersi w porównaniu do osób zdrowych, przy czym nie obserwowano istotnych różnic między grupami chorych HER<sup>+</sup> i HER<sup>-</sup> [19]. Dane te sugerują odwrotną zależność między odsetkiem komórek Treg i Th17 u chorych na uogólnioną postać raka piersi. Zastosowanie immunoterapii w postaci trastuzumabu wywołało zmianę proporcji przez istotne zwiększenie odsetka komórek Th17 i zmniejszenie odsetka komórek Treg. Istnienie wzajemnej odwrotnej zależności między komórkami Treg i Th17 stwierdzono także w badaniach doświadczalnych na modelu mysim [54]. Co więcej, Radhakrishnan i wsp. opisali konwersję komórek Treg w kompetentne czynnościowo komórki efektorowe – limfocyty Th17 pod wpływem komórek dendrytycznych aktywowanych przeciwciałem B7-DC XAb [43]. W wyniku interakcji z DC<sup>XAb</sup>, komórki Treg tracą ekspresję FoxP3, przestają wytwarzać IL-10 i TGF- $\beta$ , oraz hamować odpowiedź odpornościową, zaczynają natomiast

wytwarzać IFN $\gamma$ , IL-17, TNF- $\alpha$  i nasilać odpowiedź przeciw autoantypom. Wykazano zahamowanie wzrostu nowotworów u myszy po podaniu szczepionki w postaci DC<sup>Ab</sup>. Rozpoczęto także badania kliniczne I fazy, których celem jest ocena bezpieczeństwa i skuteczności DC<sup>Ab</sup> u chorych na zaawansowanego czerniaka. Zastosowanie komórek DC<sup>Ab</sup> stanowi nową obiecującą strategię immunoterapii, prowadzi bowiem do deplecji Treg, a także zwiększenia liczby komórek efektorowych.

Interesujące dane, również w kontekście immunoterapii komórkowej, przedstawili Dhodapkar i wsp., którzy w badaniach *in vitro* wykazali, iż generowane z monocytów komórki dendrytyczne indukują powstawanie komórek Th17 z jednocześnie, oprócz IL-17, wewnątrzkomórkową ekspresją IFN- $\gamma$  [14]. Natomiast komórki Th17 świeżo izolowane z krwi obwodowej chorych wydzielają jedynie IL-17. Zdolność DC do indukcji komórek Th17, zależna od warunków ich generowania, była większa przy zastosowaniu prozapalnych cytokin (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) oraz ciałek apoptotycznych komórek szpiczakowych jako źródła antygenów nowotworowych (w porównaniu do lizatów). Obecność komórek Th17 z ekspresją IFN- $\gamma$  (tzw. „komórki Th17/Th1”) opisano wcześniej w zmienionych chorobowo tkankach u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi [44]. Ich rola w odporności przeciwnowotworowej jest nieznana, chociaż w doświadczeniach Muranskiego i wsp., zdolność generowanych *in vitro* komórek Th17 do udziału w odpowiedzi przeciwnowotworowej zależna była od jednoczesnej ekspresji IFN- $\gamma$  [37].

Sposób, w jaki komórki Th17 modulują odpowiedź odpornościową nie został określony. Jak dotąd nie wykazano bezpośredniego wpływu limfocytów Th17 ani na komórki nowotworowe ani właściwości cytotoksyczne limfocytów T. Dlatego też uważa się, iż działają one na odpowiedź przeciwnowotworową, pośrednio poprzez zwiększenie ekspresji cząsteczek kostymulujących i cząsteczek MHC klasy II na komórkach dendrytycznych (przez co przyspieszają ich dojrzewanie), przyciąganie cytotoksycznych limfocytów T i komórek NK do środowiska nowotworowego oraz poprzez indukcję wytwarzania chemokin, takich jak CXCL9 i CXCL10 [4].

## PODSUMOWANIE

Przedstawione dane sugerują istotne znaczenie komórek Th17 w odporności przeciwnowotworowej, jednakże ich wpływ na rozwój nowotworu nadal pozostaje nieokreślony. Wydaje się, iż jest on w dużej mierze zależny od stopnia zaawansowania choroby (odmienna rola we wczesnych i późnych stadiach), a także pochodzenia nowotworu oraz roli procesów zapalnych i angiogenezy w jego patogenezie. Istotny wpływ ma także immunogenność nowotworu, bowiem hamowanie wzrostu komórek nowotworowych przez limfocyty Th17 wykazano jedynie w immunogennych nowotworach. Prowadzone liczne badania doświadczalne oraz rozpoczęte już badania kliniczne pozwolą ocenić miejsce oraz rolę komórek Th17 w immunoterapii przeciwnowotworowej.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Acosta-Rodriguez E.V., Napolitano G., Lanzavecchia A., Sallusto F.: Interleukins 1 $\beta$  and 6 but not transforming growth factor- $\beta$  are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 942–949
- [2] Alexandrakis M.G., Pappa C.A., Miyakis S., Sfridakis A., Kafousi M., Alegakis A., Stathopoulos E.N.: Serum interleukin-17 and its relationship to angiogenic factors in multiple myeloma. *Eur. J. Intern. Med.*, 2006; 17: 412–416
- [3] Arican O., Aral M., Sasmaz S., Ciragil P.: Serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.*, 2005; 5: 273–279
- [4] Benchetrit F., Ciree A., Vives V., Warnier G., Gey A., Sautès-Fridman C., Fossiez F., Haicheur N., Fridman W.H., Tartour E.: Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. *Blood*, 2002; 99: 2114–2121
- [5] Borsellino G., Kleinewietfeld M., Di Mitri D., Sternjak A., Diamantini A., Giometto R., Höpner S., Centonze D., Bernardi G., Dell'Acqua M.L., Rossini P.M., Battistini L., Röttschke O., Falk K.: Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3<sup>+</sup> Treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*, 110: 1225–1232
- [6] Bryant V.L., Ma C.S., Avery D.T., Li Y., Good K.L., Corcoran L.M., de Waal Malefyt R., Tangye S.G.: Cytokine-mediated regulation of human B cell differentiation into Ig-secreting cells: predominant role of IL-21 produced by CXCR5<sup>+</sup> T follicular helper cells. *J. Immunol.*, 2007; 179: 8180–8190
- [7] Bullens D.M., Truyen E., Coteur L., Dilissen E., Hellings P.W., Dupont L.J., Ceuppens J.L.: IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir. Res.*, 2006; 7: 135
- [8] Chen Z., Tato C.M., Muul L., Laurence A., O'Shea J.J.: Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum.*, 2007; 56: 2936–2946
- [9] Chung Y., Chang S.H., Martinez G.J., Yang X.O., Nurieva R., Kang H.S., Ma L., Watowich S.S., Jetten A.M., Tian Q., Dong C.: Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*, 2009; 30: 576–587
- [10] Cirée A., Michel L., Camilleri-Bröt S., Jean Louis F., Oster M., Flageul B., Senet P., Fossiez F., Fridman W.H., Bachelez H., Tartour E.: Expression and activity of IL-17 in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Int. J. Cancer*, 2004; 112: 113–120
- [11] Coombes J.L., Siddiqui K.R., Arancibia-Cárcano C.V., Hall J., Sun C.M., Belkaid Y., Powrie F.: A functionally specialized population of mucosal CD103<sup>+</sup> DCs induces Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells via a TGF- $\beta$  and retinoic acid-dependent mechanism. *J. Exp. Med.*, 2004; 197: 1757–1764
- [12] Cosmi L., De Palma R., Santarlasci V., Maggi L., Capone M., Frosali F., Rodolico G., Querci V., Abbate G., Angeli R., Berrino L., Fambrini M., Caproni M., Tonelli F., Lazzari E., Parronchi P., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F.: Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cell precursor. *J. Exp. Med.*, 2008; 205: 1903–1916
- [13] Deaglio S., Dwyer K.M., Gao W., Friedman D., Usheva A., Erat A., Chen J.F., Enjoji K., Linden J., Oukka M., Kuchroo V.K., Strom T.B., Robson S.C.: Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J. Exp. Med.*, 2004; 197: 1257–1265
- [14] Dhodapkar K.M., Barbuto S., Matthews P., Kukreja A., Mazumder A., Vesole D., Jagannath S., Dhodapkar M.V.: Dendritic cells mediate the induction of polyfunctional human IL17-producing cells (Th17-1 cells) enriched in the bone marrow of patients with myeloma. *Blood*, 2008; 112: 2878–2885
- [15] Diveu C., McGeachy M.J., Boniface K., Stumhofer J.S., Sathe M., Joyce-Shaikh B., Chen Y., Tato C.M., McClanahan T.K., de Waal Malefyt R., Hunter C.A., Cua D.J., Kastelein R.A.: IL-27 blocks ROR $\gamma$  expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J. Immunol.*, 2009; 182: 5748–5756
- [16] Harrington L.E., Hatton R.D., Mangan P.R., Turner H., Murphy T.L., Murphy K.M., Weaver C.T.: Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 1123–1132
- [17] Hirahara N., Nio Y., Sasaki S., Minari Y., Takamura M., Iguchi C., Dong M., Yamasawa K., Tamura K.: Inoculation of human interleukin-17 gene-transfected Meth-A fibrosarcoma cells induces T cell-dependent tumor-specific immunity in mice. *Oncology*, 2001; 61: 79–89



- [18] Hirahara N., Nio Y., Sasaki S., Takamura M., Iguchi C., Dong M., Yamasawa K., Itakura M., Tamura K.: Reduced invasiveness and metastasis of Chinese hamster ovary cells transfected with human interleukin-17 gene. *Anticancer Res.*, 2000; 20: 3137–3142
- [19] Horlock C., Stott B., Dyson P.J., Morishita M., Coombes R.C., Savage P., Stebbing J.: The effects of trastuzumab on the CD4+CD25+FoxP3+ and CD4+IL17A+ T-cell axis in patients with breast cancer. *Br. J. Cancer*, 2009; 100: 1061–1067
- [20] Hu J., Yuan X., Belladonna M.L., Ong J.M., Wachsmann-Hogiu S., Farkas D.L., Black K.L., Yu J.S.: Induction of potent antitumor immunity by intratumoral injection of interleukin 23-transduced dendritic cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 8887–8896
- [21] Kang S.G., Lim H.W., Andrisani O.M., Broxmeyer H.E., Kim C.H.: Vitamin A metabolites induce gut-homing FoxP3+ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2007; 179: 3724–3733
- [22] Kimura A., Naka T., Kishimoto T.: IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 12099–12104
- [23] 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<sub>H</sub>17 cells. *Nature*, 2007; 448: 484–487
- [24] Kotake S., Udagawa N., Takahashi N., Matsuzaki K., Itoh K., Ishiyama S., Saito S., Inoue K., Kamatani N., Gillespie M.T., Martin T.J., Suda T.: IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103: 1345–1352
- [25] Kottke T., Sanchez-Perez L., Diaz R.M., Thompson J., Chong H., Harrington K., Calderwood S.K., Pulido J., Georgopoulos N., Selby P., Melcher A., Vile R.: Induction of hsp70-mediated Th17 autoimmunity can be exploited as immunotherapy for metastatic prostate cancer. *Cancer Res.*, 2007; 67: 11970–11979
- [26] Kryczek I., Banerjee M., Cheng P., Vatan L., Szeliga W., Wei S., Huang E., Finlayson E., Simeone D., Welling T.H., Chang A., Coukos G., Liu R., Zou W.: Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood*, 2009; 114: 1141–1149
- [27] Kryczek I., Wei S., Szeliga W., Vatan L., Zou W.: Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis. *Blood*, 2009; 114: 357–359
- [28] Kryczek I., Wei S., Zou L., Altuwajri S., Szeliga W., Kolls J., Chang A., Zou W.: Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J. Immunol.*, 2007; 178: 6730–6733
- [29] Kuang D.M., Peng C., Zhao Q., Wu Y., Chen M.S., Zheng L.: Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma promote expansion of memory T helper 17 cells. *Hepatology*, 2010; 51: 154–164
- [30] Kurasawa K., Hirose K., Sano H., Endo H., Shinkai H., Nawata Y., Takabayashi K., Iwamoto I.: Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2455–2463
- [31] Langowski J.L., Kastelein R.A., Oft M.: Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. *Trends Immunol.*, 2007; 28: 207–212
- [32] Langowski J.L., Zhang X., Wu L., Mattson J.D., Chen T., Smith K., Basham B., McClanahan T., Kastelein R.A., Oft M.: IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature* 2006; 442: 461–465
- [33] Martinez G.J., Nurieva R.I., Yang X.O., Dong C.: Regulation and function of proinflammatory TH17 cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2008; 1143: 188–211
- [34] Martin-Orozco N., Muranski P., Chung Y., Yang X.O., Yamazaki T., Lu S., Hwu P., Restifo N.P., Overwijk W.W., Dong C.: T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity*, 2009; 31: 787–798
- [35] Miyahara Y., Odunsi K., Chen W., Peng G., Matsuzaki J., Wang R.F.: Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105: 11505–11510
- [36] Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L.: Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, 1986; 136: 2348–2357
- [37] Muranski P., Boni A., Antony P.A., Cassard L., Irvine K.R., Kaiser A., Paulos C.M., Palmer D.C., Touloukian C.E., Ptak K., Gattinoni L., Wrzesinski C., Hinrichs C.S., Kerstann K.W., Feigenbaum L., Chan C.C., Restifo N.P.: Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood*, 2008; 112: 362–373
- [38] Numasaki M., Fukushi J., Ono M., Narula S.K., Zavodny P.J., Kudo T., Robbins P.D., Tahara H., Lotze M.T.: Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003; 101: 2620–2627
- [39] Numasaki M., Watanabe M., Suzuki T., Takahashi H., Nakamura A., McAllister F., Hishinuma T., Goto J., Lotze M.T., Kolls J.K., Sasaki H.: IL-17 enhances the net angiogenic activity and *in vivo* growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J. Immunol.*, 2005; 175: 6177–6189
- [40] 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
- [41] Oehler-Jänne C., Huguet F., Provencher S., Seifert B., Negretti L., Riener M.O., Bonet M., Allal A.S., Ciernik I.F.: HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2008; 26: 2550–2557
- [42] Park H., Li Z., Yang X.O., Chang S.H., Nurieva R., Wang Y.H., Wang Y., Hood L., Zhu Z., Tian Q., Dong C.: A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat. Immunol.*, 2005; 6: 1133–1141
- [43] Radhakrishnan S., Cabrera R., Schenk E.L., Nava-Parada P., Bell M.P., Van Keulen V.P., Marler R.J., Felts S.J., Pease L.R.: Reprogrammed FoxP3+ T regulatory cells become IL-17+ antigen-specific autoimmune effectors *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.* 2008; 181: 3137–3147
- [44] Romagnani S.: Human Th17 cells. *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10: 206–213
- [45] Sfanos K.S., Bruno T.C., Maris C.H., Xu L., Thoburn C.J., DeMarzo A.M., Meeker A.K., Isaacs W.B., Drake C.G.: Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals TH17 and Treg skewing. *Clin. Cancer Res.*, 2008; 14: 3254–3261
- [46] Sun C.M., Hall J.A., Blank R.B., Bouladoux N., Oukka M., Mora J.R., Belkaid Y.: Small intestine lamina propria dendritic cells promote *de novo* generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J. Exp. Med.*, 2004; 1775–1785
- [47] Taams L.S., van Amelsfort J.M., Tiemessen M.M., Jacobs K.M., de Jong E.C., Akbar A.N., Bijlsma J.W., Lafeber F.P.: Modulation of monocyte/macrophage function by human CD4+CD25+ regulatory T cells. *Hum. Immunol.*, 2005; 66: 222–230
- [48] Tartour E., Fossiez F., Joyeux I., V Galinha A., Gey A., Claret E., Sastre-Garau X., Couturier J., Mosseri V., Vives V., Bancheau J., Fridman W.H., Wijdens J., Lebecque S., Sautès-Fridman C.: Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice. *Cancer Res.* 1999; 59: 3698–3704
- [49] Tiemessen M.M., Jagger A.L., Evans H.G., van Herwijnen M.J., John S., Taams L.S.: CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 19446–19451
- [50] Wang L., Yi T., Kortylewski M., Pardoll D.M., Zeng D., Yu H.: IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signalling pathway. *J. Exp. Med.*, 2009; 206: 1457–1464
- [51] Wilson N.J., Boniface K., Chan J.R., McKenzie B.S., Blumenschein W.M., Mattson J.D., Basham B., Smith K., Chen T., Morel F., Lecron J.C., Kastelein R.A., Cua D.J., McClanahan T.K., Bowman E.P., de Waal Malefyt R.: Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 950–957
- [52] Wong C.K., Ho C.Y., Li E.K., Lam C.W.: Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000; 9: 589–593
- [53] Xiao S., Jin H., Korn T., Liu S.M., Oukka M., Lim B., Kuchroo V.K.: Retinoic acid increases Foxp3+ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF- $\beta$ -driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J. Immunol.*, 2008; 181: 2277–2284
- [54] Yamamoto M., Kamigaki T., Yamashita K.: Enhancement of anti-tumor immunity by high levels of Th1 and Th17 with a combination of dendritic cell fusion hybrids and regulatory T cell depletion in pancreatic cancer. *Oncol. Rep.*, 2009; 22: 337–343
- [55] Yang L., Anderson D.E., Baecher-Allan C., Hastings W.D., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K., Hafler D.A.: IL-21 and TGF- $\beta$  are required for differentiation of human T<sub>H</sub>17 cells. *Nature*, 2008; 454: 350–352
- [56] Yang X.O., Nurieva R., Martinez G.J., Kang H.S., Chung Y., Pappu B.P., Shah B., Chang S.H., Schluns K.S., Watowich S.S., Feng X.H., Jetten A.M., Dong C.: Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs. *Immunity*, 2008; 29: 44–56

- [57] Yao Z., Painter S.L., Fanslow W.C., Ulrich D., Macduff B.M., Spriggs M.K., Armitage R.J.: Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J. Immunol.*, 1995;155: 5483–5486
- [58] Zhang B., Rong G., Wei H., Zhang M., Bi J., Ma L., Xue X., Wei G., Liu X., Fang G.: The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*: 2008; 374: 533–537
- [59] Zhang J.P., Yan J., Xu J., Pang X.H., Chen M.S., Li L., Wu C., Li S.P., Zheng L.: Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J. Hepatol.*, 2009; 50: 980–989
- [60] Zhou L., Ivanov I.I., Spolski R., Min R., Shenderov K., Egawa T., Levy D.E., Leonard W.J., Littman D.R.: IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat. Immunol.*, 2007; 8: 967–974
- [61] 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- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits Th17 cell differentiation by antagonizing ROR $\gamma$  function. *Nature*, 2008; 453: 236–240
- [62] Zhu J., Paul W.E.: CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112: 1557-1569

---

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

