

# Czy limfocyty Th17 odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie i rokowaniu raka jajnika?

Do Th17 cells play an important role in the pathogenesis and prognosis of ovarian cancer?

Winkler Izabela, Gogacz Marek, Rechberger Tomasz

II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie

## Streszczenie

*Rak jajnika jest szóstym najczęstszym nowotworem u kobiet na całym świecie i stanowi główną przyczynę śmierci wśród guzów narządów rodnych. Większość zgonów występuje u pacjentek w wysokim stopniu zaawansowania. Aby zmniejszyć śmiertelność i poprawić wyniki leczenia tego nowotworu, badacze próbują wprowadzić nowe metody terapii w oparciu o inżynierię genową czy immunoterapię.*

*Limfocyty Th17 należą do populacji limfocytów T pomocniczych. Powstają z niedojrzałych limfocytów CD4 w obecności IL-6 i TGF- $\beta$ . Produkują IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-6, TNF- $\alpha$ . IL-17 oraz komórki Th17 pełnią rolę w stanach zapalnych i chorobach autoimmunologicznych. Istnienie tych komórek stwierdzono w różnych typach nowotworów. Jednak ich funkcja w immunopatogenezie nowotworów pozostaje niezdefiniowana. Wykazano, że obecność interleukiny -17 w komórkach nowotworowych hamuje rozwój guza poprzez zwiększenie odporności przeciwnowotworowej lub promuje wzrost guza poprzez zwiększenie tworzenia nowych naczyń.*

Słowa kluczowe: **limfocyty Th17 / IL-17 / rak jajnika /**

## Summary

*Ovarian cancer is the sixth most common cancer in women worldwide and remains the leading cause of death due to gynecologic tumors. Bad prognosis is caused by advanced-stage high-grade disease. To reduce mortality and improve outcomes in this type of cancer, researchers attempt to introduce new therapies based on genetic engineering or immunotherapy.*

*Th17 lymphocytes belong to the helper T cell population. These cells arise from immature CD4 + lymphocytes in the presence of IL-6 and TGF- $\beta$ . Produce IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-6, TNF- $\alpha$ . Interleukin-17 and Th17 cells play an active role in inflammation and autoimmune diseases. The existence of these cells was confirmed in different types of cancer. However, the exact role of IL-17 in tumor immunopathogenesis remains undefined. It has been reported that expression of interleukin-17 in tumor cells suppresses tumor progression through enhanced antitumor immunity or promotes tumor progression through an increase in inflammatory angiogenesis.*

Key words: **lymphocyte Th17 / IL -17 / ovarian cancer /**

## Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger  
II Katedra i linika Ginekologii UM w Lublinie  
Polska, 20-054 Lublin, ul. Jaczewskiego 8  
tel.: +48 81 724 42 68, fax: +48 81 724 46 86  
e-mail: rechbergert@yahoo.com

Otrzymano: **08.12.2011**  
Zaakceptowano do druku: **22.02.2012**

**Wykaz skrótów:**

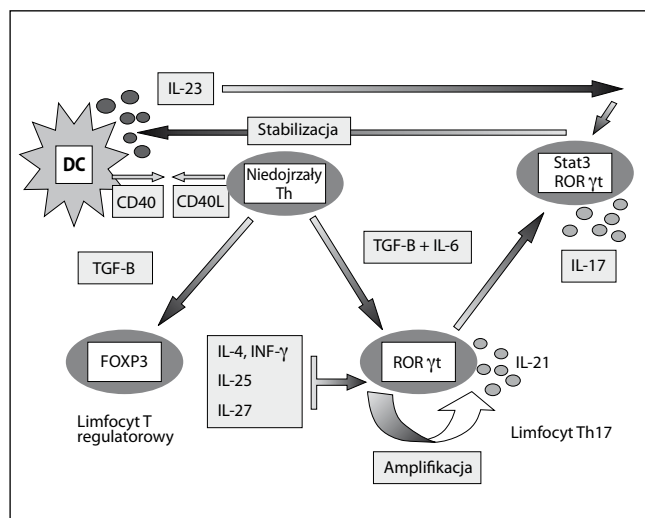
- CTL** – (*cytotoxic leukocyte*) – leukocyty cytotoksyczne
- CXC** – chemokina klasy CC (C-X-C motyw)
- CXCL** – ligand dla chemokiny klasy CXC
- DC** – (*dendritic cells*) – komórka dendrytyczna
- FGF** – (*fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów
- FoxP3** – (*forkhead box P3*) – czynnik transkrypcyjny limfocytów T regulatorowych
- GM-CSF** – (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
- ICAM-1** – (*intercellular adhesion molekuła-1*) – cząsteczka adhezji międzykomórkowej -1
- INF- $\gamma$**  – (*interferon-gamma*) – interferon- $\gamma$
- IL** – (*interleukin*) – interleukina
- IP-10** – (*interferon-induced protein*) białko indukowane przez interferon
- NK** – (*natural killer*) – limfocyty NK
- NF- $\kappa$ B** (*nuclear factor  $\kappa$ B*) – czynnik transkrypcyjny  $\kappa$ B
- MIP-1** – (*macrophage inflammatory protein-1*) – białko zapalne makrofagów 1
- MCP-1** – (*macrophage chemoattractant protein-1*) – białko chemotaktyczne dla makrofagów
- ROR** – (*retinoid acid related- orphan receptor*) – czynnik transkrypcyjny limfocytów Th17
- STAT** – (*signal-transducer and activator of transcription*) – czynnik przenoszący sygnał i aktywator transkrypcji
- TAMs** – (*tumor associated macrophages*) – makrofagi związane z nowotworem
- TGF- $\beta$**  (*transforming growth factor*) – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$
- Th** – (*lymphocyte T helper*) – limfocyt pomocniczy
- TNF- $\alpha$**  – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* )
- VEGF** – naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (*vascular endothelial growth factor*).

Rak jajnika charakteryzuje się wysoką śmiertelnością, co związane jest przede wszystkim z rozpoznaniem choroby w wysokim stopniu zaawansowania nowotworu. Sytuacje, gdy nowotwór jest rozpoznawany we wczesnych stadiach rozwoju, mają związek z ich przypadkowym wykryciem. Aby zmniejszyć śmiertelność i poprawić wyniki leczenia tego nowotworu, badacze próbują wprowadzić nowe metody terapii w oparciu o inżynierię genową czy immunoterapię.

Ostatnio podjęto próby zastosowania limfocytów Th17 w modelach zwierzęcych leczenia raka jajnika. Główną cechą tej subpopulacji komórek jest udział w odpowiedzi skierowanej przeciwko drobnoustrojom oraz w patogenezie chorób autoimmunologicznych i alergicznych. Znaczenie komórek Th17 oraz IL-17 w odporności przeciwnowotworowej nadal nie jest w pełni poznane i stanowi ostatnio cel wielu badań.

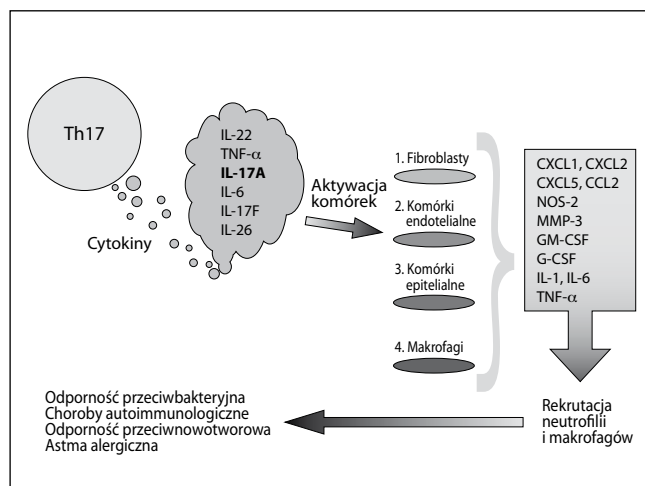
**Różnicowanie limfocytów Th17**

Limfocyty Th17 po raz pierwszy zostały opisane w 2003 roku przez Aggarwala i wsp. [1]. Należą one do populacji limfocytów T pomocniczych odgrywających główną rolę w odpowiedzi immunologicznej. Powstają z niezróżnicowanych limfocytów CD4+, w obecności transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- $\beta$ ) oraz IL-6. (Rycina 1).



**Rycina 1.** Różnicowanie limfocytów Th17 [2].

Niedojrzały limfocyt pomocniczy Th w wyniku stymulacji TGF- $\beta$  i IL-6 przekształca się w limfocyt Th17, zaś obecność tylko TGF- $\beta$  wpływa na rozwój limfocytów T regulatorowych. IL-21 wytwarzana przez komórki Th17 jako czynnik autokryny sprzyja różnicowaniu się w kierunku fenotypu komórek Th17. IL-23 wytwarzana przez komórki dendrytyczne ułatwia ekspansję i przeżycie limfocytów Th17.



**Rycina 2.** Rola limfocytów Th17.

Limfocyty Th17 wydzielają głównie IL-17A ale także: IL-6, IL-17F, IL-22, IL-21, IL-26, TNF- $\alpha$  aktywując fibroblasty, komórki endotelialne, komórki epitelialne, makrofagi. W wyniku aktywacji komórki te powodują migrację granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów, które biorą udział w odporności przeciwbakteryjnej i antynowotworowej oraz w chorobach autoimmunologicznych i astmie alergicznej.

W wyniku stymulacji tymi dwiema cytokinami dochodzi do aktywacji białek STAT3, ROR $\alpha$  a zwłaszcza ROR $\gamma$ t – głównych czynników transkrypcyjnych powodujących różnicowanie limfocytów w kierunku Th17.

W przypadku stymulacji niedojrzałych limfocytów jedynie przez TGF- $\beta$ , bez udziału IL-6, rozwijają się one w kierunku limfocytów regulatorowych (Treg). [2].

Kolejną cytokiną pobudzającą limfocyty Th17 do wytwarzania IL-17 jest IL-23. Jest ona czynnikiem koniecznym do zakończenia procesu dojrzewania limfocytów Th17, podtrzymywania ich fenotypu oraz proliferacji.

Czy limfocyty Th17 odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie i rokowaniu raka jajnika?

**Tabela I.** Rodzina cytokin IL-17 – główne funkcje [3].

Cytokina	Chromosom	Występowanie	Receptor	Główne funkcje
IL-17A (CTLA8)	6p12	Limfocyty T pamięci	IL-17RA IL-17RC	Zapalenie, indukcja cytokin, rekrutacja neutrofilii
IL-17B	5q32-34	Różne komórki	IL-17RB	Zapalenie
IL-17C	16q24	Nieznane	Nieznany	Wpływ na produkcję cytokin zależnych od Th2
IL-17D	13q12.11	Różne komórki	Nieznany	Sekrecja cytokin
IL-17E(IL-25)	14q11.2	Limfocyty Th2	IL-17RB	Wpływ na produkcję cytokin zależnych od Th1
IL-17F(ML-1)	6p12	Limfocyty CD4+T Monocyty	IL17RA IL-17RC	Angiogeneza

Ponadto, stymulujący wpływ na różnicowanie wywierają inne niż IL-6 cytokiny prozapalne, takie jak IL-21 czy IL-1 [2]. Czynnikiem hamującym Th17-zależną odpowiedź immunologiczną jest IL-25, nazywana również IL-17E.

Promuje ona odpowiedź Th2-zależną i silnie hamuje dojrzewanie i proliferację limfocytów Th17. Działa synergistycznie z IL-13, która hamuje uwalnianie IL-6, -23 i -1 $\beta$  przez aktywowane komórki dendrytyczne [3]. Supresyjne działanie na limfocyty Th17 wywiera także IL-27, która hamuje różnicowanie tych komórek, a także stymuluje ekspresję innej cytokiny przeciwzapalnej IL-10 [4].

### Funkcje limfocytów Th17

Limfocyty Th17 wydzielają wiele cytokin, spośród których najważniejsza jest IL-17A. (Rycina 2).

Receptory dla IL-17 występują na wielu komórkach m.in.: na monocytach, komórkach śródbłonna, komórkach nabłonka dróg oddechowych i fibroblastach. Stymulacja tych komórek powoduje uwalnianie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8, IL-8, które działają chemotaktycznie na granulocyty obojętnochłonne.

Pod wpływem IL-17 komórki nabłonkowe i fibroblasty wytwarzają czynnik wzrostu granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Limfocyty Th17 wytwarzają także IL-21, która jako czynnik autokryny sprzyja różnicowaniu się limfocytów w kierunku fenotypu Th17 [5].

Wpływają na proliferację i dojrzewanie limfocytów B, limfocytów CD8+ oraz komórek NK [6]. Innymi cytokinami wytwarzanymi przez komórki Th17 są IL-22, która bierze udział w odporności przeciwbakteryjnej [7] oraz IL-10 działająca przeciwzapalnie. Komórki Th17 odgrywają istotną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych, zapalnych i alergicznych. Zwiększone stężenie IL-17 w surowicy oraz tkankach zaobserwowano u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [8], łuszczycą [9], stwardnieniem rozsianym [10], toczniem trzewnym układowym [11] i astmą alergiczną [12].

### Charakterystyka i rola IL-17

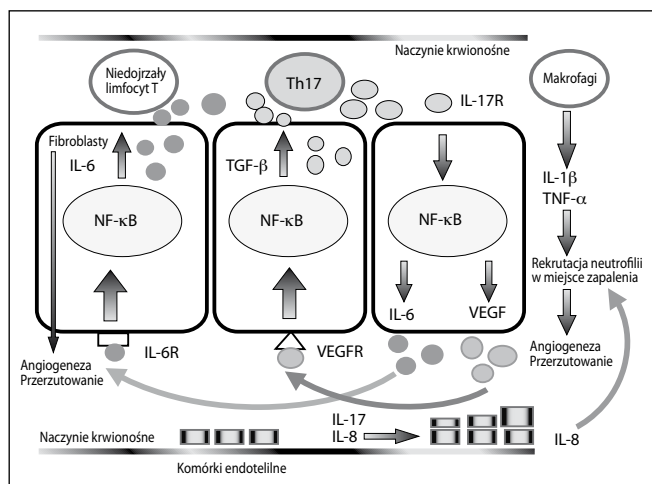
Limfocyty Th17 charakteryzują się wysoką ekspresją IL-17A. Cytokina ta po raz pierwszy opisana w 1993 roku jako glikoproteina o masie około 20 kDa (155 aminokwasów) z bliską homologią do mysiej sekwencji IL-17 i do otwartej ramki odczytu T limfotropowego wirusa opryszczki Saimiri [13]. Analiza trójwymiarowej struktury krystalicznej dwóch członków rodziny cytokin IL-17 sugeruje, że tworzą one strukturę węzłów cysteinowych jak czynnik wzrostu nerwów (NGF) lub płytkowy czynnik wzrostu (PDGF) [14]. Od tego czasu opisano inne cytokiny rodziny IL-17 o różnej funkcji, wytwarzane przez różne komórki (Tabela I).

### Pronowotworowa rola IL-17

IL-17 posiada właściwości plejotropowe, może hamować lub stymulować wzrost nowotworu. Wpływa na wzrost komórek nowotworowych poprzez działanie prozapalne. Jest czynnikiem angiogennym, który stymuluje tworzenie nowych naczyń. Indukuje także wytwarzanie proangiogennych cytokin i czynników pronowotworowych przez fibroblasty.

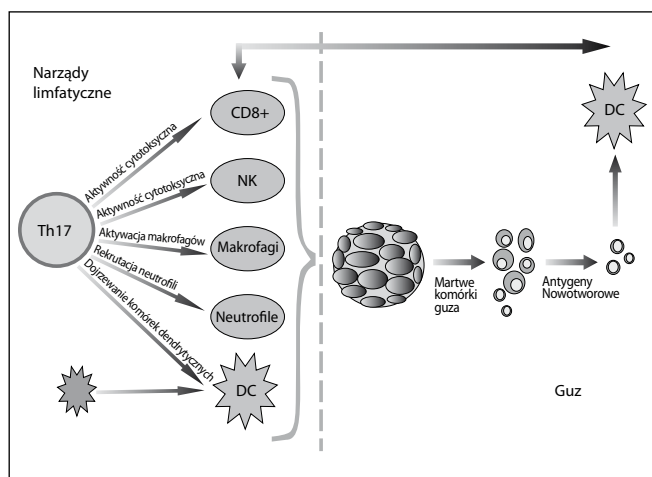
Ekspresja IL-17 jest regulowana przez czynnik transkrypcyjny NF- $\kappa$ B, który stymuluje fibroblasty do uwalniania VEGF i IL-6. Interleukina 6 z kolei, poprzez aktywację STAT3, wpływa na zwiększenie ekspresji genów nowotworowych czynników przeżycia oraz cytokin proangiogennych. Natomiast śródnabłonkowy czynnik wzrostu stymuluje wytwarzanie TGF- $\beta$ , który zwiększa wrażliwość komórek endotelialnych na VEGF poprzez wzrost ekspresji receptora dla tego czynnika. IL-17 zwiększa także ekspresję ICAM-1 na fibroblastach, co przyczynia się do wzrostu komórek nowotworowych i ich rozprzestrzeniania [15].

IL-2, IL-6 oraz TNF- $\alpha$  w mikrośrodkowisku guza prawdopodobnie regulują limfocyty Th17. Charles i wsp. zauważyli, że TNF- $\alpha$  stymuluje wzrost raka jajnika dzięki prozapalnej cytokinie IL-17 u pacjentek w zaawansowanym stadium nowotworu [16]. IL-8 promuje odpowiedź angiogenną w komórkach endotelialnych, zwiększa proliferację i przeżycie komórek endotelialnych i nowotworowych oraz naciekanie neutrofilii w miejscu guza. Ekspresja IL-8 koreluje z angiogenezą i tworzeniem przerzutów.



**Rycina 3.** Proponowana rola IL-17.

IL-17 wpływa na produkcję proangiogennych i pronowotworowych czynników z fibroblastów. Indukuje VEGF, który wiążąc się ze swoim receptorem zwiększa wydzielanie TGF-β. IL-17 indukuje również ekspresję IL-6 w fibroblastach, która wpływa na dojrzewanie limfocytów Th17. Mimo, że ekspresja IL-6 odbywa się za pośrednictwem IL-17, jej produkcja jest także regulowana przez NF-κB tym samym cytokiny te mogą dodatkowo stymulować transkrypcję własnego czynnika NF-κB. Zwiększona synteza IL-6 i TGF-β powoduje różnicowanie się niedojrzałych limfocytów T w kierunku komórek Th17, które rekrutując neutrofile, tworzą przewlekły stan zapalny i odpowiadają za wzrost guza oraz tworzenie przerzutów.



**Rycina 4.** Antynowotworowa rola limfocytów Th17.

Limfocyty Th17 wpływają na aktywność limfocytów CD8+, komórek NK, makrofagów, rekrutują neutrofile oraz przyspieszają dojrzewanie komórek dendrytycznych. Oddziaływanie tych wszystkich typów komórek na komórki nowotworowe powoduje ich obumieranie. Komórka dendrytyczna pochłania antygeny nowotworowe i prezentuje je limfocytom CD8, które przekształcają się w cytotoksyczne limfocyty (CTL) przyczyniając się do hamowania rozwoju guza.

IL-17 pobudza wydzielanie IL-1β i TNF-α z makrofagów. Cytokiny te aktywują neutrofile do wydzielania specyficznych chemokin, które ściągają je w miejsce zapalenia [15]. (Rycina 3).

Chemokiny mogą indukować lub hamować proliferację i chemotaksję komórek endotelialnych naczyń krwionośnych, co promuje wzrost guza. Równowaga pomiędzy proangiogennymi a angiostatycznymi chemokinami w mikrośrodowisku guza może determinować jego przeżycie. Gdy komórki nowotworowe produkują więcej proangiogennych chemokin, wówczas tworzo-

ne są nowe naczynia krwionośne, które umożliwiają rozprzestrzenianie się nowotworu. Jeśli przeważają chemokiny angiostatyczne rozwój guza zostaje zahamowany.

INF-γ stymuluje wydzielanie angiostatycznych chemokin (np. CXCL10) z fibroblastów, komórek śródbłonna i nowotworowych. Natomiast IL-17 wzmagą produkcję proangiogennych chemokin CXCL1, CXCL5, CXCL6, CXCL8 z komórek endotelialnych i nowotworowych oraz hamuje produkcję angiostatycznych chemokin z fibroblastów [17].

### Antynowotworowa funkcja IL-17

Antynowotworowa funkcja IL-17 przejawia się wpływem na wiele typów komórek. Stymuluje dojrzewanie komórek dendrytycznych poprzez zwiększenie ekspresji molekuł powierzchniowych MHC klasy II. Dojrzałe komórki dendrytyczne prezentują antygeny nowotworowe komórkom CD4+ lub CD8+. Prezentacja antygenów nowotworowych komórkom CD4+ prowadzi do ich różnicowania w komórki Th 17, zaś komórkom CD8+ w cytotoksyczne limfocyty. IL-17 stymuluje wytwarzanie IL-6 i IL-12 z makrofagów, co prowadzi do aktywacji cytotoksycznych limfocytów. Uważa się, że limfocyty Th17 pośrednio wpływają na odporność przeciwnowotworową rekrutując cytotoksyczne limfocyty, komórki NK, makrofagi, neutrofile i komórki dendrytyczne. Na odporność przeciwnowotworową zależną od komórek Th17 ma wpływ IFN-γ. (Rycina 4).

IL-2 reguluje równowagę pomiędzy limfocytami Treg i Th17 w guzie, zmniejszając ilość komórek Th17 w otoczeniu guza, a zwiększając liczbę limfocytów regulatorowych [18]. Leveque i wsp. prowadząc hodowlę in vitro nablónkowego raka jajnika w obecności IL-2, zaobserwowali większą liczbę komórek Th17 produkujących IFN-γ i TNF-α wśród limfocytów naciekających i związanych z nowotworem [17]. Synergizm działania IL-17 i IFN-γ stymuluje komórki Th17 do wytwarzania chemokin CXCL9 i CXCL10, które ściągają limfocyty efektorowe do otoczenia nowotworu. Hirahara i wsp. na modelu zwierzęcym uzyskali zahamowanie wzrostu raka jajnika po wszczępieniu chomikowi komórek nowotworowych transfekowanych genem IL-17 [19].

### Limfocyty Th17 w raku jajnika

Komórki Th17 zostały wykryte w tkankach nowotworowych, a mimo to ich funkcja w kancerogenezie jest słabo poznana. Subpopulacja limfocytów Th17 została opisana w wielu typach nowotworów (rak prostaty, czerniak złośliwy, rak piersi, rak jajnika, raki przewodu pokarmowego, rak płuca, rak trzustki, chłoniaki, szpiczak mnogi) [15]. Rozwój choroby nowotworowej jest warunkowany wieloma czynnikami. Zależy od wytwarzania profilu cytokin angiogennych i prozapalnych [20], odporności przeciwnowotworowej [21] i immunogenności guza [22].

Kryczek i wsp. uważają, że limfocyty Th17 chronią przed rozwojem nowotworu. Pogląd ten popierają Hirahara i wsp., którzy dokonując transfekcji genu ludzkiej IL-17 do komórek raka jajnika chomika wykazali znacznie niższy potencjał przerzutowania komórek nowotworowych do płuc, poprzez bezpośrednie modulowanie inwazyjności i powstawania przerzutów, jak również poprzez zwiększenie aktywności komórek NK [19]. Ich fenotyp, rozmieszczenie w tkankach czy profil wydzielanych cytokin w guzach jajnika jest słabo poznany. Miyahara i wsp. wykazali, że odsetek komórek Th17 wśród limfocytów CD4+



Czy limfocyty Th17 odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie i rokowaniu raka jajnika?

był największy w tkance nowotworowej [23].

Podobne wyniki przedstawili Kryczek i wsp. Zauważyli także, że im bardziej zaawansowane stadium choroby, tym procent limfocytów Th17 w mikrośrodowisku guza i w nowotworowym płynie otrzewnowym zmniejsza się. Według autorów krew obwodowa pacjentów z rakiem jajnika zawierała większą liczbę komórek Th17 w porównaniu do krwi obwodowej zdrowych kobiet. Z kolei węzeł chłonny zawierał więcej limfocytów Th17 niż krew obwodowa zdrowych pacjentek, ale mniej niż krew obwodowa pacjentek z chorobą nowotworową [24]. (Rycina 5).

Komórki Th17 naciekające raka jajnika można zaliczyć do efektorowych komórek pamięci ze względu na wysoką ekspresję CD 45RO, CXCR4, CXCR6, CD161, CD49. Ekspresja tych molekuł powierzchniowych jest związana z migracją do tkanki nowotworowej i pozostawianiem tych komórek w jej otoczeniu [24, 23].

Komórki Th17 w raku jajnika wydzielają niewielkie ilości cytokin supresyjnych, natomiast wykazują dużą ekspresję cytokin efektorowych takich jak: TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\gamma$ . Kryczek i wsp. wykazali, że poprzez wspólne działanie IL-17 i INF- $\gamma$  limfocyty Th17 stymulowały wytwarzanie chemokin typu Th1 tj. CXCL9 i CXCL10, które odpowiadały za napływ efektorowych limfocytów T i komórek NK do otoczenia nowotworu.

Komórki nowotworowe wytwarzają dużą ilość nieaktywnej formy TGF- $\beta$  i bardzo małą ilość formy aktywnej. Miyahara i wsp. wykazali, że wysoka koncentracja tej cytokiny w mikrośrodowisku guza, zmniejsza procent komórek Th17 wśród populacji limfocytów T pamięci. Stymuluje także konwersję limfocytów T pamięci w komórki T regulatorowe, które są niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w raku jajnika [23, 24].

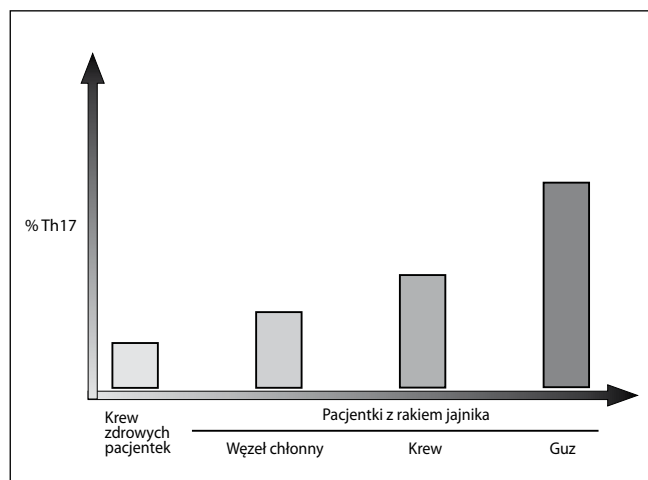
Kryczek i wsp. wykazali ujemną korelację pomiędzy komórkami Th17 a limfocytami T regulatorowymi. Dzięki wysokiej ekspresji ektoenzymu CD39 (NTPDaza 1) rozkładającego ATP do adenozyiny, limfocyty T regulatorowe hamują rozwój komórek Th17.

Mikrośrodowisko guza nowotworowego oprócz komórek nowotworowych zawiera makrofagi, limfocyty oraz fibroblasty. Profil wydzielanych cytokin przez komórki nowotworowe i związane z nimi fibroblasty jest podobny. Oba rodzaje komórek wydzielają dużą ilość IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF. Natomiast IP-10 jest wydzielany tylko przez komórki nowotworowe. Makrofagi związane z nowotworem TAMs wydzielają dużo IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, FGF, IP-10, MIP-1 $\alpha$  MIP-1 $\beta$ , TNF- $\beta$ , IL-23 [23, 24]. Ich wpływ na indukcję wytwarzania komórek Th17 w mikrośrodowisku guza przejawiał się we wzmożonej produkcji IL-1 $\beta$ , która odgrywa kluczową rolę w różnicowaniu i ekspansji komórek Th17 z nieodróżnionych limfocytów CD4+ [23, 24].

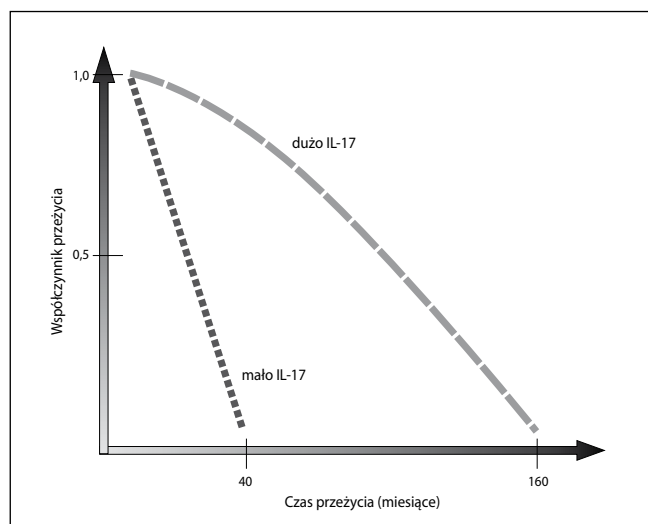
Kryczek i wsp. wykazali także korelację między odsetkiem limfocytów Th17 a czasem przeżycia. (Rycina 6).

U pacjentek, których płyn otrzewnowy zawierał wysokie stężenie IL-17, średni czas przeżycia wynosił 78 miesięcy. Z kolei pacjentki z niskim stężeniem IL-17 w płynie otrzewnowym żyły krócej. Ich średni czas przeżycia wynosił 27 miesięcy [24].

Kato i wsp. stwierdzili, że IL-17 jest czynnikiem angiogennym i promuje wzrost guza w mysim modelu nowotworowym. Zbadali zależność między ekspresją IL-17 i gęstością mikro naczyń w raku jajnika. Wykazali ekspresję mRNA IL-17 w 11 (64,7%) z 17 raków jajnika. Średnia liczba naczyń krwionośnych obserwowana w guzach z dodatnią ekspresją IL-17 wynosiła



Rycina 5. Zawartość procentowa komórek Th17 wśród limfocytów CD4+ w poszczególnych kompartmentach [24].



Rycina 6. Całkowity czas przeżycia pacjentek z rakiem jajnika w zależności od stężenia IL-17 [24].

173,4 $\pm$ 55,1/mm<sup>2</sup> i była znacznie wyższa niż w przypadku guzów z brakiem ekspresji mRNA IL-17 (107,7 $\pm$ 57,8/mm<sup>2</sup>).

Wyniki te sugerują, że IL-17 jest obecna w znacznie większej ilości u pacjentek z rakiem jajnika i promuje angiogenezę guza [25].

Charles i wsp. ukazują ścisły związek map genowych IL-17 i TNF- $\alpha$  w raku jajnika, co jest szczególnie widoczne dla CD14, ICAM1, IL-8, IL-23 genów związanych z NF- $\kappa$ B i TGF- $\beta$ 1. Stwierdzili, że przewlekła produkcja TNF- $\alpha$  w mikrośrodowisku guza promuje jego wzrost [26].

Reasumując, wydaje się, że szczegółowe poznanie funkcji limfocytów Th 17 w procesie kancerogenezy umożliwi opracowanie bardziej skutecznych strategii leczenia, zależnych od immunologii nowotworu.

## Piśmiennictwo

1. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie M, [et al.]. 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. Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther*. 2008, 10, 206.
3. Kleinschek M, Owyang A, Joyce-Shaikh B, [et al.]. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2007, 204, 161-170.
4. Yoshida H, Yoshiyuki M. Regulation of immune responses by interleukin-27. *Immunol Rev*. 2008, 226, 234-247.
5. Nurieva R, Yang X, Martinez G, [et al.]. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*. 2007, 448, 480-4832.
6. Coquet J, Kyparissoudis K, Pellicci D, [et al.]. IL-21 is produced by NKT cells and modulates NKT cell activation and cytokine production. *J Immunol*. 2007, 178, 2827-2834.
7. Zelenowicz L, Flavell R. IL-22 and inflammation: interleukin through a glass onion. *Eur J Immunol*. 2008, 38, 3265-3268.
8. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, [et al.]. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*. 1999, 103, 1345-1352.
9. Arican O, Aral M, Sasmaz S, [et al.]. 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.
10. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, [et al.]. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000, 43, 2455-2463.
11. Wong C, Ho C, Li E, [et al.]. 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.
12. Bullens D, Truyen E, Coteur L, [et al.]. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res*. 2006, 7, 135.
13. Rouvier E, Luciani M, Mattei M, [et al.]. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences and homologous to a herpes virus Samiri Gene. *J Immunol*. 1993, 150, 5445-5456.
14. Gaffen S. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine*. 2008, 43, 402-407.
15. Murugaiyan G, Saha B. Protumor vs Antitumor Functions of IL-17. *J Immunol*. 2009, 183, 4169-4175.
16. Yuqiang J, Wanggang Z. Th 17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol Immunother*. 2010, 59, 979-987.
17. Leveque L, Deknuydt F, Bioley G, [et al.]. Interleukin 2-mediated conversion of ovarian cancer-associated CD4+ regulatory T cells into proinflammatory interleukin 17-producing helper T cells. *J Immunother*. 2009, 32, 101-108.
18. Kryczek I, Wei S, Zou L, [et al.]. Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J Immunol*. 2007, 178, 6730-6733.
19. Hirahara N, Nio Y, Sasaki S, [et al.]. Reduced invasiveness and metastasis of Chinese hamster ovary cells transfected with human interleukin-17 gene. *Anticancer Res*. 2000, 20, 3137-3142.
20. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, [et al.]. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*. 2003, 101, 2620-2627.
21. Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, [et al.]. 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.
22. Zhang B, Rong G, Wei H, [et al.]. The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008, 374, 533-537.
23. Miyahara Y, Odunsi K, Chen W, [et al.]. Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci*. 2008, 105, 15505-15510.
24. Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, [et al.]. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood*. 2009, 114, 1141-1149.
25. Kato T, Furumoto H, Ogura T, [et al.]. Expression of IL-17 mRNA in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001, 282, 735-738.
26. Charles K, Kulbe H, Soper H. The tumor-promoting actions of TNF- $\alpha$  involve TNFR1 and IL-17 in ovarian cancer in mice and humans. *J Clin Invest*. 2009, 119, 3011-3023.



Polskie Towarzystwo Ginekologiczne

wydało drukiem  
nowoczesny podręcznik

## Cięcie Cesarskie

pod redakcją

Zbigniewa Słomko,  
Krzysztofa Drewsa i Ryszarda Poręby



Z uwagi na mały nakład, aby zapewnić możliwość nabycia proponujemy złożyć zamówienie podając imię i nazwisko na adres:

PTG, ul. Edukacji 102,  
43-100 Tychy  
(tel. 32 325-43-01)

Cena 1 egzemplarza 80 zł.  
Odbiór w miejscu obrad Kongresu PTG.

Prezes PTG prof. Ryszard Poręba  
Współredaktor: prof. Zbigniew Słomko