

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-β. Produkują IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-6, TNF-α. 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-β. Produce IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, IL-6, TNF-α. 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:

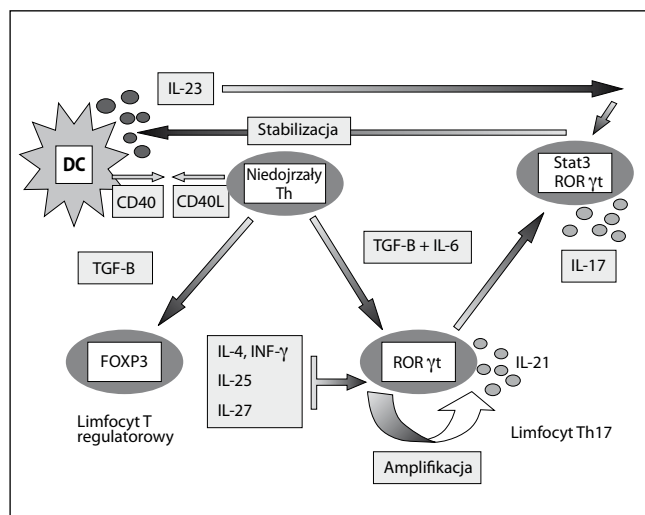
- CTL** – (*cytotoxic leukocyte*) – leukocyty cytotoksyczne
CXC – chemokina klasy CC (C-X-C motyw)
CXCL – ligand dla chemokiny klasy CXC
DC – (*dendritic cells*) – komórka dendrytyczna
FGF – (*fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów
FoxP3 – (*forkhead box P3*) – czynnik transkrypcyjny 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- γ – (*interferon-gamma*) – interferon- γ
IL – (*interleukin*) – interleukina
IP-10 – (*interferon-induced protein*) białko indukowane przez interferon
NK – (*natural killer*) – limfocyty NK
NF- κ B (*nuclear factor κ B*) – czynnik transkrypcyjny κ 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- β (*transforming growth factor*) – transformujący czynnik wzrostu β
Th – (*lymphocyte T helper*) – limfocyt pomocniczy
TNF- α – czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α*)
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.

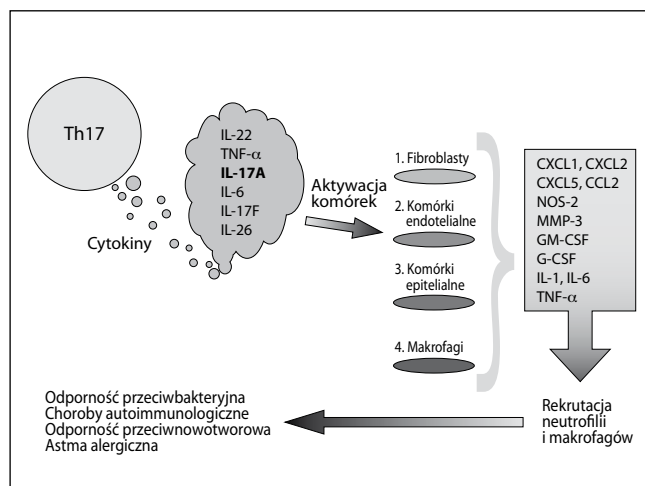
Różnicowanie limfocytów Th17

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- β) oraz IL-6. (Rycina 1).



Rycina 1. Różnicowanie limfocytów Th17 [2].

Niedojrzały limfocyt pomocniczy Th w wyniku stymulacji TGF- β i IL-6 przekształca się w limfocyt Th17, zaś obecność tylko TGF- β 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- α 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 α a zwłaszcza ROR γ t – głównych czynników transkrypcyjnych powodujących różnicowanie limfocytów w kierunku Th17.

W przypadku stymulacji niedojrzałych limfocytów jedynie przez TGF- β , 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 β 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- α , IL-1 β , 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

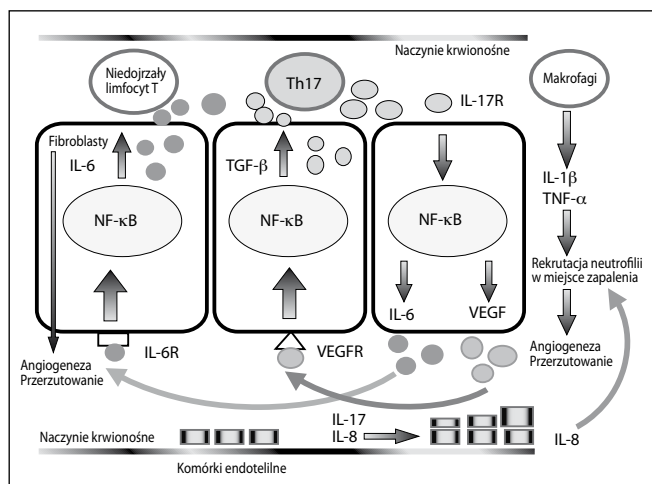
Limfocyty Th17 charakteryzują się wysoką ekspresją IL-17A. Cytokina ta po raz pierwszy opisana w 1993 roku jako glikoproteina o masie około 20 kDa (155 aminokwasów) z bliską homologią do mysiej sekwencji IL-17 i do otwartej ramki odczytu T limfotropowego wirusa opryszczki Saimiri [13]. Analiza trójwymiarowej 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.

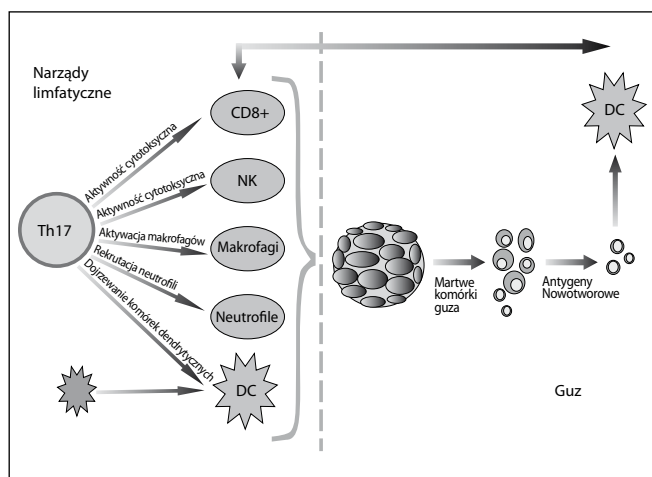
Ekspresja IL-17 jest regulowana przez czynnik transkrypcyjny NF- κ B, który stymuluje fibroblasty do uwalniania VEGF i IL-6. Interleukina 6 z kolei, poprzez aktywację STAT3, wpływa na zwiększenie ekspresji genów nowotworowych czynników przeżycia oraz cytokin proangiogennych. Natomiast śródnabłonkowy czynnik wzrostu stymuluje wytwarzanie TGF- β , 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- α w mikrośrodkowisku guza prawdopodobnie regulują limfocyty Th17. Charles i wsp. zauważyli, że TNF- α 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 mikrośrodkowisku guza może determinować jego przeżycie. Gdy komórki nowotworowe produkują więcej proangiogennych chemokin, wówczas tworzą

się 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 wzmacnia 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- α , IL-2, INF- γ . Kryczek i wsp. wykazali, że poprzez wspólne działanie IL-17 i INF- γ 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- β 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].

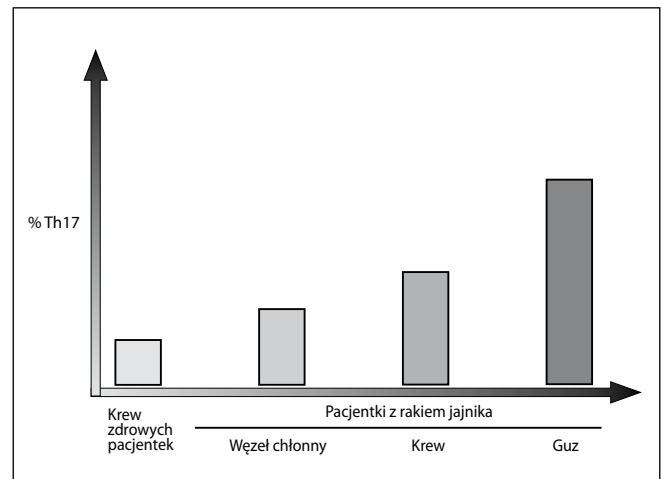
Kryczek i wsp. wykazali ujemną korelację pomiędzy komórkami Th17 a limfocytami T regulatorowymi. Dzięki wysokiej ekspresji ektoenzymu CD39 (NTPDaza 1) rozkładającego ATP do adenozyliny, limfocyty T regulatorowe hamują rozwój komórek Th17.

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 β , IL-6, IL-8, FGF, IP-10, MIP-1 α MIP-1 β , TNF- β , IL-23 [23, 24]. Ich wpływ na indukcję wytwarzania komórek Th17 w mikrośrodowisku guza przejawiał się we wzmożonej produkcji IL-1 β , która odgrywa kluczową rolę w różnicowaniu i ekspansji komórek Th17 z nieodróżnionych limfocytów CD4+ [23, 24].

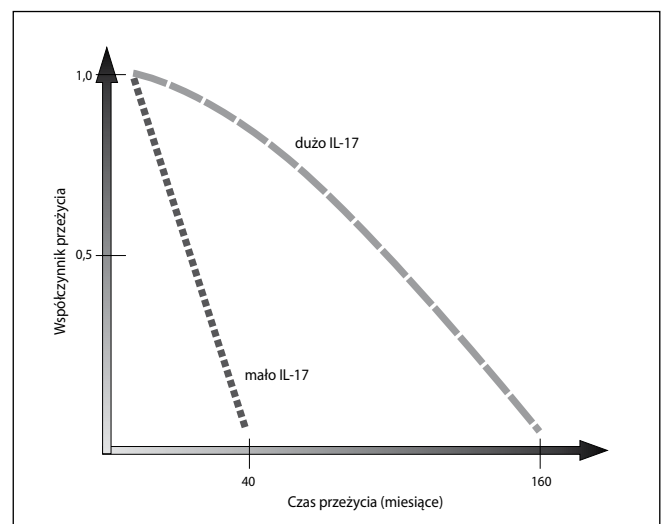
Kryczek i wsp. wykazali także korelację między odsetkiem limfocytów Th17 a czasem przeżycia. (Rycina 6).

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 a 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/mm² i była znacznie wyższa niż w przypadku guzów z brakiem ekspresji mRNA IL-17 (107,7 \pm 57,8/mm²).

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- α w raku jajnika, co jest szczególnie widoczne dla CD14, ICAM1, IL-8, IL-23 genów związanych z NF- κ B i TGF- β 1. Stwierdzili, że przewlekła produkcja TNF- α 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. Zelenewicz 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- α , IFN- γ , 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- α 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