

Iwona Hus¹, Elżbieta Starostawska²,
Joanna Goned-Sebastianka³,
Jacek Roliński⁴

Nowe populacje limfocytów T pomocniczych i ich udział w procesach rozwoju nowotworów

¹ Klinika Hematoonkologii i Transplan-
tacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

² I Oddział Chemioterapii z Poddzia-
łem Radioterapii Centrum Onkologii
Ziemi Lubelskiej

³ Oddział Ginekologiczno-położniczy
Szpitala Specjalistycznego w Jaśle

⁴ Zakład Immunologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

T helper cells play an important role in the regulation of many processes of acquired immunity, including antitumor immunity. In addition to two previously known populations of Th1 and Th2 cells, an important role in the development of cancer diseases is attributed to recently described populations of T regulatory cells and Th17 cells. It is believed that regulatory T cells are essential in the induction of tolerance to the tumor, whereas the effect of Th17 cells on tumor development seems to be more divergent depending on the type of cancer and its clinical stage.

Key words: tumor immunity, T regulatory cells, Th17 cells

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Iwona Hus

Klinika Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu
Medycznego w Lublinie

ul. Staszica 11, 20-081 Lublin
tel. 81 53 45 468

fax: 81 53 605

e-mail: iwonach.hus@gmail.com

Received: 05.05.2011

Accepted: 12.05.2011

Published: 15.06.2011

Streszczenie

Limfocyty T pomocnicze odgrywają istotną rolę w regulacji wielu procesów odporności nabytej, w tym również odporności przeciwnowotworowej. Oprócz dwóch znanych wcześniej populacji Th1 i Th2, istotną rolę w rozwoju nowotworu przypisuje się opisanym ostatnio populacjom limfocytów T regulatorowych i komórek Th17. Uważa się, że limfocyty T regulatorowe mają podstawowe znaczenie w indukcji tolerancji wobec nowotworu, natomiast wpływ komórek Th17 na rozwój nowotworu wydaje się być bardziej różnorodny w zależności od jego rodzaju i stadium zaawansowania.

Słowa kluczowe: odporność przeciwnowotworowa, komórki T regulatorowe, limfocyty Th17

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 2147/1922

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 2

References Piśmiennictwo 59

INTRODUCTION

T helper CD4⁺ cells (Th cells) are key regulators of adaptive immunity processes. Th cells take part in antimicrobial response, but they also affect the induction of allergic and autoimmune diseases as well as antitumor response. They are formed from naive T CD4⁺ lymphocytes that differentiate after activation through T-cell receptor (TCR). For more than the last two decades, on the basis of Mosmann and Coffman study published in 1986, effector cells were divided into two groups, so called Th1 and Th2 cells that were characterized by different function in immune response. Now it is known that there are at least four populations of T CD4⁺ cells. Two new populations were described, firstly in 1990s regulatory T-cells (Tregs) were described, and next, more than 10 years later, Th17 cells were discovered. Although the role of T regulatory cells in neoplastic diseases was thoroughly investigated by many researchers, the significance of Th17 cells for antitumor response still remains unknown.

REGULATOR T CELLS

The population of T cells that are able to inhibit the activity of other immunocompetent cells in mice was first described by Gershon and Kondo at the beginning of 1970s [2]. At the beginning Tregs were described as suppressor cells. In 1995 Sakaguchi et al. found that CD4⁺ T helper cells expressing high levels of IL-2 (CD25) α chain receptor are responsible for inhibition of immune response to autoantigens and protect against autoimmune disorders development in mice [3]. In 2001, Duggan et al. described the presence of CD4⁺CD25⁺ cells in human peripheral blood, thymus, spleen and tonsils [4]. These cells are characterized by expression of some surface molecules, such as: CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CD152) and GITR (glucocorticoid-induced TNFR-related protein) [5,6,7]. The most characteristic feature of these cells is intracellular expression of nuclear transcription factor Foxp3, which is presumably responsible for basic function of Treg cells - the inhibition of immune response [8]. T CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ cells, described also as natural T regulatory cells (nTreg) [9,10], are the best studied population of Tregs. Other populations include: Th2 cells secreting IL-4, that inhibits Th1 cells activity and hence cell-mediated immunity and so called induced T regulatory cells, Th3 and Tr1 cells that exert their inhibitory effect by secretion of cytokines such as: IL-10 and TGF- β [9]. T regulatory cells with high expression of CD25 were described also within the population of CD8⁺ cells [11] (Figure 1). IL-2 and TGF- β play an important role in the process of differentiation of Tregs [12,13]. The development of regulatory T cells populations was shown in Figure 2.

WPROWADZENIE

Limfocyty T pomocnicze CD4⁺ (ang. *T helper*, Th) odgrywają kluczową rolę w regulacji procesów odporności nabytej. Uczestniczą w odpowiedzi przeciw drobnoustrojom, wykazano również ich udział w indukcji chorób alergicznych i autoimmunologicznych oraz w odporności przeciwnowotworowej. Powstają one z dziewięcioletnich limfocytów T CD4⁺, które ulegają różnicowaniu pod wpływem aktywacji poprzez receptor limfocytów T (ang. *T-cell receptor*, TCR). Przez ponad dwie dekady obowiązywał podział na dwie populacje komórek efektorowych, tzw. limfocyty Th1 i Th2, o odmiennej funkcji w odpowiedzi immunologicznej, przedstawiony w 1986r. przez Mosmanna i Coffmana [1]. Obecnie wiadomo, że istnieją co najmniej cztery populacje limfocytów T CD4⁺. Opisanano bowiem dwie nowe populacje, najpierw w latach 90., limfocyty T regulatorowe (Treg), a ponad 10 lat później limfocyty Th17. O ile, zagadnieniom dotyczącym roli limfocytów T regulatorowych w nowotworach poświęcono wiele badań, znaczenie komórek Th17 w zjawiskach oporności przeciwnowotworowej pozostaje niewyjaśnione.

LIMFOCYTY T REGULATOROWE

Populację limfocytów T o działaniu hamującym czynność innych komórek immunokompetentnych u myszy po raz pierwszy opisali Gershon i Kondo na początku lat 70. ubiegłego wieku [2]. Początkowo określano je jako tzw. komórki supresorowe. W 1995 r. Sakaguchi i wsp. odkryli, że komórkami odpowiedzialnymi za hamowanie odpowiedzi immunologicznej w stosunku do własnych antygenów, zabezpieczającymi przed rozwojem chorób z autoagresji u myszy, są limfocyty T pomocnicze CD4⁺, charakteryzujące się wysoką ekspresją receptora dla łańcucha α IL-2 (CD25) [3]. W roku 2001, Duggan i wsp. wykazali obecność komórek o fenotypie CD4⁺CD25⁺ u ludzi, m.in. w krwi obwodowej, grasicy, śledzionie i migdałkach [4]. Komórki te cechują się ekspresją cząsteczek powierzchniowych takich jak: CTLA-4 (ang. *cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*; CD152) oraz GITR (ang. *glucocorticoid-induced TNFR-related protein*) [5,6,7]. Szczególnie charakterystyczna jest wewnątrzkomórkowa ekspresja jądrowego czynnika transkrypcyjnego Foxp3, który jest prawdopodobnie odpowiedzialny za podstawową funkcję limfocytów Treg dotyczącą hamowania odpowiedzi odpornościowej [8]. Limfocyty T CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺, określane również jako naturalnie występujące komórki T regulatorowe (nTreg) [9,10], są najlepiej poznaną populacją Treg. Inne populacje to: limfocyty Th2 wydzielające IL-4, hamujące aktywność limfocytów Th1, a tym samym odporność typu komórkowego oraz tzw. indukowane limfocyty T regulatorowe, komórki Th3 i Tr1, wywierające działanie hamujące przy pomocy immunosupresyjnych cytokin, takich jak: IL-10 i TGF- β [9]. Komórki T regulatorowe o wysokiej ekspresji antygeny CD25 opisano także w obrębie limfocytów CD8⁺ [11] (Rycina 1). W procesie różnicowania Treg istotną rolę odgrywają IL-2 oraz

Treg CD4+CD25^{high} cells are derived from thymus and in physiological conditions make up approximately 4-5% of CD4+ lymphocytes in peripheral blood [10,14]. They are characterized by weak proliferative potential after allogenic or polyclonal stimulation and the ability to suppress the activity of CD4+CD25+ and CD8+ cells by direct contact between the cells in dose-dependent manner. They act through the inhibition of immunocompetent cells function, inhibition of proliferation and production of cytokines by effector T CD4+CD25+ cells, inhibition of T CD8+ cells, NK cells and dendritic cells activity [10]. They are essential for normal function of

TGF-β [12,13]. Rozwój poszczególnych subpopulacji komórek T regulatorowych przedstawiono na Rycinie 2.

Komórki Treg CD4+CD25^{high} wywodzą się z grasicy i w warunkach fizjologicznych stanowią około 4%-5% limfocytów CD4+ krwi obwodowej [10,14]. Cechują się one słabymi właściwościami proliferacyjnymi pod wpływem alogenicznej lub poliklonalnej stymulacji oraz zdolnością supresji odpowiedzi komórek CD4+CD25- i CD8+ poprzez bezpośredni kontakt między komórkami, w sposób zależny od dawki. Działają one poprzez hamowanie funkcji komórki immunokompetentnych, tłumią proliferację i wytwarzanie cytokin przez limfocyty

Fig. 1. Populations of regulatory CD4+ T cells
Ryc. 1. Populacje limfocytów T regulatorowych CD4+

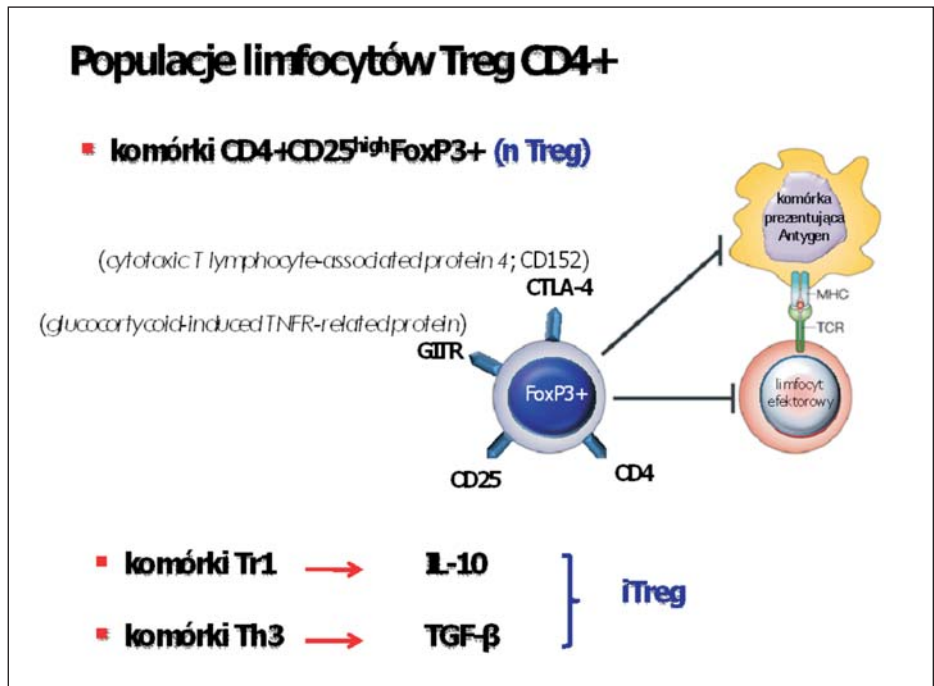
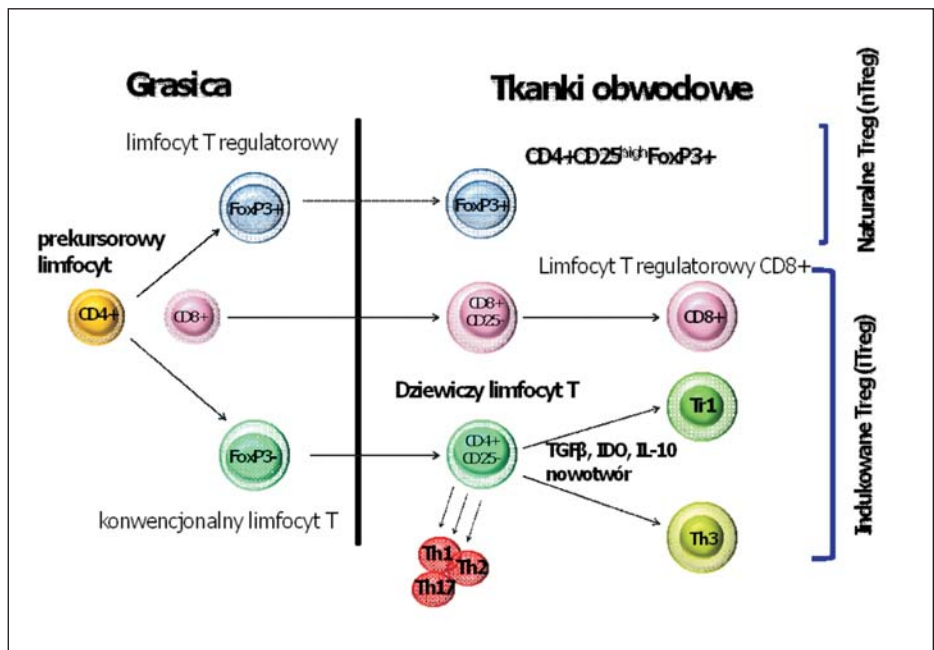


Fig. 2. Development of regulatory T cells populations
Ryc. 2. Rozwój poszczególnych populacji komórek T regulatorowych



immune system, because they protect the organism from the development of autoimmune responses. Therefore, the development of autoimmune diseases is related to the reduction of number and defective function of Tregs [10]. Moreover, it was also shown that Tregs play important role in antimicrobial response and transplant tolerance [9].

The influence of Treg on antitumor immunity is a subject of numerous studies. In vitro research revealed that T regulatory cells inhibit tumor-specific T CD4+ and T CD8+ cells [15] in the mechanism that is not fully understood. It is probably caused by direct contact between the cells and/or production of soluble molecules, such as IL-10 or TGF- β [15]. Moreover, it was shown that cancer cells induce production of Tregs and this serves as an important mechanism of tumor escape from immunosurveillance at the early stage of cancer development. In patients with solid tumors increased percentage of these cells in tumor microenvironment and peripheral blood was observed. The first data on this topic was published in 2001 by Woo et al., who described increased percentage of Tregs in patients with non-small cell lung cancer and ovarian cancer [16]. Later on increased number of Tregs, both in tumor microenvironment and peripheral blood, was observed in the majority of solid tumors including gastrointestinal tract tumors, breast, pancreatic, liver and head and neck cancer as well as in melanoma [17-21]. Moreover, a correlation between high percentage of Tregs and short survival in patients with ovarian, breast and liver cancers was demonstrated [22]. Recently, a subpopulation of Tregs expressing CCR6 was described. It is postulated, that the presence of Tregs in tumor tissue from patients with breast cancer may serve as a negative prognostic factor [23]. On the basis of the above observations many scientists try to develop novel strategy of tumor immunotherapy involving elimination or inhibition of Tregs function.

In case of lymphatic tissue neoplasms data on the number and significance of Tregs is much more divergent [9]. In patients with Hodgkin lymphoma increased percentage of Tregs is observed in lymph nodes and peripheral blood; however, the results of some studies suggest that increased number of Tregs correlates with significantly longer overall survival [24]. Similar observations were made for lymphomas derived from germinal centers such as follicular lymphoma (FL) and germinal center B-cell-like type of diffused large B-cell lymphoma (GC DLBCL) [25]. In 2006 Beyer et al. demonstrated high percentage of Treg cells in patients with multiple myeloma [26], while Prabhala et al. published opposing data on the diminished number and abnormal function of Tregs in patients with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) [27].

T efektorowe CD 4+CD25-, hamują czynność limfocytów T CD8+, komórek NK oraz komórek dendrytycznych [10]. Są one niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego, chronią bowiem przed rozwojem odpowiedzi immunologicznej w stosunku do własnych antygenów. Rozwój chorób z autoagresji wiąże się zatem ze zmniejszeniem liczby oraz upośledzeniem funkcji limfocytów Treg [10]. Wykazano także ich istotny udział w odporności przeciwwakacyjnej i tolerancji transplantacyjnej [9].

Przedmiotem licznych badań jest wpływ Treg na odporność przeciwnowotworową. W badaniach in vitro wykazano, że limfocyty T regulatorowe hamują funkcję nowotworowo-swoistych limfocytów T CD4+ i CD8+ [15] w mechanizmie, który nie został w pełni wyjaśniony. Zachodzi on prawdopodobnie poprzez bezpośredni kontakt między komórkami i/lub wytwarzanie rozpuszczalnych cząsteczek, takich jak IL-10 lub TGF- β [15]. Stwierdzono ponadto, że komórki nowotworowe indukują powstawanie limfocytów Treg i że jest to istotny mechanizm ucieczki nowotworu spod nadzoru układu odpornościowego we wczesnej fazie jego rozwoju. U chorych na guzy lite wykazano zwiększony odsetek tych komórek w mikrośrodkowisku nowotworowym oraz we krwi obwodowej. Pierwsze dane przedstawili w 2001 roku, Woo i wsp., którzy opisali zwiększenie odsetka komórek Treg u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc i raka jajnika [16]. W kolejnych latach stwierdzono zwiększenie liczby limfocytów Treg, zarówno w mikrośrodkowisku guza nowotworowego, jak też we krwi chorych, w przypadku większości guzów litych między innymi w raku przewodu pokarmowego, piersi, trzustki, wątroby, czerniaku, nowotworach głowy i szyi [17-21]. Wykazano także korelację między wysokim odsetkiem tych komórek i krótkim czasem przeżycia u chorych na raka jajnika, raka piersi i raka wątroby [22]. Ostatnio opisano również subpopulację komórek Treg wykazujących ekspresję CCR6. Postuluje się niekorzystne znaczenie rokownicze obecności tych limfocytów w tkance guza chorych na raka piersi [23]. W oparciu o powyższe obserwacje, dąży się aktualnie do opracowania nowych strategii immunoterapii przeciwnowotworowej, opartych na eliminacji lub zahamowaniu funkcji komórek Treg.

W przypadku nowotworów wywodzących się z układu chłonnego, dane dotyczące liczby oraz znaczenia limfocytów T reg są znacznie bardziej rozbieżne [9]. U chorych na chłoniaka Hodgkina obserwuje się zwiększenie odsetka limfocytów Treg zarówno w węzłach chłonnych jak i w krwi obwodowej, jednak wyniki niektórych badań sugerują, że koreluje on istotnie z dłuższym czasem przeżycia chorych [24]. Podobne obserwacje dotyczą także chłoniaków wywodzących się z ośrodków rozmnażania węzłów, takich jak chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) i w podtypie *germinal center-like* rozlanego chłoniaka z dużych komórek B (GC DLBCL) [25]. U chorych na szpiczaka mnogiego, Beyer i wsp. w 2006 r. wykazali wysoki odsetek komórek Treg [26], natomiast Prabhala i wsp. opublikowali przeciwstawne

In patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) not only increased number of Tregs in peripheral blood in comparison to healthy persons was described, but also a correlation between their number and stage of the disease. It shows a significant role of Tregs in the development and progression of CLL [28-30].

TH 17 CELLS

Relatively recently, in 2005, Park et al. described new subpopulation of CD4+ T cells in mice, so called Th 17 cells. They are characterized by secretion of IL-17 and hence the name [31]. Decisive research, that led to the discovery of Th 17 cells and shown their crucial role in the induction of autoimmune response concerned murine model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and collagen-induced arthritis (CIA) [32,33]. Shortly after that Th17 cells were described in human. Human Th17 cells are characterized by relatively weak proliferative properties and low cytotoxic potential. They are less sensitive to suppressive activity of Treg in comparison to Th1 and Th2 cells [33]. They express ROR α t transcription factor (retinoic acid-related orphan receptor α t), IL-23 and CCL20 chemokine receptors (IL23R and CCR6), but do not express CXCR3 chemokine receptor, that is present on the surface of Th1 cells [33-35]. TGF- β and IL-6 play crucial role in the induction of differentiation of murine Th17 cells [36,37]. Unlike murine cells, optimal condition for naive CD4+ T cells differentiation into Th17 cells in human are not well established. It is supposed that IL-1 β together with IL-6 play crucial role in the development of human Th17 cells by stimulation of ROR α t transcription factor expression [34,38]. The significance of TGF- β in the process of Th17 development in human remains unknown. It was shown that this cytokine exerts different properties on naive CD4+ T cells and memory CD4+ T cells. Like in mice, TGF- β stimulates differentiation of naive T cells into TH17 cells; however it inhibits expression of IL-17 in memory cells that are main source of this cytokine in the peripheral blood and inflammatory processes [39-42].

Th17 cells secrete numerous cytokines including the most important IL-17 (also called IL-17A), described for the first time in 1995 in murine cytotoxic T cells. [43]. IL-17 displays various biological properties, among which the best described remains its proinflammatory activity [44]. IL-17 influences activation, recruitment and migration of neutrophils and macrophages by the induction of secretion of various cytokines (IL-6, IL-1 β , GM-CSF, G-CSF, TNF) and chemokines (IL-8, CXCL-1, CXCL-6) [45]. Other proinflammatory cytokines secreted by Th17 cells include: TNF, IL-6, IL-21, IL-22 and IL-26.

doniesienia, opisując zmniejszenie liczby i upośledzenie funkcji Treg u chorych na szpiczaka i osób z monoklonalną gammopatią o nieokreślonym znaczeniu (ang. *monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS [27]. U chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (PBL) wykazano nie tylko ich zwiększony odsetek we krwi obwodowej w porównaniu do osób zdrowych, ale również korelację ze stadium zaawansowania choroby, co wskazuje na istotne znaczenie Treg w rozwoju i progresji PBL [28-30].

LIMFOCYTY TH 17

Stosunkowo niedawno, w roku 2005, Park i wsp. opisali nową subpopulację komórek T CD4+ występującą u myszy, tzw. limfocyty Th 17, charakteryzujące się wydzielaniem IL-17, skąd też wywodzi się ich nazwa [31]. Przełomowe badania, które doprowadziły do odkrycia komórek Th17 i wykazały ich kluczową rolę w indukcji autoimmunizacji dotyczyły mysiego modelu doświadczalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu (ang. *experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) i zapalenie stawów indukowanego kolagenem (ang. *collagen-induced arthritis*, CIA) [32,33]. Wkrótce potem limfocyty Th17 opisano również u ludzi. Ludzkie limfocyty Th 17 charakteryzują się stosunkowo słabymi właściwościami proliferacyjnymi oraz niskim potencjałem cytotoksycznym. Są mniej wrażliwe na supresyjne działanie Treg niż komórki Th1 i Th2 [33]. Cechują się ekspresją czynnika transkrypcji ROR α t (ang. *retinoic acid-related orphan receptor α t*), receptorów dla IL-23 (IL23R) i chemokiny CCL20 (CCR6), przy równoczesnym braku receptora dla chemokiny CXCR3, obecnego na powierzchni limfocytów Th1 [33-35]. Kluczowe znaczenie w indukcji różnicowania komórek Th17 u myszy odgrywają cytokiny TGF- β i IL-6 [36,37]. W przeciwieństwie do myszy, optymalne warunki różnicowania dziewiczych limfocytów T CD4+ w limfocyty Th17 u ludzi nie zostały określone. Uważa się, że w rozwoju ludzkich limfocytów Th17 najważniejszą rolę odgrywają cytokiny: IL-1 β wraz z IL-6 poprzez stymulację ekspresji czynnika transkrypcyjnego ROR α t [34,38]. Znaczenie TGF- β w procesie różnicowania Th17 u ludzi pozostaje niewyjaśnione. Wykazano, że działanie tej cytokiny jest odmienne w przypadku dziewiczych limfocytów TCD4+ i limfocytów T CD4+ pamięci. Podobnie jak u myszy, TGF- β stymuluje różnicowanie dziewiczych limfocytów T w Th17, natomiast hamuje ekspresję IL-17 w limfocytach T pamięci, które stanowią główne źródło tej cytokiny we krwi obwodowej i w procesach zapalnych [39-42].

Komórki Th17 wytwarzają wiele cytokin, spośród których najważniejsza jest IL-17, (określana również jako IL-17A), opisana po raz pierwszy w limfocytach T cytotoksycznych u myszy w 1995 r. [43]. Ma ona różne funkcje biologiczne, przy czym najdokładniej scharakteryzowano działanie prozapalne [44]. IL-17 wpływa na aktywację, rekrutację i migrację neutrofilów oraz makrofagów poprzez indukcję wydzielania wielu cytokin (IL-6, IL-1 β , GM-CSF, G-CSF, TNF) i chemokin (IL-8,

Although Th17 cells are considered a separate population for relatively short time, the relationship between IL-17 and pathogenesis of various human diseases was known for many years. IL-17 takes part in innate and adaptive immunity processes and may exert both positive and negative impact on the organism. So far, the role of Th17 cells in antimicrobial response as well as in autoimmune and allergic diseases is the best described, while the role of this subpopulation of T cells in antitumor response still remains a subject of discussions. The results of experimental research in animal models, as well as clinical trials, suggest that Th17 cells play a role in development of neoplastic diseases; however, it was not determined if they induce or inhibit tumor cells growth and the detailed mechanism of their function remains unknown. Increased percentage of IL-17 releasing cells was shown in microenvironment of experimental tumors in mice (melanoma, head and neck cancers, fibrosarcoma, prostate cancer) and human (ovarian cancer, pancreatic and kidney cancer) [46]. The available data show that IL-17 may exert both stimulatory and inhibitory effect on the proliferation of tumor cells [47,48].

Stimulatory effect of IL-17 on tumor growth is caused by its proinflammatory and proangiogenic properties. It was proved that IL-17 plays important role in angiogenesis in tumor microenvironment both directly and indirectly, through the regulation of proangiogenic cytokines secretion [49-51]. In 2009 Wang et al. published the results of study on murine melanoma and urinary bladder cancer showing that IL-17 stimulates tumor cell growth directly and through the induction of IL-6 secretion by tumor stromal cells. IL-6 activates STAT3 and because of that inhibits apoptosis of cancer cells and increase the expression of proangiogenic cytokines [52]. Ciree et al. have shown increased expression of IL-17 in cutaneous T-cell lymphoma cells - mycosis fungoides and Sezary syndrome. IL-17 plausibly stimulates proliferation of cancer cells on the early stage of cancer development through its proinflammatory properties [53]. Patients with multiple myeloma (MM), especially in more advanced clinical stages, have higher concentration of IL-17 in serum. IL-17 concentration correlates with concentration of proangiogenic cytokines such as VEGF, TNF and blood vessels density, hence it confirms the hypothesis that IL-17 may influence progression of MM by the stimulation of angiogenesis [47,51]. High concentration of IL-17 and percentage of Th17 cells was found also in the blood of patients with acute myeloid leukemia [54]. Similar data was obtained for solid tumors. Increased number of Th17 cells in blood and tumor environment was observed in melanoma, breast cancer, colon cancer [55], gastric cancer [56] and liver cancer [57].

CXCL-1, CXCL-6) [45]. Inne cytokiny prozapalne wydzielane przez limfocyty Th17 to: TNF, IL-6, IL-21, IL-22, IL-26.

Pomimo, że komórki Th17 określono jako odrębną populację stosunkowo niedawno, związek między IL-17 a patogenezą określonych chorób znany był już wiele lat temu. IL-17 uczestniczy w procesach odporności wrodzonej, jak też nabytej, i może wywierać działanie zarówno korzystne, jak i szkodliwe dla organizmu. Jak dotąd najlepiej poznano znaczenie komórek Th17 w odpowiedzi przeciwzakaznej, chorobach autoimmunologicznych i alergicznych, natomiast ich udział w odporności przeciwnowotworowej ciągle pozostaje przedmiotem dyskusji. Wyniki badań doświadczalnych na modelu zwierzęcym, jak również badań klinicznych sugerują udział komórek Th17 w rozwoju nowotworów, jak dotąd nie określono jednak jednoznacznie, czy wspomagają one czy hamują wzrost komórek nowotworowych, jak również nie wyjaśniono mechanizmu ich działania. Zwiększony odsetek komórek wydzielających IL-17 wykazano w środowisku doświadczalnych nowotworów mysich (czerniak, nowotwory głowy i szyi, włókniakomięsak, rak prostaty) oraz ludzkich (rak jajnika, trzustki i nerki) [46]. Z dotychczasowych badań wynika, że IL-17 może mieć wpływ zarówno stymulujący, jak i hamujący proliferację komórek nowotworowych [47,48].

Działanie IL-17 stymulujące wzrost nowotworów wynika z jej właściwości prozapalnych i proangiogenicznych. Stwierdzono, że IL-17 odgrywa istotną rolę w procesie tworzenia naczyń w mikrośrodku guza nowotworowego, zarówno bezpośrednio, jak i poprzez regulację wydzielania proangiogenicznych cytokin [49-51]. Wang i wsp., opublikowali w roku 2009 wyniki badań dotyczących mysiego czerniaka i raka pęcherza moczowego, dowodzących, że IL-17 stymuluje wzrost komórek nowotworowych bezpośrednio, jak i poprzez indukcję wytwarzania IL-6 przez komórki podścieliska guza. IL-6, aktywuje STAT3, przez co hamuje apoptozę komórek nowotworowych oraz zwiększa ekspresję cytokin proangiogenicznych [52]. Ciree i wsp. stwierdzili zwiększoną ekspresję IL-17 w komórkach skórnych chłoniaków T-komórkowych – ziarninaka grzybiastego oraz zespołu Sezaryego. IL-17 stymuluje prawdopodobnie proliferację komórek nowotworowych we wczesnym etapie choroby poprzez działanie prozapalne [53]. Wykazano zwiększone stężenie IL-17 w surowicy chorych na szpiczaka mnogiego (ang. *multiple myeloma*, MM) zwłaszcza w zaawansowanych stadiach klinicznych, które korelowało ze stężeniem cytokin proangiogenicznych, takich jak VEGF, TNF i gęstością naczyń krwionośnych, co potwierdza, że IL-17 może wpływać na progresję MM poprzez stymulację angiogenezy [47,51]. Wysokie stężenie IL-17 oraz odsetek komórek Th17 stwierdzono również we krwi chorych na ostrą białaczkę szpikową [54]. Podobne dane dotyczą także guzów litych, opisano zwiększoną liczbę komórek Th17 we krwi oraz środowisku guza nowotworowego u chorych na czerniaka, piersi, jelita grubego [55] żołądka, [56], wątroby [57].

On the other hand, there is plenty of data showing antitumor activity of Th17 cells. For example, regression of advanced melanoma in mice was observed after administration of *in-vitro* generated tumor-specific Th17 cells [58]. Kottke et al. established murine model of tumor cells elimination by the induction of autoimmune response using Th17 cells against prostate cancers antigens [59]. There are also clinical data showing that Th17 cells are able to protect from tumor development. Kryczek et al. showed that the percentage of Th17 cells in microenvironment of advanced ovarian carcinoma positively correlates with the number of T CD8+ cells and negatively correlates with percentage of Tregs. [Kryczek 2009]. The same study showed that the percentage of Th17 cells infiltrating the tumor, as well as IL-17 concentration in tumor-associated peritoneal fluid, was lower in more advanced stages of the disease. Moreover, the correlation between percentage of Th17 cells and overall survival was observed.

SUMMARY

Discovery of new populations of T helper cells led to the change of many views about not only antimicrobial immunity or autoimmune diseases but also antitumor responses. Numerous publications proofed crucial role of T regulatory cells in the induction of tolerance to the developing tumor, which can be confirmed with the clinical observation, mainly in case of solid tumors. However, the data concerning lymphatic neoplasms are not so explicit. Even more controversies exist as to the influence of Th17 lymphocytes on the processes of carcinogenesis. Data published so far show that both stimulatory and inhibitory activity of this population on tumor growth can be noted, depending on the type and clinical stage. Recent studies have delivered interesting data on mutual relations between Th17 and Treg populations. Negative correlation between these populations was shown that, on the one hand, suggest their opposing activity in antitumor immunity while on the other hand the possibility of conversion of tolerogenic Treg cells into IL-17-secreting cells exerting antitumor activity. Further studies concerning properties and function of novel populations of T helper cells will be of great importance, because their results may contribute to better understanding of tumor biology and development of new trends in immunotherapy of cancer.

Z drugiej strony, wiele danych wskazuje na przeciwnowotworowe właściwości limfocytów Th17. Obserwano bowiem regresję zaawansowanego czerniaka u myszy, po zastosowaniu swoistych wobec komórek nowotworowych limfocytów Th17, generowanych *in vitro* [58]. Kottke i wsp. opracowali, na modelu mysim, metodę eliminacji komórek nowotworowych, polegającą na indukcji odpowiedzi autoimmunologicznej wobec antygenów raka prostaty przy pomocy komórek Th17 [59]. Przedstawiono również dane kliniczne wskazujące na działanie komórek Th17 chroniące przed rozwojem nowotworu. Kryczek i wsp. wykazali, że odsetek limfocytów Th17 w mikrośrodowisku zaawansowanego raka jajnika dodatnio koreluje z odsetkiem limfocytów T CD8+, a ujemnie z odsetkiem Treg. [Kryczek 2009]. W tych samych badaniach stwierdzono, że odsetek komórek Th17 naciekających guz nowotwory, 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.

PODSUMOWANIE

Odkrycie nowych populacji limfocytów T pomocniczych przyczyniło się do zmiany wielu poglądów dotyczących nie tylko odporności przeciwwzakaznej czy zjawisk autoimmunologicznych, ale również odporności przeciwnowotworowej. W licznych publikacjach wykazano istotną rolę komórek T regulatorowych w indukcji tolerancji organizmu wobec rozwoju nowotworu, którą potwierdzają obserwacje kliniczne, zwłaszcza w przypadku guzów litych. Jednak dane dotyczące nowotworów układu chłonnego nie są już tak jednoznaczne. Jeszcze więcej kontrowersji dotyczy wpływu limfocytów Th17 na procesy karcinogenezy, opublikowane dotychczas dane wskazują zarówno na ich działanie stymulujące, jak i hamujące wzrost nowotworu, w zależności jego rodzaju i stadium zaawansowania. Badania ostatnich lat dostarczyły interesujących danych dotyczących wzajemnych zależności między populacjami komórek Th17 i Treg. Z jednej strony wykazano odwrotną korelację między nimi, co sugeruje przeciwstawne działanie w odporności przeciwnowotworowej, z drugiej zaś możliwość konwersji tolerogenicznych limfocytów Treg w komórki wydzielające IL-17, wykazujące działanie przeciwnowotworowe. Dalsze badania dotyczące właściwości i funkcji nowych populacji limfocytów T pomocniczych mają zatem niezwykle istotne znaczenie, mogą bowiem przyczynić się nie tylko do lepszego poznania biologii nowotworów, ale również do opracowania nowych kierunków immunoterapii przeciwnowotworowej.

References/Piśmiennictwo:

1. **Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL.** 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.
2. **Gershon RK, Kondo K.** Infectious immunological tolerance. *Immunology* 1971; 21: 903-914.
3. **Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M.** Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995; 155: 1151-1164.
4. **Duggan PJ, Ponchel F, Matarase G, i wsp.** Human CD4+CD25+ cells: a naturally occurring population of regulatory T cells. *Blood* 2001; 98: 2736-2744.
5. **Read S, Malmstrom V, Powrie F.** Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25+CD4+ regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 2000; 192: 295-302.
6. **McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, i wsp.** CD4(+)/CD25(+) immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 2002; 16: 311-323.
7. **Holm TL, Nielsen J, Claesson MH.** CD4+CD25+ regulatory T cells: I. Phenotype and physiology. *APMIS* 2004; 112: 629-641.
8. **Hori S, Nomura T, Sakaguchi S.** Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061.
9. **Hus I, Roliński J.** Limfocyty T regulatorowe i Th17 w chorobach limfoproliferacyjnych *Acta Haematol Pol.* 2009, 40: 531-543.
10. **Lewkowicz P, Lewkowicz N, Henryk Tchórzewski H.** Limfocyty T regulatorowe CD4+CD25+: fizjologia i rola tych komórek w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. *Postępy Hig i Med Dośw.* 2005; 59: 362-370.
11. **Cosmi L, Liotta F, Lazzeri E, i wsp.:** Human CD8+CD25+ thymocytes share phenotypic and functional features with CD4+CD25+ regulatory thymocytes. *Blood* 2003; 102: 4107- 4114.
12. **Fantini MC, Becker C, Monteleone G, Pallone F, Galle PR, Neurath MF.** Cutting edge: TGF- β induces a regulatory phenotype in CD4+CD25- T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J Immunol* 2004; 172: 5149-5153.
13. **Zheng SG, Wang JH, Gray JD, Soucier H, Horwitz DA.** Natural and induced CD4+CD25+ cells educate CD4+CD25- cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF- β , and IL-10. *J Immunol.* 2004; 172: 5213-5221.
14. **Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA.** CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol.* 2001; 167: 1245-1253.
15. **Curjel TJ.** Tregs and rethinking cancer immunotherapy. *J Clin Invest* 2007; 117: 1167-74.
16. **Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, i wsp.** Regulatory CD4(+)/CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 4766-4772.
17. **Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, Kanai M, Takabayashi A.** CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression. *Cancer* 2003; 98: 1089-1099.
18. **Ichihara F, Kono K, Takahashi A, Kawaida H, Sugai H, Fujii H.** Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with gastric and esophageal cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4404-4408.
19. **Ormandy LA, Hillemann T, Wedemeyer H, Manns MP, Greten TF, Korangy F.** Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2005; 65: 2457-2464.
20. **Javia LR, Rosenberg SA.** CD4+CD25+ suppressor lymphocytes in the circulation of patients immunized against melanoma antigens. *J Immunother.* 2003; 26: 85-93.
21. **Schaefer C, Kim GG, Albers A, Hoermann K, Myers EN, Whiteside TL.** Characteristics of CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral circulation of patients with head and neck cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 913-920.
22. **Curjel TJ, Coukos G, Zou L, i wsp.** Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004; 10: 942-949.
23. **Xu L, Xu W, Qiu S, Xiong S, i wsp.** Enrichment of CCR6+Foxp3+ regulatory T cells in the tumor mass correlates with impaired CD8+ T cell function and poor prognosis of breast cancer. *Clin Immunol* 2010; 135: 466-475.
24. **Alvaro T, Lejeune M, Salvadó MT, i wsp.** Outcome in Hodgkin's lymphoma can be predicted from the presence of accompanying cytotoxic and regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1467-73.
25. **Tzankov A, Meier C, Hirschmann P, Went P, Pileri SA, Dirnhofer S.** Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2008; 93: 193-200.
26. **Beyer M, Kochanek M, Giese T, i wsp.** In vivo peripheral expansion of naive CD4+CD25high FoxP3+ regulatory T cells in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3940-9.
27. **Prabhala RH, Neri P, Bae JE, i wsp.** Dysfunctional T regulatory cells in multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 301-4.
28. **Beyer M, Kochanek M, Darabi K, i wsp.** Reduced frequencies and suppressive function of CD4+CD25hi regulatory T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia after therapy with fludarabine. *Blood* 2005; 106: 2018-2025.
29. **Giannopoulos K, Schmitt M, Kowal M, i wsp.** Characterization of regulatory T cells in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Rep* 2008; 20: 677-682.
30. **Giannopoulos K, Schmitt M, Wlasiuk P, i wsp.** The high frequency of T regulatory cells in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia is diminished through treatment with thalidomide. *Leukemia* 2008; 22: 222-224.
31. **Park H, Li Z, Yang XO, i wsp.** A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141.

32. **Langrish C, Chen Y, Blumenschein W, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD.** IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation; *JEM* 2005; 201: 233-240.
33. **Romagnani S.** Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 206.
34. **Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, i wsp.** Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells *Nature Immunology* 2007; 639 – 646.
35. **Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B.** Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *JEM* 2007; 204: 1849-1861.
36. **Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO.** Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234.
37. **Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M.** Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238.
38. **Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD.** Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 950-957.
39. **Evans HG, Suddason T, Jackson I, Taams LS, Lord GM.** Optimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor-activated monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17034-17039.
40. **van Beelen AJ, Zelinkova Z, Taanman-Kueter EW, i wsp.** Stimulation the intracellular bacterial sensor NOD2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells. *Immunity* 2007, 27: 1-10.
41. **Liu H, Rohowsky-Kochan C.** Regulation of IL-17 in human CCR6+ effector memory T cells. *J Immunol* 2008; 180: 7948-7957.
42. **de Jong E, Suddason T, Lord GM.** Translational Mini-Review Series on Th17 Cells: Development of mouse and human T helper 17 cells. *Clin Exp Immunol* 2009; 10: 1365-2249.
43. **Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, i wsp.** Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995; 155: 5483-5486.
44. **Crome SQ, Wang AY, Levings MK.** Translational Mini-Review Series on Th17 Cells: Function and regulation of human T helper 17 cells in health and disease. *Clin Exp Immunol* 2009; 10: 1365-2249.
45. **Chen Z, Tato CM, Muul L, Laurence A, O'Shea JJ.** Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2936-2946.
46. **Kryczek I, Wei S, Zou L, i wsp.** Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J Immunol* 2007; 178: 6730-6733.
47. **Hus I, Maciąg E, Roliński J.** Znaczenie limfocytów Th17 w odporności przeciwnowotworowej *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 244-250.
48. **Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, i wsp.** Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood* 2009; 114: 1141-1149.
49. **Numasaki M, Fukushi J, Ono M, i wsp.** Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; 101: 2620-2627.
50. **Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, i wsp.** 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.
51. **Alexandrakis MG, Pappa CA, Miyakis S, Sfiridaki A, Kafousi M, Alegakis A.** Serum interleukin-17 and its relationship to angiogenic factors in multiple myeloma. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 412-416.
52. **Wang L, Yi T, Kortylewski M, Pardoll DM, Zeng D, Yu H.** IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signalling pathway. *J Exp Med.* 2009; 206: 1457-1464.
53. **Cirée A, Michel L, Camilleri-Bröt S, i wsp.** Expression and activity of IL-17 in cutaneous T-cell lymphomas (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Int J Cancer* 2004; 112: 113-120.
54. **Wu C, Wang S, Wang F, i wsp.** Increased frequencies of T helper type 17 cells in the peripheral blood of patients with acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 199-204.
55. **Su X, Ye J, Hsueh EC, Zhang Y, Hoft DF, Peng G.** Tumor microenvironments direct the recruitment and expansion of human Th17 cells. *J Immunol* 2010; 184: 1630-1641.
56. **Zhang B, Rong G, Wei H, i wsp.** The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 533-537.
57. **Zhang JP, Yan J, Xu J, i wsp.** Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol.* 2009; 50: 980-989.
58. **Muranski P, Boni A, Antony PA, Cassard L, Irvine KR, Kaiser A.** Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood* 2008; 112: 362-373.
59. **Kottke T, Sanchez-Perez L, Diaz RM, i wsp.** Induction of hsp70-mediated Th17 autoimmunity can be exploited as immunotherapy for metastatic prostate cancer. *Cancer Res* 2007; 67: 11970-11979.