

Dagmara Wójkowska, Andrzej Głąbiński

Received: 01.07.2011

Accepted: 13.07.2011

Published: 31.07.2011

Limfocyty Th17 w patogenezie doświadczalnego modelu stwardnienia rozsianego

Th17 cells in pathogenesis of experimental model of multiple sclerosis

Oddział Kliniczny Propedeutyki Neurologicznej z Pododdziałem Udarowym, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, WSS. im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 42 689 53 61

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Limfocyty Th17 są stosunkowo niedawno opisaną subpopulacją limfocytów pomocniczych T (Th), charakteryzującą się wytwarzaniem cytokiny IL-17 (IL-17). Badania nad tymi limfocytami rzuciły nowe światło na patogenezę stwardnienia rozsianego (SM) i jego doświadczalnego modelu – eksperymentalnego autoimmunizacyjnego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE). Limfocyty te wykazują znaczne podobieństwo do limfocytów Th1, a dziewicze limfocyty CD4+ różnicują się w kierunku fenotypu Th17 pod wpływem stymulacji ściśle określonego zestawu cytokin. Powstawanie mysich limfocytów Th17 indukują cytokiny TGF- β oraz IL-6 lub IL-21. Komórki Th17 produkują różne chemokiny, m.in. IL-17A/F, IL-21 i IL-22. Udokumentowano, że neutralizacja IL-17 zmniejsza objawy choroby EAE. Głównym mediatorem stanu patologicznego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) indukowanego przez limfocyty Th17 jest cytokina IL-17A. Do najlepiej scharakteryzowanych funkcji IL-17A należy indukcja wytwarzania neutrofilowych chemokin ELR+ CXC, tj. CXCL1 i CXCL2. Ponadto limfocyty Th17 mogą sprzyjać rozwojowi EAE poprzez aktywację neutrofilów wewnątrz szpiku kostnego, co w konsekwencji prowadzi do mobilizacji niedojrzałych monocytów do krwiobiegu i rozwoju zapalenia w ośrodkowym układzie nerwowym. Rosnąca liczba danych płynących z badań nad SM i EAE potwierdza istotny udział limfocytów Th17 w patogenezie tej choroby, a poznanie dokładnej roli tych limfocytów wymaga dalszych badań – ich wyniki mogą być użyteczne w opracowywaniu nowych metod terapii SM.

Słowa kluczowe: limfocyty Th17, interleukina 17, stwardnienie rozsiane, doświadczalne autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, chemokiny

Summary

Th17 cells are quite recently discovered subpopulation of T helper lymphocytes, characterized by the production of IL-17 (IL-17). Research on these lymphocytes gives new light on the pathogenesis of multiple sclerosis (MS) and its experimental model (EAE). These lymphocytes have a high similarity to Th1 cells and naïve T CD4+ differentiate into Th17 phenotype under the influence of a specific set of cytokines. Formation of murine Th17 cells is induced by cytokines TGF- β and IL-6 or IL-21. Th17 cells produce various chemokines, including IL-17A/F, IL-21 and IL-22. It has been documented that the neutralization of IL-17 reduces the symptoms of the disease in an animal model of MS. The main mediator of central nervous system (CNS) pathology induced by Th17 cells is IL-17A. One of the best characterized function of IL-17A is the induction of the production of neutrophilic CXC ELR+ chemokines: CXCL1 and CXCL2. Moreover, Th17 cells can promote the development of EAE by activation of neutrophils within the bone marrow, which in consequences leads to the mobilization of immature monocytes into the bloodstream and the development of

inflammation in the CNS. A growing number of data from the studies on MS and EAE confirms a major role of Th17 lymphocytes in the pathogenesis of this disease. Understanding the exact role of these cells requires further studies, since their results may be useful in developing new therapies for MS.

Key words: Th17 cells, interleukin 17, multiple sclerosis, experimental autoimmune encephalomyelitis, chemokines

Stwardnienie rozsiane (łac. *sclerosis multiplex*, SM) jest przewlekłą chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Stanowi ona ważny problem kliniczny i społeczny w skali całego świata, a w krajach o wysokim współczynniku zachorowalności, a więc także w Polsce, należy do najczęstszych przyczyn niepełnosprawności osób młodych. Doświadczalne autoimmunizacyjne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE) jest wiernym zwierzęcym modelem SM. Istnieje duże podobieństwo tego modelu do SM na poziomie zmian histopatologicznych w OUN, dzięki czemu możliwe jest odniesienie wyników badań na zwierzętach do patogenezy SM. EAE to choroba ściśle powiązana z limfocytami T CD4+, wykazującymi swoistość wobec antygenów mieliny OUN, które inicjują proces zapalny objawiający się demielinizacją i zniszczeniem aksonów^(1,2).

Limfocyty CD4+ zapoczątkowują odpowiedź immunologiczną i przejmują różne funkcje efektorowe w czasie reakcji immunologicznej. Podczas stymulacji antygenem natywne – dziewicze limfocyty CD4+ ulegają aktywacji, dzielą się i proliferują do innych typów komórek efektorowych, nazywanych komórkami T pomocniczymi (Th – *helper*), różniącymi się produkcją cytokin⁽³⁾. W opublikowanej ponad 20 lat temu pracy Mosmana i Coffmana limfocyty Th zostały podzielone na dwie podklasy: T helper typu 1. (Th1) i T helper typu 2. (Th2), charakteryzujące się odrębnym profilem cytokinowym⁽⁴⁾. Limfocyty Th1 produkują dużą ilość interferonu gamma (IFN- γ), wywołują odpowiedź nadwrażliwości typu późnego (DTH), aktywują makrofagi i są wysokoefektywne w usuwaniu wewnątrzkomórkowych patogenów. Z kolei limfocyty Th2 produkują interleukiny: IL-4, IL-5, IL-13 i IL-25 i są bardzo istotne, jeżeli chodzi o produkcję przeciwciał klasy IgE oraz zapalenia związane z eozynofilami czy walkę z pasożytami⁽³⁾.

W świetle obecnych badań podział limfocytów pomocniczych na Th1 i Th2 musi być ponownie zweryfikowany. Odkrycie rodziny cytokin IL-17 i analiza funkcji efektorowych IL-23 zasugerowały istnienie oddzielnej podklasy limfocytów T CD4+ produkujących IL-17, którą nazwano limfocytami Th17. Funkcje limfocytów Th17 różnią się od funkcji komórek Th1 i Th2. Th17 wydają się kluczowe w zwiększeniu ochrony przed zewnątrzkomórkowymi patogenami, takimi jak grzyby czy bakterie, które nie są skutecznie usuwane przez Th1 czy Th2. Ponadto limfocyty te są silnymi induktorami chorób autoimmunologicznych⁽³⁾.

RODZINA CYTOKIN IL-17

IL-17 jest członkiem rodziny cytokin IL-17, w skład której wchodzi IL-17A (nazywana również IL-17), IL-17B, IL-17C,

IL-17D, IL-17E (nazywana również IL-25) i IL-17F. IL-17 została po raz pierwszy opisana i sklonowana przez Rouviera i wsp. w 1993 roku i nazwana początkowo CTLA8; nazwę później zmieniono na IL-17⁽⁵⁾. Zarówno IL-17A, jak i IL-17F są produkowane przez szereg różnego rodzaju komórek immunokompetentnych, tj. limfocyty pamięci T CD4+, CD8+, $\gamma\delta$, NK (*natural killers*) oraz neutrofile⁽⁶⁾. Większość autorów twierdzi, że interleukiny z rodziny IL-17 koordynują lokalne stany zapalne tkanek poprzez wywołanie wydzielania cytokin prozapalnych i mobilizację neutrofilii. Najlepiej opisaną molekułą z rodziny tych cytokin jest IL-17A. IL-17A jest produkowana głównie przez limfocyty Th17 i oddziałuje poprzez kompleks receptorów IL-17RA i IL-17RC⁽⁷⁾. IL-17A to homodimeryczne białko ważące około 35 kDa i składające się ze 155 aminokwasów. Za ekspresję tego białka odpowiada gen 6p12, zlokalizowany u myszy na chromosomie 1. Mysia i szczurza IL-17A wykazuje szerokie podobieństwo do ludzkiej IL-17A, ze względu na sposób glikozylacji⁽⁸⁾. Z pozostałych 5 interleukin z grupy IL-17 IL-17F jest najbardziej powiązana z IL-17A. Te dwie interleukiny są w 50% homologiczne pod względem sekwencji aminokwasowej i obie znajdują się w regionie A4 mysiego chromosomu 1. Tak jak u IL-17A, mRNA dla IL-17F i samo białko wykryto w limfocytach Th17. IL-17F jest homodimerem, przyjmującym motyw „węzła cysteinowego” (*cysteine knot motif*), uformowanego dzięki interakcjom pomiędzy czterema cysteinami, z których jedna jest odpowiedzialna za wiązanie wewnątrzłańcuchowe. Cysteiny te są wysoko konserwatywne u IL-17A, co może sugerować, że cytokina ta ma podobną, homodimeryczną strukturę. Prawdopodobnie oprócz podobnej struktury IL-17A i IL-17F mogą również posiadać te same receptory i funkcje⁽⁹⁾. Podjęto kilka prób zbadania, w jaki sposób są indukowane cytokiny IL-17A i IL-17F. Oprócz antygeny jako induktora ekspresji IL-17A ważnymi bodźcami indukcyjnymi są dwie cytokiny pochodzenia monocytarno-dendrytycznego – IL-15 i IL-23. IL-15 jest w stanie wywołać ekspresję IL-17A na limfocytach T CD4+ oraz neutrofilach⁽¹⁰⁾. Również IL-23 ma kluczowe znaczenie w produkcji IL-17A przez limfocyty T CD4+ i CD8+. Zarówno IL-15, jak i IL-23 okazały się istotne w rozwoju pamięci komórek T, IL-23 odgrywa także istotną rolę w odporności wrodzonej oraz w odpowiedzi immunologicznej limfocytów T⁽¹¹⁾. Zdolność tych dwóch cytokin do indukcji IL-17A (i prawdopodobnie IL-17F) może zatem służyć jako pomost między odpornością wrodzoną a nabytą, w której cytokiny IL-17A i IL-17F są głównymi cytokinami efektorowymi. IL-17B i IL-17C są wykrywane w różnych tkankach, jednak nie zostały do tej pory zidentyfikowane komórki, które je produkują⁽¹²⁾. Gen dla IL-17D

wydaje się homologiczny dla genu kodującego IL-17B i ulega ekspresji w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, mózgu, tkance tłuszczowej, płucach i trzustce. Komórkowym źródłem IL-17D są spoczynkowe limfocyty T CD4+ i komórki B CD19+⁽¹³⁾. Ekspresję genu IL-17E wykryto na bardzo niskim poziomie w wielu tkankach, w tym w nerkach, jądrach, płucach, nadnerczach, mózgu, rdzeniu kręgowym, prostatie i tchawicy⁽¹⁴⁾. W przeciwieństwie do IL-17A, ekspresja IL-17E (IL-25) jest ograniczona do komórek Th2; co ciekawe, mysie komórki tuczne pochodzenia szpikowego są również w stanie produkować IL-17E po utworzeniu wiązania krzyżowego z receptorem dla IgE⁽¹⁵⁾.

MYSIE Th17

Podobnie do innych linii limfocytów Th, zróżnicowanie pod względem funkcjonalności limfocytów Th17 jest również regulowane przez cytokiny środowiskowe i czynniki transkrypcyjne. Komórki Th17 ulegają pozytywnej i negatywnej regulacji pod wpływem niektórych cytokin. *In vitro* do zainicjowania rozwoju i proliferacji mysich komórek Th17 potrzebne są TGF- β (*transforming growth factor β*) i IL-6⁽¹⁶⁾. Następnie nabycie funkcji efektorowych do walki z patogenami jest mediowane przez IL-23. Ponadto w przypadku braku obecności IL-6 proliferację komórek Th17 może indukować IL-21, cytokina, która może być również produkowana przez te limfocyty⁽¹⁷⁾. W niskich stężeniach TGF- β , współdziałając z IL-6 lub IL-21, promuje ekspresję receptora dla IL-23 (IL-23R) i ułatwia nabycie funkcji efektorowych komórkom Th17. Jednakże TGF- β w wysokich stężeniach blokuje ekspresję receptora dla IL-23 na Th17 i przyczynia się do powstawania komórek T regulatorowych (Treg)⁽¹⁸⁾. Z licznych obserwacji wynika również, że na poziomie pojedynczej komórki połowa populacji komórek produkujących IL-17, stymulowana TGF- β i IL-6, może także produkować IL-10 – cytokinę przeciwzapalną. Te komórki, które uległy podziałom w środowisku bez IL-23, wydają się komórkami niepatogennymi z aktywnością supresorową w EAE. Można zatem sądzić, że IL-23 jest niezbędna dla limfocytów Th17 do nabycia fenotypu patogenego⁽¹⁹⁾. Oprócz tego w badaniach *in vivo* udowodniono, że dyferencjacja dziewiczych limfocytów T CD4 w efektorowe Th17 zachodzi pod wpływem kostymulacji molekuł CD28 i ICOS oraz że IL-15 zwiększa wytwarzanie IL-17⁽¹⁰⁾. Wszystkie te dane sugerują, że różnego rodzaju stymulacje mogą prowadzić do wytwarzania IL-17 przez komórki T i że limfocyty Th17 mogą być aktywowane w różnoraki sposób.

Inny interesujący aspekt dotyczący komórek Th17 stanowi identyfikacja specyficznych markerów komórkowych. Wydaje się, że tylko ekspresja IL-23R odróżnia Th17 od pozostałych populacji komórek T. Zaobserwowano, że limfocyty te mają większe podobieństwo do Th1 niż do Th2. Większość Th17 wykazuje ekspresję kilku markerów linii Th1 (np. receptor α dla IL-18, TIM-3), a nie linii Th2 (np. T1/ST2, TIM-1 i TIM-2). Nakae i wsp. stwierdzili, że ekspresja CTLA-1, ICOS, PD-L1 (*programmed death ligand 1*), CD153, Fas

i RANKL jest większa na komórkach Th17 niż na Th1. Ponadto Th17 wykazują ekspresję receptorów chemokinowych, tj. CCR6, CCR7 i grupy molekuł B7 (CD80, CD86 i PD-L1), jednak nie udało się zidentyfikować markera komórkowego unikalnego tylko dla Th17, co po raz kolejny wskazuje na ich powiązanie z Th1. Można również sądzić, że funkcje komórek Th17 mogą zależeć od poziomu ekspresji powierzchniowych cząsteczek CD28 lub z rodziny B7, a także nadrodziny TNF, jako że cząsteczki te są często prezentowane na limfocytach Th17⁽²⁰⁾.

ROR γ t, GŁÓWNY REGULATOR LINII KOMÓREK Th17

W dwóch niezależnych badaniach stwierdzono, że ROR γ t (*retinoic acid-related orphan receptor*) jest kluczowym czynnikiem transkrypcyjnym w różnicowaniu limfocytów Th17 oraz że jest on wystarczający do bezpośredniej ekspresji znaczących cytokin przez limfocyty tej linii. ROR γ t należy do nadrodziny receptorów hormonów jądrowych, największej grupy czynników transkrypcyjnych w grupie *Metazoa* – u tkankowców⁽²¹⁾. Mysi ROR γ t jest kodowany przez gen *Rorc*, zlokalizowany na 3. chromosomie. Gen ten koduje dwie izofory: ROR γ i ROR γ t. W odróżnieniu od ROR γ , którego ekspresja występuje na wielu tkankach, tj. w mózgu, sercu, nerkach, wątrobie, płucach i mięśniach, ROR γ t jest wykrywany na komórkach linii limfoidalnych⁽²²⁾.

Cząsteczka ROR γ t była pierwotnie odkryta jako molekula do regulacji ekspresji genów w czasie rozwoju limfocytów T w grasicy, induktor tkanki limfatycznej komórek, które są wymagane do tworzenia wtórnych narządów limfatycznych, takich jak węzły chłonne, kępki Peyera czy grudki chłonne w jelitach. Brak ROR γ t skutkuje wczesną apoptozą tymocytów CD4+CD8+ i ich przedwczesnym wejściem w fazę S cyklu komórkowego. Węzłów chłonnych, kępki Peyera i grudek chłonnych jelita nie udało się również wytworzyć u myszy z niedoborem ROR γ t⁽²³⁾. Dopiero niedawno doceniono rolę ROR γ t w różnicowaniu limfocytów Th, kiedy stało się jasne, że IL-17 jest cytokiną charakterystyczną dla linii limfocytów T. Większość tych komórek wykazuje koekspresję cytokin dla limfocytów Th17, IL-17A, IL-17F i IL-22. U myszy z deficytem ROR γ t liczba limfocytów Th17 w jelitach była znacznie niższa. Podobnie w warunkach *in vitro* ekspresja IL-17 była wyraźnie zmniejszona, jeśli limfocytom T CD4+ brakowało ROR γ t. Wymuszona ekspresja ROR γ t na dziewiczych limfocytach T CD4+ wystarczała do indukcji ekspresji IL-17, IL-17F i IL-22. ROR γ t nieoczekiwanie służy jako „główny regulator”, który w pełni kieruje różnicowaniem linii limfocytów Th17⁽²⁴⁾.

FUNKCJE LIMFOCYTÓW Th17 I PRODUKOWANEJ PRZEZ NIE IL-17 W EAE

Pomimo obszernej literatury potwierdzającej zależność między komórkami Th17 a chorobami autoimmunologicznymi stosunkowo niewiele wiemy o mechanizmie działania IL-17A w tym kontekście. Jedną z najlepiej scharakteryzowanych

funkcji IL-17A jest indukcja produkcji neutrofilowych chemokin ELR+ CXC, tj. CXCL1 i CXCL2, przez różne typy komórek⁽⁶⁾. Astrocyty mają wpływ na regulację chemokin CXC ELR+ w odpowiedzi na *danger signals*, np. bodźce zapalne⁽²⁵⁾. Nie jest zatem niespodzianką, że CXCL1 i CXCL2 zostały wykryte w astrocytach w EAE i SM. Poprzednio wykazano, że mielinoreaktywne limfocyty Th17, w przeciwieństwie do limfocytów Th1, są szczególnie sprawne w indukowaniu chemokin CXC ELR+ i rekrutacji neutrofilów do OUN. Neutrofile są zaangażowane w zwiększenie przepuszczalności naczyń mózgowych w eksperymentalnych modelach udaru i zapalenia mózgu⁽²⁶⁾.

W innych badaniach odkryto, że interakcje pomiędzy chemokinami CXC ELR+ i ich receptorem, CXCR2 mają decydujące znaczenie w przerwaniu bariery krew-mózg (*blood-brain barrier*, BBB), rozwoju zapalenia w OUN i objawów klinicznych EAE u zimmunizowanych myszy⁽²⁾. Myszy pozbawione CXCR2, które są odporne na EAE, stały się na nie znów podatne w wyniku podania neutrofilów od myszy szczepu dzikiego. Tego typu doświadczenia sugerują, że aktywacja neutrofilów chemokinami CXC ELR+ powoduje przełamanie BBB bezpośrednio przed wystąpieniem objawów klinicznych EAE, co jest niezbędne do późniejszej rekrutacji dużej liczby leukocytów w istocie białej mózgu⁽²⁷⁾. W konsekwencji limfocyty Th17 są w stanie migrować przez śródbłonek naczyń mózgowych wydajniej niż limfocyty Th1 lub świeżo izolowane limfocyty CD4+. Ponadto limfocyty Th17 mogą sprzyjać rozwojowi EAE poprzez aktywację neutrofilów wewnątrz szpiku kostnego, co w konsekwencji prowadzi do mobilizacji niedojrzałych monocytów do krwiobiegu. Poziom G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) podnosi się w surowicy myszy, którym wstrzyknięto mielinospecyficzne limfocyty Th17⁽²⁶⁾. Neutrofile szpiku kostnego stymulowane G-CSF wydzielają proteazy niszczące chemokiny (np. CXCL12) i molekuly adhezyjne (np. integrynę $\alpha 4\beta 1$ i VCAM-1), które normalnie utrzymują komórki linii mieloidalnej zakotwiczone w warstwach szpiku⁽²⁸⁾.

Kolejna znacząca funkcja IL-17A w EAE to stymulacja do wytwarzania cytokin prozapalnych, tj. IL-1 i IL-6, w OUN na drodze dodatniego sprzężenia zwrotnego. Myszy z deficytem IL-6 i myszy leczone antagonistami IL-1 są odporne na EAE wywołane antygenami białek mieliny^(29,30). Transfer mielinospecyficznych limfocytów Th17 podnosi poziom IL-6 i IL-1 w surowicy myszy szczepu dzikiego. Za tezę, że IL-6 działa poprzez IL-17, przemawia fakt, że myszy z niedoborem IL-6 wykazują częściowe opóźnienie rozwoju EAE indukowanego transferem mielinospecyficznych limfocytów Th17⁽³¹⁾. Wykazano także, że IL-9 jest produkowana przez limfocyty Th17 i że neutralizacja IL-9 opóźnia wystąpienie EAE, a tym samym rozszerza repertuar cytokin, które biorą udział w tej chorobie. Ponadto myszy z deficytem receptora dla IL-9 wprawdzie chorują na EAE, ale o słabszym przebiegu i opóźnionym rozwoju, a liczba komórek CD4 IL-17A+ i makrofagów IL-6+ w OUN jest niższa niż w szczepów dzikich myszy⁽³²⁾.

Główny mediator stanu patologicznego w OUN indukowanego przez limfocyty Th17 stanowi cytokina IL-17A. Ujawniono, że IL-17A może oddziaływać na różnego rodzaju komórki, m.in. komórki śródbłonka, komórki nabłonkowe, fibroblasty, komórki mieloidalne czy synowioocyty. Ponadto IL-17 zwiększa sekrecję różnego rodzaju mediatorów zapalnych, m.in. IL-8, CXCL1, CXCL6, IL-1 β , IL-6, TNF- α , GM-CSF (*granulocyte-monocyte colony-stimulating factor*), CXCL2, G-CSF i CCL2. IL-17A jest też silnym induktorem infiltracji neutrofilów i cytokin zapalnych^(33,34). IL-1 β , bardzo istotna cytokina, jeżeli chodzi o zapoczątkowanie podziałów Th17, ma również swój udział w patogenezie SM, a myszy z deficytem IL-1RI są odporne na indukcję EAE⁽³⁵⁾. Dodatkowo, podobnie jak IL-17A i IL-22, IL-1 β może osłabiać BBB. IL-1 β może także promować aktywację mikrogleju i astrocytów oraz stymulować proces demielinizacyjny⁽³⁶⁾. Wykazano, że IL-22 we współpracy z IL-17 może uszkadzać BBB, osłabiając i niszcząc wiązania międzykomórkowe. Komórki śródbłonka BBB wykazują ekspresję IL-17R i IL-22R i leczenie tymi cytokinami zaburza połączenia między komórkami BBB, co prowadzi do zwiększenia przepuszczalności i migracji komórek Th17. Zatem IL-22 bierze udział w zaburzeniu integracji BBB mediowanego przez limfocyty Th17⁽²⁷⁾. IL-9 w kombinacji z TGF- β może promować podziały Th17 i limfocyty Th17 mogą produkować IL-9⁽³⁷⁾. Neutralizacja IL-9 przeciwciałami monoklonalnymi opóźnia wystąpienie EAE. Poza tym obserwacje, że myszy z deficytem IL-9R rozwijają słabsze EAE w późniejszym czasie ze zmniejszonym poziomem limfocytów Th17 oraz makrofagów produkujących IL-6 w porównaniu z dzikim szczepem myszy, wzmacnia twierdzenie o patogennej funkcji IL-9 podczas EAE⁽³²⁾.

PODSUMOWANIE

Z dotychczasowych badań wynika, że limfocyty Th17 odgrywają istotną rolę w immunopatogenezie SM. Fakt ten potwierdzają liczne badania na modelu doświadczalnym EAE⁽³⁸⁾. Sugeruje się też, że za lepszy efekt niektórych terapii SM odpowiada hamowanie limfocytów Th17⁽³⁹⁾. Łagodniejszy przebieg EAE jest prawdopodobnie wywołany częściową kontrolą i modulacją funkcji limfocytów Th17. Kluczową funkcję komórek Th17 stanowi głównie przerwanie ciągłości BBB, co prowadzi do dużej infiltracji różnych komórek zapalnych do OUN i rozwoju zapalenia oraz demielinizacji. Komórki śródbłonka BBB wykazują wysoki poziom ekspresji receptorów dla różnych cytokin prozapalnych limfocytów Th17, które jeszcze bardziej wpływają na przełamanie BBB i przenikanie komórek zapalnych do OUN. Spośród cytokin produkowanych przez limfocyty Th17 IL-17 i IL-22 mają największy udział w zaburzeniu funkcji BBB. IL-23 jest podstawową cytokiną tych komórek, regulującą funkcje limfocytów Th17 w czasie rozwoju stanu chorobowego⁽⁴⁰⁾. Równowaga pomiędzy komórkami Th17 a innymi limfocytami T CD4+, tj. Th1 i Treg, to istotny wskaźnik determinujący typ patologii, rodzaj zapalenia i stopień choroby. Sugeruje się, że w EAE i prawdopodobnie również w SM limfocyty Th17 biorą udział przede wszystkim w rozwoju zapalenia w rdzeniu

kręgowym. Z kolei zapalenie w mózgu powodują głównie limfocyty Th17. Liczba limfocytów Th17 w mózgu jest wyższa niż Th1, podczas gdy limfocyty Th1 są obecne w większych ilościach w rdzeniu kręgowym⁽⁴¹⁾. Równowaga między limfocytami Th17 i Treg może determinować stan i stopień choroby. Należy jednak zaznaczyć, że EAE nie jest dokładnym odzwierciedleniem patologii SM.

Dalsze badania nad rolą limfocytów Th17 w rozwoju zapalenia w OUN mogą doprowadzić do opracowania nowych metod leczenia SM i innych pokrewnych chorób neurologicznych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Juszczak M., Głabiński A.: Udział limfocytów Th17 w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2009; 63: 492-501.
2. Carlson T., Kroenke M., Rao P. i wsp.: The Th17-ELR⁺ CXC chemokine pathway is essential for the development of central nervous system autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 811-823.
3. Korn T., Oukka M., Kuchroo V., Bettelli E.: Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin. Immunol.* 2007; 19: 362-371.
4. Mosmann TR., Coffman R.L.: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145-173.
5. Rouvier E., Luciani M.F., Mattéi M.G. i wsp.: CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J. Immunol.* 1993; 150: 5445-5456.
6. Kolls J.K., Lindén A.: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-476.
7. Toy D., Kugler D., Wolfson M. i wsp.: Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J. Immunol.* 2006; 177: 36-39.
8. Moseley T.A., Haudenschild D.R., Rose L., Reddi A.H.: Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 155-174.
9. Kramer J.M., Yi L., Shen F. i wsp.: Evidence for ligand-independent multimerization of the IL-17 receptor. *J. Immunol.* 2006; 176: 711-715.
10. Ferretti S., Bonneau O., Dubois G.R. i wsp.: IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J. Immunol.* 2003; 170: 2106-2112.
11. Lankford C.S., Frucht D.M.: A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 73: 49-56.
12. Shi Y., Ullrich S.J., Zhang J. i wsp.: A novel cytokine receptor-ligand pair. Identification, molecular characterization, and *in vivo* immunomodulatory activity. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 19167-19176.
13. Starnes T., Broxmeyer H.E., Robertson M.J., Hromas R.: Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J. Immunol.* 2002; 169: 642-646.
14. Lee J., Ho W.H., Maruoka M. i wsp.: IL-17E, a novel pro-inflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 1660-1664.
15. Ikeda K., Nakajima H., Suzuki K. i wsp.: Mast cells produce interleukin-25 upon FcεRI-mediated activation. *Blood* 2003; 101: 3594-3596.
16. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. i wsp.: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector T_H17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238.
17. Korn T., Bettelli E., Gao W. i wsp.: IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T_H17 cells. *Nature* 2007; 448: 484-487.
18. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M. i wsp.: TGF-β-induced Foxp3 inhibits T_H17 cell differentiation by antagonizing RORγt function. *Nature* 2008; 453: 236-240.
19. McGeachy M.J., Bak-Jensen K.S., Chen Y. i wsp.: TGF-β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T_H17 cell-mediated pathology. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 1390-1397.
20. Nakae S., Iwakura Y., Suto H., Galli S.J.: Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81: 1258-1268.
21. Mangelsdorf D.J., Evans R.M.: The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell* 1995; 83: 841-850.
22. Eberl G., Littman D.R.: The role of the nuclear hormone receptor RORγt in the development of lymph nodes and Peyer's patches. *Immunol. Rev.* 2003; 195: 81-90.
23. Sun Z., Unutmaz D., Zou Y.R. i wsp.: Requirement for RORγ in thymocyte survival and lymphoid organ development. *Science* 2000; 288: 2369-2373.
24. Ivanov I.I., Zhou L., Littman D.R.: Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin. Immunol.* 2007; 19: 409-417.
25. Aloisi F., Carè A., Borsellino G. i wsp.: Production of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, IL-8, colony-stimulating factors) by normal human astrocytes in response to IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Immunol.* 1992; 149: 2358-2366.
26. Kroenke M.A., Carlson T.J., Andjelkovic A.V., Segal B.M.: IL-12- and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition. *J. Exp. Med.* 2008; 205: 1535-1541.
27. Kebir H., Kreymborg K., Ifergan I. i wsp.: Human T_H17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat. Med.* 2007; 13: 1173-1175.
28. Pelus L.M., Horowitz D., Cooper S.C., King A.G.: Peripheral blood stem cell mobilization. A role for CXC chemokines. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2002; 43: 257-275.
29. Samoilova E.B., Horton J.L., Hilliard B. i wsp.: IL-6-deficient mice are resistant to experimental autoimmune encephalomyelitis: roles of IL-6 in the activation and differentiation of autoreactive T cells. *J. Immunol.* 1998; 161: 6480-6486.
30. Jacobs C.A., Baker P.E., Roux E.R. i wsp.: Experimental autoimmune encephalomyelitis is exacerbated by IL-1 alpha and suppressed by soluble IL-1 receptor. *J. Immunol.* 1991; 146: 2983-2989.
31. Ogura H., Murakami M., Okuyama Y. i wsp.: Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008; 29: 628-636.
32. Nowak E.C., Weaver C.T., Turner H. i wsp.: IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1653-1660.
33. Ivanov I.I., McKenzie B.S., Zhou L. i wsp.: The orphan nuclear receptor RORγt directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1133.
34. Jovanovic D.V., Di Battista J.A., Martel-Pelletier J. i wsp.: IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-β and TNF-α, by human macrophages. *J. Immunol.* 1998; 160: 3513-3521.

35. Sutton C., Brereton C., Keogh B. i wsp.: A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 1685-1691.
36. Ferrari C.C., Depino A.M., Prada F. i wsp.: Reversible demyelination, blood-brain barrier breakdown, and pronounced neutrophil recruitment induced by chronic IL-1 expression in the brain. *Am. J. Pathol.* 2004; 165: 1827-1837.
37. Elyaman W., Bradshaw E.M., Uyttenhove C. i wsp.: IL-9 induces differentiation of T_H17 cells and enhances function of FoxP3+ natural regulatory T cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2009; 106: 12885-12890.
38. Siffrin V., Radbruch H., Glumm R. i wsp.: *In vivo* imaging of partially reversible Th17 cell-induced neuronal dysfunction in the course of encephalomyelitis. *Immunity* 2010; 33: 424-436.
39. Ramgolam V.S., Sha Y., Jin J. i wsp.: IFN- β inhibits human Th17 cell differentiation. *J. Immunol.* 2009; 183: 5418-5427.
40. El-behi M., Rostami A., Ciric B.: Current views on the roles of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2010; 5: 189-197.
41. Vojdani A., Lambert J.: The role of Th17 in neuroimmune disorders: target for CAM therapy. Part I. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2009 Jul 21.