Reumatologia 2010; 48, 5: 337–344

Komórki Th17 w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis

Agnieszka Paradowska-Gorycka, Sławomir Maśliński

Zakład Biochemii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: komórki Th17, reumatoidalne zapalenie stawów, interleukina 17 i 23.

Key words: Th17 cells, rheumatoid arthritis, interleukin 17 and 23.

Streszczenie

Dzikie komórki CD4+, stymulowane przez komórki prezentujące antygen (APCs) i szereg cytokin, ulegają aktywacji i różnicowaniu do wielu subpopulacji limfocytów pomocniczych (Th) odgrywających główną rolę w modulowaniu odpowiedzi układu immunologicznego. Komórki Th1 i Th2 uczestniczą w regulacji odpowiedzi komórkowej i humoralnej, komórki Th17 zostały zaś zidentyfikowane jako subpopulacja komórek Th regulujących procesy zapalne poprzez produkcję odrębnych cytokin, takich jak IL-17. 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 regulacji poszczególnych etapów procesu zapalnego toczącego się w reumatoidalnym stawie nadal nie jest w pełni poznane i stanowi ostatnio cel wielu badań. W prezentowanej pracy omówiono najnowsze doniesienia dotyczące fenotypu, różnicowania oraz najważniejszych funkcji biologicznych ludzkich komórek Th17, a także przedstawiono ich rolę w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów.

Summary

Naive CD4+ T cells, upon activation by antigen-presenting cells (APCs) and several cytokines, differentiate into different lineages of effector Th subtypes, which play a central role in modulating immune responses. While Th1 and Th2 cells participate in regulation in cellular and humoral immunity, Th17 cells have been identified as a Th subpopulation that regulates inflammatory processes via production of distinct cytokines such as IL-17. The major feature of this subpopulation is involvement in protection against infection caused by microorganisms, and in the pathogenesis of autoimmune diseases and allergy. The role of Th17 cells and IL-17 in various stages of the inflammatory process in rheumatoid joints remains poorly understood and still needs further studies. In this review, we summarize the latest discoveries about phenotype, differentiation and biological function of human Th17 cells, and also their role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS; *polyarthritis reumatoidea*, *rheumatoid arthritis*) jest najczęstszą przewlekłą, autoimmunizacyjną chorobą zapalną, charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem stawów, niszczeniem chrząstki stawowej i nasad kostnych oraz licznymi powikłaniami narządowymi. Nabyte lub wrodzone defekty bariery błony maziowej w RZS doprowadzają do zakłócenia mechanizmów tolerancji immunologicznej. W wyniku nieodpowiedniej aktywacji układu immunologicznego zostaje uruchomiony ciąg zdarzeń, w który zaangażowane są liczne komórki układu odpornościowego (komórki T, B, makrofagi, neutrofile i fibroblasty synowialne) oraz mediatory zapalenia, doprowadzające do uszkodzenia chrząstek i stawów. Związek czynników genetycznych, takich jak antygeny HLA, z patogenezą reumatoidalnego zapalenia stawów sugeruje, że choroba ta przynajmniej częściowo jest indukowana przez komórki T.

W przeciwieństwie do dokładnie zdefiniowanego znaczenia mediatorów zapalenia, takich jak np. TNF-α w patogenezie RZS, współudział oraz odniesienie do

Adres do korespondencji:

dr med. Agnieszka Paradowska-Gorycka, Zakład Biochemii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 646 39 96, e-mail: paradowska_aga@interia.pl

Praca wpłynęła: 20.09.2010 r.

komórek T nie jest zbyt oczywiste i wymaga dokładniejszego poznania [1]. Komórki T, będące dominującym typem komórek (stanowią 30–50% wszystkich typów komórek) w błonie maziowej osób chorych na RZS, odgrywają znaczącą rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymaniu procesu zapalnego. Większość z nich to komórki T o fenotypie CD4+, jednakże komórki T o fenotypie CD8+ również są obecne i także mogą mieć znaczenie patologiczne [2–4]. Pod wpływem stymulacji antygenowej i działania odpowiednich cytokin, dzikie komórki CD4+ ulegają aktywacji i różnicowaniu na różne subpopulacje limfocytów pomocniczych (Th). Subpopulacje komórek Th zostały po raz pierwszy opisane ponad 20 lat temu przez Mossmana i Coffmana [5], którzy – bazując na profilu wydzielanych cytokin – zaobserwowali, że komórki CD4+ potrafią różnicować się na dwa różne podtypy, Th1 i Th2. Komórki Th1 wydzielają głównie IL-2, IFN-γ i TGF-β oraz biorą udział w odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego poprzez aktywację makrofagów do produkcji pośrednich reaktywnych form tlenu i tlenku azotu (NO; *nitric oxide*), stymulację ich funkcji fagocytarnych oraz wzmacnianie ich zdolności do prezentacji antygenów. Co więcej, komórki Th1 wzmacniają indukcję składników układu dopełniacza, uczulonych przeciwciał oraz przeciwciał zaangażowanych w zwalczanie komórek cytotoksycznych (np. IgG). Komórki Th2 produkują IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 i IL-25, które są niezbędne do określania klasy poszczególnych przeciwciał oraz do eliminacji patogenów zewnątrzkomórkowych [3, 6, 7]. Identyfikacja rodziny cytokin IL-17 oraz IL-23 pośredniczących w rozprzestrzenianiu się komórek produkujących IL-17 odsłoniła istnienie trzeciej subpopulacji limfocytów Th, określonych jako Th17 [8]. Tak jak i komórki Th1 i Th2, komórki Th17 wymagają specyficznych cytokin oraz czynników transkrypcyjnych do ich różnicowania. Komórki Th17 są typowymi komórkami prozapalnymi promującymi reakcje zapalne w tkankach oraz rozwój chorób autoimmunologicznych [6].

Oś IL-23/Th17

Komórki Th17 odgrywają kluczową rolę w chorobach autoimmunologicznych poprzez uczestnictwo w dojrzewaniu i różnicowaniu osteoblastów, a pod wpływem IL-23 wydzielają IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 i GM-CSF [9, 10]. W procesie zapalnym toczącym się w reumatoidalnym stawie dużo większe znaczenie ma oś IL-23–IL-17 niż pętla IL-12–IFN-γ, a interakcje zachodzące pomiędzy IL-17 a IL-23 odgrywają rolę nie tylko w początkowej fazie zapalenia, ale także w fazie destrukcyjnej, w której dochodzi do osteoklastogenezy [11, 12]. W RZS stężenie IL-23 koreluje ze stężeniem IL-17 w płynie stawowym oraz ze stężeniem IL-17 i TNF-α w surowicy [13, 14].

Interleukina 17, sklonowana i opisana w 1993 r. przez zespół Rouvier [15], początkowo została nazwana CTLA8 (*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 8*), potem IL-17, a w końcu IL-17A [16]. Interleukina 17A jest cytokiną prozapalną, której gen zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 6 w pozycji 6p12 koduje produkt białkowy o długości 155 aminokwasów. Ludzka IL-17A jest homologiczna pod względem sekwencji aminokwasowej z mysią i szczurzą IL-17A w 62% [16]. Interleukina 17A była pierwszą odkryta cytokiną z rodziny IL-17. Pięć pozostałych cytokin należących do tej rodziny (IL-17B-F) zostało odkrytych dzięki sekwencjonowaniu na dużą skalę genomu ludzkiego [17–19]. Interleukina 17E (IL-25) jest produkowana głównie przez komórki Th2, natomiast IL-17A i IL-17F są produkowane przez różne typy komórek, takie jak komórki T, NK i neutrofile. Co więcej, IL-17A najwyższy poziom ekspresji wykazuje na komórkach Th17, dla których stała się „znakiem rozpoznawczym" [6]. Interleukina 17 odgrywa rolę nie tylko w patogenezie chorób autoimmunologicznych, ale także uczestniczy w obronie organizmu gospodarza w trakcie infekcji bakteryjnych.

Interleukina 23 została odkryta jako kolejny członek rodziny IL-6/IL-12, która zawiera 34 łańcuchy receptorów cytokinowych typu I oraz 27 ligandów, łącznie z tymi, które zostały znalezione u myszy, *Drosophila* i *Anopheles* [21, 22]. Interleukina 23 jest wydzielana na zewnątrz komórki w formie kompleksu złożonego z dwóch podjednostek polipeptydowych, p19 i p40, połączonych wiązaniem dwusiarczkowym [9]. Podjednostka p40 jest wspólna dla IL-12 i IL-23. Natomiast podjednostka p19, sklonowana i opisana przez Oppmanna i wsp. [22], której gen jest zlokalizowany na chromosomie 12q13.2, koduje białko o długości 189 aminokwasów. Ludzka podjednostka p19 jest homologiczna pod względem sekwencji aminokwasowej z mysią podjednostką p19 w 70%. Pod względem funkcjonalnym IL-23 została zaklasyfikowana jako czynnik prozapalny odpowiedzialny za utrzymanie równowagi pomiędzy odpowiedzią efektorową a regulatorową komórek T. Cytokina ta może doprowadzić do rozwoju przewlekłego procesu zapalnego dwiema niezależnymi drogami. Pierwsza droga polega na aktywacji limfocytów Th17, a druga na pobudzeniu wydzielania IL-17 przez inne komórki układu immunologicznego [9]. Co więcej, obecność IL-23 prawdopodobnie nie jest wymagana do rozwoju ludzkich limfocytów Th17, ale do ich przeżycia i/lub rozprzestrzeniania się.

Fenotyp ludzkich komórek Th17

W tkankach objętych procesem zapalnym można zaobserwować różny poziom ekspresji, pobudzanych przez komórki układu immunologicznego i nabłonkowe,

określonych chemokin indukujących rekrutację poszczególnych komórek efektorowych. Selektywna ekspresja receptorów chemokinowych na powierzchni poszczególnych subpopulacji limfocytów Th umożliwia określenie rodowodu tych komórek, ich funkcji efektorowych i zdolność do przemieszczania się [23, 24]. Dowody na istnienie komórek Th17 u ludzi dostarczają liczne badania określające markery powierzchniowe tych limfocytów. Ludzkie komórki Th17 wykazują ekspresję czynnika transkrypcyjnego RORC2, receptora IL-23 (IL-23R) oraz chemokin R, takich jak CCR4, CCR5 i CCR6, przy jednoczesnym braku ekspresji CXCR3 charakterystycznego dla komórek Th1 [25, 26]. Badania przeprowadzone przez Annunziato i wsp. [27] sugerują wspólne pochodzenie komórek Th1 i Th17. Autorzy ci zaobserwowali, że klony komórek Th17 wykazywały ekspresję łańcucha β2 IL-12 oraz czynnika transkrypcyjnego T-bet, odgrywających rolę w różnicowaniu komórek Th1, pod wpływem odpowiednio IL-23R i RORγt.

Kolejne badania [28–31] ujawniły również istnienie pewnych różnic w ekspresji genów na powierzchni klonów Th17 w porównaniu z klonami Th1 i Th2. Receptor lektynowy CD161, ludzki ortolog mysiego NK1.1, okazał się jednym z najbardziej „*up-regulated*" genów w ludzkich klonach Th17, natomiast klony Th1 i Th2 charakteryzuje brak ekspresji tego markera (CD161–) [30]. CD161 wykazuje ekspresję na większości komórek NK i NKT, na niektórych komórkach T i tymocytach. Komórki produkujące IL-17A oryginalnie powstają z dzikich komórek T CD161+CD4+ zarówno we krwi obwodowej, jak i w grasicy w odpowiedzi na wzmożoną aktywność IL-1β i IL-23. Znaczenie ekspresji markera CD161 na komórkach Th17 pozostaje jednak nadal niewyjaśnione. CD161 jest zdolny do oddziaływania z różnymi ligandami, również z L-LT1 (*lectin-like transcript 1*), należący do rodziny CLEC2 (*C-type leptin domain family 2*) oraz PILAR (*proliferation-induced lymphocyte-associated receptor*). Selektywna ekspresja CLEC2 występuje w skórze, gdzie komórki Th17 przemieszczają się w trakcie przebiegu przewlekłego procesu zapalnego. Możliwe jest, że marker CD161 poprzez swoją ekspresję ułatwia komórkom Th17 transśródbłonkową migrację do tkanek objętych zapaleniem. Natomiast PILAR z jednej strony poprzez CD161 wspomaga proliferację komórek T i indukuje wydzielanie cytokin przez limfocyty Th1, z drugiej jednak strony, na skutek zablokowania markera CD161, pobudza proces apoptozy w dzikich i wcześnie aktywowanych komórkach T [25, 27, 30].

Selektywne markery dla ludzkich komórek Th17 mogą być bardzo pomocne w zrozumieniu patogennej roli tej subpopulacji limfocytów. Identyfikacja populacji komórek wykazujących podobne właściwości do komórek Th1 oraz Th17 daje szanse na poznawanie zjawisk dotyczących zarówno rozwoju, jak i funkcjonalnego związku pomiędzy Th1 a Th17 [32].

Różnicowanie (rozwój) ludzkich komórek Th17

Mimo że komórki Th17 różnicują się z dzikich komórek CD4+ na drodze odmiennej niż komórki Th1 i Th2, to jednak ich rozwój również jest kontrolowany przez kombinacje cytokin oraz różnorodne czynniki transkrypcyjne. Różnicowanie komórek Th17 następuje wówczas, gdy dzikie komórki T CD4+ spotkają się z komórkami prezentującymi antygen (*antigen presenting cells* – APCs), co w rezultacie prowadzi do produkcji określonych cytokin w grudkach limfatycznych. Z badań przeprowadzonych zarówno u myszy, jak i u ludzi wynika, że komórki Th17 mogą być wytwarzane nie tylko przez dzikie komórki T CD4+, ale także przez efektorowe komórki pamięci T CD4+ oraz komórki Treg o fenotypie CD4+CD25+ [33].

Udział poszczególnych cytokin w indukcji rozwoju ludzkich komórek Th17 jest cały czas dyskutowany. Szczególnie trudne wydaje się porównanie wyników różnicowania ludzkich komórek Th17 w eksperymentalnych warunkach in vitro, ze względu na stosowanie różnych warunków aktywacji komórek dzikich czy typów mediów hodowlanych [4]. Podczas gdy mysie komórki Th17 przekształcają się z dzikich limfocytów T w obecności IL-6 i TGF-β, a ich fenotyp jest wzmacniany i/lub stabilizowany przez IL-23 i IL-21, wiele badań nie potwierdza udziału TGF-β w różnicowaniu ludzkich komórek Th17 [34–37]. Acosta-Rodriguez i wsp. [34] zaobserwowali, że IL-1β w połączeniu z IL-6 odgrywają główną rolę w promowaniu różnicowania się dzikich komórek T CD4+ w komórki Th17, natomiast dodatek TGF-β hamował ten proces. Badania prowadzone przez Wilsona i wsp. [36] oraz Chena i wsp. [35] wykazały, że dzikie komórki T mogą zostać pobudzone do różnicowania w kierunku ludzkich komórek Th17 w obecności IL-1β bądź IL-23, ale nie TGF-β. W dodatku IL-23 jest silnym induktorem innej cytokiny zapalnej – IL-22. Grupa badaczy pod kierunkiem van Beelena [37] wykazała, że ludzkie komórki Th17 wywodzą się nie z dzikich komórek T CD4+, ale z komórek pamięci, a efekt ten spowodowany był oligomeryzacją nukleotydów w drugiej domenie ligandu muramylopeptydu, który wzmacnia produkcję IL-1 i IL-23 przez komórki dendrytyczne. Z badań przeprowadzonych przez Evans i wsp. [33] wynika, że pobudzenie różnicowania ludzkich komórek Th17 z krążących, dzikich komórek T następuje tylko dzięki ich kontaktowi z aktywnymi monocytami, mimo że żaden rozpuszczalny czynnik indukujący nie został zidentyfikowany.

Ostatnio trzy niezależne grupy badawcze [38–40] wykazały, w przeciwieństwie do wcześniejszych badań, że do rozwoju ludzkich komórek Th17 niezbędna jest

odpowiednia aktywność TGF-β, tak jak to następuje u myszy. Yang i wsp. [38] potwierdzili, że IL-1β oraz IL-6 pobudzają wydzielanie IL-17A z ludzkich komórek pamięci T CD4+, natomiast TGF-β i IL-21 promują nie tylko różnicowanie dzikich komórek CD4+ w kierunku ludzkich Th17, ale zwiększają także poziom transkrypcji mRNA IL-17A i RORC. Manel i wsp. [39] na podstawie przeprowadzonych badań wykazali, że kombinacja TGF-β, IL-1β i IL-6, IL-21 lub IL-23 była konieczna oraz wystarczająca do pobudzenia ekspresji IL-17 w ludzkich, dzikich komórkach T CD4+. TGF-β z jednej strony wpływa na zwiększenie ekspresji czynnika RORC, ale z drugiej hamuje jego zdolność do indukowania ekspresji IL-17. Volpe i wsp. [40] zaobserwowali, że TGF-β, IL-1β, IL-6 oraz IL-23 były niezbędne do rozwoju ludzkich komórek Th17, natomiast w różny sposób wpływały na produkcję poszczególnych cytokin przez opisywane komórki. Poza tym, braki TGF-β przyczyniały się do zmiany profilu komórek z Th17 na Th1. Z kolei zespół Cosmi [30] wykazał, że ludzkie komórki produkujące IL-17A prawdopodobnie oryginalnie powstają z dzikich komórek T o fenotypie CD161+CD4+, obecnych zarówno w grasicy, jak i we krwi obwodowej, gdzie pod wpływem wspólnego działania IL-1β i IL-23 ulegają aktywacji. Obecność obu tych cytokin skutkuje podwyższeniem poziomu ekspresji RORC2, IL-23R czynnika transkrypcyjnego T-bet, IL-12Rβ2 oraz zwiększeniem liczby subpopulacji komórek Th1.

Pomimo obserwowanych rozbieżności w procesie różnicowania się ludzkich komórek Th17, IL-23 oraz IL-1β można uznać za dwa główne czynniki indukujące ten mechanizm. W procesie tym mogą uczestniczyć także inne mediatory zapalenia, o czym świadczą wyniki badań Boniface i wsp. [41]. Autorzy ci wykazali, że prostaglandyna E2 (PGE2) w bezpośredni sposób promuje różnicowanie, rozszerzanie się oraz funkcje prozapalne zarówno mysich, jak i ludzkich limfocytów Th17. U ludzi PGE2 zwiększa ekspresję IL-23R i IL-1R, a także wspólnie z IL-23 oraz IL-1β indukuje ekspresję czynników transkrypcyjnych, cytokin i chemokin związanych z limfocytami Th17.

Czynniki transkrypcyjne charakterystyczne dla Th17

Fakt, że komórki Th17 rozwijają się niezależnie od czynników transkrypcyjnych, takich jak STAT1, STAT6, T-bet czy GATA3, doprowadził do odkrycia czynnika transkrypcyjnego RORC2, wymaganego do różnicowania tej odmiennej subpopulacji komórek efektorowych [42, 43]. Ludzki RORC2 (*retinoic acid receptor-related orphan receptor C;* krótsza izoforma genu RORC) jest ortologiem mysiego czynnika transkrypcyjnego RORγt. RORC2 należy do rodziny RORs, których geny zwykle występują w kilku izoformach, różniących się tylko domeną *N*-terminalną. RORC2 kontroluje ekspresję genów docelowych poprzez wiązanie się z ich promotorami w miejscach określanych jako ROREs (*ROR-responsive elements*). Nadmierna ekspresja RORC2 indukuje ekspresję IL-17A, IL-17F, IL-26, TCR i CCR6, wyzwala wiele aspektów prozapalnych komórek Th17, prowadzi do zmniejszenia stężenia mRNA i białka Foxp3 oraz osłabienia ekspresji granzymy A i B [4, 39]. RORC2 może prowadzić do zahamowania ekspresji Foxp3 zarówno poprzez wiązanie się do dwóch z czterech miejsc ROREs w promotorze genu Foxp3, jak i poprzez rywalizację z NFATc2 o miejsce wiązania, gdyż RORC2 wykazuje zdolność przyłączania się do miejsc wiążących NFAT, hamując w ten sposób aktywność transkrypcyjną genu Foxp3 [44]. Wyeliminowanie (*knockdown*) czynnika transkrypcyjnego RORC przyczynia się do wzrostu poziomu Foxp3 i obniżenia ekspresji cytokin prozapalnych, IL-1β, IL-6, IL-17A, IFN-γ i TNF-α, co sugeruje, że rola RORC2 w rozwoju komórek Th17 jest związana nie tylko z indukcją genów charakterystycznych dla Th17, ale także z hamowaniem specyficznego programu regulatorowych komórek T [44]. Badania przeprowadzone przez zespół Crome [45] wykazały, że nadmierna ekspresja RORC2 wywiera tylko niewielki efekt na indukcję IL-23R i cząstki CD161, pomimo że oba te markery powierzchniowe w uprzywilejowany sposób ulegają ekspresji na komórkach Th17. Obserwacje te mogą sugerować, że RORC2 nie wywiera bezpośredniego efektu na ekspresję cząstek powierzchniowych komórek Th17 oraz sam nie wystarcza do pobudzenia produkcji IL-17A [38, 42].

Prawdopodobnie inne czynniki transkrypcyjne, działając wspólnie z RORC2, są wymagane do pełnej aktywacji ludzkich komórek Th17. Wśród czynników transkrypcyjnych, które mogą mieć udział w różnicowaniu ludzkich komórek Th17, wymienia się także STAT3 i IRF4. Mutacje w obrębie genu STAT3 w znacznym stopniu osłabiają proces różnicowania komórek Th17 oraz wydzielanie cytokin charakterystycznych dla tej subpopulacji komórek. Czynnik transkrypcyjny AHR (*aryl hydrocarbon receptor*) również wykazuje ekspresję na ludzkich komórkach Th17, nadal jednak nie wiadomo, czy uczestniczy w procesie ich rozwoju [4].

Funkcje biologiczne ludzkich komórek Th17

Od czasu gdy zaobserwowano zwiększone stężenia IL-17 w chorobach autoimmunologicznych, coraz więcej uwagi zaczęto poświęcać dokładnemu określeniu roli ludzkich komórek Th17 i ich produktów w procesie immunologicznym toczącym się w zajętych tkankach [46]. Przeprowadzone badania pokazują, że komórki te

są o wiele bardziej skuteczne w indukowaniu zapalenia niż komórki Th1 uznawane do tej pory za „głównego sprawcę" chorób autoimmunologicznych. Komórki Th17 są dominującym typem komórek T efektorowych zaangażowanych w indukowanie autoimmunologicznego zapalenia tkanek poprzez promowanie przewlekłej odpowiedzi immunologicznej. Komórki Th17 zaangażowane są także w patogenezę chorób alergicznych poprzez przyczynianie się do aktywacji i rekrutacji neutrofili [47]. Związek IL-17 z ludzkimi chorobami autoimmunologicznymi został po raz pierwszy wykazany u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Zwiększona liczba komórek Th17 oraz zwiększone stężenia IL-17 zostały zaobserwowane także u pacjentów z chorobą zapalną jelit, łuszczycą czy stwardnieniem rozsianym [3, 6]. W niektórych tkankach, takich jak jelito i – być może – wątroba, komórki Th17 biorące udział we wczesnej fazie odporności nabytej, mogą jednak odgrywać także rolę modulującą i ochronną [10].

Dwie główne cytokiny wydzielane przez komórki Th17, IL-17 i IL-22, same lub w synergii, pobudzają szereg peptydów antybakteryjnych, takich jak β-defensyna 2, lipokalina 2 czy białka należące do rodziny S100 [48]. Cytokiny wydzielane przez komórki Th17 regulują produkcję czynników granulopoetycznych czy metaloproteaz macierzy komórkowej, doprowadzając do zwiększonego naciekania neutrofili oraz innych typów komórek do miejsca toczącego się procesu zapalnego [24]. Cytokiny te również pobudzają neutrofile i eozynofile do produkcji takich chemokin, jak CXCL1, CXCL8 i CCL4, oraz stymulują monocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne do wzmożonej ekspresji cytokin prozapalnych, włączając IL-1β, IL-6 czy TNF-α [9]. Interleukina 17A i IL-17F prawdopodobnie odgrywają ważną rolę w zapaleniu wywołanym przez komórki T poprzez dodatni wpływ na produkty białkowe niektórych genów zaangażowanych w aktywację, proliferację i wzrost [9]. Interleukina 17 indukuje również ekspresję chemokin na komórkach spoza układu immunologicznego. Interleukina 17 oraz IL-23 są bardzo istotnymi czynnikami w autoimmunologicznym zapaleniu ośrodkowego układu nerwowego, zwiększają ekspresję metaloproteaz MMP9 oraz angiogenezę, natomiast redukują naciekanie komórek T o fenotypie CD8+ [49]. Komórki Th17 u ludzi odznaczają się dość słabymi właściwościami proliferacyjnymi i potencjałem cytotoksycznym oraz prawdopodobnie są mniej podatne na hamowanie aktywności komórek TregFoxp3 niż komórki Th1 i Th2. Okazało się również, że komórki Th17 wykazują zdolność do promowania produkcji także immunoglobulin klasy M i A, ale nie E, przez co mogą wpływać na modulowanie funkcji komórek B i napływ ich do miejsca toczącego się procesu zapalnego [4, 50].

Chociaż komórki Th17 są głównie łączone z chorobami zapalnymi i autoimmunologicznymi, wiele danych wskazuje na udział tej w miarę nowej supbopulacji komórek w odpowiedzi skierowanej zarówno przeciwko patogenom zewnątrzkomórkowym, jak i wewnątrzkomórkowym [48]. Rola komórek Th17 w obronie organizmu gospodarza przed patogenami została opisana bardzo szczegółowo przy użyciu modeli zwierzęcych. Wykazano, iż komórki te są niezbędne do ochrony układu odpornościowego w przypadku zakażeń bakteryjnych *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae* oraz *Bordetella pertussis*. W przypadku ludzi, pomimo pojawiających się doniesień, wiedza na temat roli komórek Th17 w obranie antybakteryjnej jest w dużym stopniu nieznana [4].

Rola ludzkich komórek Th17 w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Początkowe dowody świadczące o patogennej roli komórek Th17 w RZS pochodzą z badań przeprowadzonych przez Miosseca i wsp. Zarówna oni, jak i inne grupy badawcze, wykazali, że stężenie IL-17 zwiększa się we krwi i płynie synowialnym chorych na RZS oraz że cytokina ta jest obecna w obszarach błony maziowej bogatych w komórki T. Yamada i wsp. [51], chociaż stwierdzili obecność komórek Th17 zarówno w błonie maziowej, jak i w jednojądrowych komórkach krwi u chorych na RZS, to jednak ich poziom nie wykazał różnic istotnych statystycznie w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowili zdrowi ochotnicy. Dane przedstawione przez zespół Shahrara [52] pokazują, że liczba komórek Th17 jest większa w płynie synowialnym chorych na RZS niż we krwi chorych oraz w grupie zdrowych ochotników. Różnice pomiędzy tymi badaniami nie są do końca jasne i mogą być tłumaczone różnym doborem pacjentów, rodzajem stosowanego leczenia czy też różnicami technicznymi. Wzrastający poziom ekspresji mRNA IL-17 i TNF-α w błonie maziowej chorych jest łączony z większym uszkodzeniem stawów, natomiast wysokie stężenia IFN-γ w stawie pełnią funkcję ochronną [53]. Receptor IL-17 ulega ekspresji oraz inicjuje odpowiedź zapalną w wielu różnych typach komórek odgrywających ważną rolę w patogenezie RZS, łącznie z monocytami, makrofagami, fibroblastami, chondrocytami i osteoblastami. IL-17 poprzez oddziaływanie ze swoim receptorem pobudza powyższe komórki do produkcji wielu cytokin prozapalnych, takich jak IL-1β, IL-6, IL-23, TNF-α, promujących proces zapalny oraz rozwój komórek Th17. W ten sposób komórki Th17 obecne w stawie mogą zainicjować pozytywne sprzężenie zwrotne prowadzące do nieustannej aktywacji komórek T, co jest zdarzeniem krytycznym w generowaniu zjawisk autoimmunologicznych [53].

U chorych na RZS komórki Th17 doprowadzają nie tylko do resorpcji kości, ale także do zapoczątkowania i utrwalenia przewlekłego procesu zapalnego, uszkodzenia chrząstki, indukcji osteoklastogenezy pośrednio poprzez indukcję ligandu RANK oraz bezpośrednio poprzez ekspresję RANKL na swojej powierzchni oraz aktywacji metaloproteaz macierzy komórkowej, co w konsekwencji prowadzi do destrukcji stawów [16, 33, 54]. Komórki Th17 mogą być określone jako komórki osteoklastogeniczne nie tylko dlatego, że wywierają pozytywne działanie na osteoklastogenezę w warunkach in vitro, ale również dlatego, że przechylają równowagę w mikrośrodowisku, faworyzując różnicowanie osteoklastów [55].

Błona maziowa chorych na RZS charakteryzuje się podwyższonym poziomem IL-6, IL-1β, TNF-α, prostaglandyny E2 oraz tlenku azotu. Komórki Th17, a w szczególności IL-17, wykazują działanie synergistyczne z tymi mediatorami prozapalnymi lub zwiększają ekspresję każdego z nich [56]. U ludzi PGE2 zwiększa ekspresje receptora IL-23 (IL-23R) i IL-1 (IL-1R) i wspólnie z IL-23 oraz IL-1β indukuje ekspresję czynników transkrypcyjnych, cytokin i chemokin związanych z limfocytami Th17 [4]. Interakcje IL-17 z IL-1β i TNF-α przyczyniają się natomiast do podtrzymania procesu zapalnego wewnątrz stawu, wzmacniają i rozszerzają udział komórek T w patogenezie RZS, przyczyniają się do uszkodzenia chrząstki i kości oraz indukują syntezę MIP-3α (*macrophage inflammatory protein 3α*) przez synowiocyty i błonę maziową chorych. Kombinacja tych trzech prozapalnych cytokin zwykle zwiększa efekt ich pojedynczego oddziaływania [57]. Badania przeprowadzone przez zespół Koshy [58] wykazały, że IL-17 zarówno sama, jak w kombinacji z innymi synergistycznymi cytokinami prozapalnymi może prowadzić do uszkodzeń kolagenu w chrząstce. Podobne wyniki przedstawili Chabaud i wsp. [59], wykazując, że IL-17 indukuje z jednej strony degradację proteoglikanów w chrząstce *in vivo* i *ex vivo*, a z drugiej *ex vivo* także ich syntezę. Interleukina 17 pobudza również ekspresję cyklooksygenazy typu 2 (COX-2) w synowiocytach oraz pośredniczy w indukcji IL-6 i IL-8 odgrywających rolę w procesie zapalnym toczącym się w płynie synowialnym oraz aktywujących synowiocyty typu B poprzez drogę zależną od kinazy 3 fosfatydylolinositosolu/Akt i NF-κB [45]. Koenders i wsp. [60] w swoich badaniach zaobserwowali natomiast, że neutralizacja lub blokowanie IL-17 w przebiegu indukowanego zapalenia stawów prowadziła do zmniejszenia stopnia zapalenia i obrzęku stawów, była również widoczna redukcja nadżerek w zajętym stawie. Interleukina 17 indukuje produkcję IL-23 przez synowialne fibroblasty. Obie cytokiny, działając w dodatnim sprzężeniu zwrotnym, przyczyniają się do utrwalenia zmian zapalnych w reumatoidalnym stawie. Oś IL-23p19-IL-17 odgrywa zasadniczą rolę nie tylko w początkowej, ale także w destrukcyjnej fazie autoimmunologicznego zapalenia stawów, dlatego też zakłócenie drogi IL-23/IL-17 może stanowić potencjalny cel w leczeniu RZS [12].

Komórki Th17 wykazują również zdolność do produkcji IL-21, dzięki czemu odgrywają ważną rolę w patogenezie RZS, ponieważ IL-21 jest głównym regulatorem produkcji IgG i odpowiedzi humoralnej zależnej od komórek T [54].

Podsumowanie

Mimo że nadal istnieje wiele niewiadomych odnośnie do fenotypu, funkcjonowania i różnicowania ludzkich komórek Th17, oczywiste jest, że IL-17 i inne cytokiny związane z komórkami Th17 odgrywają ważną rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych [4]. Poznanie dokładnego funkcjonowania oraz procesu rozwoju opisywanych komórek wymaga przeprowadzenia wielu badań pozwalających zdefiniować interakcje ludzkich komórek Th17 nie tylko z komórkami należącymi do układu immunologicznego, ale także z komórkami spoza tego systemu. Zrozumienie drogi regulatorowej ludzkich komórek Th17 konieczne jest dla lepszego poznania patofizjologii RZS, ulepszenia aktualnych i rozwoju nowych, być może bardziej zindywidualizowanych i efektywniejszych metod leczniczych.

Piśmiennictwo

1. Andersson AK, Li C, Brennan FM. Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2008; 10: 204.
2. Boissier MC, Assier E, Biton J, et al. Regulatory T cells (Treg) in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2009; 76: 10-14.
3. Awasthi A, Kuchroo VK. Th17 cells: from precursor to players in inflammation and infection. Int Immunobiol 2009; 21: 489-498.
4. 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; 159: 109-119.
5. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol 1986; 136: 2348.
6. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: The third member of the effector T cell Trilogy. Curr Opin Immunol 2007; 19: 652-657.
7. Mesquita D, Cruvinel WM, Camara NOS, et al. Autoimmune disease in the Th17 era. Braz J Med Biol Res 2009; 42: 476-486.
8. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nat Immunol 2005; 6: 1123-1132.
9. Paradowska-Gorycka A, Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, et al. IL-23 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Scand J Immunol 2010; 71: 134-145.

10. Bettelli E, Korn T, Oukka M, et al. Induction and effector functions of Th17 cells. Nature 2008; 453: 1051-1057.
11. Kim HR, Cho ML, Kim KW, et al. Up-regulation of IL-23p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by Il-17 through PI3-kinase, NF-kappaB and p38 MAPK-dependent signaling pathways. Rheumatology 2007; 46: 57-64.
12. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J Exp Med 2006;203:2673-2682.
13. Diveu C, McGeachy MJ, Boniface K, et al. IL-27 blocks RORc expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. J Immunol 2009; 182: 5748-5756.
14. Yang Y, Weiner J, Liu Y, et al. T-bet is essential for encephalitogenicity of both Th1 and Th17 cells. J Exp Med 2009; 206: 1550-1564.
15. Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, et al. 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.
16. Paradowska A, Maslinski W, Grzybowska-Kowalczyk A, et al. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arch Immunol Ther Exp 2007; 55: 329-334.
17. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7: 29-37.
18. Lubberts E, Schwarzenberger P, Huang W, et al. Requirement of IL-17 receptor signaling in radiation-resistant cells in the joint for full progression of destructive synovitis. J Immunol 2005; 175: 3360-3368.
19. Tato CM, Laurence A, O-Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! J Exp Med 2006; 203: 809-812.
20. Goriely S, Goldman M. Interleukin-12 family members and the balance between rejection and tolerance. Curr Opin Organ Transplant 2008;13: 4-9.
21. Boulay JL, O'Shea JJ, Paul WE. Molecular phylogeny within type I cytokines and their cognate receptors. Immunity 2003; 19: 159-163.
22. Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to from a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. Immunity 2000; 13: 715-725.
23. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. Annu Rev Immunol 2000; 18: 593-620
24. Martinez GJ, Nurieva RI, Yang XO, et al. Regulation and function of proinflammatory Th17 cells. Ann NY Acad Sci 2008; 1143: 188-211.
25. Romagnani S, Maggi E, Liotta F, et al. Properties and origin of human Th17 cells. Mil Immunol 2009; 47: 3-7.
26. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, et al. Th17: Mice versus men. Human Th17 cells: Are they different from murine Th17 cells? Eur J Immunol 2009; 39: 643-675.
27. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. J Exp Med 2007; 204: 1849-1861.
28. Brucklacher-Waldert V, Steinbach K, Lioznov M, et al. Phenotypical characterization of human Th17 cells unambiguously identified by surface IL-17 A expression. J Immunol 2009; 183: 5494-5501.
29. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, et al. The phenotype of human Th17 cells and their precursor, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. Int Immunol 2008; 11: 1361-1368.
30. Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, et al. Human interleukin 17-producing cells orginate from a CD161+CD4+ T cell precursor. J Exp Med 2008; 205: 1903-1916.
31. Maggi L, Santarlasci V, Capone M, et al. CD161 is a marker of all human IL-17-producing T-cell subset and is induced by RORC. Eur J Immunol 2010; 40: 2174-2181.
32. Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: On the road to prevent chronic destructive arthritis? Cytokine 2008; 41: 84-91.
33. Evans HG, Gullick NJ, Kelly S, et al. In vivo activated monocytes from the site of inflammation in humans specifically promote Th17 responses. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 14: 6232-6237.
34. Acosta-Rodríguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1-beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. Nat Immunol 2007; 8: 942-949.
35. Chen Z, Tato CM, Muul L, et al. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. Arthritis Rheum 2007; 56: 2936-2946.
36. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. Nat Immunol 2007; 8: 950-957.
37. van Beelen AJ, Zelnikova Z, Taanman-Kueter EW, et al. Stimulation of the intracellular bacterial sensor NOD2 programs dendritic cells to promote interleukin-17 production in human memory T cells. Immunity 2007; 27: 1-10.
38. Yang L, Anderson DE, Deacher-Allan C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human Th17 cells. Nature 2008; 454: 350-352
39. Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human Th17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammaT. Nat Immunol 2008; 9: 641-649.
40. Volpe E, Servant N, Zollinger R, et al. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. Nat Immunol 2008; 9: 650-657.
41. Boniface K, Bak-Jensen KS, Li Y, et al. Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling. J Exp Med 2009; 206: 535-548.
42. Unutmaz D. RORC2: The master of human Th17 cell programming Eur J Immunol 2009; 39: 1452-1455.
43. Basso AS, Cheroutre H, Mucida D. More stories on Th17 cells. Cell Res 2009; 19: 399-411.
44. Burgler S, Mantel PY, Bassin C, et al. RORC2 in involved in T cell polarization through interaction with the FOXP3 promoter. J Immunol 2010; 184: 6161-6169.
45. Crome SQ, Wang AY, Kang CY et al. The role of retinoic acid-related orphan receptor variant 2 and IL-17 in the development and function CD4+ T cells. Eur J Immunol 2009; 39: 1480-1493.
46. Dardalhon V, Korn T, Kuchroo VK, et al. Role of Th1 and Th17 cells in organ-specyfic autoimmunity. J Autoimmunity 2008; 31: 252-256.

47. Cheung PF, Wong CK, Lam CWK. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. J Immunol 2008; 180: 5625-5635.
48. Peck A, Mellins ED. Precarious balance: Th17 cells in host defense. Infect Immun 2010; 78: 32-38.
49. Langowski JL, Zhang X, Wu L i wsp. IL-23 promotes tumour incidence and growth. Nature 2006; 442: 461-465.
50. Romagnani S. Human Th17 cells. Arthritis Res Ther 2008; 10: 206.
51. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joint of patients with rhaumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 67: 1299-1304.
52. Shahrara S, Huang Q, Mandelin AM, et al. YH-17 cells in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2008; 10: R93.
53. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, et al. Th 17 cells in human disease. Immunol Rev 2008; 223: 87-113.
54. Pernis AB. Th17 cells in rheumatoid arthritis an systemic lupus erythematosus. J Int Med 2009; 265: 644-652.
55. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J Exp Med 2006; 203: 2673-2682.
56. Peck A, Mellins ED. Breaking old paradigms: Th17 cells in autoimmune disease. Clin Immunol 2009; 132: 295-304.
57. Kehlen A, Pachino A, Thiele K, et al. Gene expression induced by interleukin-17 in fibroblast synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis: upregulation of hyaluronan-binding protein TSG-6. Arthritis Res Ther 2003; 5: R186-R192.
58. Koshy PJ, Henderson N, Logan C, Life PF, et al. Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. Ann Rheum Dis 2002; 61: 704-713.
59. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, et al. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2001; 3: 168-177.
60. Koenders MI, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. Am J Pathol 2005; 167: 141-149.