

TOMASZ WRÓBEL¹, GRZEGORZ MAZUR¹, KAROLINA LINDNER¹, JOLANTA ZIÓŁKOWSKA²

Interleukina 17 jako mediator reakcji zapalnych i angiogenezy

IL-17 as a Mediator of Inflammation and Angiogenesis

¹ Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu

Streszczenie

Interleukina 17 (IL-17) jest prozapalną cytokiną wytwarzaną przez aktywowane limfocyty CD4⁺, której receptor jest obecny na różnych typach komórek. IL-17 oddziałuje pleiotropowo na wiele komórek, m.in. na neutrofile, makrofagi, fibroblasty, komórki endo- i mezotelium. IL-17 wydaje się pełnić rolę mediatora odpowiedzi zapalnej w następstwie aktywacji limfocytów T i jest związana z niektórymi schorzeniami o podłożu zapalnym, np.: reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą, zapaleniem żołądka związanym z zakażeniem *Helicobacter pylori*, nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, zapaleniem dróg oddechowych oraz reakcjami odrzucania przeszczepu. Obecnie uważa się, że IL-17 może również pośrednio wpływać stymulująco na proces angiogenezy. W artykule omówiono współczesne poglądy na rolę interleukiny 17 w patogenezie reakcji zapalnych oraz w angiogenezie (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 555–558).

Słowa kluczowe: interleukina17, angiogeneza.

Abstract

Interleukin 17 (IL-17/IL-17A) is a potent proinflammatory cytokine produced by activated CD4⁺ T cells. IL-17 receptor is widely distributed on various cell types. IL-17 exhibits pleiotropic biological activities on various cell types, including neutrophils, macrophages, fibroblasts, endothelial and epithelial cells. IL-17 appears to provide a link between T cells activation and inflammatory responses. IL-17 has been associated with several inflammatory disorders, including rheumatoid arthritis, psoriasis, *Helicobacter pylori* associated gastritis, inflammatory bowel disease, airway inflammation, allograft rejection. Recently a role of IL-17 as a CD4⁺ cell delivered mediator of angiogenesis was revealed. The article presents current knowledge of the role of IL-17 in inflammation and angiogenesis (Adv Clin Exp Med 2005, 14, 3, 555–558).

Key words: interleukin-17, angiogenesis.

Interleukiny są zaliczane do grupy cytokin – substancji wytwarzanych głównie przez komórki układu odpornościowego, stanowiących hormonopodobną grupę peptydów i małocząsteczkowych białek, wpływających na regulację wzrostu i różnicowania komórek ustroju (np. hematopoezę) oraz biorących udział w patogenezie niektórych chorób (m.in. procesów odpornościowych, reakcji ostrej fazy, aktywności przeciwnowotworowej) [1]. Ludzka interleukina 17, której gen zidentyfikowano na chromosomie 2 (2q31) oraz 6 (6p12), jest glikoproteiną zawierającą 155 aminokwasów o masie około 20 kDa. Została początkowo zidentyfikowana jako antygen 8 związany z cytotoksycz-

nyimi limfocytami T. Obecnie opisano już kilka homologicznych cytokin, tworzących odrębną rodzinę: IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E oraz IL-17F. Cząstki te składają się 163–202 aminokwasów i wykazują 25–50% podobieństwo z IL-17. Źródłem IL-17 są głównie aktywowane pomocnicze limfocyty T CD4⁺ (CD45RO⁺) oraz komórki CD8⁺. Transkrypty mRNA omawianej cytokiny są wykrywane również w neutrofilach i eozynofiliach. IL-17F jest syntetyzowana przez aktywowane komórki T oraz monocyty. Pozostałe cytokiny tworzące rodzinę IL-17 wykazują ekspresję w różnych typach tkanek. Receptor IL-17 jest transbłonową proteiną typu 1, obecną na wszystkich ro-

dzajach komórek, ze szczególną ekspresją na komórkach śledziony i nerek. Zidentyfikowano kilka typów tego receptora: IL-17R (IL-17AR), który wiąże IL-17, IL-17Rh1 (IL-17BR) – odpowiednio dla IL-17B i IL-17E oraz IL-17 Rh2 (IL-RL) – przylączający IL-17B i IL-17F. Natomiast IL-17RD (SEF) i IL-17RE wykazują jedynie podobieństwo sekwencji aminokwasowej do IL-17R i nie wiążą cytokin. IL-17 stymuluje ekspresję innych cytokin za pośrednictwem jądrowego czynnika κB (NF- κB – *nuclear factor kappa B*). Komórki jednojądrzaste krwi obwodowej mają zdolność nasilania wydzielania interleukiny 17 za pośrednictwem IL-2 i IL-15 [2–7].

Rola IL-17 w angiogenezie

Znaczenie IL-17 i pokrewnych jej cytokin w procesie angiogenezy nie jest jeszcze w pełni określone. Badania Numasaki et al. dowodzą, że IL-17 jest nowo odkrytym mediatorem angiogenezy zależnym od limfocytów CD4⁺, działającym bezpośrednio na komórki śródbłónka oraz za pośrednictwem limfokin o właściwościach angiogennych. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano pośrednio wpływ IL-17 na proces neowaskularyzacji – stosując przeciwciało anti-IL-17 spowodowano zahamowanie tworzenia się naczyń. IL-17 nie ma bezpośredniego wpływu na proliferację komórek śródbłónka *in vitro*, stymuluje natomiast migrację tych komórek oraz tworzenie mikrostruktur naczyniowych. IL-17 działa również przez nasilenie wytwarzania przez fibroblasty czynników stymulujących waskularyzację: naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF – *vascular endothelial growth factor*), białka zapalnego makrofagów 2 (MIP-2 – *macrophage inflammatory protein 2*), tlenku azotu (NO) i prostaglandyn. Ta zależna od fibroblastów waskularyzacja występuje w przebiegu procesów zapalnych oraz nowotworowych. Jednocześnie IL-17F ma zdolność hamowania tworzenia naczyń *in vitro* przez indukcję ekspresji transformującego czynnika wzrostu $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ – *transforming growth factor* $\beta 1$). Istnieją doniesienia, że IL-17 może stymulować nowotworzenie w mechanizmie nasilania neowaskularyzacji w obrębie guza. IL-17 pobudza fibroblasty i komórki guza do produkcji wielu czynników naczyniotwórczych. Jeden z nich – VEGF – dodatkowo hamuje aktywność komórek dendrytycznych, odpowiedzialnych za prezentację antygenów nowotworowych komórkom T. W badaniach nad czynnikami naczyniotwórczymi w złośliwych rozrostach hematologicznych nie wykazano zwiększonego stężenia IL-17 w próbkach surowicy pochodzących od chorych na ostrą białaczkę szpikową, zaobserwowano natomiast istnienie takiej zależności w szpiczaku

mnogim. Oprócz funkcji dodatniego regulatora wzrostu nowotworu, istnieją doniesienia, że IL-17 ma także działanie hamujące rozwój nowotworu. Bencherit et al. dowiedli, że IL-17 nasila wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), której właściwości przeciwnowotworowe wynikają ze zdolności aktywacji cytotycznych limfocytów T, swoistych dla nowotworu. IL-17 stymuluje dojrzewanie komórek dendrytycznych. Jej wpływ prowadzi także do rekrutacji komórek linii monocytowo-makrofagowej do mikrośrodowiska guza. IL-17 wydaje się więc plejotropową cytokiną o właściwościach zarówno pro-, jak i antynowotworowych. Wpływ IL-17 na proces nowotworzenia może zależeć od takich czynników, jak immunogenność i typ komórek nowotworowych [4, 7–10].

Rola IL-17 w procesach zapalnych

Zgromadzono liczne dowody potwierdzające istotną rolę IL-17 jako mediatora reakcji zapalnej w różnych typach tkanek. IL-17 jest zaangażowana w patogenezę chorób o podłożu autoimmunologicznym, m.in.: reumatoidalnego zapalenia stawów, twardziny, toczenia układowego, łuszczycy, astmy, reakcji odrzucania przeszczepu. W przebiegu zapalnych chorób jelit obserwuje się zwiększoną koncentrację śluzówkową prozapalnych cytokin, np.: czynnika martwicy nowotworu (TNF- α – *tumor necrosis factor* α), interferonu γ (INF- γ), IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, IL-18, w tym także IL-17. Wzrost liczby komórek wytwarzających IL-17 (aktywne limfocyty T oraz monocyty/makrofagi) dotyczy chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (CU – *colitis ulcerosa*) i chorobę Crohna (CD – *Crohn disease*) z aktywnym procesem zapalnym. Dla porównania, w wycinkach okrężnicy osób zdrowych, a także chorych z niedokrwinnym i zakaźnym zapaleniem nie wykryto obecności komórek wykazujących ekspresję IL-17. U pacjentów, u których rozpoznano chorobę Crohna (aktywność badanej interleukiny była największa) dodatnie komórki IL-17 były umiejscowione głównie w obrębie *lamina propria*, a u pacjentów z *colitis ulcerosa* – w warstwie podśluzówkowej i mięśniowej. W chorobach skóry (alergicznym kontaktowym zapaleniu skóry, łuszczycy) IL-17 wzmacnia ekspresję cząstek adhezyjnych, a także (bezpośrednio lub w mechanizmie zależnym od INF- γ i IL-4) aktywuje keratynocyty, co wyraża się nasileniem wytwarzania granulocytowo-makrofagowego czynnika wzrostu (GM-CSF – *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*), IL-6, IL-8 i międzykomórkowej cząstki adhezyjnej 1 (ICAM-1 – *intercellular adhesion molecule*) przez te komórki [5, 11].

Zwiększone stężenie interleukiny 17 jest obserwowane w próbkach pochodzących z mazi sta-

wowej chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – stężenie IL-17 jest znacząco wyższe niż u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów (*osteoarthritis*). IL-17 działa na osteoblasty, rozpoczynając osteoklastogenezę przez stymulowanie zarówno produkcji prostaglandyny E2 (PGE2) w sposób zależny od cyklooksygenazy 2 (COX-2), jak i przez wzrost wydzielania czynnika różnicującego osteoklasty (ODF – *osteoclast differentiation factor*). Proces różnicowania się osteoklastów zachodzi w warunkach ich bezpośredniego kontaktu ze zrębowymi komórkami szpiku kostnego. IL-17, przyczyniając się do proliferacji hemopoetycznych komórek progenitorowych CD34⁺, wydaje się głównym pośrednikiem przekazywania sygnałów między limfocytami T a komórkami hemopoetycznymi. Należy zaznaczyć, że rola komórek T w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów nie jest w pełni wyjaśniona. Hamowanie różnicowania się komórek w kierunku osteoklastów udowodniono w przypadku IL-4, IL-10, INF- γ , GM-CSF, natomiast indukcję tego procesu – w przypadku TNF- α i IL-17. IL-17 wykazuje ponadto addytywny lub nawet synergiczny efekt w stosunku do IL-1 i TNF- α w indukowaniu destrukcji stawu. Pod wpływem wymienionych cytokin dochodzi do produkcji m.in. IL-6, IL-8, GRO- α , LIF przez synowocyty, a w następstwie – do rekrutacji komórek biorących udział w procesie zapalenia i destrukcji chrząstki stawowej. W eksperymentach na zwierzętach zaobserwowano także degradację kolagenu i spadek syntezy proteoglikanów, wywołany dostawowym podaniem IL-17 [2, 12, 13].

IL-17 jest związana z reakcjami odrzucania przeszczepionych narządów. Antagonista receptora IL-17 ma zdolność zakłócania reakcji odrzucania przeszczepu serca i ostrej reakcji naczyniowej u myszy. W przebiegu odrzucania alloprzeszczepu nerki na modelu szczurzym zaobserwowano korelację między ekspresją IL-17 a nasileniem zmian odpowiadających ostrej reakcji gospodarza przeciw przeszczepowi. Ekspresja mRNA IL-17 i jego białkowego produktu jest ponadto wykrywana wcześniej niż innych cytokin (IL-6, IL-8) wytwarzanych przez układ komórek T. Obecność IL-17 jest wykazywana w biopsjach przeszczepionej nerki pacjentów z subkliniczną postacią reakcji odrzucania, a także w pochodzących od nich próbkach moczu. Najprawdopodobniej IL-17 stymuluje wczesne etapy tego procesu, oddziałując poprzez pobudzanie nabłonka nerkowego do wytwarzania mediatorów stanu zapalnego [6, 14, 15].

IL-17 może odgrywać również istotną rolę w rozwoju procesu zapalnego, będącego odpowiedzią na zakażenie bakteryjne. Wykazano związek między zakażeniem *Helicobacter pylori* a wzrostem wydzielania IL-17. Obserwuje się podwyższoną ekspresję transkryptów RNA IL-17 oraz sa-

mej IL-17 w próbkach pochodzących ze śluzówki i *lamina propria* chorych zakażonych *H. pylori* w porównaniu z grupą osób zdrowych. Eradykacja *H. pylori* wiąże się ze znaczącym spadkiem stężenia IL-17 w analizowanych próbkach. Istnieje ponadto dodatnia korelacja między stężeniem IL-17 a zaawansowaniem procesu zapalnego. Badania limfocytów krwi obwodowej pod względem ekspresji omawianej interleukiny nie ujawniły natomiast takich zależności. IL-17, poprzez indukcję ekspresji IL-8, wyzwała dośluzówkową migrację leukocytów wielojądrzastych, stanowiąc pośrednie ogniwo między kluczowymi dla patogenyzy zapalenia żołądka aktywowanymi limfocytami Th1/Th2 a rekrutowanymi w toku zapalenia komórkami [16].

Tworzenie się ropnia wewnątrznaczyniowego w przebiegu posocznicy wywołanej zakażeniem bakteryjnym jest powiązane ze znacząco podwyższonym stężeniem IL-17, wydzielanej przez aktywowane, krytyczne dla tego procesu, limfocyty T CD4⁺. IL-17 może wpływać na kumulację neutrofilów, będących głównym składnikiem tworzącego się ropnia, w jamie otrzewnej w wyniku uwalniania przez komórki śródbłonna takich chemokin, jak KC i MIP-2. Wpływ IL-17 na rekrutację wielojądrzastych leukocytów do miejsca toczącego się zapalenia obejmuje także stymulację za pośrednictwem IL-8, GRO- α , GCP-2 oraz GM-CSF. W eksperymentach przeprowadzonych na myszach udało się zapobiec formowaniu się ropnia, podając przeciwciała skierowane przeciwko IL-17 [2, 17].

Podobny mechanizm akumulacji neutrofilów jest obserwowany w chorobach płuc, m.in. astmie oskrzelowej, przewlekłym zapaleniu oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. Donosowe podanie IL-17 u myszy indukowało znaczącą neutrofilię i związaną z nią podwyższoną aktywnością metaloproteinaz, odpowiedzialnych za degradację błony podstawnej i macierzy zewnątrzkomórkowej w drogach oddechowych [18, 19].

Wpływ IL-17 na granulopoezę wyraża się za pośrednictwem IL-6, GM-CSF i czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF – *granulocyte colony stimulating factor*). W badaniach na myszach z defektem adhezji leukocytów wykazano związek między stężeniem G-CSF, IL-17 a liczbą neutrofilów; blokowanie IL-17 skutkowało spadkiem ich poziomu. Należy zaznaczyć, że zdolność stymulacji produkcji G-CSF mają, obok IL-17, także inne cytokiny: GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-4, TNF- α , INF- γ . Jednak stymulowane przez spadek liczby neutrofilów w tkankach obwodowych zwiększenie ekspresji IL-17, a w następstwie G-CSF wydaje się głównym mechanizmem regulującym liczbę tych krwinek u myszy z defektem adhezji leukocytów. To spostrzeżenie potwierdzają eksperymenty z wprowadzaniem cDNA IL-17 za pomocą adenowirusowego wektora do

komórek wątroby myszy. U badanych zwierząt obserwowano wzrost stężenia G-CSF oraz leukocytozę i splenomegalię [2, 20]. Wpływ IL-17 na limfocyty objawia się natomiast spadkiem zależnej od TNF- α i INF- γ , produkcji RANTES – czynnika chemotaktycznego dla limfocytów T, przekładającym się na zmniejszenie migracji limfocytów [2].

Ze względu wielokierunkowe działanie IL-17

uważa się, że może pełnić nadrzędną rolę w sieci cytokinowej regulującej reakcje odpornościowe, zapalne lub angiogenezę. Możliwe, że IL-17 bierze pośredni udział w tych reakcjach przez wpływ na ekspresję innych, bardziej ukierunkowanych cytokin. Udział IL-17 w patogenezie wielu opisywanych wyżej schorzeń sprawia, że regulowanie poziomu jej wydzielania mogłoby mieć znaczenie terapeutyczne.

Piśmiennictwo

- [1] **Robak T:** Biologia i farmakologia cytokin. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1995, 13–17.
- [2] **Witowski J, Książek K, Jorres A:** Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2004, 61, 567–579.
- [3] **Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH:** Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003, 14, 155–174.
- [4] **Starnes T, Robertson MJ, Sledge G, Kelich S, Nakshatri H, Broxmeyer HE, Hromas R:** Cutting edge: IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated T cells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol* 2001, 167, 4137–4140.
- [5] **Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y:** Increased expression of interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2003, 52, 65–70.
- [6] **Rhan Kim M, Manoukian R, Yeh R, Silbiger SM, Danilenko DM, Scully S, Sun J, DeRose ML, Stolina M, Chng D, Van GY, Clarkin K, Nguyen HQ, Bin Yu Y, Jing S, Senaldi G, Elliott G, Medlock ES:** Transgenic overexpression of human IL-17E results in eosinophilia, B-lymphocyte hyperplasia, and altered antibody production. *Blood* 2002, 100, 2330–2340.
- [7] **Benchetrit F, Ciree A, Vives V, Warnier G, Gey A, Sautes-Fridman C, Fossiez F, Haicheur N, Fridman W H, Tartour:** Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. *Blood* 2002, 99, 2114–2121.
- [8] **Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, Robbins PD, Tahara H, Lotze MT:** Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003, 101, 2620–2627.
- [9] **Wróbel T, Mazur G, Jazwiec B, Kuliczowski K:** Interleukin-17 in acute myeloid leukemia. *J Cell Mol Med* 2003, 7, 472–474.
- [10] **Yang R-B, Domingos ChK, Wasserman SM, Komuves LG, Gerritsen ME, Topper JN:** A novel interleukin-17 receptor-like protein identified in human umbilical vein endothelial cells antagonizes basic fibroblast growth factor-induced signaling. *J Biol Chem* 2003, 278, 33232–33238.
- [11] **Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, Federici M, Nasorri F, Girolomoni G:** Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma and interleukin-4 induced activation of human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2000, 115, 81–87.
- [12] **Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T:** IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999, 103, 1345–1352.
- [13] **Lubberts E:** The role of IL-17 and family members in the pathogenesis of arthritis. *Curr Opin Invest Drugs* 2003, 4, 572–577.
- [14] **Hsieh HG, Loong CC, Lui WY, Chen A, Lin CY:** IL-17 expression as a possible predictive parameter for subclinical renal allograft rejection. *Transpl Int* 2001, 14, 287–298.
- [15] **Loong CC, Hsieh HG, Lui WY, Chen A, Lin CY:** Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol* 2002, 197, 322–332.
- [16] **Luzza F, Parrello T, Monteleone G, Sebkova L, Romano M, Zarrilli R, Imeneo M, Pallone F:** Up-regulation of IL-17 associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *J Immunol* 2000, 165, 332–337.
- [17] **Chung DR, Kasper DL, Panzo RJ, Chitnis T, Grusby MJ, Sayegh MH, Tzianabos AO:** CD4⁺ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J Immunol* 2003, 170, 1958–1963.
- [18] **Linden A:** Rationale for targeting interleukin-17 in the lungs. *Curr Opin Invest Drugs* 2003, 4, 1304–1312.
- [19] **Prause O, Bozinovski S, Anderson GP, Linden A:** Increased matrix metalloproteinase-9 concentration and activity after stimulation with interleukin-17 in mouse airways. *Thorax* 2004, 59, 313–317.
- [20] **Forlow SB, Schurr JR, Kolls JK, Bagby GJ, Schwarzenberger O, Ley K:** Increased granulopoiesis through interleukin-17 and granulocyte colony-stimulating factor in leukocyte adhesion molecule-deficient mice. *Blood* 2001, 98, 3309–3314.

Adres do korespondencji:

Tomasz Wróbel
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi
i Transplantacji Szpiku AM
Wybrzeże L. Pasteura 4
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.06.2004 r.
Po recenzji: 14.12.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 21.12.2004 r.

Received: 15.06.2004
Revised: 14.12.2004
Accepted: 21.12.2004