

Received: 2012.05.21
Accepted: 2013.09.10
Published: 2014.01.22

Rola limfocytów Th17 w patogenezie raka jelita grubego

Role of Th17 lymphocytes in pathogenesis of colorectal cancer

Jacek Karczewski, Małgorzata Mazur, Anna Rychlewska-Hańczewska, Zygmunt Adamski

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Szacuje się, że rak jelita grubego (RJG) zajmuje pierwsze miejsce wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn i kobiet w UE. Każdego roku w Polsce odnotowuje się 15 254 nowych przypadków RJG oraz 10 501 przypadków zgonów, co stawia chorobę na drugim miejscu wśród przyczyn zgonów na nowotwory złośliwe. W ponad 90% przypadków choroba powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną cechą jest dysplazja nabłonka. Niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia RJG są nieswoiste zapalenia jelit (NZJ), grupa przewlekłych chorób zapalnych przewodu pokarmowego, które cechują się okresami remisji i zaostrzeń. Rak rozwijający się na podłożu NZJ ma jednak inną charakterystykę niż rak sporadyczny, co sugeruje działanie czynników swoistych. Podwyższone ryzyko zachorowania na RJG u pacjentów z NZJ jest prawdopodobnie związane z przewlekłym stanem zapalnym. W większości przypadków bowiem zmiany nowotworowe powstają w zmianach zapalnych śluzówki jelita, w czasie reepitelizacji nabłonka w procesie gojenia owrzodzeń błony śluzowej. Ogniwem łączącym obie choroby mogą być niedawno odkryte limfocyty Th17, które wykazują silne działanie prozapalne. Limfocyty Th17 zdolne są do wytwarzania licznych cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 17A (IL-17A), IL-17F, IL-21, IL-22 czy czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) i pełnią główną rolę w ochronie błon śluzowych przed różnymi patogenami. Liczne obserwacje wskazują, że limfocyty Th17 są zaangażowane w patogenezę różnych chorób autoimmunologicznych i patologicznych stanów zapalnych. Istnieją przesłanki sugerujące udział limfocytów Th17 w patogenezie NZJ i RJG, jednak ich dokładna rola w obu jednostkach chorobowych nie jest znana.

Słowa kluczowe:

limfocyty Th17 • rak jelita grubego • RJG, nieswoiste zapalenia jelit • NZJ

Summary

Colorectal cancer (CRC) is estimated to be the first leading cause of death from cancer among men and women in the EU. Every year in Poland, 15,254 cases of CRC are diagnosed, and 10,501 patients die of the disease, making it the second leading cause of death from cancer. In more than 90% of cases, the disease begins as adenomatous polyps with epithelial dysplasia as a common feature. Inflammatory bowel diseases (IBD), a group of chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract characterized by remissions and relapses, constitute an independent risk factor of CRC development. CRC developing in IBD patients, however, has features distinct from sporadic cancer, suggesting the influence of unique factors. The high risk of CRC in IBD patients probably results from chronic inflammation. In most cases, neoplastic lesions arise within the inflamed gastrointestinal mucosa during the process of re-epithelization, which is a healing response to ulceration. The recently discovered Th17 lymphocytes, which demonstrate strong pro-inflammatory capabilities, might link the two diseases. Th17 lymphocytes produce a number of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-17A,

Keywords:	IL-17F, IL-21, IL-22 and tumor necrosis factor (TNF)- α , and play a key role in mucosal defense against various pathogens. Numerous observations suggest that Th17 lymphocytes are involved in pathogenesis of different autoimmune diseases and pathologic inflammatory states. Mounting evidence suggests that Th17 cells contribute to the pathogenesis of IBD and CRC. However, their precise role in both diseases is unknown.
Full-text PDF: Word count: Tables: Figures: References:	Th17 cells • colorectal cancer • CRC, inflammatory bowel disease • IBD http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1086074 1709 – – 54

Adres autora: dr n. med. Jacek Karczewski, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Fredry 10, 61-701 Poznań; e-mail: jacek_karczewski@yahoo.com

Wykaz skrótów: **CHL-C** – choroba Leśniowskiego-Crohna (Crohn's disease – CD), **FOXP3** – czynnik transkrypcyjny FOXP3 (forkhead box P3), **IL** – interleukina (interleukin), **NF- κ B** – czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor kappa B), **NZJ** – nieswoiste zapalenia jelit (inflammatory bowel diseases), **RJG** – rak jelita grubego (colorectal cancer), **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor), **TNF** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **WZJG** – wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ulcerative colitis – UC).

WSTĘP

W strukturze zachorowań na nowotwory złośliwe rak jelita grubego (RJG) zajmuje pierwsze miejsce wśród mężczyzn i kobiet w UE oraz drugie miejsce w Polsce. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2009 r. odnotowano 15 254 nowych przypadków zachorowań na RJG oraz 10 501 zgonów [10]. Dynamika wzrostu zachorowań na RJG w Polsce jest najwyższa w UE i w ciągu najbliższych lat zapewne nie ulegnie redukcji. W ponad 90% przypadków RJG powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których wspólną cechą jest dysplazja nabłonka. Choroba zaczyna się od rozwoju niewielkiego ogniska dysplastycznego w nabłonku, które stopniowo wzrasta do gruczolaka i przez kolejne stopnie dysplazji nabiera cech charakteru inwazyjnego w postaci raka [36]. Przyczyny powstania RJG nie są w pełni poznane [36]. Większość przypadków RJG stanowią nowotwory sporadyczne, a czynniki dziedziczne mają udział tylko w 5-10% przypadków [21]. Zwiększona zapadalność na RJG związana jest m.in. z niektórymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie, niewłaściwą dietą, niewielką aktywnością fizyczną, podwyższoną konsumpcją alkoholu, paleniem tytoniu [50]. Niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia RJG są również nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) [46].

Celem pracy jest próba wyjaśnienia związku między RJG i NZJ, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnej roli limfocytów pomocniczych (Th)17 w obu chorobach.

IMMUNOLOGICZNE PODSTAWY NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT

NZJ to grupa przewlekłych chorób przewodu pokarmowego, które cechują się okresami remisji i zaostrzeń. NZJ obejmuje dwie główne choroby: Leśniowskiego-Crohna (CHL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Etiologia NZJ nie jest w pełni poznana. Niewątpliwie podłoże choroby jest wieloczynnikowe i obejmuje predyspozycje genetyczne, czynniki środowiskowe, zaburzenia immunologiczne oraz zakażenia bakteryjne i wirusowe [44]. Coraz więcej danych sugeruje główną rolę czynników immunologicznych w patogenezie NZJ. Wskazuje się na zaburzenia równowagi między czynnikami pro- i antyzapalnymi oraz nadreaktywność limfocytów pomocniczych Th1 [8,43]. Istotny dla rozpoczęcia i rozwoju choroby wydaje się również defekt w obrębie subpopulacji limfocytów T regulatorowych/supresorowych [37,42]. Potwierdzają to również nasze wcześniejsze obserwacje nad zaburzeniami obwodowych mechanizmów regulatorowych u pacjentów z NZJ [23,24].

Obecnie coraz więcej uwagi poświęca się potencjalnej roli limfocytów Th17 w patogenezie NZJ [17,51]. Ta niedawno zidentyfikowana subpopulacja limfocytów T pomocniczych, odrębna od subpopulacji Th1 i Th2, wykazuje silne własności prozapalne. Limfocyty Th17 zdolne są do wytwarzania licznych cytokin prozapalnych, takich jak IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) i pełnią istotną rolę

w ochronie błon śluzowych przed patogenami, takimi jak bakterie, grzyby, wirusy i pierwotniaki [49]. Wysoki odsetek limfocytów Th17 obserwuje się w obrębie błony śluzowej jelit i płuc oraz w skórze zdrowych osobników [11,39]. Limfocyty te pozostają również w dynamicznej równowadze z limfocytami T regulatorowymi, jakkolwiek w świetle najnowszych danych związek ten wydaje się bardziej skomplikowany [1,33].

ROLA LIMFOCYTÓW Th17 W PATOGENIEZIE NIESWOISTYCH ZAPALEŃ JELIT

Liczne obserwacje wskazują, że limfocyty Th17 są zaangażowane w patogenезę chorób autoimmunologicznych i stanów zapalnych. Stwierdzono m.in. korelację między wysoką ekspresją IL-17A (powszechnie nazywaną IL-17), główną cytokiną prozapalną wytwarzaną przez limfocyty Th17, a takimi chorobami, jak: reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, łuszczykowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, stwardnienie rozsiane, zapalenie błony naczyniowej, mukowiscydoza, przewlekła obturacyjna choroba płuc, odrzucenie przeszczepu, nowotwory etc. [51]. Istnieją również dane wskazujące na związek między IL-17A i NZJ. Zaobserwowano m.in. wysoką ekspresję mRNA IL-17A w błonie śluzowej jelit pacjentów z CHL-C [6]. Stwierdzono duże stężenie IL-17A w stolcu pacjentów z CHL-C, czemu towarzyszył wysoki odsetek limfocytów Th17 w blaszce właściwej błony śluzowej [17]. Również w badaniach asocjacyjnych całego genomu (GWAS) wykazano związek między 6 genami zaangażowanymi w aktywację i różnicowanie limfocytów Th17, a podatnością na CHL-C [6]. Dokładna rola IL-17A w patogeniezie NZJ nie jest znana, gdyż wskazuje się również na funkcje ochronne cytokiny w stanach zapalnych jelit [25,38]. Powyższa koncepcja ma poparcie w słabych wynikach terapeutycznych osiągniętych w wielośrodkowym badaniu klinicznym oceniającym skuteczność Secukinumabu, przeciwciała anty-IL-17A, u pacjentów z aktywną, średnio ciężką postacią CHL-C [18]. Należy przy tym pamiętać, że limfocyty Th17 są heterogenną populacją komórek różniących się cechami i funkcjami [43]. Zatem potencjalny udział limfocytów Th17 w patogeniezie NZJ wciąż pozostaje do wyjaśnienia.

RAK JELITA GRUBEGO U PACJENTÓW Z NIESWOISTYM ZAPALENIEM JELIT

Pacjenci z NZJ mają podwyższone ryzyko rozwinienia raka jelita grubego (RJG) [46]. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na RJG dla pacjentów z WZJG i CHL-C jest zbliżony i dla pacjentów z WZJG wynosi 2,4 (95% CI 0,6-6,0) [21]. Większość raków sporadycznych jelita grubego powstaje ze zmian o charakterze gruczolaków, których podstawową cechą jest dysplazja nabłonka. Z kolei rak rozwijający się na podłożu NZJ ma inną charakterystykę niż rak sporadyczny – jest często wieloogniskowy, niskozróżnicowany, wykazuje wzrost naciekający i nie wykazuje predylekcji do umiejscowienia w jelicie grubym. Ogniska dysplastycznej śluzówki są często płaskie i nie różnią się zabarwieniem od otaczającej błony śluzowej [21]. Wspomniane różnice w budowie

i biologii raka jelita grubego u pacjentów z NZJ sugerują udział czynników swoistych w patogeniezie choroby.

Podwyższone ryzyko zachorowania na RJG u pacjentów z NZJ prawdopodobnie związane jest z przewlekłym stanem zapalnym w obrębie śluzówki jelita [13,20]. W większości przypadków bowiem zmiany nowotworowe powstają na obszarach zmian zapalnych śluzówki jelita, podczas reepitelizacji nabłonka w czasie procesu gojenia owrzodzeń błony śluzowej. Przyjmuje się również, że czynnikami zwiększającymi ryzyko są:

- długi czas trwania NZJ (RJG spotykany jest rzadko u pacjentów chorych na NZJ krócej niż 7 lat, później ryzyko zachorowania wzrasta o 0,5-1,0% na rok),
- duża rozległość zapalenia (jakkolwiek pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem odbytnicy nie mają podwyższonego ryzyka zachorowania na RJG),
- aktywność choroby,
- obecność wstecznego zapalenia jelita krętego [16,41,46].

Wyniki niektórych badań wskazują również, że stosowanie leków przeciwzapalnych, np. 5-ASA czy kortykosteroidy zmniejsza ryzyko rozwinienia RJG, co sugeruje, że czynniki związane z przewlekłym stanem zapalnym w NZJ mogą zwiększać ryzyko zachorowania na RJG [13,46,47].

Czynnikiem immunologicznym podejrzanym o kancerogenne działanie prowadzące do rozwinienia RJG u pacjentów z NZJ jest TNF- α , cytokina prozapalna wydzielana w dużych ilościach przez aktywowane makrofagi i limfocyty T [46]. Uważa się, że karcynogeny wpływ TNF- α może być związany ze wspomaganie uszkodzeń DNA w komórkach nabłonkowych oraz stymulacją procesu angiogenezy, co przyczynia się do wzrostu nowotworu [46]. Koncepcja ta znajduje potwierdzenie m.in. w modelach zwierzęcych z zastosowaniem infliksymabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko TNF- α [26,40]. Mimo szerokiego użycia infliksymabu u pacjentów z NZJ jest jednak zbyt wcześnie, by ocenić skutek tej terapii pod kątem częstości występowania RJG.

LIMFOCYTY Th17 OGNIWEM ŁĄCZĄCYM RAKA JELITA GRUBEGO Z NIESWOISTYMI ZAPALENIAMI JELIT?

Istnieją dane wskazujące na potencjalny związek między limfocytami Th17 i progresją nowotworów [54]. Badania nad dystrybucją limfocytów Th17 u pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów oraz w modelach zwierzęcych wykazują ich wysoki odsetek we wnętrzu tkanki zmienionej nowotworowo, co może sugerować indukcję i/lub rekrutację komórek przez swoiste mikrośrodowisko guza [28,29]. Zaobserwowano również wyższy odsetek limfocytów Th17 we krwi obwodowej i naciekach nowotworowych w węzłach chłonnych w różnych chorobach nowotworowych ludzi i zwierząt [29]. Nieznana jest jednak dokładna rola limfocytów Th17 w patogeniezie nowotworów, gdyż wskazuje się na ich funkcje pro-, jak i przeciwnowotworowe [19,22,54].

W ostatnim czasie pojawiły się przesłanki sugerujące potencjalny udział limfocytów Th17 w patogenezie RJG [45]. W tkance zmienionej nowotworowo u pacjentów z RJG oraz w modelach zwierzęcych RJG zaobserwowano podwyższoną ekspresję mRNA IL-17 [31,32]. Podobne obserwacje dotyczą mRNA IL-23, cytokiny podstawowej dla stabilizacji i proliferacji limfocytów Th17 [30]. Wykazano, że reakcja immunologiczna z udziałem limfocytów Th17 wspomaga bezpośrednio rozwiniecie RJG zaindukowane przez enterotoksyczny szczep *Bacteroides fragilis* (ETBF) [52]. Zaobserwowano, że pacjentów z RJG o najwyższej ekspresji genów związanych z limfocytami Th17 (RORgt, IL-17A) w tkance zmienionej nowotworowo charakteryzuje najgorsze rokowanie [45]. Z kolei pacjentów z RJG o najwyższej ekspresji genów związanych z limfocytami pomocniczymi Th1 (T-bet, IRF1, IL12Rb2, STAT4) i cytotoksycznymi Tc (GNLY, GZMB, PRF1) w tkance zmienionej nowotworowo charakteryzuje najlepsze rokowanie, co sugeruje, że wymienione subpopulacje komórek pełnią odmienne funkcje w patogenezie choroby. Również duża ekspresja IL-6 zaobserwowana u pacjentów z RJG oraz w modelach zwierzęcych RJG może sugerować udział limfocytów Th17 w patogenezie RJG [2,7]. IL-6 jest silną cytokiną prozapalną o działaniu pleiotropowym, wytwarzaną przez aktywowane limfocyty Th17 i makrofagi. Cytokina ta wraz z transformującym czynnikiem wzrostu (TGF- β) są kluczowe dla różnicowania się limfocytów Th17 [49]. IL-6 aktywuje szlak sygnałowy STAT3, który sprzyja ekspresji RORgt, głównego czynnika transkrypcyjnego dla limfocytów Th17. Sugeruje się, że aktywacja szlaku sygnałowego STAT3 przez IL-6 sprzyja rozwinięciu RJG [3,15,34].

ROLA LIMFOCYTÓW Th17 W PROGRESJI RAKA JELITA GRUBEGO

Podobnie jak w przypadku patogenezy NZJ, dokładna rola limfocytów Th17 w patogenezie RJG nie jest jednak znana. Podkreśla się pronowotworowe funkcje tych komórek, jednak sugeruje się ich działanie przeciwnowotworowe [19], wskazując obniżony odsetek limfocytów Th17 w różnych typach guzów litych [22,52]. Ludzkie limfocyty Th17 naciekające guzy charakteryzują się bardzo wysoką ekspresją przeciwzapalnej cytokiny IL-10, ale również prozapalnych: IL-2, GM-CSF, IFN- γ i TNF- α [28]. Obraz dodatkowo komplikuje to, że limfocyty Th17 nie tylko pozostają w równowadze dynamicznej z limfocytami T regulatorowymi [5,35], ale obie subpopulacje wykazują dużą plastyczność rozwojową [33]. Ostatnie dane wskazują, że w specyficznych warunkach komórki z obu linii rozwojowych mogą się wzajemnie przekształcać, nabywając odmiennych funkcji [4,9,12,27,48]. Przykładem takich warunków może być

mikrośrodowisko guza, w którym limfocyty Th17 przekształcają się w limfocyty T IFN- γ +FOXP3+, nabywając silnych własności immunosupresyjnych [53]. Być może konwersja ta jest częścią strategii ucieczki nowotworu przed komórkami układu immunologicznego. Należy bowiem pamiętać, że komórki nowotworowe mogą wykazywać silne własności immunosupresyjne wykorzystując różne mechanizmy [14]. Efektem ich zastosowania jest inaktywacja lub delecja limfocytów T efektorowych reaktywnych w stosunku do komórek nowotworowych.

Komórki nowotworowe zdolne są również do indukcji komórek pełniących funkcje regulatorowe/supresorowe, jak limfocyty T regulatorowych/supresorowych, komórki supresorowe pochodzące z linii mieloidalnej oraz niektóre subpopulacje limfocytów B, makrofagów i komórek dendrytycznych pełniące podobne funkcje immunomodulacyjne [14]. Komórki te zdolne są do supresji odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów T, m.in. za pośrednictwem:

- różnych cząstek powierzchniowych, jak CTLA-4, PDL-1, PDL-2, galektyn etc., bądź
- cytokin regulatorowych/supresorowych, np. TGF- β , IL-10, VEGF etc.,
- dzięki obniżeniu limfocytom T dostępności tryptofanu i argininy,
- poprzez wytwarzanie wolnych rodników tlenowych (ROS) i NO [14].

Dobór odpowiedniej strategii immunosupresyjnej przez komórki nowotworowe jest prawdopodobnie uzależniony od rodzaju nowotworu oraz jego umiejscowienia. W przypadku umiejscowienia w obwodowych narządach limfatycznych obserwuje się przewagę strategii opartych na mechanizmach swoistych antygenowo, podczas gdy we wnętrzu guza – opartych na mechanizmach nieswoistych antygenowo, hamujących każdy typ odpowiedzi immunologicznej. Być może zatem konwersja prozapalnych limfocytów Th17 w limfocyty T regulatorowe/supresorowe jest indukowana przez komórki nowotworowe i zachodzi w procesie demetylacji czynnika transkrypcyjnego FOXP3 [53].

PODSUMOWANIE

Istnieją przesłanki sugerujące udział limfocytów Th17 w patogenezie NZJ i RJG. Pełne wyjaśnienie roli tych komórek w obu chorobach może się przyczynić do opracowania precyzyjniejszych narzędzi prognostycznych oraz skuteczniejszych metod terapeutycznych. Wydaje się, że blokowanie obwodowych mechanizmów immunosupresyjnych w RJG i innych typach nowotworów może znacząco podwyższyć skuteczność stosowanych immunoterapii.

Piśmiennictwo

- [1] Abraham C., Cho J.: Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2009; 15: 1090-1100
- [2] Baltgalvis K.A., Berger F.G., Pena M.M., Davis J.M., Muga S.J., Carson J.A.: Interleukin-6 and cachexia in *Apc^{Min/+}* mice. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2008; 294: R393-R401
- [3] Becker C., Fantini M.C., Schramm C., Lehr H.A., Wirtz S., Nikolaev A., Burg J., Strand S., Kiesslich R., Huber S., Ito H., Nishimoto N., Yoshizaki K., Kishimoto T., Galle P.R. i wsp.: TGF- β suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity*, 2004; 21: 491-501
- [4] Beriou G., Costantino C.M., Ashley C.W., Yang L., Kuchroo V.K., Baecher-Allan C., Hafler D.A.: IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*, 2009; 113: 4240-4249
- [5] Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T.B., Oukka M., Weiner H.L., Kuchroo V.K.: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector T_H 17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006; 441: 235-238
- [6] Brand S.: Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*, 2009; 58: 1152-1167
- [7] Chung Y.C., Chang Y.F.: Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, 2003; 83: 222-226
- [8] Cobrin G.M., Abreu M.T.: Defects of mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol. Rev.*, 2005; 206: 277-295
- [9] Deknuydt F., Bioley G., Valmori D., Ayyoub M.: IL-1 β and IL-2 convert human Treg into T_H 17 cells. *Clin. Immunol.*, 2009; 131: 298-307
- [10] Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Warszawa: Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, 2011
- [11] Dubin P.J., Kolls J.K.: Th17 cytokines and mucosal immunity. *Immunol. Rev.*, 2008; 226: 160-171
- [12] Esplugues E., Huber S., Gagliani N., Hauser A.E., Town T., Wan Y.Y., O'Connor W. Jr., Rongvaux A., Van Rooijen N., Haberman A.M., Iwakura Y., Kuchroo V.K., Kolls J.K., Bluestone J.A., Herold K.C., Flavell R.A.: Control of T_H 17 cells occurs in the small intestine. *Nature*, 2011; 475: 514-518
- [13] Farraye F.A., Odze R.D., Eaden J., Itzkowitz S.H.: AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2010; 138: 746-774
- [14] Gabrilovich D.I., Hurlwitz A.A.: Tumor-induced immune suppression. Mechanisms and therapeutic reversal. Springer, New York 2008
- [15] Grivennikov S., Karin E., Terzic J., Mucida D., Yu G.Y., Valla-bhappurapu S., Scheller J., Rose-John S., Cheroutre H., Eckmann L., Karin M.: IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell*, 2009; 15: 103-113
- [16] Gupta R.B., Harpaz N., Itzkowitz S., Hossain S., Matula S., Kornbluth A., Bodian C., Ullman T.: Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*, 2007; 133: 1099-1105
- [17] Hölttä V., Klemetti P., Sipponen T., Westerholm-Ormio M., Kociubinski G., Salo H., Räsänen L., Kolho K.L., Färkkilä M., Savilahti E., Vaarala O.: IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008; 14: 1175-1184
- [18] Hueber W., Sands B.E., Lewitzky S., Vandemeulebroecke M., Reinisch W., Higgins P.D., Wehkamp J., Feagan B.G., Yao M.D., Karczewski M., Karczewski J., Pezous N., Bek S., Bruin G., Mellgard B. i wsp.: Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*, 2012; 61: 1693-1700
- [19] Hus I., Maciąg E., Roliński J.: Znaczenie limfocytów Th17 w odporności przeciwnowotworowej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 244-250
- [20] Itzkowitz S.H., Yio X.: Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2004; 287: G7-G17
- [21] Jankowski J.A.: Inflammation and Gastrointestinal Cancers, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2011
- [22] Ji Y., Zhang W.: Th17 cells: positive or negative role in tumor? *Cancer Immunol. Immunother.*, 2010; 59: 979-987
- [23] Karczewski J., Karczewski M.: Immunoregulatory defect in patients with active Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2013; 19: E2-E4
- [24] Karczewski J., Karczewski M.: Possible defect of regulatory T cells in patients with ulcerative colitis. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2011; 36: 254-255
- [25] Karczewski J., Mazur M., Karczewski M.: Dual role of Th17 cells in Crohn's disease. *Cent. Eur. J. Immunol.*, 2012; 37: 286-289
- [26] Kim Y.J., Hong K.S., Chung J.W., Kim J.H., Hahm K.B.: Prevention of colitis-associated carcinogenesis with infliximab. *Cancer Prev. Res.*, 2010; 3: 1314-1333
- [27] Koenen H.J., Smeets R.L., Vink P.M., van Rijssen E., Boots A.M., Joosten I.: Human CD25^{high}Foxp3^{pos} regulatory T cells differentiate into IL-17-producing cells. *Blood*, 2008; 112: 2340-2352
- [28] Kryczek I., Banerjee M., Cheng P., Vatan L., Szeliga W., Wei S., Huang E., Finlayson E., Simeone D., Welling T.H., Chang A., Coukos G., Liu R., Zou W.: Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood*, 2009; 114: 1141-1149
- [29] Kryczek I., Wei S., Zou L., Altuwajri S., Szeliga W., Kolls J., Chang A., Zou W.: Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J. Immunol.*, 2007; 178: 6730-6733
- [30] Langowski J.L., Zhang X., Wu L., Mattson J.D., Chen T., Smith K., Basham B., McClanahan T., Kastelein R.A., Olt M.: IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*, 2006; 442: 461-465
- [31] Le Gouvello S., Bastuji-Garin S., Aloulou N., Mansour H., Chaudette M.T., Berrehar F., Seikour A., Charachon A., Karoui M., Leroy K., Farcet J.P., Sobhani I.: High prevalence of Foxp3 and IL17 in MMR-proficient colorectal carcinomas. *Gut*, 2008; 57: 772-779
- [32] Lee J.W., Wang P., Kattah M.G., Youssef S., Steinman L., DeFea K., Straus D.S.: Differential regulation of chemokines by IL-17 in colonic epithelial cells. *J. Immunol.*, 2008; 181: 6536-6545
- [33] Lee Y.K., Mukasa R., Hatton R.D., Weaver C.T.: Developmental plasticity of Th17 and Treg cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 2009; 21: 274-280
- [34] Li Y., de Haar C., Chen M., Deuring J., Gerrits M.M., Smits R., Xia B., Kuipers E.J., van der Woude C.J.: Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut*, 2010; 59: 227-235
- [35] Mangan P.R., Harrington L.E., O'Quinn D.B., Helms W.S., Bullard D.C., Elson C.O., Hatton R.D., Wahl S.M., Schoeb T.R., Weaver C.T.: Transforming growth factor- β induces development of the T_H 17 lineage. *Nature*, 2006; 441: 231-234
- [36] Markowitz S.D., Bertagnolli M.M.: Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 361: 2449-2460
- [37] Maul J., Loddenkemper C., Mundt P., Berg E., Giese T., Stallmach A., Zeitz M., Duchmann R.: Peripheral and intestinal regulatory CD4⁺CD25^{high} T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2005; 128: 1868-1878
- [38] O'Connor W.Jr., Kamanaka M., Booth C.J., Town T., Nakae S., Iwakura Y., Kolls J.K., Flavell R.A.: A protective function for inter-

leukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat. Immunol.*, 2009; 10: 603-609

[39] O'Quinn D.B., Palmer M.T., Lee Y.K., Weaver C.T.: Emergence of the Th17 pathway and its role in host defense. *Adv. Immunol.*, 2008; 99: 115-163

[40] Popivanova B.K., Kitamura K., Wu Y., Kondo T., Kagaya T., Kaneko S., Oshima M., Fujii C., Mukaida N.: Blocking TNF- α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J. Clin. Invest.*; 2008; 118: 560-570

[41] Rutter M., Saunders B., Wilkinson K., Rumbles S., Schofield G., Kamm M., Williams C., Price A., Talbot I., Forbes A.: Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2004; 126: 451-459

[42] Saruta M., Yu Q.T., Fleshner P.R., Mantel P.Y., Schmidt-Weber C.B., Banham A.H., Papadakis K.A.: Characterization of FOXP3⁺ CD4⁺ regulatory T cells in Crohn's disease. *Clin. Immunol.*, 2007; 125: 281-290

[43] Strober W., Fuss I.J.: Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011; 140: 1756-1767

[44] Targan S.R., Shanahan F., Karp L.C.: *Inflammatory Bowel Disease: Translating basic science into clinical practice*. 5 ed: Blackwell Publishing Ltd., 2010

[45] Tosolini M., Kirilovsky A., Mlecnik B., Fredriksen T., Mauger S., Bindea G., Berger A., Bruneval P., Fridman W.H., Pagès F., Galon J.: Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res.*, 2011; 71: 1263-1271

[46] Ullman T.A., Itzkowitz S.H.: Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*, 2011; 140: 1807-1816

[47] Velayos F.S., Terdiman J.P., Walsh J.M.: Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005; 100: 1345-1353

[48] Voo K.S., Wang Y.H., Santori F.R., Boggiano C., Wang Y.H., Arima K., Bover L., Hanabuchi S., Khalili J., Marinova E., Zheng B., Littman D.R., Liu Y.J.: Identification of IL-17-producing FOXP3⁺ regulatory T cells in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 4793-4798

[49] Weaver C.T., Hatton R.D., Mangan P.R., Harrington L.E.: IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 821-852

[50] Wei E.K., Giovannucci E., Wu K., Rosner B., Fuchs C.S., Willett W.C., Colditz G.A.: Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int. J. Cancer*, 2004; 108: 433-442

[51] Witowski J., Ksiazek K., Jörres A.: Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2004; 61: 567-579

[52] Wu S., Rhee K.J., Albesiano E., Rabizadeh S., Wu X., Yen H.R., Huso D.L., Brancati F.L., Wick E., McAllister F., Housseau F., Pardoll D.M., Sears C.L.: A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat. Med.*, 2009; 15: 1016-1022

[53] Ye J., Su X., Hsueh E.C., Zhang Y., Koenig J.M., Hoft D.F., Peng G.: Human tumor-infiltrating Th17 cells have the capacity to differentiate into IFN- γ ⁺ and FOXP3⁺ T cells with potent suppressive function. *Eur. J. Immunol.*, 2011; 41: 936-951

[54] Zou W., Restifo N.P.: T_H17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010; 10: 248-256

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.