

# Rodzina cytokin interleukiny 17 w chorobie nowotworowej

\***Marzena Garley, Ewa Jabłońska, Wioletta Ratajczak-Wrona**

Zakład Immunologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Ewa Jabłońska

---

## INTERLEUKIN 17 CYTOKINES FAMILY IN CANCER DISEASE

---

### S u m m a r y

Increasing number of reports concerning the contribution of cytokines in the process of tumors formation and development has been observed last years. Their role as the factors directly influencing not only growth and proliferation of cancer cells, but also as the factors modulating their apoptosis or regulating neoangiogenesis process is demonstrated. The cytokines of a possible significance in that range include interleukin 17 family (IL-17) containing the group of IL-17A-F ligands and IL-17RA-E receptors. Proteins from this family, due to their multidirectional activity, participate both in the processes regulating tissues homeostasis, but also play a role in various states of pathology, also in neoplastic process.

The data available do not allow an unequivocal assessment of the role of IL-17 family proteins in the course of neoplastic disease. They may thus exhibit both anticancer activity and those promoting development of neoplastic process. This concerns a direct influence on cancer cells in a primary focus, influence on formation of secondary foci, and also modulation of mechanisms of cell anticancer response.

In the presented review paper we try to clarify, it seems, important role of members of IL-17 cytokines family in the course of neoplastic disease.

---

Key words: interleukin 17, IL-17 receptors, cancer disease

---

### WPROWADZENIE

Dostępne dane wskazują na różnorodny charakter aktywności cytokin należących do rodziny IL-17 w przebiegu choroby nowotworowej. Mogą one pełnić rolę zarówno czynników przeciwnowotworowych, jak i czynników promujących rozwój procesu nowotworowego. Dotyczy to bezpośredniego oddziaływania na komórki nowotworowe w ognisku pierwotnym, wpływu na powstawanie ognisk wtórnych oraz modulacji mechanizmów komórkowych odpowiedzi immunologicznej.

Rodzina IL-17 obejmuje grupę 6 ligandów i 5 dotychczas zidentyfikowanych receptorów o różnej lokalizacji (tab. 1). Cechuje ją odrębny system sygnalizacji komórkowej związany ze strukturalną odmiennością w stosunku do znanych cytokin (1, 2).

Dowodem udziału rodziny IL-17 w procesie nowotworowym jest wykrycie naturalnej ich ekspresji w niektórych komórkach nowotworowych. Przykładem może być obecność mRNA i białka IL-17A w komórkach ziarninaka grzybiastego obserwowana w warunkach *in vitro* (3). Wzrost ilości IL-17A wykazano również w bioptatach jajnika i endometrium u pacjentek z procesem nowotworowym (4). Obecność innych członków rodziny: IL-17B, IL-17C i IL-17E stwierdzono w tkance nowotworowo zmienionej ludzkiej prostaty (5).

Ponadto, zaobserwowano zmiany stężeń IL-17 w płynach ustrojowych u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zwiększone stężenie IL-17A stwierdzono w surowicy chorych na szpiczaka mnogiego (6). Wzrost ilości IL-17A wykazano także w surowicy i szpiku pacjentów z anemią aplastyczną (7). Badania własne przeprowadzone u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej wykazały zwiększone stężenia IL-17A i IL-17E w surowicy krwi oraz nadsączach neutrofilów (8).

### EFEKT BEZPOŚREDNIEGO ODDZIAŁYWANIA IL-17 NA KOMÓRKI NOWOTWOROWE

Według danych z piśmiennictwa cytokiny IL-17 mogą wywierać bezpośredni efekt, zarówno pobudzający, jak i hamujący wzrost komórek nowotworowych. Wykazano między innymi, że IL-17A indukuje transdukcję sygnału w komórkach gruczolakoraka żołądka i prowadzi do nasilenia ich proliferacji (9).

Badania nad komórkami linii doświadczalnych wykazały natomiast, że IL-17A bezpośrednio hamuje wzrost komórek linii mastocytoza P815 i plazmocytoza J558L (10, 11). Doniesienia sugerują, że IL-17A i receptor IL-17R nie wpływają na proliferację komórek nabłonka kosmówkowego złośliwego, ale mogą regulować jego inwazję (12).

Tabela 1. Ligandy i receptory rodziny IL-17.

Ligandy i ich lokalizacja chromosomowa	Receptory i ich lokalizacja chromosomowa	Lokalizacja komórkowa ligandów	Lokalizacja komórkowa receptorów	Literatura
IL-17A (IL-17, CTLA-8) 6p12	IL-17R (IL-17AR) 22q11.1	limfocyty TCD4+, limfocyty TCD8+, limfocyty T <sub>γδ</sub> , Th17, limfocyty B, komórki NK, neutrofile, eozynofile, monocyty	limfocyty T, limfocyty B, komórki NK, neutrofile, monocyty, makrofagi, osteoklasty, nabłonek, śródbłonek, komórki embrionalne nerek i napletka	2, 40-46
IL-17B (CX1, NERF) 5q32-34	IL-17BR (IL-17RH1, Ewi27) 3p21.1	brak danych	limfocyty, neutrofile, eozynofile, monocyty, komórki dendrytyczne	8, 43, 47-50
	IL-17RC (IL-17RL) 3p25.3		brak danych	5, 6, 29
IL-17C (CX2) 16q24	nie zidentyfikowano	limfocyty T	–	47, 51
IL-17D (IL-27, IL-27A) 13q12.11	nie zidentyfikowano	limfocyty TCD4+, limfocyty BCD19+	–	51
IL-17E (IL-25) 14q11.2	IL-17BR	limfocyty TCD4+, limfocyty TCD8+, limfocyty B, makrofagi, mastocyty, eozynofile, bazofile, neutrofile	limfocyty, neutrofile, eozynofile, monocyty, komórki dendrytyczne	33, 52-57
IL-17F (ML-1) 6p12	IL-17R, IL-17RC	limfocyty TCD4+, monocyty, bazofile, mastocyty	limfocyty T, limfocyty B, komórki NK, neutrofile, monocyty, makrofagi, osteoklasty, nabłonek, śródbłonek, komórki embrionalne nerek i napletka	26, 53, 58
nie zidentyfikowano	IL-17RD (SEF, IL-17RLM) 3p21.2	–	komórki nabłonka	59, 60
nie zidentyfikowano	IL-17RE 3p25.3	–	brak danych	61

Efekt działania IL-17A może być też związany z regulacją czasu przeżycia komórek nowotworowych na drodze apoptozy. W tym przypadku również wykazano, w zależności od typu nowotworu, zarówno działanie anty-, jak i proapoptotyczne tej cytokiny. Zaobserwowano, że IL-17A hamuje apoptozę komórek raka piersi w warunkach *in vitro* i przyczynia się do jego wzrostu (13). Inni wykazali hamowanie apoptozy komórek nowotworowych w chłoniaku Hodgkina oraz nasilenie ich proliferacji pod wpływem IL-17A (14).

Znane są też dane wskazujące, że IL-17A może wywierać pośredni efekt proapoptotyczny. Stwierdzono, że IL-17A nasilając produkcję indukowanej syntazy tlenu azotu (iNOS), prowadzi do wzrostu syntezy tlenu azotu (NO), który według Shang i wsp. jest istotnym czynnikiem hamującym wzrost komórek raka płaskonabłonkowego jamy ustnej na drodze indukcji apoptozy (15).

Efekt hamujący wzrost komórek nowotworowych zaobserwowano również w przypadku IL-17E, która w połączeniu z chemioterapeutykami prowadziła do zahamowania wzrostu czerniaka i guza trzustki u myszy (16).

Badania dostarczyły także dowodów na udział komórek Th17 w przebiegu choroby nowotworowej. Kryczek i wsp. wykazali obecność komórek Th17 w ziarninaku

grzybiastym i zespole Sezary'ego (17). Inni badacze sugerują, że komórki Th17 mogą pełnić ważną rolę w progresji raka prostaty (18). Zaobserwowano wzrost odsetka Th17 we krwi obwodowej pacjentów z rakiem żołądka i był on związany ze stanem klinicznym choroby. Wyższą liczbę tych komórek stwierdzono również w okolicznych węzłach chłonnych (19).

#### WPŁYW IL-17 NA ANGIOGENEZĘ I POWSTAWANIE PRZERZUTÓW

Istotną dla procesu wzrostu, przerzutowania i inwazji nowotworów jest neoangiogeneza (20). Istnieją dowody potwierdzające udział IL-17A w stymulacji rozwoju nowotworu poprzez mechanizm neowaskularyzacji w obrębie guza. Obserwowano ekspresję IL-17A w komórkach zapalnych infiltrujących guzy nowotworów litych i była ona związana z nasileniem neoangiogenezy (21). Według badań Numasaki i wsp. przeprowadzonych na modelu mysim, IL-17A działa bezpośrednio na komórki śródbłonka lub pośrednio poprzez aktywację limfokin o właściwościach angiogennych. Wykazano, że IL-17A stymuluje migrację komórek śródbłonka oraz tworzenie mikrostruktur naczyniowych w warunkach *in vitro*. Nasila ona wytwarzanie przez fibroblasty czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF), białka zapalnego

makrofagów 2 (MIP-2), prostaglandyny E1/2 (PGE1, 2) i NO oraz wzmacnia aktywność czynników proangiogenicznych, tj. zasadowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF), czynnika wzrostu hepatocytów (HGF) i VEGF w komórkach endotelium (10, 22). Zaobserwowano, że IL-17A nasila ekspresję angiogenicznych cytokin u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuc. Autorzy wykazali, że wysoka ekspresja IL-17A koreluje z krótkim czasem przeżycia i limfoangiogenezą (23). Honorati i wsp. uważają, że receptor IL-17R może być markerem przerzutowania w przebiegu kostniakomięsaka. Ekspresja tego białka była skorelowana z sekrecją VEGF oraz wrażliwością IL-17R komórek raka na działanie IL-17A (24).

Proces kolonizacji narządów gospodarza przez komórki nowotworowe odbywający się przy udziale cząsteczek adhezyjnych również podlega regulacji. IL-17A poprzez nasilenie ekspresji takich cząsteczek, jak cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1), ICAM-3 czy selektyny E, może sprzyjać migracji komórek nowotworowych i powstawaniu ognisk wtórnych (25).

Natomiast IL-17F, w przeciwieństwie do IL-17A, cechuje zdolność do hamowania angiogenezy w ludzkich komórkach śródbłonna *in vitro*, prawdopodobnie na drodze indukcji ekspresji transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) (26).

#### EFEKT IMMUNOMODULUJĄCY IL-17

Cytokiny rodziny IL-17 mogą wywierać także efekt pośredni na rozwój procesu nowotworowego przez regulację aktywności komórek efektorowych przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej. Stwierdzono, że IL-17A nasila odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T w przebiegu nowotworów szpiku (2). Zaobserwowano, że IL-17A stymuluje produkcję interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i białka indukowanego przez IFN (IP-10), co może prowadzić do rozwoju odpowiedzi ze strony napływających limfocytów T (27, 28). Zwiększona liczba tych komórek może pobudzać zależne od nich reakcje, związane z uwalnianiem różnych cząsteczek o charakterze immunoregulacyjnym. Badania doświadczalne wykazały, że IL-17A może prowadzić do wzmożonej rekrutacji neutrofilów, wynikającej ze stymulacji produkcji czynników chemotaktycznych, takich jak IL-8, onkogenu związanego ze wzrostem  $\alpha$  (GRO- $\alpha$ ) oraz białka chemotaktycznego dla granulocytów 2 (GCP-2) przez komórki podścieliska tkanek. Ponadto, IL-17A poprzez stymulację produkcji czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) czy pochodzącego z komórek nabłonkowych czynnika chemotaktycznego dla eozynofili (ENA-78) pobudza granulopoezę i aktywację neutrofilów (25, 29-31).

IL-17A stymulując uwalnianie IL-6 i IL-12, które wpływają na aktywację odpowiedzi typu Th1 i cytotoxicznych limfocytów T, nasilają także dojrzewanie komórek dendrytycznych oraz rekrutują komórki linii monocytowo-makrofagowej do mikrośrodowiska guza poprzez indukcję specyficznych cytokin (10, 11). Hirahara i wsp. potwierdzili przeciwnowotworowe działanie IL-17A w badaniach doświadczalnych. Wykazali oni, że IL-17A indukuje specyficzną dla guza odpowiedź przeciwnowotworową, m.in. poprzez nasilenie ekspresji cząsteczek MHC klasy I i II

oraz antygeny związanego z czynnością limfocytów 1 (LFA-1) w komórkach T CD4+ i T CD8+ (32).

Z drugiej strony wykazano pronowotworowe działanie IL-17A, która obniżając produkcję czynnika chemotaktycznego RANTES, może być przyczyną upośledzonej rekrutacji limfocytów i prowadzić do obniżonej odpowiedzi związanej z ich aktywnością w przebiegu procesu nowotworowego (25).

Interesujące są także dane dotyczące roli IL-17E w procesie nowotworowym. Znaczącą przeciwnowotworową rolę IL-17E potwierdzają dane uzyskane na podstawie przeprowadzonych badań doświadczalnych u myszy z przeszczepionymi ludzkimi komórkami czerniaka oraz komórkami guza nowotworowego trzustki. Zaobserwowano u nich eozynofilię i wzrost stężenia IL-5 oraz odsetka aktywnych limfocytów B (16). Według opinii Benatar i wsp. eozynofile kumulujące się w odpowiedzi na IL-17E współdziałają z makrofagami i komórkami NK, przyczyniając się do eliminacji komórek czerniaka przeszczepionych myszom (33). Poprzez wzrost rekrutacji komórek B do mikrośrodowiska guza IL-17E może sprzyjać wzmożonej produkcji nowotworowo-swoistych przeciwciał, ułatwiających eliminację komórek nowotworowych na drodze immunofagocytozy, cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC) czy aktywacji układu dopełniacza. Ponadto, obecność swoistych przeciwciał może inicjować aktywność wielu efektorowych komórek swoistej odpowiedzi przeciwnowotworowej, wykazujących ekspresję receptora dla fragmentu Fc immunoglobulin (34).

Dostępne dane sugerują też, że IL-17E może również czynnikiem promującym rozwój nowotworu, głównie na drodze zależnej od indukcji supresyjnej aktywności IL-10 (35). Ponadto, IL-17E hamując proliferację jednostki tworzącej kolonię granulocytów i makrofagów (CFU-GM), zmniejsza liczbę dojrzałych leukocytów na obwodzie, ograniczając w ten sposób ich udział w reakcjach odpornościowych organizmu (36).

Ciekawą cytokiną rodziny IL-17 wydaje się być IL-17D. Określone dotychczas funkcje tego białka związane są z supresją odpowiedzi immunologicznej, sprzyjającej rozwojowi procesu nowotworowego. Wykazano, że IL-17D blokuje różnicowanie się komórek Th0 w kierunku Th17 (37). Ponadto, silniej niż IL-4 czy IL-10 osłabia produkcję czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i IL-12 przez makrofagi (38). Wirtz i wsp. zaobserwowali także hamujący wpływ IL-17D na produkcję reaktywnych form tlenu w monocytach i granulocytach (39).

#### PODSUMOWANIE

Ze względu na wielokierunkowe działanie członków rodziny IL-17 uważa się, że mogą one pełnić nadrzędną funkcję w sieci cytokinowej regulującej reakcje odpornościowe w procesie nowotworowym. Niezbędna wydaje się więc kontynuacja badań nad poznaniem roli wszystkich białek rodziny IL-17, ich wzajemnych oddziaływań oraz interakcji z innymi mediatorami, które mogą okazać się czynnikami charakteryzującymi biologię nowotworów. Uzyskane dane mogą przyczynić się do rozwoju nowych kierunków immunoterapii chorób nowotworowych w oparciu o modulację ekspresji cytokin i receptorów rodziny IL-17. □

## Piśmiennictwo

1. Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR et al.: 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.
2. Kolls JK, Linden A: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-476.
3. Wojnowska D, Juszkiwicz-Borowiec M, Chodorowska G et al.: Profil cytokin w najczęstszych T-komórkowych chłoniakach pierwotnie skórnych – ziarniniaku grzybiastym i zespole Sezary'ego. *Przegl Derm* 2005; 2: 151-159.
4. Kato T, Furumoto H, Ogura T et al.: Expression of IL-17 mRNA in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 735-738.
5. Haudenschild D, Moseley T, Rose L et al.: Soluble and transmembrane isoforms of novel interleukin-17 receptor-like protein by RNA splicing and expression in prostate cancer. *J Biol Chem* 2002; 277: 4309-4316.
6. Wróbel T, Mazur G, Lindner K et al.: Interleukina 17 jako mediator reakcji zapalnych i angiogenezy. *Adv Clin Exp Med* 2005; 14: 555-558.
7. Gu Y, Hu X, Liu C et al.: Interleukin (IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$  in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2008; 142: 109-114.
8. Garley M, Jabłońska E, Grabowska SZ et al.: IL-17 family cytokines in neutrophils of patients with oral epithelial squamous cell carcinoma. *Neoplasma* 2009; 56: 96-100.
9. Zhou Y, Toh ML, Zrioual S et al.: IL-17A versus IL-17F induced intracellular signal transduction pathways and modulation by IL-17RA and IL-17RC RNA interference in AGS gastric adenocarcinoma cells. *Cytokine* 2007; 38: 157-164.
10. Numasaki N, Fukushi J, Ono M et al.: Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; 101: 2620-2627.
11. Benchetrit F, Ciree A, Vives V et al.: Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. *Blood* 2002; 99: 2114-2121.
12. Pongcharoen S, Niumsup P, Sanguanersri D et al.: The effect of interleukin-17 on the proliferation and invasion of JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 291-300.
13. Nam JS, Terabe M, Kang MJ et al.: Transforming growth factor beta subverts the immune system into directly promoting tumor growth through interleukin-17. *Cancer Res* 2008; 68: 3915-3923.
14. Maggio E, van der Berg A, Diepstra A et al.: Chemokines, cytokines and their receptors in Hodgkin's lymphoma cell lines and tissues. *Ann Oncol* 2002; 13: 52-56.
15. Shang ZJ, Li JR, Li ZB: Effects of exogenous nitric oxide on oral squamous cell carcinoma: an *in vitro* study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 905-911.
16. Cao MY, Benatar T, Lee Y et al.: IL-17E, a proinflammatory cytokine, has a novel antitumor function *in vivo*. *Proc Amer Assoc Cancer Res* 2006; 47: 3865-3869.
17. Kryczek I, Wei S, Zou L et al.: Cutting edge: Th17 and regulatory T cell dynamics and the regulation by IL-2 in the tumor microenvironment. *J Immunol* 2007; 178: 6730-6733.
18. Stanos KS, Bruno TC, Maris CH et al.: Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals Th17 and Treg skewing. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3254-3261.
19. Zhang B, Rong G, Wei H et al.: The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 533-537.
20. Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
21. Lin W-W, Karin M: A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 1175-1183.
22. Takahashi H, Numasaki M, Lotze MT et al.: Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF-induced growth of vascular endothelial cells. *Immunol Lett* 2005; 98: 189-193.
23. Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T et al.: IL-17 enhances the net angiogenic activity and *in vivo* growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol* 2005; 175: 6177-6189.
24. Honorati MC, Cattini L, Facchini A: Possible prognostic role of IL-17R in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 1017-1021.
25. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N et al.: IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1265-1273.
26. Starnes T, Robertson MJ, Sledge G et al.: 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.
27. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A et al.: 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.
28. Schnyder B, Schnyder-Candrian S, Pansky A et al.: IL-17 reduces TNF-induced Rantes and VCAM-1 expression. *Cytokine* 2005; 31: 191-202.
29. McAllister F, Henry A, Kreindler JL et al.: Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene- $\alpha$  and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J Immunol* 2005; 175: 404-412.
30. Jones CE, Chan K: Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene- $\alpha$ , and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 748-753.
31. Laan M, Cui ZH, Hoshino H et al.: Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 1999; 162: 2347-2352.
32. Hirahara N, Nio Y, Sasaki S et al.: Inoculation of human interleukin-17 gene-transfected Meth-A fibrosarcoma cells induces T cell-dependent tumor-specific immunity in mice. *Oncology* 2001; 61: 79-89.
33. Benatar T, Cao MY, Lee Y et al.: Virulizin induces production of IL-17E to enhance antitumor activity by recruitment of eosinophils into tumors. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57: 1757-1769.
34. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W et al.: Immunologia. Nowe wydanie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007, 21-46.
35. Pan G, French D, Mao W et al.: Forced expression of murine IL-17E induces growth retardation, jaundice, a Th2-biased response, and multiorgan inflammation in mice. *J Immunol* 2001; 167: 6559-6567.
36. Broxmeyer HE, Starnes T, Ramsey H et al.: The IL-17 cytokine family members are inhibitors of human hematopoietic progenitor proliferation. *Blood* 2006; 108: 770.
37. Colgan J, Rothman P: All in the family: IL-27 suppression of T(H)-17 cells. *Nat Immunol* 2006; 7: 899-901.
38. Rückert D, Hessmann M, Yoshimoto T et al.: Alternatively activated macrophages express the IL-27 receptor alpha chain WSX-1. *Immunobiology* 2006; 211: 427-436.
39. Wirtz S, Tubbe I, Galle PR et al.: Protection from lethal septic peritonitis by neutralizing the biological function of interleukin 27. *J Exp Med* 2006; 203: 1875-1881.
40. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi 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.
41. Miossec P: Interleukin-17 in fashion, at last: ten years after its description, its cellular source has been identified. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2111-2115.
42. Pappu BP, Angkasekwinai P, Dong C: Regulatory mechanisms of helper T cell differentiation: new lessons learned from interleukin 17 family cytokines. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 374-384.
43. Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ et al.: The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm* 2006; 74: 255-282.
44. Yao Z, Spriggs MK, Derry JM et al.: Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. *Cytokine* 1997; 9: 794-800.
45. Honorati MC, Meliconi R, Pulsatelli L et al.: High *in vivo* expression of interleukin-17 receptor in synovial endothelial cells and chondrocytes from arthritis patients. *Rheumatology* 2001; 40: 522-527.
46. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF et al.: Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 1995; 3: 811-821.
47. Li H, Chen J, Huang A et al.: Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 773-778.
48. Shi Y, Ullrich SJ, Zhang J et al.: A novel cytokine receptor-ligand pair. Identification, molecular characterization, and *in vivo* immunomodulatory activity. *J Biol Chem* 2000; 275: 19167-19176.
49. Cheung PF, Wong CK, Ip WK et al.: IL-25 regulates the expression of adhesion molecules on eosinophils: mechanism of eosinophilia in allergic inflammation. *Allergy* 2006; 61: 878-885.
50. Owyang AM, Zaph C, Wilson EH et al.: Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract. *J Exp*

- Med 2006; 203: 843-849. **51.** Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ et al.: Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002; 169: 642-646. **52.** Lee J, Ho WH, Maruoka M et al.: IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1. *J Biol Chem* 2001; 276: 1660-1664. **53.** Ikeda K, Nakajima H, Suzuki K et al.: Mast cells produce interleukin-25 upon Fc epsilon RI-mediated activation. *Blood* 2003; 101: 3594-3596. **54.** Kang CM, Jang AS, Ahn MH et al.: Interleukin-25 and interleukin-13 production by alveolar macrophages in response to particles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 290-296. **55.** Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ: Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! *J Eep Med* 2006; 203: 809-812. **56.** Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N et al.: IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med* 2007; 204: 1837-1847. **57.** Garley M, Jabłońska E: Chosen IL-17 family proteins in neutrophils of patients with oral inflammation. *Adv Med Sci* 2008; 53: 326-330. **58.** Aggarwal S, Gurney AL: IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 1-8. **59.** Tsang M, Friesel R, Kudoh T et al.: Identification of Sef, a novel modulator of FGF signalling. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 165-169. **60.** Zisman-Rozen S, Fink D, Ben-Izhak O et al.: Downregulation of Sef, an inhibitor of receptor tyrosine kinase signaling, is common to a variety of human carcinomas. *Oncogene* 2007; 26: 6093-6098. **61.** Strausberg RL, Feingold EA, Grouse LH et al.: Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16899-16903.

otrzymano/received: 21.12.2012  
zaakceptowano/accepted: 18.01.2013

Adres do korespondencji:  
\*Marzena Garley  
Zakład Immunologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku  
ul. J. Waszyngtona 15A, 15-269 Białystok  
tel.: +48 (85) 745-05-47  
e-mail: marzena.garley@umb.edu.pl