

Małgorzata Czarny-Działak, Anna Majcherska-Kwietniak

Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Klinicznego

Instytutu Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach

Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Głuszek

Dyrektor: prof. dr hab. W. Dutkiewicz

Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Urazowej Szpitala Miejskiego w Kielcach

Ordynator: prof. dr hab. n. med. S. Głuszek

**CZY IL-17 MA ZNACZENIE PATOGENETYCZNE I ROKOWNICZE
W OSTRYM ZAPALENIU TRZUSTKI?****STRESZCZENIE**

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich 10 lat poszerzyły wiedzę dotyczącą patogenezy ostrego zapalenia trzustki (OZT). Wskazały na istotną rolę cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych, a zwłaszcza zaburzonej równowagi między nimi. Znaczenie IL-17 w patogenezie ostrego zapalenia trzustki jest niewyjaśnione, a także nieznaną jest jej przydatność w przewidywaniu przebiegu choroby.

Słowa kluczowe: cytokiny, IL-17, rokowanie, ostre zapalenie trzustki.

SUMMARY

Research work in the last decade resulted in significant evolution of our knowledge about the pathogenesis of acute pancreatitis (AP) indicating the important role as well as imbalance between pro- and antiinflammatory cytokines. The role of IL-17 in the pathogenesis of acute pancreatitis and in go through disease is unknown.

Key words: Cytokines, IL-17, prognosis, acute pancreatitis.

Cytokiny są glikoproteinami regulującymi czynność, wzrost i różnicowanie komórek oraz wzajemne oddziaływanie. Ich cechą charakterystyczną jest przenoszenie informacji między komórkami na stosunkowo małe odległości, stąd też w określonych częściach organizmu stężenie odpowiednich czynników regulacyjnych jest różne, a więc wytworzone zgodnie z aktualnym zapotrzebowaniem – wiadomo również, że cytokiny działają wybiórczo. Przykładami środowisk, w których przeważa informacja przekazywana za pośrednictwem cytokin, są szpik kostny oraz miejscowy odczyn zapalny. Cytokiny bardzo istotnie wpływają na procesy zapalenia: regulują ekspresję cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna, indukują syntezę prostaglandyn, wpływają na syntezę białek ostrej fazy, aktywują komórki uczestniczące w zapaleniu: neutrofile, makrofagi, komórki tuczne. Cytokiny kontrolują wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej – indukcyjną, efektorową i wygaszającą. Cytokiny można podzielić na prozapalne (np. IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18,

IL-15) i przeciwzapalne (np. IL-10, IL-13, IL-4). Przewaga cytokin prozapalnych doprowadza do ogólnoustrojowej reakcji zapalnej – z gorączką, tachykardią, przyspieszeniem częstości oddechu, leukocytozą. Przeciwnie przewaga cytokin przeciwzapalnych doprowadza do odpowiedzi przeciwzapalnej. W miejscu swego działania cytokiny wpływają na komórki docelowe za pośrednictwem receptorów.

W ostrym zapaleniu trzustki (OZT) istotą jest wewnątrztrzustkowa aktywacja enzymów proteolitycznych w komórkach pęcherzykowych trzustki. Nie jest znany czynnik inicjujący wewnątrzkomórkową aktywację tripsynogenu do tripsyny. Uważa się, że dużą rolę mogą odgrywać hydrolazy uwalniane z lizosomów w następstwie uszkodzenia błon lizosomalnych. Zgodnie z teorią kolokalizacji w komórce pęcherzykowej trzustki znajdują się oddzielne kompartmenty, zawierające różne enzymy, w tym lizosomy z hydrolazami. Hydrolazy aktywują enzymy proteolityczne, a one uszkadzają komórki trzustki i penetrują do tkanek otaczających, to pobudza miejscową reakcję zapalną: aktywację limfocytów, monocytów, makrofagów, neutrofilii, które wydzielają cytokiny prozapalne: IL-1 (w tym należąca do rodziny IL-18), IL-6, IL-8, TNF α , mediatory zapalenia i prostaglandyny, leukotrieny, tromboksany, PAF. Działaniu czynników prozapalnych próbują przeciwstawić się cytokiny o działaniu przeciwzapalnym: IL-2, IL-4, IL-13, IL-10, Interferon gamma. W ciągu pierwszych godzin choroby reakcja zapalna dotyczy samej trzustki, tak jak w lekkiej postaci ostrego zapalenia trzustki.

Gdy komponenta prozapalna dominuje nad przeciwzapalną, dochodzi do uogólnionej reakcji zapalnej. Proces ten doprowadza do ciężkiej martwiczej postaci OZT i w efekcie może także dojść do martwicy trzustki, zakażenia, posocznicy oraz niewydolności wielonarządowej.

Wśród cytokin można wyróżnić następujące grupy:

1. interferony – mające działanie immunomodulacyjne, przeciwnowotworowe i przeciwwirusowe,
2. interleukiny – białka regulacyjne (od IL-1 do IL-25), będące nośnikami informacji pomiędzy różnymi limfocytami, granulocytami i makrofagami,
3. czynniki wzrostowe mielopoety – czynniki stymulujące kolonie CSF,
4. czynniki martwicy nowotworów TNF – mogą powodować krwotoczną martwicę tkanki nowotworowej, bez uszkadzania przy tym zdrowych tkanek,
5. chemokiny – drobnocząsteczkowe białka chemotaktyczne syntezowane przez leukocyty, komórki śródbłonna i naskórka w odpowiedzi na ostry proces zapalny. Powodują one migrację leukocytów (chemotaksję), biorą udział w aktywacji limfocytów T, degranulacji leukocytów i w procesie krwiotworzenia.

Istnieje wiele sposobów zabezpieczenia organizmu przed nadmierną produkcją cytokin:

1. do ekspresji większości cytokin niezbędna jest aktywacja procesu transkrypcji i translacji (są przecież białkami),
2. część cytokin produkowana jest w formie nieaktywnych biologicznie prekursorów (analogicznie jak prohormony),

3. wydzielanie wielu cytokin zależy od obecności proteaz,
4. większość cytokin jest neutralizowana po związaniu z rozpuszczalnymi receptorami,
5. obecność antagonistów receptorów, które w sposób kompetycyjny blokują dostępność receptora do agonisty,
6. niektóre cytokiny preferują dany typ odpowiedzi immunologicznej, np. w obecności IL-12 obserwuje się przewagę limfocytów Th1 (produkujących IL-17, IL-2, IFN-gamma – pod ich wpływem dominuje odpowiedź typu komórkowego). W przeciwieństwie do IL-12, IL-4 stymuluje odpowiedź typu humoralnego poprzez limfocyty Th2. Dlatego obecność pewnych cytokin determinuje określoną odpowiedź immunologiczną.

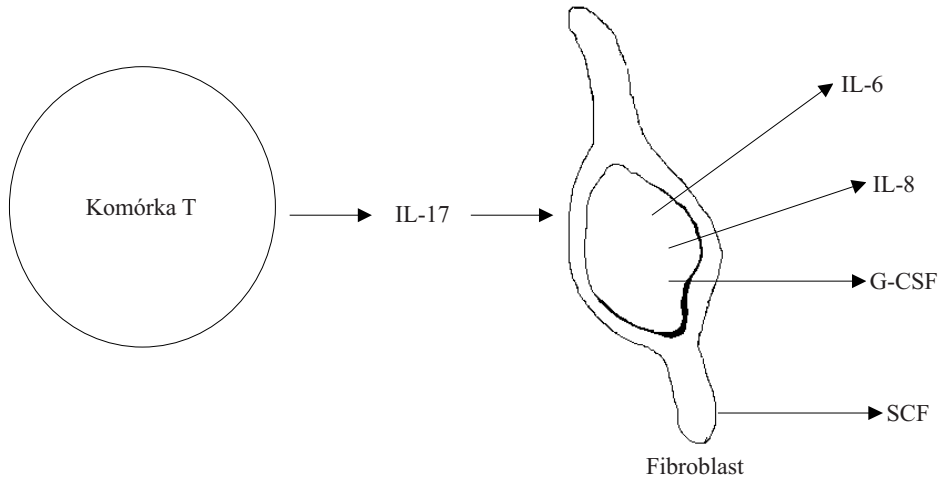
Dzięki tym mechanizmom (tak jak w ostrym zapaleniu trzustki) najczęściej procesy zapalno-immunologiczne kończą się eliminacją czynnika chorobowego i naprawą powstałych uszkodzeń oraz wygaszeniem procesu zapalno-immunologicznego. Czasami jednak, gdy równowaga pomiędzy czynnikami przeciwzapalnymi i prozapalnymi zostanie zakłócona na korzyść tych ostatnich, następuje dominacja procesu zapalnego. Jeśli dzieje się tak przez zbyt długi okres, dochodzi do przewlekłego procesu immunologiczno-zapalnego. W takiej sytuacji cytokiny prozapalne (IL-8, IL-15, IL-17, IL-1b, GM-CSF, TNF-alfa) dominują nad przeciwzapalnymi (IL-4, IL-10, IL-13).

Komórki dendrytyczne produkują IL-23, która aktywuje komórki T pamięci immunologicznej do produkcji IL-17 (należy pamiętać że IL-23 jest częścią IL-12). IL-17 stymuluje różne komórki (głównie ludzkie, trzustkowe miofibroblasty) do produkcji: IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF, PGE2. IL-17 jest także skłonna do indukcji ICAM-1. IL-17 jest homodimeryczną, prozapalną cytokiną o masie 32 KDA pochodzącą z aktywnych limfocytów T typu CD 4+.

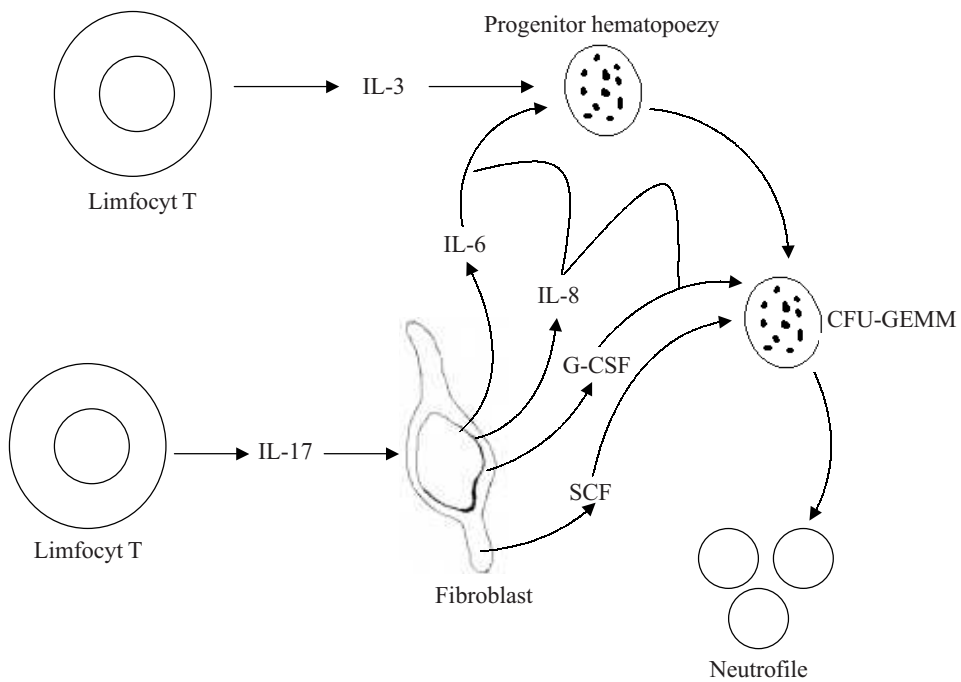
Receptor dla IL-17 jest szeroko rozpowszechniony szczególnie w śledzionie i nerkach. IL-17 indukuje produkcję IL-8, IL-6 i MCP-1 w ludzkich trzustkowych miofibroblastach (jest to połączenie między komórkami T cell – ich mediatorami a procesem zapalnym w trzustce).

IL-17, tak jak inne cytokiny, ma plejotropowy mechanizm działania (przeważa jednak jej efekt prozapalny).

1. IL-17 stymuluje powstawanie IL-4, która działa przeciwzapalnie.
2. W reumatoidalnym zapaleniu stawów IL-17 podnosi stężenie IL-6 i powoduje destrukcję kolagenu oraz hamuje jego syntezę, wyzwała też resorpcję kości. Dodana IL-1 (jako interleukina prozapalna) wyzwała efekt IL-17.
3. W płucach szczególnie w astmie IL-17 aktywuje fibroblasty i makrofagi do sekrecji GM-CSF, TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-11 (tę reakcję hamują sterydy, np. deksametazon). IL-17 wzmacnia w astmie odpowiedź zapalną reakcję typu Th2.
4. Poziom IL-17 gwałtownie wzrasta w 2 dobie pooperacyjnej w przeszczepionej nerce – indukuje ona IL-6 i IL-8 w ostrym odrzucaniu przeszczepu. Stwierdzono, że IL-17 jest prozapalnym mediatorem z potencjalną możliwością wczes-



Rycina 1. Mechanizm działania IL-17 na ludzkie fibroblasty

Rycina 2. Schemat połączeń pomiędzy IL-17 i IL-3.
Schemat zaadaptowany z R&D Systems' 1997 Catalog [17]

snej odpowiedzi alloimmunologicznej – w ostrym odrzucaniu przeszczepu. Ten typ odpowiedzi może mieć znaczenie w ostrym zapaleniu trzustki.

5. IL-17 jest mediatorem angiogenezy i wzrostu guza – stymuluje komórki nabłonka naczyniowego do migracji i reguluje poziom różnych preangiogenicznych czynników.
6. IL-17 mobilizuje komórki pnia do produkcji komórek krwi obwodowej (ryc. 2).
7. W infekcji błony śluzowej żołądka przez *Helicobacter pylori* (u dzieci) występuje wzmożona ekspresja IL-17, IL-8, IL-12, INF-gamma. Uważa się, że *Helicobacter pylori* indukuje produkcję tych prozapalnych czynników.
8. Ekspresja mRNA IL-17 i INF-gamma wzrasta w półkulach mózgu po 1 godzinie, osiągając szczyt po 6 dniach, po całkowitym zamknięciu tętnicy środkowej mózgu – w niedokrwieniu mózgu.

Mamy wiele izoform IL-17:

- IL-17D – jej ekspresja jest duża w mięśniach szkieletowych, tkance tłuszczowej, sercu, płucach i trzustce.
- IL-17F – wydzielana jest przez limfocyty T i monocyty jako regulator angiogenezy i produkcji czynników przez komórki nabłonka, może hamować angiogenezę w ludzkim nabłonku i indukować komórki tego nabłonka do produkcji IL-2, TGF-beta, monocytowego chemoatraktantu – białka 1.
- IL-17E – która jest regulatorem hematopoezy i funkcji immunologicznej, stymuluje rozwój eozynofili i limfocytów B, indukuje powstawanie IL-4 i IL-5, eotaksyn, IGE, a więc jest odpowiedzialna za odpowiedź immunologiczną Th2.
- IL-17B – osiąga wysokie poziomy w rdzeniu kręgowym (występuje w neuronach i ich ciałach komórkowych oraz aksonach), niższe jej poziomy można stwierdzić w tchawicy, prostaty, płucach, jelicie cienkim, jądrach, nadnerczach, trzustce i żołądka.
- IL-17C – podobnie jak IL-17B – stymuluje uwalnianie TNFalfa i IL-1 beta z linii komórkowej monocytów.

PODSUMOWANIE

Należy stwierdzić, że IL-17, podobnie jak inne prozapalne czynniki, bierze udział w rozwoju i podtrzymywaniu reakcji zapalnej. Należy, więc przypuszczać, że również w OZT może pełnić podobną funkcję. Ten problem wymaga nadal badań. Uważamy, że IL-17 indukuje powstawanie IL-8 i IL-6 w miofibroblastach ludzkiej trzustki (ryc. 1), te zaś są głównymi prozapalnymi czynnikami biorącymi udział w tym procesie. Nie można też zapominać, że końcowy efekt działania IL-17 jest wypadkową jej plejotropowego mechanizmu działania.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Wereszczyńska-Sięmiątkowska U., Kamiński K.: Rola cytokin i cząsteczek przylegania w ostrym zapaleniu trzustki. *Gastroenterologia Polska* 2000; 7: 319–323.
- [2] Herold G.: *Choroby wewnętrzne*. Warszawa 2002: 2–3.
- [3] Maśliński W., Koc A., Ziółkowska M.: Cytokiny w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów (r.z.s) – nadzieja na leki nowej generacji. *Nowa Medycyna – Reumatologia* 1999; 4: 1–4.
- [4] *Dzieniszewski J., Jarosz M.: Choroby trzustki*. Warszawa 2001.
- [5] Li H., Kostulas N., Huang Y. M. i wsp.: IL-17 and IFN-gamma mRNA expression is increased in the brain and systemically after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neuroimmunol* 2001; 1: 5–14.
- [6] Molet S., Hamid Q., Davoine F. i wsp.: IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430–438.
- [7] Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M. H. i wsp.: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin 17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910–1914.
- [8] Loong C. C., Hsieh H. G., Lui W. Y. i wsp.: Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol* 2002; 3: 322–332.
- [9] Numasaki M., Fukushi J. I., Ono M. i wsp.: Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2002; 100: 10.
- [10] Luzzza F., Parrello T., Sebkova L. i wsp.: Expression of proinflammatory and Th 1 but not Th 2 cytokines is enhanced in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* Infected children. *Dig Liver Dis* 2001; 1: 7–20.
- [11] Starnes T., Robertson M. J., Sledge G. i wsp.: 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.
- [12] Takaya H., Andoh A., Makino J. i wsp.: Interleukin-17 stimulates chemokine (interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1) secretion in human pancreatic periacinar myofibroblast. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 239–245.
- [13] Shimada M., Andoh A., Hata K. i wsp.: IL-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblast in response to inflammatory mediators. *J Immunol* 2002; 169: 861–868.
- [14] Starnes T., Broxmeyer H. E., Robertson M. J. i wsp.: Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002; 169: 642–646.
- [15] Moore E. E., Presnell S., Garrigues U. i wsp.: Expression of IL-17B in neurons and evaluation of its possible role in the chromosome 5q-linked form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 141–150.
- [16] Pan G., French D., Mao W. i wsp.: 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.
- [17] *R & D Systems' Catalog*. 1997;