ULOGA IL-17 U MODULACIJI ANTITUMORSKE IMUNOSTI I PROGRESIJI KARCINOMA POVEZANIH SA KOLITISOM

Marina Jovanović¹, Gordana Radosavljević²

¹Centar za gastroenterohepatologiju, Interna klinika, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

²Centar za molekularnu medicinu i ispitivanje matičnih ćelija, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

THE ROLE OF IL-17 IN MODULATION OF ANTITUMOUR IMMUNITY AND PROGRESSION OF COLITIS-ASSOCIATED CANCER

Marina Jovanovic¹, Gordana Radosavljevic²

¹Center for Gastroenterohepatology, Internal Clinic, Clinical Center “Kragujevac”, Kragujevac, Serbia

²Center for Molecular Medicine and Stem Cell Research, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Kolorektalni karcinom je jedan od najčešćih maligniteta u svetu. Smatra se da nastaje na podlozi zapaljenjske bolesti creva. Proinflamatorni citokini koje oslobađaju maligne ćelije, ali i tumor infiltrirajući leukociti doprinose nastanku, rastu i progresiji tumora. Značajna uloga T limfocita u antitumorskom odgovoru je dobro poznata. CD4⁺ Th limfociti mogu se podeliti na više funkcionalnih fenotipova: T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T helper 17 (Th17), na osnovu sposobnosti da sekretuju različite citokine. Th1 limfociti imaju značajnu ulogu u indukciji ćelijskog imunskog odgovora, dok Th2 limfociti suprimiraju ćelijsku imunost pojačavanjem humoralnog imunskog odgovora. Th17 limfociti su važni za nastanak zapaljenja, jer obezbeđuju „regrutovanje“ neutrofilnih leukocita i makrofaga. Polarizacija T imunskog odgovora ima višestruk uticaj na rast tumora. Iako ima dokaza da Th2 citokini mogu da dovedu do akutnog odbacivanja tumora, Th1 citokini obezbeđuju znatno bolji antitumorski efekat i sami mogu da obezbede dugotrajniji antitumorski odgovor CD8⁺T limfocita. Međutim, uloga IL-17 u patogenezi karcinoma povezanim sa kolitisom (engl. colitis-associated cancer – CAC) nije u potpunosti definisana. Cilj ovog rada jeste da razjasni ulogu IL-17 u modulaciji antitumorske imunosti i progresiji kolorektalnog karcinoma.

Cljučne reči: kolitis; kolorektalne neoplazme; interleukin-17.

ABSTRACT

Colorectal carcinoma is one of the most frequent malignancies worldwide. There is a strong belief that it is initiated in the inflammatory bowel disease microenvironment. Pro-inflammatory cytokines produced by malignant cells as well as by tumor infiltrating leukocytes facilitate origination, growth and progression of cancer. An important role of T cells in antitumor immunity is well established. CD4⁺ Th lymphocytes can be classified into a few functional phenotypes: T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T helper 17 (Th17), according to the ability to secrete different cytokines. Th1 lymphocytes play important role in induction of cellular immunity, while Th2 lymphocytes suppress cellular immunity and enhance humoral immune response. Th17 lymphocytes are the key players in inducing inflammation by recruitment of neutrophils and macrophages. The polarization of T-mediated immune response has multiple effects on tumor progression. Although Th2-type cytokines can induce acute tumor rejection, Th1-type cytokines provide a greater antitumor effect and can promote durable anti-tumor CD8⁺T cell response. However, the role of IL-17 in pathogenesis of colitis-associated cancer (CAC) has not been fully understood. The aim of this paper is to clarify the role of IL-17 in modulation of antitumor immunity and progression of colorectal carcinoma.

Key words: colitis; colorectal neoplasms; interleukin-17.

UVOD

Kolorektalni karcinom je jedan od pet vodećih uzroka smrti među tumorima u svetu. Mehanizmi eliminacije patogenih mikroorganizama i zapaljenja sluznice debelog creva veoma su važni za nastanak i razvoj tumora (1). Tokom hroničnog zapaljenja, infiltrirajuće ćelije imunskog sistema oslobađanjem azot-monoksida i slobodnih kiseoničnih radikala indukuju direktno oštećenje DNK i inhibiraju apoptozu čime izazivaju malignu transformaciju ćelija (2,3). Kod nekih tipova tumora, pretpostavlja se da i same genetske promene (aktivacija onkogeni i inaktivacija tumor-supresor gena) tokom maligne transformacije favorizuju razvoj hronične inflamacije u

tumorskoj mikrosredini. Tumorska mikrosredina predstavlja mesto gde različite vrste ćelija, uključujući tumorske i ćelije imunskog sistema, konstantno interaguju. Virchow je prvi, još 1863. godine, otkrio leukocite u tumorskom tkivu i na granici tumorskog tkiva. Maligne ćelije aktivacijom transkripcionih faktora, među kojima su najznačajniji NF-κB (engl. Nuclear Factor-κB), STAT3 (engl. Signal Transducer and Activator of Transcription 3) i HIF1α (engl. Hypoxia-Inducible Factor 1α), koordiniraju produkciju proinflamatornih citokina, hemokina i proangiogenih faktora (4). Velika količina proinflamatornih citokina koje oslobađaju maligne ćelije, ali i tumor infiltrirajući leukociti doprinose rastu i progresiji tumora (4,5).

IMUNSKI ODGOVOR NA KOLOREKTALNI KARCINOM

Antitumorska imunost je posredovana mehanizmima urođene i stečene imunosti (6–10). Značajna uloga T limfocita u antitumorskom imunskom odgovoru dobro je poznata (7, 9–10). CD4⁺ pomagački T limfociti (engl. T helper – Th) imaju važnu ulogu u regulaciji antitumorske imunosti posredovane CD8⁺ T limfocitima (7, 10–13). Ali, precizna uloga CD4⁺ Th limfocita u antitumorskoj imunosti nije sasvim razjašnjena. Dodatno je komplikovana činjenicom da se CD4⁺ Th limfociti mogu podeliti na više funkcionalnih fenotipova: T helper 1 (Th1), T helper 2 (Th2), T helper 17 (Th17), na osnovu sposobnosti da sekretuju različite citokine (14–19). Najvažniji sekretorni produkti Th1 limfocita su IFN- γ i IL-2, a Th2 limfocita su IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13. Th17 limfociti su nova klasa CD4⁺ ćelija, koja je ime dobila po glavnom sekretornom produktu IL-17. Th1 limfociti pokreću ćelijski imunski odgovor u borbi protiv virusa i drugih intracelularnih mikroba, eliminišu ćelije kancera i stimulišu kasni tip preosetljivosti. Th2 limfociti imaju širok opseg aktivnosti: deaktivacija makrofaga; aktivacija B limfocita koji sekretuju IgE antitela, koja dominiraju kod parazitarne infekcije; indukcija alergijskih reakcija kroz aktivaciju mastocita, bazofilnih i eozinofilnih leukocita (20). Th17 citokin- IL-17 stimuliše fibroblaste, endotelne ćelije, makrofage i epitelne ćelije da produkuju brojne proinflamatorne medijatore uključujući IL-1, IL-6, TNF- α , NOS-2, metaloproteinaze i hemokine (21). Th17 limfociti su važni za rani imunski odgovor kod velikih povreda jer obezbeđuju brzo „regrutovanje“ neutrofilnih leukocita i sprečavanje nekroze tkiva i sepse (22). Ovim se „kupuje vreme“ do razvoja snažnog antimikrobnog Th1-IFN- γ odgovora. Dok Th1 citokini prevashodno aktiviraju makrofage i posreduju u destrukciji tumorskih ćelija, Th2 citokini imaju širok opseg efekata: deaktivacija makrofaga i aktivacija B mastocita, bazofila i eozinofila. Iako ima dokaza da Th2 limfociti mogu da indukuju „regrutovanje“ tumorocidnih eozinofila i makrofaga u okruženje tumora i tako dovedu do akutnog odbacivanja tumora (23), Th1 limfociti obezbeđuju daleko bolji antitumorski efekat (24) i sami mogu da obezbede dugotrajn antitumorski odgovor CD8⁺T limfocita (25). Iz brojnih istraživanja može se zaključiti da je Th1 odgovor korisniji u antitumorskoj imunosti (26–29), dok Th2 odgovor inhibira ćelijski antitumorski imunski odgovor (29–33) i pokreće protumorski humoralni odgovor (34, 35). Mnoga istraživanja ukazuju na povezanost Th1 imunskog odgovora i regresije tumora, dok se odsustvo regresije ili progresija tumora vezuju za Th2 imunski odgovor (36, 37). Kod zapaljenskih i malignih bolesti debelog creva zapaženo je da postoji disbalans Th1/Th2 imunskog odgovora sa skretanjem u pravcu Th2 odgovora (38). Dakle, polarizacija Th limfocita ima višestruk uticaj na

antitumorski odgovor. Smatra se da centralnu ulogu u polarizaciji imunskog odgovora imaju citokini. Pored toga, citokini svojim dejstvom na druge ćelije imaju važnu ulogu u regulaciji antitumorske imunosti. Danas se smatra da postoji snažna veza između zapaljenja i kolorektalnog karcinoma i da IL-17 ima važnu ulogu u kontroli zapaljenja. Međutim, uloga IL-17 u karcinomima povezanim sa kolitisom (engl. colitis-associated cancer – CAC) nije u potpunosti definisana. Cilj ovog rada jeste da razjasni ulogu IL-17 u modulaciji antitumorske imunosti i progresiji kolorektalnog karcinoma.

ULOGA IL-17 U KANCEROGENEZI KOLOREKTALNOG KARCINOMA I ANTITUMORSKOJ IMUNOSTI

Poslednjih godina IL-17 je klasifikovan kao medijator između urođene i stečene imunosti (39). Nekada se smatralo da je sekrecija IL-17 karakteristična isključivo za T limfocite. Danas pak znamo da IL-17, pored limfocita sekretuju i monocot/makrofagne ćelije (40). S druge strane, receptor za IL-17 eksprimiran je na različitim tipovima ćelija (41, 42). Smatra se proinflamatornim citokinom jer indukuje sekreciju IL-6 i IL-8 u makrofage, fibroblaste i keratinocite (42–46) i podstiče produkciju TNF- α i IL-1 u makrofagima i endotelnim ćelijama (44, 47). IL-17 ima važnu ulogu u odbrani od infekcija kao i u zapaljenskim i autoimunskim bolestima, uključujući hroničnu granulomatoznu bolest creva (48), multiplu sklerozu (49), reumatoidni artritis (50) i dijabetes (51). I pored dobro definisane uloge u autoimunskim procesima malo se zna o ulozi IL-17 u imunskom odgovoru na tumore, a dostupni podaci iz literature su kontradiktorni. Neka istraživanja pokazuju da IL-17 facilitira rast i razvoj tumora stimulisanjem angiogeneze (51–53). Suprotno tome, druge studije pokazuju da IL-17 indukuje potentan antitumorski T ćelijski imunski odgovor (54–56).

Kod pacijenata sa karcinomom dojke, IL-17 stimuliše monocite i makrofage da sekretuju TNF- α i IL-1 (44). Dakle tokom progresije tumora dojke, povišene vrednosti IL-17 su u korelaciji sa povećanom produkcijom TNF- α (57). Takođe, mnoge studije pokazuju da serumski nivo IL-17 nije povišen kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom (59), akutnom mijeloidnom leukemijom (58) ili karcinomom dojke (60).

Naša prethodna istraživanja pokazala su da su serumske vrednosti IL-17 znatno više kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom u odnosu na zdravu kontrolu (61). Takođe, serumske vrednosti IL-17 bile su značajno više kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom koji nisu ekspimirali tumor supresor p53. Jedno od mogućih objašnjenja jeste da je povišena serumska vrednost IL-17 posledica povećane produkcije ovog citokina u tumoru i njegovog ulaska u sistemsku cirkulaciju (61).

Studija Liu J. i saradnika po prvi put pokazuje znatno veći procenat IL-17 produkujućih ćelija u tumorskom tkivu pacijenata sa kolorektalnim karcinomom u poređenju sa zdravom intestinalnom sluznicom istih pacijenata (62). IL-17 u tumorskom tkivu su produkovali makrofagi i Th17 limfociti. Ekspresija IL-17 je u korelaciji sa gustinom tumorske mikrocirkulacije. U istom istraživanju VEGF je definisan kao jedan od proangiogenetskih faktora aktiviranih IL-17 posredovanom angiogeneza. IL-17 produkujuće ćelije ubrzavaju rast i razvoj kolorektalnog carcinoma indukujući angiogenezu povećanjem produkcije VEGF-a u tumorskim ćelijama. Girardin A. sa saradnicima pokazao je manju procentualnu zastupljenost efektorskih (CD69+) T limfocita a znatno veću zastupljenost regulatornih (CD25⁺Foxp3⁺) ali i proinflamatornih (IL-17⁺) T limfocita u tumorskom tkivu, u poređenju sa zdravim tkivom intestinuma kod istih pacijenata (1). Takođe su identifikovali malu populaciju T limfocita koji ekspimiraju markere inflamatornih i regulatornih ćelija (CD4⁺IL-17⁺Foxp3⁺) u tumorskom tkivu. Isti autori smatraju da ove ćelije mogu da predstavljaju intermedijalnu populaciju ćelija ili da kontrolišu inflamatornu i regulatornu funkciju infiltrirajućih T limfocita. Ma C. sa saradnicima potvrđuje ovaj fenomen (63), tj. prisustvo i znatno veći procentualni udeo Foxp3⁺IL-17⁺ T limfocita u tkivu kolorektalnog carcinoma u odnosu na normalnu mukozu debelog creva. Izolovani Foxp3⁺IL-17⁺ T limfociti pokazali su značajan imunosupresivni kapacitet prema tumor-specifičnim CD8⁺T limfocitima, nakon in vitro kokultivacije.

Hronična inflamacija je povezana sa nastankom i razvojem mnogih tipova karcinoma (4, 64). Najbolji primer povezanosti zapaljenja i karcinoma jeste povećani rizik od kolorektalnog karcinoma kod pacijenata sa hroničnom granulomatoznom bolešću creva (engl. Inflammatory bowel disease – IBD; 65, 66). Jedno od mogućih objašnjenja ovog fenomena jeste da velika količina medijatora zapaljenja, koji se sintetišu tokom zapaljenske reakcije, može da doprinese nastanku, rastu i progresiji kolorektalnog karcinoma. Dakle, pored već postojećeg koncepta da oslobađanje slobodnih radikala tokom zapaljenja može da indukuje akumulaciju mutacija što sledstveno vodi u displaziju, danas se smatra da velike količine citokina i faktora rasta koje tokom zapaljenja stvaraju ćelije imunskog sistema, ali i druge ćelije, takođe mogu da utiču na proces kancerogeneze (67). Hyun Y. S. i saradnici ispitivali su ulogu IL-17 u razvoju karcinoma povezanog sa kolitisom (68). Naime, indukovali su tumor normalnim (wild type) i IL-17A deficijentnim miševima i pokazali da su incidenca i veličina tumora značajno niži u grupi IL-17A deficijentnih miševa. U ovoj grupi životinja izmerene su i niže serumske vrednosti inflamatornih citokina IL-6 i TNF- α kao i ekspresija markera i regulatora proliferacije: cyclin D1, cyclin-dependent kinase 2, cyclin

E, Ki-67 (68). Pojedina istraživanja su pokazala da IL-23 i IL-17, kao proinflamatorni citokini potpomažu zapaljenje creva i prisutni su u visokom nivou kod bolesnika sa inflamatornom bolešću creva (69, 70). Osim toga, aktivacija IL-23/IL-17 puta stimuliše rast i razvoj tumora tako što indukuje lokalnu zapaljensku reakciju (71–74). Zajedno sa drugim proinflamatornim citokinima (TGF- β , IL1 i IL6), IL17 stimuliše infiltraciju neutrofila i makrofaga u tumorsko tkivo. U tumorskoj mikrosredini, ove ćelije produkuju MMPs (engl. Matrix Metallo-Proteases) koje stimulišu remodeliranje tkiva, angiogenezu i rast tumora. Takođe, IL-23 ima važnu ulogu u izbegavanju imunskog nadzora tako što redukuje infiltraciju CD8⁺ T limfocita u tkivo tumora (72). Naša ranija istraživanja pokazala su da je serumska vrednost IL-23 znatno povišena kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom u poređenju sa zdravom kontrolom (75). Povišene vrednosti ovog citokina zabeležene su i kod pacijenata sa karcinomom želuca (76). Naša istraživanja su potvrdila i pozitivnu korelaciju serumskog IL-23 i ekspresije VEGF-a u tumorskom tkivu (75). Smatra se da karcinomi povezani sa kolitisom nastaju između ostalog i kao rezultat aktivacije transkripcionog faktora STAT3 koji pokreće prokarcinogeni Th-17 imunski odgovor potpomognut IL-23 (77). Skorije istraživanje je potvrdilo da aktivacija STAT3 transkripcionog faktora indukuje sintezu prokarcinogenih citokina (npr. IL-23), dok inhibira sintezu antikancerogenih citokina (npr. IL-12) (78).

Novija istraživanja ukazuju na to da IL-17 spada u klasu indirektnih faktora angiogeneze, koji stimulišu angiogenezu in vivo, ali nemaju direktan mitogeni efekat na endotelne ćelije in vitro. Smatra se da IL-17 ima značajnu ulogu u T-ćelijski posredovanoj angiogenezi (52), kao i da indukuje angiogenezu povećanjem ekspresije VEGF-a (79). Takođe je pokazana ekspresija IL-17 u tkivu karcinoma ovarijuma, a intenzitet ekspresije korelira sa gustinom vaskulature u tumoru (53). Alexandrakis i saradnici (80) pokazali su povećane serumske vrednosti IL-17 kod pacijenata sa multiplim mijelomom, kao i korelaciju ovih vrednosti sa faktorom angiogeneze VEGF. U našim istraživanjima nismo našli značajnu povezanost IL-17 i VEGF-a kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom (61).

ZAKLJUČAK

Serumska vrednost IL-17 povišena kod pacijenata sa hroničnom zapaljenskom bolešću creva kao i kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. IL-17 spada u proinflamatorne citokine i ima važnu ulogu kako u patogenezi zapaljenske bolesti debelog creva, tako i karcinoma povezanih sa kolitisom. Među moguće mehanizme kojima IL-17 doprinosi kancerogenezi jesu i: indukcija angiogeneze povećanjem produkcije VEGF-a u tumorskim ćelijama; stimulacija produkuje MMPs (Matrix

Metallo-Proteases) koje remodeliraju tumorsko tkivo i olakšavaju invazivnost, angiogenezu i metastaziranje; akumulacija Foxp3+IL-17+ T limfocita koji poseduju imunosupresivni kapacitet prema tumor-specifičnim CD8+T limfocitima. Takođe, IL-17 može biti novi prognostički faktor za pacijente sa kolorektalnim karcinomom i može poslužiti kao novi terapijski cilj.

LITERATURA

- Girardin A, McCall J, Black MA, et al. Inflammatory and regulatory T cells contribute to a unique immune micro-environment in tumor tissue of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2013; 132: 1842–50.
- Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G626–34.
- Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. Inflammation and cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: 515–20.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454: 436–44.
- Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nature* 2006; 6: 24–37.
- Vujanovic NL, Basse P, Herberman RB, Whiteside TL. Antitumor functions of natural killer cells and control of metastases. *Methods* 1996; 9: 394–408.
- Nishimura T, Nakui M, Sato M, et al. The critical role of Th1-dominant immunity in tumorimmunology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46: 52–61.
- Plunkett TA, Correa I, Miles DW, Taylor-Papadimitriou J. Breast cancer and the immune system: opportunities and pitfalls. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; 6: 467–75.
- Ito N, Nakamura H, Tanaka Y, Ohgi S. Lung carcinoma: analysis of T-helper type 1 and 2 cells and T-cytotoxic type 1 and 2 cells by intracellular cytokine detection with flow cytometry. *Cancer* 1999; 85: 2359–67.
- Dobrzanski MJ, Reome JB, Hylindand JC, Rewers-Felkins KA. CD8-mediated type 1 antitumor responses selectively modulate endogenous differentiated and nondifferentiated T cell localization, activation, and function in progressive breast cancer. *J Immunol* 2006; 177: 8191–201.
- Ellyard JI, Simson L, Parish CR. Th2-mediated anti-tumour immunity: friend or foe? *Tissue Antigens* 2007; 70: 1–11.
- Bennett SR, Carbone FR, Karamalis F, Miller JF, Heath WR. Induction of a CD8+ cytotoxic T lymphocyte response by cross-priming requires cognate CD4+ T cell help. *J Exp Med* 1997; 186: 65–70.
- Smith CM, Wilson NS, Waithman J, et al. Cognate CD4(+) T cell licensing of dendritic cells in CD8(+) T cell immunity. *Nat Immunol* 2004; 5: 1143–8.
- Radosavljević GD, Jovanović IP, Kanjevac TV, Arsenijević NN. The role of regulatory T cells in modulation of anti-tumor immune response. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141: 262-7.
- Lizée G, Radvanyi LG, Overwijk WW, Hwu P. Improving antitumor immune responses by circumventing immunoregulatory cells and mechanisms. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4794–803.
- Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6: 345–52.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136: 2348–57.
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138–46.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. 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: 1123–32.
- Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787.
- Kolls JK, Linden A. Interleukin 17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467–76.
- McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27: 17–23.
- Hung K, Hayashi R, Lafond-Walker A, Lowenstein C, Pardoll D, Levitsky H. The central role of CD4(1) T cells in the antitumor immune response. *J Exp Med* 1998; 188: 2357–68.
- Fallarino F, Grohmann U, Bianchi R, Vacca C, Fioretti MC and Puccetti P. Th1 and Th2 cell clones to a poorly immunogenic tumor antigen initiate CD8+ T cell-dependent tumor eradication in vivo. *J Immunol* 2000; 165: 5495–501.
- Nishimura T, Nakui M, Sato M, et al. The critical role of Th1-dominant immunity in tumorimmunology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 46: 52–61.

26. Kacha AK, Fallarino F, Markiewicz MA, Gajewski TF. Cutting edge: spontaneous rejection of poorly immunogenic P1.HTR tumors by Stat6-deficient mice. *J Immunol* 2000; 165: 6024–8.
27. Fallarino F, Gajewski TF. Cutting edge: differentiation of antitumor CTL in vivo requires host expression of Stat1. *J Immunol* 1999; 163: 4109–13.
28. Lowes MA, Bishop GA, Crotty K, Barnetson RS, Halliday GM. T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primary melanomas. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 914–9.
29. Tsung K, Meko JB, Peplinski GR, Tsung YL, Norton JA. IL-12 induces T helper 1-directed antitumor response. *J Immunol* 1997; 158: 3359–65.
30. Hu HM, Urba WJ, Fox BA. Gene-modified tumor vaccine with therapeutic potential shifts tumor-specific T cell response from a type 2 to a type 1 cytokine profile. *J Immunol* 1998; 161: 3033–41.
31. Pellegrini P, Berghella AM, Del Beato T, Cicia S, Adorno D, Casciani CU. Disregulation in TH1 and TH2 subsets of CD4+ T cells in peripheral blood of colorectal cancer patients and involvement in cancer establishment and progression. *Cancer Immunol Immunother* 1996; 42: 1–8.
32. Ostrand-Rosenberg S, Grusby MJ, Clements VK. Cutting edge: STAT6-deficient mice have enhanced tumor immunity to primary and metastatic mammary carcinoma. *J Immunol* 2000; 165: 6015–9.
33. Kobayashi M, Kobayashi H, Pollard RB, Suzuki F. A pathogenic role of Th2 cells and their cytokine products on the pulmonary metastasis of murine B16 melanoma. *J Immunol* 1998; 160: 5869–73.
34. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol* 2007; 19: 209–16.
35. Johansson M, Tan T, de Visser KE, Coussens LM. Immune cells as anti-cancer therapeutic targets and tools. *J Cell Biochem* 2007; 101: 918–26.
36. Lowes MA, Bishop GA, Crotty K, Barnetson RS, Halliday GM. T helper 1 cytokine mRNA is increased in spontaneously regressing primary melanomas. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 914–9.
37. Wagner SN, Schultewolter T, Wagner C, et al. Immune response against human primary malignant melanoma: a distinct cytokine mRNA profile associated with spontaneous regression. *Lab Invest* 1998; 78: 541–50.
38. Evans C, Dalgleish AG, Kumar D. Immune suppression and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol* 2006; 24: 1163–77.
39. Zhu X, Mulcahy LA, Mohammed RA, et al. IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages: IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R95.
40. 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: 4137–40.
41. Yao Z, Spriggs MK, Derry JM, et al. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. *Cytokine* 1997; 9: 794–800.
42. 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: 811–21.
43. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183: 2593–603.
44. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-6 and TNF- α , by human macrophages. *J Immunol* 1998; 160: 3513–21.
45. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon- γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 645–9.
46. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 1998; 161: 409–14.
47. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2455–63.
48. Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65–70.
49. Tzartos JS, Friesse MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 146–55.
50. Chabaud M, Garnerio P, Dayer JM, Guerne PA, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2000; 12: 1092–9.
51. Tartour E, Fossiez F, Joyeux I, et al. Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice. *Cancer Res* 1999; 59: 3698–304.
52. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; 101: 2620–7.
53. Kato T, Furumoto H, Ogura T, et al. Expression of IL-17 mRNA in ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 735–8.

54. 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.
55. Hirahara N, Nio Y, Sasaki S, et al. Reduced invasiveness and metastasis of Chinese hamster ovary cells transfected with human interleukin-17 gene. *Anticancer Res* 2000; 20: 3137–42.
56. 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: 2114–21.
57. Jovanovic I, Radosavljevic G, Mitrovic M, et al. ST2 Deletion Enhances Innate and Acquired Immunity to Murine Mammary Carcinoma. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1902–12.
58. Wróbel T, Mazur G, Jazwiec B, Kuliczowski K. Interleukin-17 in acute myeloid leukemia. *J Cell Mol Med* 2003; 7: 472–4.
59. Wägsäter D, Löfgren S, Hugander A, Dimberg J. Expression of interleukin-17 in human colorectal cancer. *Anticancer Res* 2006; 26 : 4213–6.
60. Lyon DE, McCain NL, Jeanne W. Cytokine comparisons between women with breast cancer and women with a negative breast biopsy. *Nurs Res* 2008; 57: 51–8.
61. Radosavljevic G, Ljubic B, Jovanovic I, et al. Interleukin-17 may be a valuable serum tumor marker in patients with colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2010; 57: 135–44.
62. Liu J, Duan Y, Cheng X, et al. IL-17 is associated with poor prognosis and promotes angiogenesis via stimulating VEGF production of cancer cells in colorectal carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 348–54.
63. Ma C, Dong X. Colorectal cancer-derived Foxp3(+) IL-17(+) T cells suppress tumour-specific CD8+ T cells. *Scand J Immunol* 2011; 74: 47–51.
64. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420: 860–7.
65. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099–105.
66. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126: 451–9.
67. Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 8137–42.
68. Hyun YS, Han DS, Lee AR, Eun CS, Youn J, Kim HY. Role of IL-17A in the development of colitis-associated cancer. *Carcinogenesis* 2012; 33: 931–6.
69. McGovern DP, Rotter JJ, Mei L, et al. Genetic epistasis of IL23/IL17 pathway genes in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 883–9.
70. Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310–6.
71. Langowski JL, Kastelein RA, Oft M. Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. *Trends Immunol* 2007; 28: 207–12.
72. Shime H, Yabu M, Akazawa T, et al. Tumor secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway. *J Immunol* 2008; 180: 7175–83.
73. Holtta V, Klemetti P, Sipponen T, et al. IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1175–84.
74. Shen W, Durum SK. Synergy of IL-23 and Th17 cytokines: new light on inflammatory bowel disease. *Neurochem Res* 2010; 35: 940–6.
75. Ljubic B, Radosavljevic G, Jovanovic I, et al. Elevated serum level of IL-23 correlates with expression of VEGF in human colorectal carcinoma. *Arch Med Res* 2010; 41: 182–9.
76. Zhang B, Rong G, Wei H, et al. The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 374: 533–7.
77. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15: 1016–22.
78. Kortylewski M, Xin H, Kujawski M, et al. Regulation of the IL-23 and IL-12 balance by Stat3 signaling in the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2009; 15: 114–23.
79. Takahashi H, Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF-induced growth of vascular endothelial cells. *Immunol Lett* 2005; 98: 189–93.
80. Alexandrakis MG, Pappa CA, Miyakis S, et al. Serum interleukin-17 and its relationship to angiogenic factors in multiple myeloma. *Eur J Intern Med* 2006; 17: 412–6.