

文章编号 :1004-0374(2010)01-0534-05

## Th17 细胞分化和功能的研究进展

郑钰涵, 吴晓东, 孙 兵\*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

**摘 要:** 近年研究发现了效应性辅助性 T 细胞的新亚群 -Th17 细胞, 它主要分泌 IL-17、IL-17F、IL-21 和 IL-22 等细胞因子。Th17 细胞及其效应分子被认为与自身免疫病和其他多种疾病相关。该文从 Th17 细胞的发现、人和小鼠 Th17 细胞的分化、Th17 细胞的效应性因子及与健康 and 疾病的相关性几个方面对目前的研究进展进行了综述。

**关键词:** Th17 细胞; 分化; 细胞因子; 自身免疫病; 组织炎症

**中图分类号:** R392.12 **文献标识码:** A

## The progress on differentiation and function of Th17 Cells

ZHENG Yu-han, WU Xiao-dong, SUN Bing\*

(Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biology Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** Th17 cells are a newly discovered subset of effector T helper cells, and mainly produce cytokines such as IL-17, IL-17F, IL-21 and IL-22. Th17 cells and Th17-specific cytokines are thought to be associated with autoimmune disease and many other diseases. Here, we review the current progress of Th17 cells, including the discovery of Th17 cells, the differentiation of Th17 cells in both murine and human beings, Th17-specific cytokines and effector function with health and disease in detail.

**Keywords:** Th17 cells; differentiation; cytokines; autoimmunity; tissue inflammation

幼稚 CD4<sup>+</sup>T 细胞在 TCR 信号、共刺激信号和细胞因子的共同作用下, 活化并分化成熟为有功能的效应性辅助性 T 细胞(Th 细胞)。早在 1986 年, Mosmann 等<sup>[1]</sup>就根据所分泌细胞因子的不同, 提出 Th 细胞分为 Th1 和 Th2 细胞亚群的概念。IL-12 与 IFN $\gamma$  能促进幼稚 T 细胞分化为 Th1 亚群, 分泌大量的 IFN $\gamma$ , 在清除细胞内病原体中发挥重要的作用。相反, IL-4 能促进幼稚 T 细胞分化为 Th2 亚群, 分泌大量的 IL-4、IL-5 和 IL-13, 在清除细胞外病原体, 辅助 B 细胞产生抗体以及机体产生过敏反应中起到关键的作用。Th1 与 Th2 所产生的效应分子 IFN $\gamma$  和 IL-4 能反馈性的调控细胞的分化与功能, IFN $\gamma$  和 IL-4 还能相互拮抗, 在病理情况下, 最终影响 Th1 和 Th2 细胞分化的偏向性和疾病的转归。Th1/Th2 细胞亚群的概念可以在理论上解释人体内细胞免疫和体液免疫应答的调控机制和其他机体免疫

应答的一些生物学现象。2003 年, 研究者们发现了一种分泌 IL-17(即 IL-17A)的细胞亚群, 随后几年的实验证实它是独立于 Th1 和 Th2 细胞的 Th 细胞亚群, 命名为 Th17 细胞。Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-17F 和 IL-22 等标志性细胞因子, 此外, 它还分泌大量 IL-21。

### 1 Th17 细胞的发现

过去人们一直认为 Th1 细胞、IL-12 和 IFN $\gamma$  是引起诸如牛皮癣、多发性硬化、关节炎等自身免疫病的关键因素。然而, 随着研究深入, 人们发现缺失 IFN $\gamma$  或者 IFN $\gamma$  受体的小鼠不仅不能抵抗实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE), 而且对 EAE 更加易感。

收稿日期: 2010-04-22

\* 通讯作者: E-mail: bsun@sibs.ac.cn

IL-12p40亚基能够与p19亚基组成细胞因子IL-23的发现解释了这一意外现象<sup>[2]</sup>。IL-23与IL-12属于同一家族,但具有不同的功能。Murphy等<sup>[3]</sup>和Cua等<sup>[4]</sup>比较观察不同基因敲除小鼠的EAE情况后,发现IL-12p40<sup>-/-</sup>小鼠(IL-12和IL-23都缺失)或者IL-23p19<sup>-/-</sup>小鼠(IL-23缺失)能抵抗EAE和胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA),而IL-12p35<sup>-/-</sup>小鼠对疾病更为易感。这些结果表明,自身免疫性疾病的诱发需要IL-23,而不是IL-12或Th1细胞。同时,这也提示着由IL-23影响而分化的T细胞在自身免疫病的诱导中起关键作用。

IL-23促进CD4<sup>+</sup>T细胞产生炎症细胞因子IL-17<sup>[5,6]</sup>,将这群IL-23引起的分泌IL-17的CD4<sup>+</sup>T细胞过继性转移足以使受体小鼠诱发EAE。此外,IL-17缺失的小鼠EAE也不得病<sup>[7]</sup>。这些发现更清楚地表明,IL-23/IL-17通路才是EAE疾病发展的关键,而非之前认为的IL-12/IFN $\gamma$ 通路。基因表达分析表明,由IL-23引起的Th17细胞主要分泌IL-17、IL-17F、IL-22,以及TNF $\alpha$ 和IL-6等细胞因子,与Th1细胞截然不同。由于特异性分泌IL-17和IL-17F,这群细胞被定义为Th17细胞。

## 2 Th17细胞的分化

自Th17细胞的概念形成之后,有关Th17细胞分化的研究成为近几年的热点。研究主要以小鼠的Th17细胞为主,也有不少实验室进行了人类Th17细胞分化的研究。

### 2.1 小鼠Th17细胞的分化

与Th1和Th2细胞的分化都依赖于它们对应的效应性细胞因子(IFN $\gamma$ 和IL-4)不同,Th17细胞的分化并不需要IL-17的参与,而是通过TGF $\beta$ 和IL-6这两个有相反作用的细胞因子的共同作用<sup>[8-10]</sup>。IL-6是一个前炎症因子,在先天性免疫系统有特定模式识别受体(如TLR和C型凝集素受体)参与的细胞中有很强的表达。因此,感染或局部炎症能产生大量的IL-6。TGF $\beta$ 则被认为是抗炎性细胞因子,通过诱导叉头框蛋白3(forkhead box protein 3, FOXP3)表达,从而产生调节性T细胞(Treg)来发挥对自身免疫病的抑制和在组织损伤中的保护功能。TGF $\beta$ 的缺失与一种致死性的淋巴增生性疾病相关<sup>[11]</sup>。不同实验室的研究表明,在小鼠中,TGF $\beta$ 和IL-6的组合是Th17细胞体内分化的分化因子。最初,Betelli等<sup>[8]</sup>发现,用MOG35-55联合完全弗氏佐剂(CFA)免疫TGF $\beta$ 转基因小鼠(该免疫手段能产生大

量IL-6)后,由于Th17细胞数目的增多,转基因小鼠表现出更严重的EAE疾病症状。接着,Veldhoen等<sup>[12]</sup>研究表明,由于缺乏Th17的产生,T细胞中无TGF $\beta$ 应答的小鼠能避免产生EAE。随后,Li等<sup>[13]</sup>,又研究发现,当条件性干扰CD4细胞的TGF $\beta$ 基因使得T细胞不分泌TGF $\beta$ 时,无法产生Th17细胞,小鼠EAE得病也相应减轻。同样地,Betelli等<sup>[8]</sup>和Korn等<sup>[14]</sup>研究发现,IL-6缺失的小鼠无法产生Th17细胞应答,也能避免EAE疾病的产生。

在体内,IL-23对Th17细胞和自身免疫病的产生起到了非常重要的作用。然而,IL-23并不参与Th17细胞最初的分化过程,而是作用于已经分化好的Th17细胞。TGF $\beta$ 和IL-6所诱导产生的Th17细胞由于高表达IL-10而不能引起组织炎症,加入IL-23进一步培养降低IL-10表达后才能引起组织炎症<sup>[15,16]</sup>。这说明IL-23作用于已分化好的Th17细胞,并起到稳定和维持Th17细胞特性的作用。

IL-21是IL-2家族的成员,它在Th17细胞中有大量的分泌。IL-21和TGF $\beta$ 的组合也能引起Th17细胞的分化<sup>[14,17,18]</sup>。因此,当IL-6缺失的情况下,由NK细胞和NKT细胞产生的IL-21也可以诱导Th17细胞的分化。然而,当IL-6存在时,IL-21受体缺失的小鼠表现出Th17细胞应答的减少,体内和体外均是如此。这些研究结果表明,IL-21由新分化的Th17细胞产生,以自分泌的形式促进Th17细胞的分化。

综上所述,Th17细胞的完整分化过程需要3个步骤:诱导、扩增和稳定/维持。首先,Th17的分化通过TGF $\beta$ 和IL-6的共同作用来起始;接着,新分化的Th17细胞分泌IL-21,IL-21进而促进Th17细胞的扩增;最后,Th17细胞特征的稳定和维持是通过IL-23来实现的。

此外,IL-1受体(IL-1R1)敲除小鼠体内不能产生IL-17,也不能诱导EAE<sup>[19]</sup>。Chung等<sup>[20]</sup>研究表明,IL-1信号在Th17细胞分化早期起到非常关键的作用。IL-6引起T细胞上调表达的IL-1R1是诱导EAE及体内早期的Th17分化所必需的。在树突状细胞介导的从幼稚T细胞前体或者调节性T细胞前体向Th17细胞分化的过程中,IL-1的信号起到了重要作用。IL-1协同IL-6和IL-23一起调控Th17细胞的分化,维持效应性Th17细胞的细胞因子表达

### 2.2 Th17细胞分化的转录调控因子

与Th1和Th2细胞亚群类似,Th17细胞也有主要调节因子(master regulator)-类固醇受体型核受

体 ROR $\gamma$ t<sup>[21]</sup>。ROR $\gamma$ t 是 ROR $\gamma$  的一个剪切形式,它选择性表达在 TGF $\beta$  和 IL-6 组合诱导产生的 Th17 细胞中。利用逆转录病毒系统在幼稚 T 细胞中过表达 ROR $\gamma$ t 能够诱导 Th17 细胞的分化,然而,在 ROR $\gamma$ t 缺失小鼠中,分泌 IL-17 的细胞只是减少而不是完全消失,这说明 ROR $\gamma$ t 并不是 Th17 细胞惟一的转录因子。Th17 细胞的分化是通过 ROR $\gamma$ t 和 ROR $\alpha$  的共同作用来介导的<sup>[22]</sup>。ROR $\alpha$  是类维生素 A 受体家族的成员,它和 ROR $\gamma$ t 一样在 Th17 细胞中高表达。缺失这两个转录因子中的一个都只能部分抑制 Th17 细胞因子的表达,只有这两个分子同时敲除才能完全阻断 Th17 的分化;但是这两个转录因子如何调控 IL-17 表达的机制还未完全阐明。存在少量 TGF $\beta$  的情况下,IL-6 或 IL-21 能诱导大量 ROR $\gamma$ t 和 ROR $\alpha$  表达。ROR $\gamma$ t 的产生依赖于 STAT3(信号传导和转录活化因子 3),STAT3 由 IL-6、IL-21 和 IL-23 激活,对 T 细胞产生 IL-17 起重要调节作用<sup>[23]</sup>。STAT3 可能通过上调 ROR $\gamma$ t 和 ROR $\alpha$  表达,从而影响 IL-17 的表达,然而,STAT3 也可以与 I $\beta$ 17 和 I $\beta$ 21 的启动子直接结合<sup>[24-26]</sup>。因此,STAT3 和 ROR $\gamma$ t 这两个转录因子似乎协作调控着 IL-17 的分泌。

此外,Brustle 等<sup>[27]</sup>研究表明,IRF4(干扰素调节因子 4)也是 Th17 分化的重要转录因子。利用 IRF4 缺失小鼠进行实验,体内和体外的 Th17 分化都是被完全抑制的。随着研究的深入,将会发现更多的 Th17 细胞分化特定的转录因子。

### 2.3 人类 Th17 细胞的分化

人的外周血单核细胞(PBMC)中存在一群分泌 IL-17 的记忆性 T 细胞,有研究报道这群细胞以 CCR4<sup>+</sup>CCR6<sup>+</sup> 为特征,另一研究则以 CCR2<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup> 来定义这群细胞<sup>[28,29]</sup>。人的 CCR6<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> 记忆性 T 细胞中的一部分同时表达 IL-17 和 IFN $\gamma$  这两种细胞因子<sup>[28]</sup>。据报道,人的幼稚 T 细胞在 TGF $\beta$ +IL-6 或者 TGF $\beta$ +IL-21 的共同诱导下无法分化为 Th17 细胞<sup>[30,31]</sup>。人类 CD45RA<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞在 IL-1 $\beta$ +IL-6 或者 IL-1 $\beta$ +IL-23 组合的诱导下能有效分化为 Th17 细胞<sup>[32]</sup>,但是不能排除该培养条件下血清中存在的 TGF $\beta$  的作用。Chen 等<sup>[33]</sup>结果表明,TGF $\beta$ +IL-6 的组合尽管不能诱导人类 T 细胞分泌 IL-17,但是却能够上调 RORC(ROR $\gamma$ t 在人类中的同源物)的表达。随后的研究表明,TGF $\beta$ +IL-1+IL-6 或者 TGF $\beta$ +IL-1+IL-21 的组合能诱导人类 Th17 细胞的分化,从而凸显了 TGF $\beta$  在 Th17 分化中的重要作用<sup>[34,35]</sup>,同时也强调了人和小鼠在 Th17 细胞分化中的相似性。

## 3 Th17 细胞的效应分子及相关疾病

### 3.1 Th17 细胞的效应分子

由于 Th17 细胞产生大量的 IL-17A,因此绝大多数 Th17 细胞介导的效应都是通过 IL-17A 而产生的。IL-17A 是 IL-17 家族的代表性细胞因子,该家族包括 IL-17A、B、C、D、E、F 等 6 个成员<sup>[36]</sup>。IL-17 是个相当古老的细胞因子,在非哺乳类的脊椎动物中也被检测到<sup>[37]</sup>。除了 IL-17A 以外,Th17 也产生 IL-17F<sup>[6]</sup>。IL-17A 和 IL-17F 有着相似的功能,可以作用于多种细胞类型来诱导产生细胞因子(包括 TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、GM-CSF),趋化因子(CXCL1、CXCL8、CXCL10)和金属蛋白酶。IL-17A 和 IL-17F 同时也是招募,活化和迁移中性粒细胞的关键性因子。此外,人的 Th17 细胞自身可以分泌 CCL20。CCL20 是 CCR6 的配体,同时具有抗菌和趋化能力。

除了上面 2 个细胞因子外,Th17 细胞还分泌其他的一些效应性细胞因子,比如 IL-21 和 IL-22<sup>[14,17,38]</sup>。IL-21 和 IL-22 都不是 Th17 细胞所特有的,但它们倾向于在 Th17 细胞中分泌。IL-21 以自分泌的形式调控 Th17 的分化。IL-22 是 IL-10 家族的成员,主要由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生。IL-22 通过其受体(IL-10R2 和 IL-22R 链的复合物)来发挥效应。高浓度 TGF $\beta$  能抑制 IL-6 诱导的 IL-22 的表达<sup>[39]</sup>。此外,尽管在体外分化中 TGF $\beta$  和 IL-6 的组合能产生分泌大量 IL-17A 和 IL-17F 的 Th17 细胞,IL-22 的大量分泌还需要额外加入 IL-23<sup>[38,39]</sup>。这暗示着 IL-22 可以代表终端分化的 Th17 细胞所产生的终点效应性细胞因子。

### 3.2 Th17 细胞相关的疾病

自身抗原特异性 Th17 细胞可以引起严重的自身免疫性组织炎症。然而 Th17 细胞的初衷并不是诱导自身免疫病,而是作为适应性免疫的一个分支来清除 Th1 和 Th2 细胞免疫无法处理的特定类型的病原体。革兰氏阳性菌痤疮丙酸杆菌、革兰氏阴性菌肺炎杆菌、拟杆菌、耐酸结核杆菌、类真菌卡氏肺孢子虫和白念珠菌等都能引起强烈的 Th17 应答。

在感染性疾病、自身免疫病、移植反应、过敏和肿瘤的实验动物研究基础上,研究者们发现 Th17 细胞和相关的细胞因子也与一系列人类疾病相关。尽管现在缺乏人类 Th17 细胞作为致病角色的证据,很多间接证据表明,Th17 细胞在人类牛皮癣、风湿性关节炎、多发性硬化、炎性肠病、过

敏和一些细菌和真菌感染中起重要作用。

在牛皮癣患者皮肤损伤处获得的T细胞显示出明显的Th17表型,这与炎症细胞被牵引到上皮组织需要CCL20/CCR6信号传输参与的发现是一致的<sup>[40]</sup>。此外,IL-12p40单抗的二期治疗试验表明,它对减少牛皮癣皮肤区域相当有效。尽管小鼠中类似牛皮癣皮肤病的研究表明,IL-23和IL-22对于损伤的形成比IL-12/IFN $\gamma$ 更加重要,然而由于这个抗体能同时中和IL-12和IL-23,因此该临床效果不能完全归功于IL-23/IL-17这一途径。

同样的,在一个风湿性关节炎的两年远景调查中,研究者们发现TNF、IL-1和IL-17的表达是关节损伤的前兆,而IFN $\gamma$ 起到保护作用<sup>[41]</sup>,而且Th17细胞表面RANKL的表达可以诱导破骨细胞形成,促进软骨和骨头破坏/再吸收,证明了Th17细胞在风湿性关节炎中的直接效应作用。软骨细胞和造骨细胞通过上调过量前炎症因子,趋化因子和蛋白酶对IL-17产生强烈应答,IL-17诱导产生的TNF,IL-1和IL-6可能通过反馈作用使关节微环境中的Th17细胞进一步扩增。

在多发硬化中,由于疾病表型和病理较为复杂,Th17细胞的作用比较难以发掘。多发硬化损伤部位表达最高的基因中就有IL-17和IL-6,多发硬化患者的血清和脑脊液中IL-17的表达水平也有上升<sup>[42]</sup>。IL-17和CXCL8(又名IL-8,是IL-17的一个作用对象和强有力的中性粒细胞趋化物)在神经脊髓型多发硬化症(opticospinal multiple sclerosis, OS-MS)患者中的表达要比在传统多发硬化症患者中更高。磁共振成像(MRI)检测发现,神经脊髓型多发硬化症患者脑脊液中IL-17的水平与脊髓损伤有显著关联<sup>[43]</sup>。体外实验证实,人的Th17细胞有能力突破血脑屏障,从而浸润至中枢神经系统实质<sup>[44]</sup>。在多发硬化患者外周血分离所得单核细胞来源的DC中,IL-23p19的表达上升,这些DC细胞诱导T细胞分泌IL-17的能力增强<sup>[45]</sup>。综合近年来的研究,表明IL-23/IL-17这一途径在多发硬化的发病机理中起到重要作用。

通过对Th17细胞效应分子和疾病相关研究的总结,我们可以得出以下结论:Th17细胞产生的效应性细胞因子使得Th17细胞与多种免疫或者非免疫细胞产生联系,除了IL-21主要作用于其他免疫细胞(如B细胞)以及正反馈作用促进Th17细胞应答的进一步放大外,IL-17、IL-17F和IL-22等细胞因子能在多种类型的细胞上发挥广泛的作用,包括诱

导前炎症细胞因子和趋化因子的产生,招募中性粒细胞至炎症部位,以及产生抗菌肽直接巩固宿主防御等。

#### 4 结语

Th17细胞被确定为独立于Th1和Th2细胞的第三类Th细胞亚群后,关于Th17细胞分化和功能的研究成为近年来免疫学的研究热点。目前研究者们对于Th17的分化过程基本达成一致,但是其中的具体分子机制仍需深入研究。很多研究表明,Th17细胞及其效应分子与多种人类疾病相关,但是缺乏直接证据,需要进一步的实验结果来证实,进而为临床治疗自身免疫病等相关疾病提供支持。

#### [参 考 文 献]

- [1] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. 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
- [2] Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 221-42
- [3] Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2003, 198: 1951-7
- [4] Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 2003, 421: 744-8
- [5] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al., Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1910
- [6] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al., IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2005, 201: 33
- [7] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006, 177: 566-73
- [8] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441: 235-8
- [9] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor- $\beta$  induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, 2006, 441: 231-4
- [10] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF $\beta$  in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, 24: 179-89
- [11] Kulkarni AB, Huh CG, Becker D, et al. Transforming growth factor  $\beta$  1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 770-4
- [12] Veldhoen M, Hocking RJ, Flavell RA, et al. Signals mediated

- by transforming growth factor- $\beta$  initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease. *Nature Immunol*, 2006;7: 1151-6
- [13] Li MO, Wan YY, Flavell RA. T cell-produced transforming growth factor $\beta$  controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity*, 2007, 26: 579-91
- [14] Korn T, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells. *Nature*, 2007, 448: 484-7
- [15] Stumhofer JS, Sliver JS, Laurence A, et al. Interleukins 27 and 6 induce STAT3-mediated T cell production of interleukin 10. *Nature Immunol*, 2007, 8: 1363-71
- [16] McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF- $\beta$  and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain TH-17 cell-mediated pathology. *Nature Immunol*, 2007, 8: 1390-7
- [17] Nurieva R, Yang O, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007, 448: 480-3
- [18] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nature Immunol*, 2007, 8: 967-74
- [19] Sutton C, Brereton C, Keogh B, et al. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*, 2006, 203: 1685-91
- [20] Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*, 2009, 30: 576-87
- [21] Ivanov, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17<sup>+</sup> T helper cells. *Cell*, 2006, 126: 1121-33
- [22] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. Thelper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR $\alpha$  and ROR $\gamma$ . *Immunity*, 2008, 28: 29-39
- [23] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol*, 2007, 8: 967-74
- [24] Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, et al. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem*, 2007, 282: 9358-63
- [25] 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 USA* 2006, 103: 8137-42
- [26] Wei L, Laurence A, Elias KM, et al. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner. *J Biol Chem*, 2007, 282: 34605-10
- [27] Brustle A, Heink S, Huber M, et al. The development of inflammatory TH-17 cells requires interferon-regulatory factor 4. *Nat Immunol*, 2007, 8: 958-66
- [28] Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol*, 2007, 8: 639-46
- [29] Sato W, Aranami T, Yamamura T. Cutting edge: human Th17 cells are identified as bearing CCR2/CCR5 phenotype. *J Immunol*, 2007, 178: 7525-9
- [30] Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins 1 $\beta$  and 6 but not transforming growth factor- $\beta$  are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol*, 2007, 8: 942-9
- [31] Evans HG, Suddason T, Jackson I, et al. Optimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor-activated monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 17034-9
- [32] Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*, 2007, 8: 950-7
- [33] Chen Z, Tato CM, Muul L, et al. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 2936-46
- [34] Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor- $\beta$  and induction of the nuclear receptor ROR $\gamma$ . *Nat Immunol*, 2008, 9: 641-9
- [35] Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF- $\beta$  are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature*, 2008, 454: 350-2
- [36] Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, 21, 467-76
- [37] Gunimaladevi I, Savan R, Sakai M. Identification, cloning and characterization of interleukin-17 and its family from zebrafish. *Fish Shellfish Immunol*, 2006, 21: 393-403
- [38] Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med*, 2006, 203: 2271-2279
- [39] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007, 445: 648-51
- [40] Pene J, Chevalier S, Preisser L, et al. Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol*, 2008, 180: 7423-30
- [41] Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum*, 2006, 54: 1122-31
- [42] Lock C, Hermans G, Pedotti R, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med*, 2002, 8: 500-8
- [43] Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain*, 2005, 128: 988-1002
- [44] Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*, 2007, 13: 1173-75
- [45] Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner HL. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J Immunol*, 2006, 176: 7768-74