

DOI: 10.13376/j.cbls/2016024

文章编号: 1004-0374(2016)02-0170-12



钱友存, 中科院上海生命科学研究院健康科学研究所研究员, 中科院“百人计划”, 获国务院特殊津贴和中科院优秀研究生导师奖等荣誉。担任 *J Biol Chem*、*Cell Immunol* 等杂志编委, *Nat Med*、*Nat Commun* 等杂志审稿人。主要研究方向为白介素-17 家族细胞因子的功能与作用机制, 近期研究成果发表在 *Nat Med*、*Nat Immunol*、*Immunity* 等著名学术期刊上, 被 *Nat Med*、*Nat Immunol*、*Immunity*、*Nat Rev Immunol*、Faculty of 1000 等专评与亮点评论。

白介素-17家族细胞因子的研究进展

王静静, 宋昕阳, 钱友存*

(中科院上海生命科学研究院健康科学研究所, 上海 200031)

摘要: 白介素-17 (interleukin-17, IL-17) 细胞因子家族含有 6 个成员, 分别是 IL-17A (简称 IL-17)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E (也称 IL-25) 以及 IL-17F。IL-17A 是该家族中目前研究得最清楚的成员, 它可以诱导抗菌肽和炎症性基因的表达, 在宿主防御病原微生物如细菌和真菌等的感染中发挥着重要作用, 同时也参与多种自身免疫病的炎症性发病病理。IL-17A 及其受体的阻断性抗体在牛皮癣和类风湿性关节炎等自身免疫病的临床治疗试验中取得很好的疗效。IL-25 诱导 Th2 相关基因的表达, 在过敏反应和宿主抵抗寄生虫感染中发挥重要作用。近年来研究发现, IL-17C 也参与宿主抵抗病原菌感染和自身免疫病病理, 而 IL-17 细胞因子家族也参与肿瘤的发生和发展。尽管人们对 IL-17A 的信号转导机制有了一定的了解, 但该家族中其他成员的功能机制还不清楚。因此, 深入研究 IL-17 家族细胞因子的功能与分子机制将为相关疾病, 如自身免疫病、感染性疾病、过敏性疾病和肿瘤等的治疗提供重要的理论基础和分子靶标。

关键词: IL-17 家族; IL-17A-F; IL-17R; 肿瘤; 自身免疫病; 感染

中图分类号: Q257; R34; R730.231 **文献标志码:** A

Research advances in IL-17 cytokine family

WANG Jing-Jing, SONG Xin-Yang, QIAN You-Cun*

(Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: IL-17 (interleukin-17) family comprise six members: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (also called IL-25) and IL-17F. IL-17A is the most characterized member, which induces the expression of anti-peptides and cytokines. It plays important roles in host defence against bacteria and fungi, and autoimmune disease pathogenesis. Monoclonal antibody against IL-17A or its receptor proves to be a curative therapy of psoriasis and

收稿日期: 2015-10-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81430036, 81230075, 31329002)

*通信作者: E-mail: ycqian@sibs.ac.cn

arthritis. IL-17E promotes allergy responses and the elimination of parasites infection by induction of type 2 immunity-related gene expression. Recently, IL-17C was found to help host prevent from pathogens, and promoted the inflammatory diseases. IL-17 family members are considered to affect certain tumors' initiation and progression. The signaling pathways and biological functions of IL-17 members other than IL-17A are not yet clear. Thus, deeper research on the functions and mechanism of IL-17 family will provide an important theoretical basis and therapy target for autoimmune diseases, infection, allergy and tumor.

Key words: IL-17 family; IL-17A-F; IL-17R; tumor; autoimmune disease; infection

白介素-17细胞因子家族包括6个成员,分别是:IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E和IL-17F。其受体家族包括5个成员:IL-17RA (receptor A)、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD和IL-17RE。IL-17A于1993年首次被克隆出来,命名为CTLA-8 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-8),后来发现其具有类似于细胞因子的效应,故更名为IL-17A^[1-2]。IL-17A是IL-17家族的代表性成员,主要由Th17(T helper 17)细胞分泌,此外,研究发现一些天然免疫细胞在天然免疫反应早期也可以快速表达IL-17A^[3]。IL-17A通过与细胞表面受体IL-17RA结合,进而与IL-17RC形成异源二聚体介导下游信号,胞内接头分子Act1可以被招募到受体复合物上与IL-17RA和RC上的SEFIR结构域结合,泛素化TRAF6 (TNF receptor associated factor-6)从而激活NF- κ B、MAPKs和C/EBP等转录因子,促进炎症基因的表达,同时,也有报道发现IL-17A可以促进某些基因mRNA的稳定性来维持它们的表达水平^[4]。IL-17RA在体内的多种细胞类群中广泛表达,而IL-17RC主要在上皮细胞、内皮细胞等基质细胞中表达,但在造血细胞中表达量较低^[5]。与IL-17A同源性最高的家族成员IL-17F与IL-17A共用IL-17RA和IL-17RC受体,但它们与受体的亲和力不尽相同^[6]。由于结合相同的受体复合物,IL-17F在功能上也与IL-17A存在部分冗余。IL-17C主要由上皮细胞表达,并通过自分泌的方式作用于上皮细胞,促进上皮细胞炎症因子、抗菌肽以及抗凋亡因子的表达^[7-8]。与IL-17A和IL-17F不同,IL-17C被发现是通过IL-17RA和IL-17RE受体复合物介导下游信号^[7,9]。IL-17E与IL-17A的同源性最低,主要由Th2 (T helper 2)、嗜酸性粒细胞以及肥大细胞等表达^[10]。IL-17E主要在Th2细胞介导的过敏反应或抗寄生虫感染中发挥作用^[11-12]。IL-17E的功能性受体是IL-17RA和IL-17RB受体组合,虽然IL-17RB也被认为是IL-17B的受体,但它与IL-17B的亲和力比IL-17E弱且其介导的IL-17B的生物学效应也不清楚^[13-14]。IL-17B

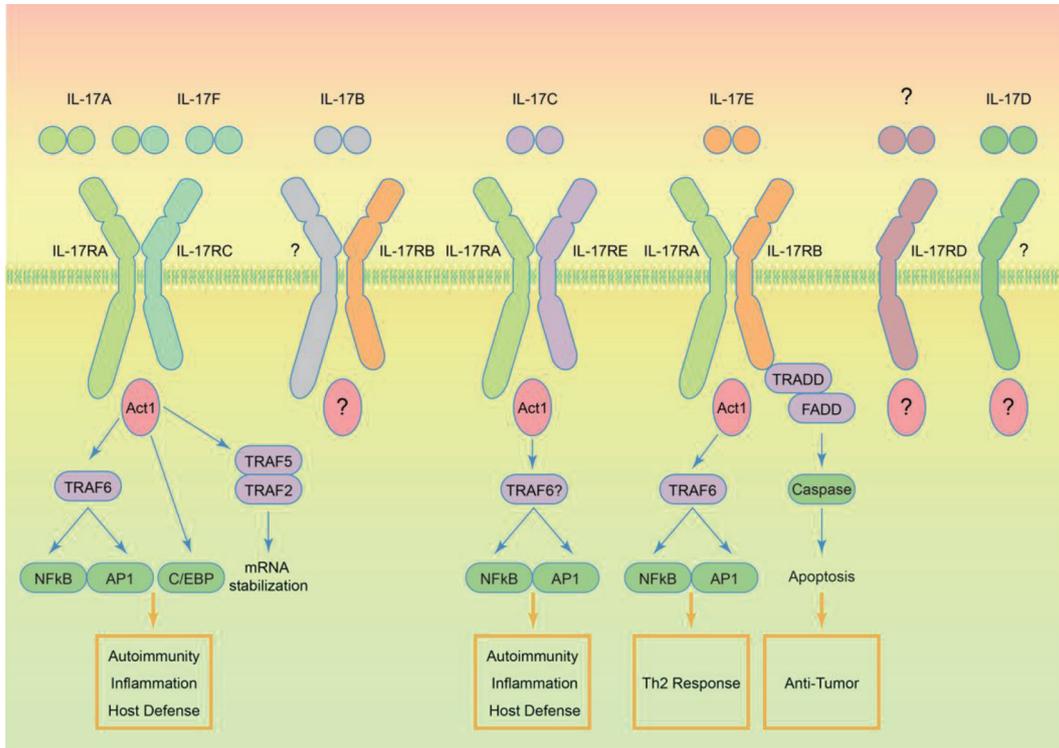
和IL-17D的细胞来源以及功能目前还不清楚。本文将逐一介绍近年来IL-17家族6个成员的功能及作用机制的研究进展(图1)。

1 IL-17A和IL-17F

1.1 IL-17A和IL-17F的细胞来源

IL-17A和IL-17F最初被发现是由激活的CD4⁺T细胞分泌。这一类特征性分泌IL-17A和IL-17F的T细胞亚群被称为Th17细胞。在鼠体内,初始T细胞(naïve T cell)在TGF β 、IL-6、IL-1 β 、IL-23和IL-21的共同作用下分化成Th17细胞^[10]。Th17细胞分化也受特定的转录因子调控,其特征性的转录因子是ROR γ t。ROR α 也能和ROR γ t协同促进Th17细胞的分化^[15-16]。此外,IRF4、BATF、Runx1、Fosl2、IRF8、STAT3、STAT5、Aiolos、Eomes、PPAR γ 、E2A、NR2F6、Gfi-1、AHR、IKK α 、IkB ζ 、IKK α 和NFAT4等转录因子不同程度上参与Th17细胞的分化^[17-24]。MicroRNA(miRNA)作为基因表达调控的重要因子,在Th17细胞发育和IL-17信号通路中也发挥重要的调节作用。CD4⁺T细胞表达的miR-155可以通过阻断JAK-STAT信号抑制因子SOCS1(suppressor of cytokine signaling 1)来促进Th17细胞的分化^[25]。miR-155敲除小鼠或者该miRNA被沉默的小鼠其实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE)发生病情大大缓解^[25]。

除了Th17细胞以外,细胞毒性CD8⁺T细胞(Tc17)、 $\gamma\delta$ T细胞、自然杀伤T细胞(NKT-17)和B细胞也能在特定条件下表达IL-17A和IL-17F^[3]。先天免疫细胞,包括单核细胞、中性粒细胞、自然杀伤细胞和淋巴组织诱导样(Lti-like)细胞也可以产生IL-17A和IL-17F^[26]。先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是淋巴来源但不表达RAG-依赖的重组抗原特异性受体的细胞类群。ILCs分为3个亚群,根据其含有的特异性转录因子(Tbet、GATA3和ROR γ t)分别被称为ILC1、ILC2和ILC3,并表达相应的细胞因子^[27]。其中,ILC3和Th17细胞类似



IL-17A与IL-17F以同源二聚体或异源二聚体的形式结合IL-17RA和IL-17RC受体复合物来转导信号，并参与机体自身免疫病理、多种炎症反应以及宿主抗感染免疫反应。IL-17C结合IL-17RA和IL-17RE受体复合物激活下游信号，促进机体抗感染免疫、自身免疫疾病和炎症反应。IL-17B被发现可以结合IL-17RB，但其下游信号仍不清楚。IL-17RB也可与IL-17RA形成受体复合物介导IL-17E引起2型免疫反应。IL-17E也被报道可以促进肿瘤细胞的凋亡。IL-17D的受体及下游信号以及孤儿受体IL-17RD的配体及下游信号目前仍不清楚。

图1 IL-17细胞因子家族及其受体家族成员的研究概况

也表达 IL-17A 和 IL-22。最近，在一项关于锥虫感染的研究中发现，B 细胞也可以产生 IL-17A 和 IL-17F^[28]。一些非免疫细胞，比如肠道潘氏细胞和肠上皮细胞也可以在应激情况下产生 IL-17A 和 IL-17F^[29]。由于 Th17 细胞在体内的分布最广，而且在炎症反应中有广泛作用，所以，通常认为它还是 IL-17A 和 IL-17F 的主要来源细胞。而产生 IL-17A 和 IL-17F 的先天细胞主要作为机体的早期防御细胞参与宿主的抗感染免疫反应。

1.2 IL-17A与IL-17F的信号通路

IL-17A 与 IL-17F 主要通过诱导靶细胞表达多种炎症因子和趋化因子来发挥其促进炎症反应的功能。IL-17A 与细胞表面受体 IL-17RA 结合，招募 IL-17RC 形成异源二聚体作为受体，介导下游信号通路^[4, 30]。IL-17RA 与 IL-17RC 同样也是 IL-17F 的受体并介导其下游信号^[6]。IL-17RA 缺失的成纤维细胞不能对 IL-17A 刺激产生反应^[31]。研究发现，TRAF6 缺失的 MEF 细胞中 IL-17A 诱导的 IL-6 表

达受损^[32]。但是生物信息学分析却发现，IL-17RA 的胞内段没有能和 TRAF6 结合的基序，因此，在 TRAF6 和 IL-17RA 之间极有可能存在着其他的接头蛋白发挥功能。随后，研究人员发现 Act1 (也被称为 CIKS) 是一种含有与 IL-17RA 上的 SEFIR 结构域同源的胞内蛋白。进一步研究发现，在 IL-17A 刺激下，Act1 通过 SEFIR-SEFIR 相互作用招募到 IL-17R 上继而招募 TRAF6，并作为泛素连接酶 3 泛素化 TRAF6^[33-34]。本课题组的后续研究也发现，TAB2 和 TAB3 能被招募到 TRAF6 上，基因沉默 TAK1 或者 TAB2 和 TAB3 可以抑制 IL-17A 诱导的 NF- κ B 的激活，但对 MAPKs 信号的激活没有影响^[35]。IL-17A 通过 NF- κ B 信号途径还可以下调 microRNA-23b (miR-23b) 的表达。MiR-23b 可以作用于 TAB2 和 TAB3，从而抑制炎症因子的下游信号传递和细胞因子的表达^[35]。因此，IL-17A 激活 NF- κ B 通过下调 miR-23b 来解除其对于 TAB2-TAB3 的抑制，从而进一步放大 IL-17A 诱导的 NF- κ B 信号。随后

也有研究发现, 激酶 TLP2 介导了 IL-17A 信号诱导的 TAK1 磷酸化, TLP2 与 TAK1 相互作用并磷酸化 TAK1 从而激活 TAK1 的催化活性^[36]。

如前所述, IL-17A 可以与 TNF α 协同作用来稳定 TNF α 所诱导基因的 mRNA 稳定性^[37]。此过程并不需要 TRAF6 的参与^[38]。随后的研究发现, 虽然气管上皮细胞中激酶 IKKi 的缺失并不影响 IL-17A 诱导的 NF- κ B 信号激活, 但是却使得其维持 TNF α 诱导的 KC 的 mRNA 稳定能力大大降低^[39]。通过质谱分析发现, 激酶 IKKi 在 IL-17A 的刺激下, 直接磷酸化 Act1 311 位的丝氨酸残基^[39]。研究还发现, TRAF2 和 TRAF5 以及可变剪辑因子 (ASF 或 SF2) 也参与到 IL-17A 诱导的 KC 的 mRNA 稳定效应。在静息状态下, SF2 会结合到 KC 等趋化因子的 mRNA 上, 从而促进其降解, IL-17A 诱导形成 Act1-TRAF2/TRAF5-SF2 复合体阻止了 SF2 结合并剪切 KC 的 mRNA。该复合物的形成也被发现需要 Act1 Ser-311 位的磷酸化。此外, 在 IL-17A 的刺激下, Act1 招募并泛素化 HuR, HuR 是一种 ARE 结合蛋白, 可以稳定从 SF2 上解离下来的 mRNA。Song 和 Qian^[10] 研究表明, HuR 与 SF2 不发生直接相互作用, 这说明 Act1 利用相同的衔接分子 TRAF2 和 TRAF5 来构成两种独立但功能互补的复合体来稳定特定基因的 mRNA。肺上皮细胞中 HuR 的缺失的确被发现可以减弱 IL-17A 诱导的肺部炎症。

质谱分析研究还发现, 在 IL-17A 的刺激下, Act1 与分子伴侣热休克蛋白 HSP90 相互作用。HSP90 的小分子抑制剂可以阻断 Act1 与其他信号分子的结合, 从而抑制下游信号的转导。与银屑病相关的 Act1 D10N 突变由于丧失了和 HSP90 结合的能力, 从而不能介导 IL-17A 的信号转导。研究认为, Act1 和 HSP90 形成了一种受体近端锚定平台来启动 IL-17A 信号转导^[10]。

因此, IL-17A 可以通过激活 NF- κ B、MAPKs、和 C/EBP 级联信号来上调一系列促炎症的趋化因子和炎症因子的表达。IL-17A 也可以与 TNF α 协同作用稳定 TNF α 诱导基因的 mRNA 水平。除此以外, IL-17A 和 IL-17F 还可以与 IFN γ 、IL-22、lymphotoxin、IL-1 β 和 LPS 等发生协同作用, 虽然这些协同作用的分子基础现在还没有被完全阐明, 但这种信号通路直接的协同合作大大地促进了 IL-17A 和 IL-17F 所介导的多种炎症效应^[26]。

1.3 IL-17A和IL-17F信号的负向调节

因为 IL-17A 具有诱导广泛炎症效应的能力,

为了维持机体的免疫稳态, 其信号必须受到严格的控制来防止持续的炎症反应。本课题组研究发现, TRAF 家族成员 TRAF3 是 IL-17A 信号的一个重要负调分子。在细胞中过表达 TRAF3 可以抑制 IL-17A 诱导的 NF- κ B 和 MAPKs 信号的激活以及下游基因的表达。TRAF3 通过其 TRAF 结构域与 IL-17A 发生相互作用, 从而干扰 IL-17R-Act1-TRAF6 信号复合体的形成, 进而阻断其信号。体内实验也证明, TRAF3 转基因可以有效抑制 IL-17A 诱导的炎症基因的表达从而控制小鼠 EAE 的发展^[40]。在 IL-17A 的刺激下, 另一个 TRAF 家族成员 TRAF4 的缺失也导致细胞表现出更强的信号激活和趋化因子的表达。TRAF4 基因敲除也能加重 MOG35-55 特异性 Th17 细胞介导的 EAE 模型病理反应^[41]。

如上所述, 激酶 IKKi 通过磷酸化 Act1 的 Ser-311 位点介导 IL-17A 信号诱导的 mRNA 稳定性。同时, 本课题组也发现, 在 IL-17A 的刺激下, IKKi 和 TBK1 (IKK 相关激酶) 被激活并被招募到 Act1 上形成信号复合物; 但这两种激酶却也可以磷酸化 Act1 的另外 3 个丝氨酸位点, Act1 这 3 个位点的磷酸化使 Act1 与 TRAF6 解离, 从而抑制 IL-17A 诱导的 NF- κ B 信号激活^[42]。因此, IKKi 既能通过磷酸化 Act1 Ser-311 位点来正向调控 IL-17A 信号, 也能和 TBK1 冗余地磷酸化 Act1 上的其他位点来抑制 IL-17A 的信号^[10]。

泛素化 - 蛋白酶体蛋白质降解途径是一种广泛作用于信号脱敏的调控方式, 它通过降解信号转导中的重要组成成分来发挥作用^[43]。IL-17A 招募泛素连接酶复合体到 Act1 导致其 K48 位泛素化, 从而降解 Act1 来控制其自身信号的过度激活^[44]。

DUB 家族的一个泛素特异性蛋白酶 USP25 也被报道是 IL-17A 信号的负向调节因子。过表达 USP25 可以抑制 IL-17A 激活下游信号^[45]。USP25 缺失的 MEFs 或者原代肺上皮细胞对 IL-17A 的反应性明显增强。由于 IL-17A 信号的过度激活, USP25 基因敲除小鼠的呼吸系统炎症和 EAE 病理均加重^[45]。从机制上来说, USP25 直接去除 IL-17A 诱导的 TRAF5 和 TRAF6 上的 K63 位的泛素分子, 因此, USP25 既能抑制 TRAF6 依赖的 NF- κ B 信号, 也能抑制 TRAF5 依赖的 mRNA 稳定性信号^[45]。2013 年, Garg 等^[46] 研究发现, 另一个去泛素化酶 A20 可以调节 IL-17A 诱导 TRAF6 依赖的 NF- κ B 和 MAPKs 信号。有趣的是, A20 本身就是由 IL-17A 诱导, 因此, A20 可以作为一个 IL-17A 信号通路

的负反馈调节分子发挥功能。他们还发现, A20 被直接招募到 IL-17RA 的末端进而去除 TRAF6 上的泛素分子, 从而负向调控 TRAF6 依赖的 IL-17A 信号通路。

如上所述, miR-23b 通过靶向降解 TAB2、TAB3 和 IKK α 而抑制 IL-17-NF- κ B 的激活。在一些 IL-17A 水平升高的自身免疫疾病, 如类风湿性关节炎中, miR-23b 的表达下降, 从而使得 IL-17A 信号过度活化而对这些疾病起到促进作用^[35]。

Shen 等^[47] 研究发现, IL-17A 可以激活激酶 ERK 和 GSK-3 β , 从而激发下游 C/EBP β 在 Thr-188 和 Thr-179 位点的磷酸化。C/EBP β 的双磷酸化最终抑制 IL-17A 诱导的促炎基因的表达。

1.4 IL-17A和IL-17F与自身免疫疾病

IL-17A 主要诱导包括上皮细胞和基质细胞在内的非造血来源细胞的信号激活。IL-17A 诱导表达的多种炎症因子和趋化因子可以促进多种免疫细胞的募集, 从而对自身免疫病起到促进作用^[48]。

自身免疫疾病, 如类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和多发性硬化 (multiple sclerosis, MS), 一直以来被认为是由于 Th1、Th2 或者是 B 细胞介导的疾病。然而, 研究发现, IL-17A 和 IL-17F, 及其主要分泌 T 细胞亚群 Th17 细胞, 在多种自身免疫疾病中也发挥着重要作用, 这其中包括上述两种自身免疫病以及炎症性大肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)、银屑病 (psoriasis)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 和 1 型糖尿病 (type 1 diabetes, T1D)^[49]。

RA 是一种主要影响滑膜关节的自身免疫疾病, 可导致患者丧失运动能力。与健康对照或者骨关节炎患者相比, RA 患者的滑膜组织或积液中高表达 IL-17A^[50]。在 RA 小鼠模型胶原诱导的关节炎模型 (collagen induced arthritis, CIA) 中, 阻断 IL-17A 可以减缓疾病的发展。IL-17A 的缺失也使得小鼠对于 CIA 和自发性关节炎的发生产生抵抗^[51-52]。虽然 IL-17F 与 IL-17A 所介导的信号通路相似, 但是 IL-17F 对关节炎的贡献非常有限^[52]。由于 IL-17A 在关节炎模型中与 TNF 的协同作用促进了关节炎的发病, 最近研究发现, 联合使用 IL-17A 特异性抗体和 TNF 抗体大幅度降低基质细胞中细胞因子、趋化因子和基质酶的表达, 从而起到良好的治疗效果^[53]。

MS 是一种中枢神经系统炎症性疾病, 其病理特征为大脑和脊柱轴突的保护性髓鞘损伤或消失。Lock 等^[54] 研究发现, IL-17A 在 MS 患者的大脑损

伤区域高表达。在 MS 患者的大脑中, 损伤区域相较于未损伤区域富集有更多表达 IL-17A 的 T 细胞^[55]。Th17 细胞过继转移到受体小鼠可以分泌大量的 IL-17A 从而诱导严重的 EAE 病理^[56]。IL-17A 或者 IL-17RC 基因敲除小鼠可以抵抗 EAE 的病理损伤^[57-58]。虽然 IL-17F 在 EAE 的起始阶段不发挥作用, 但在病情的后期阶段, IL-17F 缺失小鼠的中枢神经系统炎症也减轻^[59]。IL-17A 单克隆抗体或者 IL-17A 自反应抗原处理小鼠均能够彻底抵抗 EAE 的发生^[60]。

IL-17A 也能诱导黏膜组织趋化因子 CCL20 的表达, CCL20 和其细胞表面受体 CCR6 结合, 趋化表达该受体的细胞向黏膜转移。CCR6 也是 Th17 和 ILC3 细胞表面的特异性受体^[61]。因此, IL-17A 在黏膜免疫方面也起着重要作用。IBD 是一种发生于结肠和小肠的炎症性疾病, 根据其发病的症状不同主要分为 Crohn's 病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。无论是 CD 还是 UC 患者样本都检测出 IL-17A 的上调。IL-17F 也和 IBD 的发生有关^[62]。与 UC 患者相比, IL-17F 在 CD 患者中的表达量更高^[63]。基因组相关分析研究发现, 与 Th17 细胞的分化、招募和 IL-17A 信号转导相关的基因 IL-23R、STAT3、CCR6 和 Act1 都与 IBD 的发生发展有关^[10]。然而, 在小鼠 IBD 模型中, 通过抗体中和 IL-17A 或者基因敲除 IL-17A 的方式阻断 IL-17A 信号均加重 DSS 诱导的肠炎, 表明 IL-17A 对于肠炎的发生具有保护作用^[64]。IL-17F 却与 IL-17A 不同, IL-17F 敲除小鼠可以抵抗 DSS 诱导的肠炎^[59]。

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 伴随着角质细胞的异常增生和炎性细胞浸润。银屑病患者皮肤组织样本中 IL-17A 和 IL-17F 的表达量升高^[65]。IL-17A 可以直接作用于角质细胞, 也可与 TNF α 、IFN γ 、IL-22 协同作用诱导角质细胞表达促进炎症的细胞因子、趋化因子和抗菌肽。IL-17A 也能够作用于非角质细胞, 尤其是真皮层的成纤维细胞来促进炎性细胞的浸润, 招募表达 IL-17A 的 $\gamma\delta$ T 细胞, 形成一个正反馈调节加重银屑病的发生^[66]。III 期临床试验证明, IL-17A 单克隆抗体药物 Novartis' secukinumab (AIN457) 能有效治疗银屑病^[67]。

系统性红斑狼疮患者的血清中 IL-17A 的含量与正常人相比明显增高^[68]。狼疮患者体内的双阴性 TCR $\alpha\beta^+$ CD4 $^-$ CD8 $^-$ T 细胞能产生 IL-17A^[69]。在 SLE 小鼠模型中, IL-17A 和 Fc γ 2b 双敲的小鼠抵抗 SLE 的发生^[70]。IL-17A 能诱导 SLE 患者外周

血单核细胞表达炎症基因和促进自身抗体的释放来促进 SLE 的发生发展^[71]。在非肥胖糖尿病小鼠 (non-obese diabetes, NOD) 中, 抗体阻断 IL-17A 信号可以缓解自身免疫性糖尿病的病情。然而, IL-17A 敲除的 NOD 小鼠的症状和野生型 NOD 小鼠相当, 所以 IL-17A 在 T1D 中的功能有待进一步研究^[10]。

哮喘是一种常见的慢性气管炎症性疾病, 主要分为变应性哮喘和非变应性哮喘。临床研究发现, 在哮喘患者的支气管组织中 IL-17A 和 IL-17F 的表达均上调^[72]。IL-17A 和 IL-17F 可以通过促进中性粒细胞浸润、黏液分泌、巨噬细胞活化、平滑肌收缩而提高哮喘患者呼吸系统的炎症水平导致病情加重^[73]。研究发现, 气管上皮细胞在 IL-33 的刺激下能够产生 IL-17F, IL-17F 通过诱导 CCL20 招募 Th17 到气管中加重炎症反应^[74]。哮喘患者肺部 IL-17A 还能趋化招募 B 细胞, 患者体内 B 细胞 IL-17RA 和 IL-17RC 的表达水平也增高^[75]。尽管如此, IL-17A 和 IL-17F 在过敏性哮喘中的作用还有待进一步阐释。

1.5 IL-17A和IL-17F在肿瘤发生中的作用

慢性炎症在肿瘤的发生发展中具有重要作用。IL-17A 和 IL-17F 作为重要的炎症因子在众多类型肿瘤中也扮演重要角色。肝细胞癌患者肿瘤组织中浸润的表达 IL-17A 的细胞数量与患者的生存率负相关。IL-17A 促进血管生成和肿瘤发展^[76]。乳腺癌患者的肿瘤组织中浸润的淋巴细胞表达 IL-17A 激活癌细胞 ERK1/2 信号, 促进癌细胞的增殖。IL-17A 也与癌细胞对广谱抗癌药物产生抵抗性有关^[77]。研究发现, IL-17A 还与肿瘤干细胞的生长发育有关。IL-17A 能够促进卵巢癌肿瘤干细胞样细胞 CSLCs (cancer stem-like cells) 的自我更新。CD133⁺CSCLs 表达 IL-17RA, 并且 CSCLs 的成瘤性与 IL-17A 的浓度成正相关^[78]。卵巢肿瘤组织中浸润的 $\gamma\delta$ T 细胞也能产生 IL-17A, IL-17A 通过招募非典型腹腔小巨噬细胞 (small peritoneal macrophages, SPMs) 促进肿瘤的生长和血管增生^[79]。在 CCSP^{cre}/Kras^{G12D} 小鼠肺癌模型中, IL-17A 缺失显著降低肺部的肿瘤数量、炎症因子表达和髓系细胞的浸润。而 IL-17F 没有类似的功能^[80]。IL-17A 在肠癌的发生、发展中也具有重要的作用。IL-17A 能够促进抑癌基因 APC 缺失突变的肠上皮细胞增殖, 促进肠癌的发生^[81]。在 Kras^{G12D} 突变的胰腺上皮肿瘤模型中, Kras 突变能诱导胰腺上皮细胞表达 IL-17A 受体, 并招募表达 IL-17A 的免疫细胞。过表达 IL-17A 显著加快胰腺上皮细胞肿瘤的起始和发展^[82]。然而, Benchetrit

等^[83] 研究发现, IL-17A 也能通过促进 CTL 细胞的分化从而抑制肿瘤的生长。因此, IL-17A 和 IL-17F 在不同类型和阶段的肿瘤中的功能及其作用机制有待进一步研究。

1.6 IL-17A和IL-17F在宿主防御中的作用

当宿主受到病原体感染时, 先天免疫细胞会快速地产生 IL-17A 和 IL-17F, 而适应性 Th17 细胞负责后期 IL-17A 和 IL-17F 的分泌。IL-17A 和 IL-17F 促进肠道、肺上皮细胞或者皮肤角质细胞等非造血细胞表达宿主防御基因, 如细胞因子、趋化因子和抗菌肽来保护宿主抵抗病原体感染。IL-17A 和 IL-17F 缺失的小鼠对胞外菌感染更加敏感, 这些细菌包括枸橼酸杆菌、克雷伯氏肺炎杆菌和金黄色酿脓杆菌^[10]。也有研究报道称 IL-17A 通过诱导一种抗菌肽 Lipocalin 2 来抑制细菌和消化道中铁离子的接触从而控制细菌的生长^[84]。口腔机会致病真菌白色念珠菌可以显著地诱导 Th17 细胞分化。缺失 IL-17A 的小鼠对白色念珠菌的抵抗力减弱, 表明 IL-17A 是控制真菌感染的重要细胞因子^[85]。在线虫感染小鼠肺部模型中, 几丁质酶样蛋白 (chitinase-like proteins, CLPs) 上调肺部 $\gamma\delta$ T 细胞表达 IL-17A, IL-17A 引发中性粒细胞的浸润, 抑制寄生虫在肺部的存活, 但这也导致了肺部损伤的加重^[86]。一些病毒, 如流感病毒可以导致 miR-155 上调, 从而抑制 IL-17A 的反应性, 导致继发性细菌性肺炎的发生^[87]。

此外, 2014 年, Taylor 等^[88] 研究表明, IL-17A 也可以作用于免疫细胞来促进机体对病原菌的清除。他们发现骨髓中有一群中性粒细胞表达转录因子 ROR γ t, 这些细胞既能产生 IL-17A, 也能对 IL-17A 起反应。IL-17A 通过自分泌的方式诱导其产生 ROS, 从而提高杀伤真菌的能力。IL-17A 对 NK 细胞的发育也有重要的作用。在白色念珠菌系统性感染模型中, IL-17A 缺失导致功能性 NK 细胞发育缺陷, 从而使得这些细胞不能产生 GM-CSF 促进中性粒细胞杀伤真菌^[89]。Bermejo 等^[28] 发现, 在寄生虫, 如克氏锥虫感染时, B 细胞通过产生大量的 IL-17A 抑制寄生虫的感染。因此, IL-17A 和 IL-17F 在宿主抵抗细菌、真菌或寄生虫等病原体感染中发挥重要作用。

2 IL-17C

2.1 IL-17C的细胞来源与信号转导

2000 年, IL-17C 作为 IL-17A 的同源基因被克隆出来 (约 27% 的同源性)。IL-17C 与 IL-17A 的

细胞来源不同,与 IL-17A 相比,活化的 T 细胞并不能表达 IL-17C。2000 年, Li 等^[90]研究发现, IL-17C 作用于人单核细胞系 THP1, 促进其表达 TNF α 和 IL-1 β 。2013 年, Roth 等^[91]发现, IL-17C 主要由上皮细胞表达, 如金黄色葡萄球菌通过 NOD2 模式受体激活角质细胞表达 IL-17C。枸橼酸杆菌和肠道共生的大肠杆菌也可以促进肠上皮细胞表达 IL-17C^[7-8]。绿脓杆菌和流感嗜血杆菌诱导气管上皮细胞产生 IL-17C^[92]。细菌的病原菌相关分子模式 (pathogen associated molecular pattern, PAMP), 如 LPS、肽聚糖、鞭毛蛋白、poly(I:C) 或者 CpG 双核苷酸, 也可通过 TLR 激活这些细胞表达 IL-17C^[93]。2011 年, 本课题组与另一研究团队同时发现 IL-17C 的特异性受体 IL-17RE。IL-17RE 是 IL-17 受体家族成员, 与 IL-17RC 具有较高的同源性。IL-17RE 与 IL-17RA 形成异源二聚体介导 IL-17C 的信号传递^[7, 9]。IL-17C 的下游信号目前研究很少, 但该信号通路同样需要衔接分子 Act1 的参与激活 NF- κ B 和 MAPKs 信号^[94]。

2.2 IL-17C在宿主防御、炎症和肿瘤中的作用

IL-17C 所介导的信号通路在黏膜先天免疫反应中发挥着重要作用。在细菌感染中, 呼吸道上皮细胞分泌 IL-17C 并以自分泌和旁分泌的方式促进自身表达 hBD2、CSF 和 S100A12^[93]。绿脓杆菌和 IL-17C 能够协同促进上皮细胞表达 IL-6^[92]。在肠道组织中, IL-17C 能促进肠上皮细胞产生抗菌肽。IL-17RE 敲除小鼠对枸橼酸杆菌的抵抗力降低^[7]。IL-17C 对 DSS 诱导肠道损伤亦具有保护作用, IL-17RE 敲除小鼠 DSS 处理后体重下降更加严重^[9], 其保护作用被认为是通过促进肠上皮细胞表达紧密连接蛋白来修复肠道损伤^[95]。

研究发现, IL-17C 在炎症和自身免疫疾病方面也发挥一定的作用。银屑病患者皮肤样本中 IL-17C 的表达升高^[96]; 在咪喹莫特诱导的银屑病模型中, IL-17C 的表达升高, 敲除 IL-17C 能明显改善皮肤角质层的异常增生^[9]。在 CIA 模型中, IL-17C 可以通过促进 TNF α 的产生促进关节炎发生^[97]。在 EAE 模型小鼠的中枢组织中可以检测到 IL-17C 的表达上调, Chang 等^[94]研究发现, IL-17C 主要是促进 Th17 细胞的活化表达 IL-17A 和 IL-17F 从而加重 EAE 的发生、发展。IL-17C 敲除小鼠的 EAE 病情显著减轻。

IL-17C 在肿瘤发生发展方面的研究鲜有报道, 通过分析大量结肠癌患者的肿瘤样本和不同小鼠肠

道肿瘤模型样本, 本课题组发现了 IL-17C 的表达发生显著上调。本课题组还首次利用包括无菌小鼠在内的多种小鼠模型阐明, 在肠癌的病理进程中, 肠道中炎症性的大肠杆菌特异性地发生增生, 并通过肠道上皮细胞上的 Toll 样受体信号通路专一性地驱动了 IL-17C 在这些细胞中的表达。在化学诱导和自发性的小鼠肠道肿瘤模型中, 致炎性大肠杆菌紊乱所导致的 IL-17C 的表达又会以自分泌的方式诱导癌化的肠道上皮细胞中抗凋亡因子 Bcl-2 和 Bcl-x_L 的表达, 来抑制肿瘤细胞的凋亡, 从而促进肠癌的发生。IL-17C 受体缺失的小鼠会由于该通路的阻断而使得肿瘤的病程大大缓解^[8]。

3 IL-17E

3.1 IL-17E的细胞来源和信号转导

2001 年, 以 IL-17A 序列为基础, Fort 等^[98]在人和鼠的基因组中调出同源基因 IL-17E (又称 IL-25)。同时, 他们发现 IL-17E 可由极化的 Th2 细胞表达。进一步研究发现, 肺和肠道上皮细胞、脑内皮细胞、肺部的嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞、肺泡巨噬细胞、胶质细胞和 IgE 活化的肥大细胞都能表达 IL-17E^[10]。IL-17E 可以和特异性受体 IL-17RB 与 IL-17RA 形成的异源二聚体结合介导下游信号^[13, 99]。IL-17RB 也是 IL-17B 的特异性受体, 但其与 IL-17E 的结合能力较强^[14]。

与 IL-17A 不同, IL-17E 主要作用于造血细胞产生 Th2 相关的细胞因子。IL-17RB 表达在单核细胞、NKT 细胞、非 T 非 B 细胞、nuocytes、多能前体 2 型细胞 (multipotent progenitor type 2, MMP^{type2})、先天 2 型辅助细胞 (innate type 2 helper cell, ih2) 和产生 2 型细胞因子的髓系细胞 (type 2 cytokine-producing myeloid cells, T2M) 中。除了这些先天反应细胞类群, IL-17RB 也高表达在 Th2 或者 Th9 细胞上。非免疫细胞, 如结肠和肺上皮细胞也是 IL-17E 的反应细胞^[10]。与 IL-17RA 相似, IL-17RB 的胞内段也含有保守的 SEFIR 结构域, 在 IL-17E 的刺激下, Act1 通过 SEFIR-SEFIR 相互作用被招募到 IL-17RB 上, Act1 招募接头蛋白 TRAF6 到受体 IL-17RB 上, 从而激活 NF- κ B 信号, 但是 IL-17E 所诱导的 MAPKs 的激活则不需要 TRAF6 的参与^[100-102]。在 Act1 缺失的情况下, IL-17E 导致的 Th2 细胞因子相关的过敏性呼吸系统炎症症状明显减轻^[103]。

3.2 IL-17E在宿主防御、炎症和肿瘤中的作用

Zaph 等^[104]研究表明, 在无菌小鼠的肠道组织

中 IL-17E 表达量很低, 随着肠道共生菌的增多, 小鼠肠道中 IL-17E 表达量逐渐升高, 说明肠道菌群诱导了肠道中 IL-17E 的产生。肠道中的 IL-17E 可以抑制天然免疫细胞 ROR γ ⁺ ILC 表达 IL-22^[105]。腹腔注射 IL-17E 能够在小鼠肺部诱导产生 inflammatory ILC2 (iILC2), iILC2 既能够表达 2 型炎症因子, 也能表达 IL-17A。在缺失 T、B 细胞和先天免疫细胞 ILC 的 *Rag2*^{-/-}*IL2rg*^{-/-} 小鼠中尾静脉注射 iILC2 细胞, 可以帮助机体抵抗口腔白色念珠菌感染^[106]。

也有研究报道 IL-17E 在宿主抗寄生虫感染方面起到重要的作用。肠道蠕虫感染和宿主的 2 型免疫反应密切相关。IL-17E 能有效地增强机体对于鼠鞭虫和巴西日圆虫感染的清除^[11, 107]。同时, IL-17E 不仅能抑制寄生虫的生长, 还可以抑制感染导致的炎症因子 IL-17A 和 IFN γ 的表达, 降低炎症反应, 从而维持机体稳态^[11]。

由于 IL-17E 可以促进宿主 2 型免疫反应, 故其在哮喘和过敏反应等呼吸系统疾病中也发挥重要作用。Th2 细胞、上皮细胞、活化的肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞均可产生 IL-17E, 继而导致嗜酸性细胞浸润、血清 IgE 含量升高、黏液分泌增多等, 最终加重呼吸系统炎症^[12]。IL-17E 还能够抑制 IL-23 的产生, 抑制 Th17 细胞的分化, 从而对 EAE 的发生具有抑制作用^[108]。此外, 在 EAE 的发生过程中, 血管内皮细胞产生的 IL-17E 也可促进血管内皮表达紧密连接分子, 恢复血脑屏障, 减少淋巴细胞向中枢神经系统浸润, 减轻 EAE 的病理^[109]。

IL-17E 在肿瘤方面的研究目前还很少。在多种人源肿瘤细胞异体移植模型中, 体内注射重组 IL-17E 能够抑制肿瘤的生长。IL-17E 介导的抗肿瘤效应可能归因于 B 细胞的激活^[10]。最近, 研究发现, 良性的乳腺上皮细胞释放 IL-17E 可诱导乳腺癌细胞的凋亡。有趣的是, IL-17E 不能诱导正常的乳腺上皮细胞发生凋亡。IL-17E 处理能有效地抑制肿瘤生长而不影响正常组织的特性表明其可能作为肿瘤治疗的新型靶点^[110]。

4 IL-17B和IL-17D

到目前为止, 关于 IL-17B 和 IL-17D 的研究报道十分有限。IL-17B 的 mRNA 被发现主要存在于成年人的胰腺、小肠和胃等组织中, 而在 CD4⁺T 细胞中并不表达。后来也有研究发现, 人单核细胞系 THP1^[90]、软骨细胞^[111] 和神经细胞^[112] 等细胞可以

表达 IL-17B。在小鼠胚胎发育期, IL-17B 可以表达于前肢出芽处, 表明 IL-17B 可能与骨骼发育有关^[113]。如前所述, IL-17B 通过其特异性受体 IL-17RB 诱导 TNF α 、IL-1 β 、IL-6 和 CXCL8/IL-8 的表达。在类风湿性关节炎滑膜组织中, 中性粒细胞通过表达 IL-17B 作用于成纤维细胞来促进 TNF α 所诱导的 IL-6 和 G-CSF 的表达^[114]。在 CIA 小鼠模型中, 发病小鼠关节软骨中 IL-17B 的含量升高, 抗体中和 IL-17B 可缓解 CIA 的病情^[115]。除此以外, IL-17B 也被报道在多种乳腺癌细胞系和人的乳腺癌病理样本中表达^[110]。在乳腺癌细胞系中敲低 IL-17B 的表达可以抑制这些细胞的增殖和侵袭能力^[110]。在乳腺癌骨转移模型中, 转移到原位瘤处的骨髓来源的干细胞 (bone marrow-derived stem cells, hBMSC) 也可以表达 IL-17B, 分泌出来的 IL-17B 作用于乳腺癌细胞上的 IL-17RB 来促进癌细胞的转移^[116]。然而, 另外一项研究发现, IL-17B 能在体外抑制 HECV 细胞的贴附、迁移和微管形成从而抑制血管的生成^[117]。最近, 也有文献报道在多房棘球绦虫感染导致的泡型包虫病中, 检测到 IL-17B 和可溶性受体 sIL-17RB 表达升高。这暗示 IL-17B 可能与感染导致的炎症有关, 而 sIL-17RB 可能通过阻断 IL-17B 的信号来发挥功能^[118]。

与 IL-17B 同源性最高的细胞因子 IL-17D 主要表达在大脑、心脏、肺、胰腺、骨骼肌和脂肪组织中^[119]。虽然 IL-17D 的受体目前还没有找到, 但研究发现 IL-17D 可以刺激内皮细胞产生 IL-6、IL-8 和 GM-CSF 或在鸡成纤维细胞诱导 IL-6 和 IL-8 的表达^[119-120]。也有研究表明七鳃鳗的皮肤中组成型表达 IL-17D, LPS 刺激可以提高其表达水平, IL-17D 可能与七鳃鳗抵抗细菌感染有关^[121]。其他临床数据表明, IL-17D 在鼻肉芽肿中表达升高^[122], 而在银屑病患者皮肤中的表达水平降低^[122]。肿瘤细胞根据其免疫原性分为进展型和回归型, 进展型的癌细胞移植到宿主体内能逃避宿主的免疫系统, 从而进一步增殖转移, 而回归型的肿瘤细胞在免疫系统完整的宿主体内不能生长。研究发现, 这类回归型的癌细胞高表达 IL-17D, 而 IL-17D 可以刺激 MCP-1 的表达从而招募 NK 细胞杀伤肿瘤。除此以外, IL-17D 也能在气囊模型诱导的炎症中发挥招募先天免疫细胞的功能^[123]。总体而言, 关于 IL-17B 和 IL-17D 的研究才刚刚起步, 其信号转导机制和生理病理功能仍有待探索。

IL-17 家族成员除了在黏膜免疫抗感染中发挥

功能以外,也对多种自身免疫病的发病起到促进作用。临床研究表明,用 IL-17A 特异性抗体阻断能有效地治疗银屑病和关节炎等自身免疫病。更加深入地研究 IL-17 家族在自身免疫病和炎症中的功能和作用机制,将为多种炎症性疾病的治疗提供扎实的理论基础和新的靶点。最近研究发现,IL-17A、IL-17C、IL-17D 和 IL-17E 在肿瘤的发生发展中也起到一定的作用,表明 IL-17 家族可能为肿瘤治疗提供良好的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] 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
- [2] Broxmeyer HE. Is interleukin 17, an inducible cytokine that stimulates production of other cytokines, merely a redundant player in a sea of other biomolecules? *J Exp Med*, 1996, 183: 2411-5
- [3] Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10: 479-89
- [4] Toy D, Kugler D, Wolfson M, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*, 2006, 177: 36-9
- [5] Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 2009, 30: 108-19
- [6] Kuestner RE, Taft DW, Haran A, et al. Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. *J Immunol*, 2007, 179: 5462-73
- [7] Song X, Zhu S, Shi P, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nat Immunol*, 2011, 12: 1151-8
- [8] Song X, Gao H, Lin Y, et al. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis. *Immunity*, 2014, 40: 140-52
- [9] Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol*, 2011, 12: 1159-66
- [10] Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal*, 2013, 25: 2335-47
- [11] 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: 843-9
- [12] Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20: 697-702
- [13] 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: 1660-4
- [14] 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: 19167-76
- [15] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell*, 2006, 126: 1121-33
- [16] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR α and ROR γ . *Immunity*, 2008, 28: 29-39
- [17] Brustle A, Heink S, Huber M, et al. The development of inflammatory T_H-17 cells requires interferon-regulatory factor 4. *Nat Immunol*, 2007, 8: 958-66
- [18] Schraml BU, Hildner K, Ise W, et al. The AP-1 transcription factor Batf controls T_H17 differentiation. *Nature*, 2009, 460: 405-9
- [19] Zhang F, Meng G, Strober W. Interactions among the transcription factors Runx1, ROR γ and Foxp3 regulate the differentiation of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol*, 2008, 9: 1297-306
- [20] Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, et al. The aryl hydrocarbon receptor links T_H17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*, 2008, 453: 106-9
- [21] Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al. Control of T_{reg} and T_H17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, 2008, 453: 65-71
- [22] Okamoto K, Iwai Y, Oh-Hora M, et al. IkappaBzeta regulates T_H17 development by cooperating with ROR nuclear receptors. *Nature*, 2010, 464: 1381-5
- [23] Li L, Ruan Q, Hilliard B, et al. Transcriptional regulation of the Th17 immune response by IKK α . *J Exp Med*, 2011, 208: 787-96
- [24] Liu XK, Lin X, Gaffen SL. Crucial role for nuclear factor of activated T cells in T cell receptor-mediated regulation of human interleukin-17. *J Biol Chem*, 2004, 279: 52762-71
- [25] O'Connell RM, Kahn D, Gibson WS, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development. *Immunity*, 2010, 33: 607-19
- [26] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 585-600
- [27] McKenzie AN, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity*, 2014, 41: 366-74
- [28] Bermejo DA, Jackson SW, Gorosito-Serran M, et al. Trypanosoma cruzi trans-sialidase initiates a program independent of the transcription factors ROR γ t and Ahr that leads to IL-17 production by activated B cells. *Nat Immunol*, 2013, 14: 514-22
- [29] Takahashi N, Vanlaere I, de Rycke R, et al. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J Exp Med*, 2008, 205: 1755-61

- [30] 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
- [31] Liu S, Song X, Chrnyk BA, et al. Crystal structures of interleukin 17A and its complex with IL-17 receptor A. *Nat Commun*, 2013, 4: 1888
- [32] Schwandner R, Yamaguchi K, Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6 in interleukin 17 signal transduction. *J Exp Med*, 2000, 191: 1233-40
- [33] Qian Y, Liu C, Hartupée J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol*, 2007, 8: 247-56
- [34] Liu C, Qian W, Qian Y, et al. Act1, a U-box E3 ubiquitin ligase for IL-17 signaling. *Sci Signal*, 2009, 2: ra63
- [35] Zhu S, Pan W, Song X, et al. The microRNA miR-23b suppresses IL-17-associated autoimmune inflammation by targeting TAB2, TAB3 and IKK- α . *Nat Med*, 2012, 18: 1077-86
- [36] Xiao Y, Jin J, Chang M, et al. TPL2 mediates autoimmune inflammation through activation of the TAK1 axis of IL-17 signaling. *J Exp Med*, 2014, 211: 1689-702
- [37] Song X, Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling. *Cytokine*, 2013, 62: 175-82
- [38] Hartupée J, Liu C, Novotny M, et al. IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. *J Immunol*, 2009, 182: 1660-6
- [39] Bulek K, Liu C, Swaidani S, et al. The inducible kinase IKKi is required for IL-17-dependent signaling associated with neutrophilia and pulmonary inflammation. *Nat Immunol*, 2011, 12: 844-52
- [40] Zhu S, Pan W, Shi PQ, et al. Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through TRAF3-mediated suppression of interleukin 17 receptor signaling. *J Exp Med*, 2010, 207: 2647-62
- [41] Zepp JA, Liu C, Qian W, et al. Cutting Edge: TNF receptor-associated factor 4 restricts IL-17-mediated pathology and signaling processes. *J Immunol*, 2012, 189: 33-7
- [42] Qu F, Gao H, Zhu S, et al. TRAF6-dependent Act1 phosphorylation by the I κ B kinase-related kinases suppresses interleukin-17-induced NF- κ B activation. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 3925-37
- [43] Nakayama KI, Nakayama K. Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 369-81
- [44] Shi P, Zhu S, Lin Y, et al. Persistent stimulation with interleukin-17 desensitizes cells through SCF β -TrCP-mediated degradation of Act1. *Sci Signal*, 2011, 4: ra73
- [45] Zhong B, Liu X, Wang X, et al. Negative regulation of IL-17-mediated signaling and inflammation by the ubiquitin-specific protease USP25. *Nat Immunol*, 2012, 13: 1110-7
- [46] Garg AV, Ahmed M, Vallejo AN, et al. The deubiquitinase A20 mediates feedback inhibition of interleukin-17 receptor signaling. *Sci Signal*, 2013, 6: ra44
- [47] Shen F, Li N, Gade P, et al. IL-17 receptor signaling inhibits C/EBP β by sequential phosphorylation of the regulatory 2 domain. *Sci Signal*, 2009, 2: ra8
- [48] Shen F, Ruddy MJ, Plamondon P, et al. Cytokines link osteoblasts and inflammation: microarray analysis of interleukin-17-and TNF- α -induced genes in bone cells. *J Leukocyte Biol*, 2005, 77: 388-99
- [49] Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci*, 2012, 122: 487-511
- [50] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest*, 1999, 103: 1345-52
- [51] Nakae S, Saijo S, Horai R, et al. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 5986-90
- [52] Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, et al. Differential roles of interleukin-17A and-17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 2009, 30: 108-19
- [53] Fischer J, Hueber AJ, Wilson S, et al. Combined inhibition of TNF α and IL-17 as therapeutic opportunity for treatment in rheumatoid arthritis: Development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 67: 51-62
- [54] 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
- [55] Tzartos JS, Friese 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
- [56] 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: 233-40
- [57] 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
- [58] Hu Y, Ota N, Peng I, et al. IL-17RC is required for IL-17A- and IL-17F-dependent signaling and the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2010, 184: 4307-16
- [59] Yang XO, Chang SH, Park H, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med*, 2008, 205: 1063-75
- [60] Uyttenhove C, Sommereyns C, Theate I, et al. Anti-IL-17A autovaccination prevents clinical and histological manifestations of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1110: 330-6
- [61] 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
- [62] Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*,

- 2003, 52: 65-70
- [63] Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, et al. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p. His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14: 437-45
- [64] Ogawa A, Andoh A, Araki Y, et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol*, 2004, 110: 55-62
- [65] 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
- [66] Ha HL, Wang H, Pisitkun P, et al. IL-17 drives psoriatic inflammation via distinct, target cell-specific mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E3422-31
- [67] Cantrell W, Kaler R. Biologic agents for moderate-to-severe plaque psoriasis: Mechanisms of action and treatment considerations. *J Dermatol Nurses' Assoc*, 2014, 6: S12-30
- [68] Wong C, Ho CY, Li E, et al. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000, 9: 589-93
- [69] Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol*, 2008, 181: 8761-6
- [70] Pisitkun P, Ha HL, Wang H, et al. Interleukin-17 cytokines are critical in development of fatal lupus glomerulonephritis. *Immunity*, 2012, 37: 1104-15
- [71] Dong G, Ye R, Shi W, et al. IL-17 induces autoantibody overproduction and peripheral blood mononuclear cell overexpression of IL-6 in lupus nephritis patients. *Chn Med J*, 2003, 116: 543-8
- [72] Chakir J, Shannon J, Molet S, et al. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF- β , IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111: 1293-8
- [73] Lindén A, Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur Respir J*, 2014, 44: 1319-31
- [74] Ota K, Kawaguchi M, Matsukura S, et al. Potential involvement of IL-17F in asthma. *J Immunol Res*, 2014, 2014: 602846
- [75] Halwani R, Al-Kufaidy R, Vazquez-Tello A, et al. IL-17 Enhances chemotaxis of primary human B cells during asthma. *PLoS One*, 2014, 9: e114604
- [76] Zhang JP, Yan J, Xu J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol*, 2009, 50: 980-9
- [77] Cochaud S, Giustiniani J, Thomas C, et al. IL-17A is produced by breast cancer TILs and promotes chemoresistance and proliferation through ERK1/2. *Sci Reports*, 2013, 3: 3456
- [78] Xiang T, Long H, He L, et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133⁺ cancer stem-like cells in ovarian cancer. *Oncogene*, 2015, 34: 165-76
- [79] Rei M, Gonçalves-Sousa N, Lança T, et al. Murine CD27⁺ V γ 6⁺ γ δ T cells producing IL-17A promote ovarian cancer growth via mobilization of protumor small peritoneal macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: E3562-70
- [80] Chang SH, Mirabolfathinejad SG, Katta H, et al. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 5664-9
- [81] Wang K, Kim MK, Di Caro G, et al. Interleukin-17 receptor A signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis. *Immunity*, 2014, 41: 1052-63
- [82] McAllister F, Bailey JM, Alsina J, et al. Oncogenic Kras activates a hematopoietic-to-epithelial IL-17 signaling axis in preinvasive pancreatic neoplasia. *Cancer Cell*, 2014, 25: 621-37
- [83] 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
- [84] Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, et al. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*, 2002, 10: 1033-43
- [85] Simpson-Abelson M, Bishu S, Childs E, et al. IL-17-mediated regulation of C/EBP β alternative translation: Implications for signaling and response to opportunistic fungal infections (IRM6P. 721). *J Immunol*, 2014, 192: 63.13
- [86] Sutherland TE, Logan N, Ruckerl D, et al. Chitinase-like proteins promote IL-17-mediated neutrophilia in a tradeoff between nematode killing and host damage. *Nat Immunol*, 2014, 15: 1116-25
- [87] Kovach M, Ballinger M, Wilke C, et al. Influenza induced upregulation of microRNA-155 increases susceptibility to secondary bacterial pneumonia by blunting IL-17 responses. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189: A5075
- [88] Taylor PR, Roy S, Leal SM Jr, et al. Activation of neutrophils by autocrine IL-17A-IL-17RC interactions during fungal infection is regulated by IL-6, IL-23, ROR γ T and dectin-2. *Nat Immunol*, 2014, 15: 143-51
- [89] Bar E, Whitney PG, Moor K, et al. IL-17 regulates systemic fungal immunity by controlling the functional competence of NK cells. *Immunity*, 2014, 40: 117-27
- [90] 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: 773-8
- [91] Roth SA, Simanski M, Rademacher F, et al. The pattern recognition receptor NOD₂ mediates *Staphylococcus aureus*-induced IL-17C expression in keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 374
- [92] Pfeifer P, Voss M, Wonnemberg B, et al. IL-17C is a mediator of respiratory epithelial innate immune response. *Am J Resp Cell Mol*, 2013, 48: 415-21
- [93] Kusagaya H, Fujisawa T, Yamanaka K, et al. TLR-mediated airway IL-17C enhances epithelial host defense

- in an autocrine/paracrine manner. *Am J Resp Cell Mol*, 2013, 50: 30-9
- [94] Chang SH, Reynolds JM, Pappu BP, et al. Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor E. *Immunity*, 2011, 35: 611-21
- [95] Reynolds JM, Martinez GJ, Nallaparaju KC, et al. Cutting Edge: Regulation of intestinal inflammation and barrier function by IL-17C. *J Immunol*, 2012, 189: 4226-30
- [96] Johansen C, Usher P, Kjellerup R, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*, 2009, 160: 319-24
- [97] Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF- α production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol*, 2007, 179: 7128-36
- [98] Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies *in vivo*. *Immunity*, 2001, 15: 985-95
- [99] Rickel EA, Siegel LA, Yoon B-RP, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. *J Immunol*, 2008, 181: 4299-310
- [100] Claudio E, Sønder SU, Saret S, et al. The adaptor protein CIKS/Act1 is essential for IL-25-mediated allergic airway inflammation. *J Immunol*, 2009, 182: 1617-30
- [101] Swaidani S, Bulek K, Kang Z, et al. The critical role of epithelial-derived Act1 in IL-17- and IL-25-mediated pulmonary inflammation. *J Immunol*, 2009, 182: 1631-40
- [102] Maezawa Y, Nakajima H, Suzuki K, et al. Involvement of TNF receptor-associated factor 6 in IL-25 receptor signaling. *J Immunol*, 2006, 176: 1013-8
- [103] Swaidani S, Bulek K, Kang Z, et al. T cell-derived act1 is necessary for IL-25-mediated Th2 responses and allergic airway inflammation. *J Immunol*, 2011, 187: 3155-64
- [104] Zaph C, Du Y, Saenz SA, et al. Commensal-dependent expression of IL-25 regulates the IL-23-IL-17 axis in the intestine. *J Exp Med*, 2008, 205: 2191-8
- [105] Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, et al. ROR γ ⁺ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol*, 2011, 12: 320-6
- [106] Huang Y, Guo L, Qiu J, et al. IL-25-responsive, lineage-negative KLRG1 cells are multipotential 'inflammatory' type 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*, 2014, 16: 161-9
- [107] Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, et al. Identification of an interleukin IL-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med*, 2006, 203: 1105-16
- [108] Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, et al. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2007, 204: 161-70
- [109] Sonobe Y, Takeuchi H, Kataoka K, et al. Interleukin-25 expressed by brain capillary endothelial cells maintains blood-brain barrier function in a protein kinase C-dependent manner. *J Biol Chem*, 2009, 284: 31834-42
- [110] Furuta S, Jeng YM, Zhou L, et al. IL-25 causes apoptosis of IL-25R-expressing breast cancer cells without toxicity to nonmalignant cells. *Sci Trans Med*, 2011, 3: 78ra31
- [111] Kokubu T, Haudenschild DR, Moseley TA, et al. Immunolocalization of IL-17A, IL-17B, and their receptors in chondrocytes during fracture healing. *J Histochem Cytochem*, 2008, 56: 89-95
- [112] Moore EE, Presnell S, Garrigues U, et al. Expression of IL-17B in neurons and evaluation of its possible role in the chromosome 5q-linked form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromuscular Disord*, 2002, 12: 141-50
- [113] You Z, DuRaine G, Tien JY, et al. Expression of interleukin-17B in mouse embryonic limb buds and regulation by BMP-7 and bFGF. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326: 624-31
- [114] Kouri VP, Olkkonen J, Ainola M, et al. Neutrophils produce interleukin-17B in rheumatoid synovial tissue. *Rheumatology*, 2013, 53: 39-47
- [115] Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF- α production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol*, 2007, 179: 7128-36
- [116] Goldstein RH, Reagan MR, Anderson K, et al. Human bone marrow-derived MSCs can home to orthotopic breast cancer tumors and promote bone metastasis. *Cancer Res*, 2010, 70: 10044-50
- [117] Sanders AJ, Guo X, Mason MD, et al. IL-17B can impact on endothelial cellular traits linked to tumour angiogenesis. *J Oncol*, 2010, 81: 73-5
- [118] Lechner CJ, Grüner B, Huang X, et al. Parasite-specific IL-17-type cytokine responses and soluble IL-17 receptor levels in alveolar echinococcosis patients. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 735342
- [119] 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: 642-6
- [120] Hong YH, Lillehoj HS, Park DW, et al. Cloning and functional characterization of chicken interleukin-17D. *Vet Immunol Immunop*, 2008, 126: 1-8
- [121] Tsutsui S, Nakamura O, Watanabe T. Lamprey (*Lethenteron japonicum*) IL-17 upregulated by LPS-stimulation in the skin cells. *Immunogenetics*, 2007, 59: 873-82
- [122] Müller A, Lamprecht P. Interleukin-17 in chronic inflammatory and autoimmune diseases: rheumatoid arthritis, Crohn's disease and Wegener's granulomatosis. *Z Rheumatol*, 2008, 67: 72-4
- [123] O'Sullivan T, Saddawi-Konefka R, Gross E, et al. Interleukin-17D mediates tumor rejection through recruitment of natural killer cells. *Cell Rep*, 2014, 7: 989-98