

DOI: 10.13376/j.cbls/2017119

文章编号: 1004-0374(2017)09-0891-07



康自珍, 上海交通大学医学院上海市免疫学研究所研究员, 博士生导师, 上海高校特聘教授“东方学者”, “浦江计划”人才。2000年在北京大学获得免疫学博士学位, 并先后在凯斯西储大学 (Case Western Reserve University) 和美国克利夫兰医学中心 (Cleveland Clinic) 从事博士后研究工作。长期从事神经免疫学的研究, 即从免疫学的视角研究神经退行性疾病 (如多发性硬化、帕金森病和老年痴呆等) 的致病机制。在多发性硬化的致病机制研究方面取得重大进展, 相关研究发表在 *Nature Neuroscience*、*Immunity* 和 *J Neuroscience* 等杂志。研究成果多次被国际著名专业期刊 *Nature Medicine*、*Nature Reviews Immunology* 和 *Immunity* 专评, 证实其研究成果的重要性和同行的极大认可。

## Act1介导的IL-17信号通路 与自身免疫性脑脊髓炎关系的研究进展

刘振山, 季哲, 康自珍\*

(上海交通大学医学院上海市免疫学研究所, 上海 200025)

**摘要:** 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是以中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 慢性炎症性脱髓鞘为主要特征的自身免疫性疾病。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 在发病特点和病理学特征上与人类的 MS 表现非常相似, 是研究 MS 发病机制及治疗的理想的动物模型。辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 细胞是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的一个重要亚群, 主要分泌 IL-17 (interleukin-17) 细胞因子, 在 EAE 的发病过程中具有重要作用。NF- $\kappa$ B 激活剂 1 (NF- $\kappa$ B activator 1, Act1) 是 SEFIR (similar expression to fibroblast growth factor genes/IL-17R) 蛋白家族的一员, 是 IL-17 信号通路的连接蛋白。在 IL-17 的刺激下, Act1 通过 SEFIR-SEFIR 相互作用招募到 IL-17 受体 (IL-17 receptor, IL-17R) 上, 以调节下游信号通路。对 Act1 介导的 IL-17 信号与自身免疫性疾病的关系做一综述, 以期为 EAE 的发病机制研究和治疗提供重要的理论基础和分子靶标。

**关键词:** 多发性硬化; 实验性自身免疫性脑脊髓炎; Th17 细胞; IL-17; NF- $\kappa$ B 激活剂 1

**中图分类号:** R393; R74      **文献标志码:** A

### The role of IL-17-Act1 signaling axis in the pathogenesis of EAE

LIU Zhen-Shan, JI Zhe, KANG Zi-Zhen\*

(Shanghai Institute of Immunology, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** Multiple sclerosis (MS) is a complex immune-mediated disease of the central nervous system (CNS). Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is an animal model widely used for mechanistic and translational study of MS. T helper 17 (Th17), a distinct subset of CD4<sup>+</sup> T cells with signature production of IL-17

收稿日期: 2017-05-12; 修回日期: 2017-06-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (DK30104150003, DK30104150035); 上海高校特聘教授 (东方学者) 基金 (2685721)

\*通信作者: E-mail: zizhenkang@gmail.com

(interleukin-17), plays a crucial role in the pathogenesis of EAE. NF- $\kappa$ B activator 1 (Act1), a member of the SEFIR protein family, is a key component in IL-17 signaling pathway. After IL-17 stimulation, Act1 is recruited to IL-17 receptor (IL-17R) through the SEFIR domain. Here, we review the molecular and cellular mechanisms by which IL-17-induced Act1-mediated signaling contribute to EAE.

**Key words:** multiple sclerosis; experimental autoimmune encephalomyelitis; Th17 cells; IL-17; Act1

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是由 T 细胞介导的、以中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 慢性炎症性脱髓鞘为主要特征的自身免疫性疾病, MS 的特征性病理改变是中枢神经系统白质内多发性脱髓鞘斑块, 多位于侧脑室周围, 伴反应性胶质增生, 也可有轴突损伤。病变可累及大脑白质、脊髓、脑干、小脑和视神经。MS 常导致视神经病变、平衡失调、肢体无力、智力减退、失语, 甚至瘫痪, 严重危害患者健康, 降低其生活质量。根据髓鞘脱失原因的不同可将 MS 划分为 4 种类型: I 型为 T 细胞介导的脱髓鞘, 由巨噬细胞直接调节或巨噬细胞毒素参与; II 型为 T 细胞和抗体参与的脱髓鞘, 是 MS 最常见的一种类型; III 型与神经元末端的少突胶质细胞病理相关, 神经元末端脱髓鞘并伴随着凋亡; IV 型为原始少突胶质细胞的损伤<sup>[1]</sup>。

MS 发病年龄多在 20~40 岁, 其中三十岁是该病的发病高峰期, 该类疾病在女性人群中的发病率大于男性人群。MS 在欧美等国家属于高发性疾病, 发病率为 60~200/10 万, 在日本发病率相对较低, 为 6~20/10 万<sup>[2-4]</sup>。我国与日本相似, 属于低发病区, 但随着对 MS 认识的提高, 目前发现的病例已较前增多, 尤其在青壮年人群中较为常见。目前在临床上对多发性硬化综合征尚无有效的治疗手段, 因此明确 MS 的发病机理对治疗该疾病具有重要的作用。

## 1 实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)

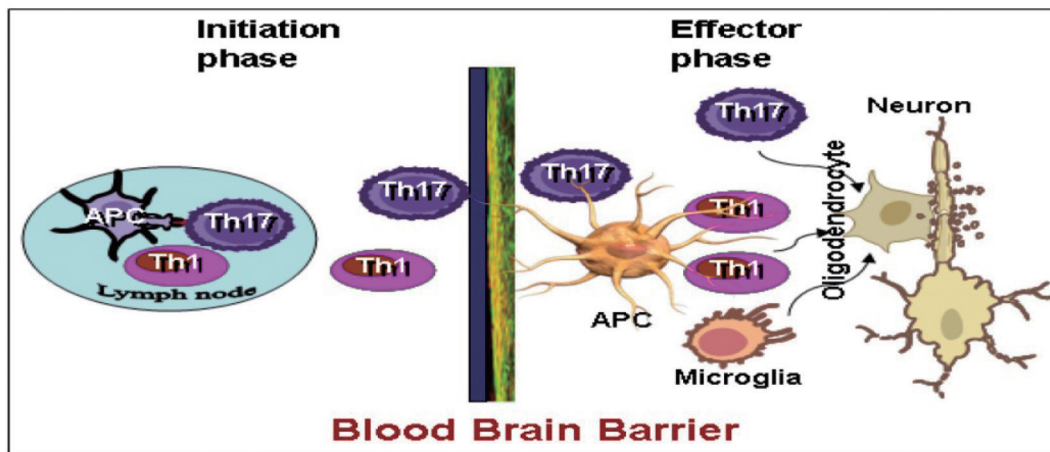
实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 在免疫学特征、发病特点和病理学特征上与人类的 MS 表现非常相似, 是国际公认的研究 MS 发病机制及治疗的理想的动物模型, 在 MS 的研究中具有重要意义。EAE 模型是一种中枢神经系统性疾病模型, 一般通过对小鼠注射髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)、髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 和髓鞘蛋白脂质蛋白 (proteolipid protein, PLP) 或是过继转移 EAE 小鼠体内的 CD4<sup>+</sup> T 细胞 (Th1、Th17、Th1+Th17) 而诱导

产生<sup>[5-8]</sup>。研究者在临床和动物实验结果的基础上提出了一个“两阶段致病的模型”(two-phase model)(图 1)。第一阶段为诱发阶段: 由外周淋巴结抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 将髓鞘蛋白抗原或多肽提呈给辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th), 其中 Th1 和 Th17 细胞被激活并扩增, 且能够通过血脑屏障; 第二阶段为效应阶段: 通过血脑屏障的 T 细胞在血管周围间隙 (perivascular space) 被周围的巨噬细胞重新激活, 活化后的 T 细胞分泌细胞因子, Th1 细胞分泌干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), Th17 细胞分泌 IL-17 等。这些细胞因子能够激活周围的神经胶质细胞, 包括星形胶质细胞、小胶质细胞等。而神经胶质细胞被激活后分泌促炎症因子 (proinflammatory cytokines) 和趋化因子。在趋化因子的作用下, 更多的炎症细胞通过血脑屏障进入 CNS, 因而炎症反应被放大, 从而导致神经元脱髓鞘和中枢神经系统障碍, 最后导致机体的瘫痪。

研究结果显示, Th1 和 Th17 细胞都能够独立地诱导 EAE, 基于组织形态学和 CNS 趋化因子谱的不同推断 Th1 细胞和 Th17 细胞可能通过不同机制诱导产生不同类型的 EAE<sup>[9-12]</sup>。为了进一步探讨目前对多发性硬化的认识和理解, 本文将对 Th17 细胞相关的 IL-17 信号通路 with EAE 的研究进展进行综述。

## 2 Th17细胞

CD4<sup>+</sup> T 细胞在免疫应答和自身免疫与炎症疾病中具有重要的调节作用, 在 APC 的刺激下, CD4<sup>+</sup> T 细胞可以分化为 Th1、Th2 和 Th17 细胞。Th17 细胞最先于 2005 年被人们认识, 其参与炎性反应过程, 能分泌其特有的细胞因子 IL-17, 是不同于 Th1、Th2 和 Tregs 的一个独立亚群。Th17 细胞可分泌 IL-17 (IL-17A)、IL-17F、IL-21、IL-22、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 和 IL-6 等细胞因子, 虽然 IL-17 (IL-17A) 是 Th17 细胞分泌的代表性因子, 近来研究发现其他因子 (IL-21 和 IL-22) 在炎症反应的发病中也具有重要的作用<sup>[13-16]</sup>。除了 Th17



注: 第一阶段为诱发阶段: 在外周淋巴结Th1和Th17细胞被激活并扩增, 激活的T细胞通过血脑屏障; 第二阶段为效应阶段: 通过血脑屏障的T细胞被巨噬细胞重新激活, 并分泌细胞因子, 这些细胞因子激活周围的神经胶质细胞, 最终导致神经元脱髓鞘和死亡。

图1 EAE发病的两个阶段

细胞, CD8<sup>+</sup>T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 和淋巴组织诱导细胞 (lymph tissue inducer cell, LTi) 也表达 IL-17。

研究发现 Th17 细胞能够作用于小胶质细胞或内皮细胞以促进血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的破坏, 随后 Th17 细胞可侵入到 CNS<sup>[17]</sup>。Th17 细胞通过多种方式参与 MS 的致病过程, 包括基质金属蛋白酶以及氧自由基的产生可增加 BBB 的渗透性<sup>[18-19]</sup>。在 EAE 小鼠的 CNS 中, Th17 细胞分泌的 IL-17 和 Th17 细胞表面分子 Podoplanin (Pdp) 也能够参与异位淋巴滤泡的形成<sup>[20]</sup>。Th17 细胞还通过招募骨髓来源的单核细胞 (bone marrow-derived monocytes, BMDMs) 和 CD103<sup>+</sup> 树突状细胞 (DC), 以及上调 APC 的 MHC II 和细胞因子等方式调节炎症过程<sup>[21-25]</sup>。

### 3 IL-17及其受体

IL-17 细胞因子家族是由 IL-17、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E (IL-25) 和 IL-17F 六个结构相关的亚型组成, 其中, IL-17 和 IL-17F 同源性高达 60%, 主要由 Th17 细胞产生的, 而其他几个成员是由非 T 细胞产生的; IL-17、IL-17B、IL-17C 和 IL-17F 能够诱导促炎症因子的表达 (如在成纤维细胞和腹腔渗出细胞中 TNF 和 IL-1 $\beta$  的表达) 和嗜中性粒细胞的迁移, 说明该家族成员具有相似的功能; 而 IL-17E 能够促进 Th2 细胞型免疫应答<sup>[26]</sup>。IL-17 家族各成员与其各自的受体结合激活下游信号通路,

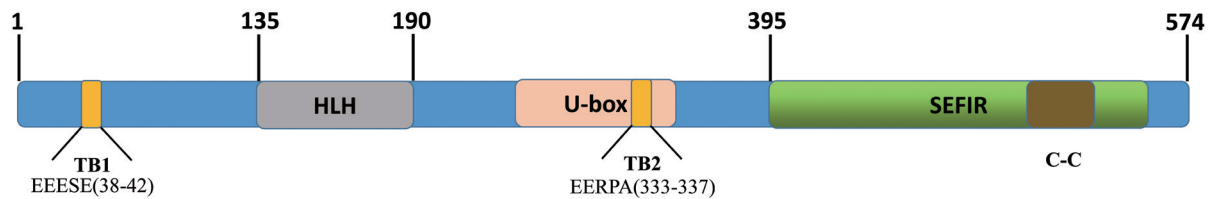
其中 IL-17 是 IL-17 家族的原型, IL-17 可与自身形成同源或与 IL-17F 形成异源二聚体, 以行使其功能。

IL-17 受体家族有五个成员: IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD 和 IL-17RE, 都为 I 型跨膜蛋白<sup>[26-27]</sup>。IL-17RA (或 IL-17R) 是第一个被发现的 IL-17 受体, 广泛表达在造血组织、各类髓样细胞、上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞和成骨细胞。虽然目前还没有阐明 IL-17 的准确受体复合物, 但 IL-17 的受体至少含有两个 IL-17RA 亚单位和一个 IL-17RC 亚单位<sup>[28-29]</sup>。研究发现 IL-17RA 的敲除能够完全终止 IL-17A 和 IL-17F 的活性<sup>[30]</sup>。

IL-17 能够增强多种炎症因子和趋化因子的分泌, 如 IL-8、CXCL1、CXCL6、IL-1b、IL-6、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF、MIP-2 和 MCP-1 等。IL-17 结合 IL-17RA 和 IL-17RC 异源二聚体受体, 行使其信号通路作用。IL-17 信号可激活多种下游通路, 包括 NF- $\kappa$ B、MAPK 和 C/EBP 等<sup>[31-32]</sup>。Act1 在 IL-17 信号通路中起重要作用, 是 IL-17 和其受体 IL-17R 以及下游信号传导之间重要的信号连接分子<sup>[33-34]</sup>。

### 4 Act1与IL-17信号通路

Li 等<sup>[35]</sup> 最先发现和描述了 Act1, 其被首次发现能够激活 NF- $\kappa$ B。Act1 有 4 个结构域: C 端 SEFIR 结构域、两个 TRAF 结合结构域和 N 端的螺旋-环-螺旋 (helix-loop-helix) 结构域 (图 2)。Act1 在人类的多种组织中表达, 包括胸腺、心脏、肺脏、肾脏、肝脏、结肠和胎盘等组织。Act1 在肠炎<sup>[33]</sup>、肺部



注: Act1包含2个TRAF结合结构域(TB1和TB2), 调节与TRAF6和TRAF4的相互作用; U-box结构域对靶蛋白(如TRAF6和HuR)的泛素化具有重要的调节作用; SEFIR结构域对Act1与IL-17R的结合是必需的。

图2 Act1结构示意图

感染<sup>[36]</sup>、类风湿关节炎<sup>[37]</sup>和肿瘤<sup>[38]</sup>的形成等过程中起重要的作用。

Act1与多种TRAF蛋白(tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factor)(包括TRAF2、TRAF3、TRAF5和TRAF6)结合, 连接IL-17R和TRAFs, 并调节下游信号通路。Act1缺失的细胞无法应答IL-17, 显示Act1在IL-17R的下游信号通路中具有重要的作用<sup>[34,39]</sup>。IL-17的刺激能够通过SEFIR-SEFIR结构域的互作引起Act1和IL-17R结合, 进一步结合TAK1 (TGF $\beta$  activated kinase 1)和TRAF6, 导致下游信号NF- $\kappa$ B的激活<sup>[28,34,36,40]</sup>。Liu等<sup>[41]</sup>进一步发现, Act1蛋白SEFIR结构域上的coiled-coiled (CC) loop直接和IL-17RA结合, CC loop对Act1与IL-17RA的相互作用, 以及IL-17和IL-25依赖的信号通路具有重要作用。Boisson等<sup>[42]</sup>研究发现, Act1位于SEFIR结构域的错义突变T536I导致慢性皮肤黏膜念珠菌病(chronic mucocutaneous candidiasis, CMC)的发生, 此突变消除了Act1和IL-17R的结合, 因此患者的成纤维细胞不能对IL-17和IL-17F应答, T细胞也不能对IL-17E应答。由此可见, Act1的SEFIR结构域在IL-17信号通路中具有重要作用。

Liu等<sup>[43]</sup>研究发现, Act1的273~338氨基酸的序列与E3连接酶的U-box结构域同源, 体外实验发现Act1具有E3泛素连接酶的活性, Act1能够催化TRAF6蛋白的63位赖氨酸(Lys)的泛素化; 进一步研究发现, 在IL-17调节NF- $\kappa$ B激活的过程中, Act1对TRAF6的泛素化是必需的。Act1是U-box E3泛素连接酶, U-box是其效应结构域, 在传递IL-17信号中起重要作用。

## 5 Act1介导的IL-17信号在自身免疫脱髓鞘炎症中的作用

在EAE发病的效应阶段, Th17细胞通过BBB进入到CNS, APC细胞将抗原提呈给Th17, 之后

Th17细胞在CNS重新激活扩增, 穿过胶质界膜基底膜, 到达CNS的白质, 引起脱髓鞘和轴突的损伤。Qian等<sup>[33]</sup>研究发现, 在EAE诱导过程中, Act1缺陷的小鼠发病程度减轻, 体外实验也发现, IL-17依赖的促炎症因子的表达降低, 如KC、IL-6和MIP-2等。Kang等<sup>[44]</sup>研究发现, Th17细胞能够通过血脑屏障进入Act1缺陷小鼠的CNS, 并能够增殖和存活, 但由于Act1的敲除, Th17细胞分泌的IL-17不能诱发和放大炎症反应, 因而不能导致严重的EAE。阐明细胞特异性IL-17信号在自身免疫炎症过程中的关键作用将是至关重要的。Kang等<sup>[44]</sup>发现, 分别在内皮细胞、巨噬细胞和小胶质细胞中敲除Act1基因并不能影响EAE的发病过程, 说明这些细胞中的IL-17信号通路对于Th17诱导的EAE致病过程并不是必需的; 而在神经外胚层(神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞)中敲除Act1基因则推迟EAE的发病时间, 并显著降低EAE的严重程度, 进一步证明在CNS自身免疫诱导的炎症过程中, 星形胶质细胞对Act1调节的细胞招募具有重要作用。Kang等<sup>[45]</sup>进一步深入研究发现, 神经元和成熟的少突胶质细胞敲除Act1基因并不能影响EAE的发病程度, 星形胶质细胞也仅能轻微地影响EAE的发病程度, 而在NG2<sup>+</sup>胶质细胞中敲除Act1基因则明显减轻EAE的发病程度, IL-17能够诱导NG2<sup>+</sup>胶质细胞炎症因子的表达, 并对少突胶质细胞的成熟具有抑制作用, 这也说明了在EAE的发病过程NG2<sup>+</sup>胶质细胞是IL-17的重要靶细胞, 首次证明NG2<sup>+</sup>胶质细胞在EAE的炎症反应中起到非常重要的作用(表1)。基于此结果, 以及已有文献报道, 我们推断Th17细胞在EAE发病过程中的作用机制(图3)。Cuprizone可以诱导胼胝体的脱髓鞘, 与人类的MS III型相似, Kang等<sup>[46]</sup>研究发现, IL-17、IL-17RC或Act1基因的敲除都能够减弱Cuprizone诱导的脱髓鞘, 说明IL-17-

**表1 细胞特异性敲除IL-17信号后EAE小鼠表型总结**

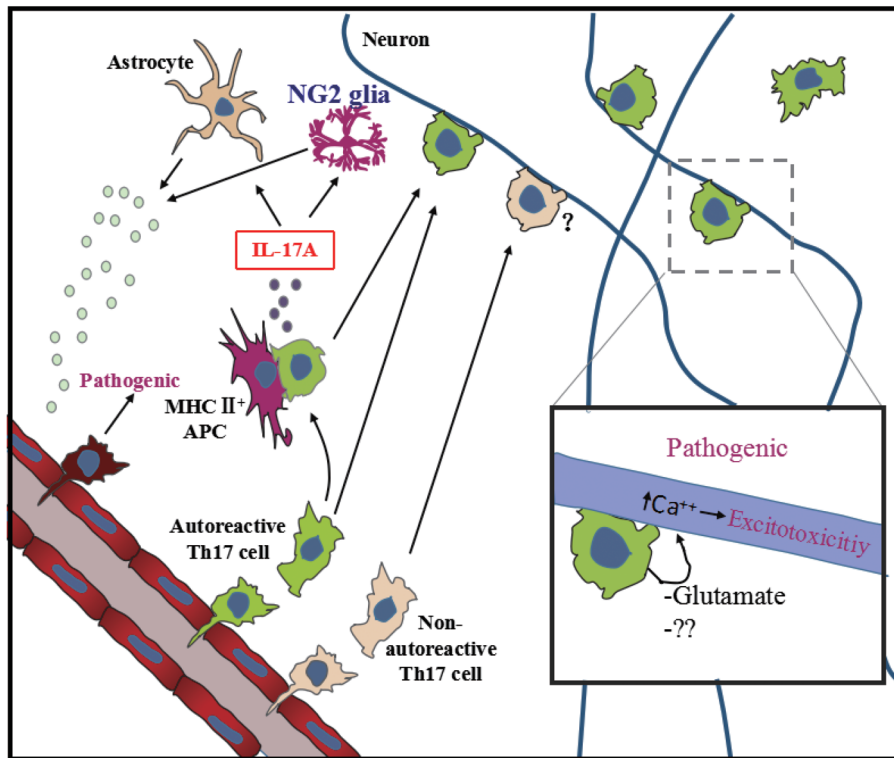
细胞特异性敲除IL-17信号	EAE小鼠表型
CNS (Nestin Cre)	+
神经元(Eno2 Cre)	-
星形胶质细胞(GFAP Cre)	-/dim
NG2 <sup>+</sup> 胶质细胞(NG2 Cre)	+
少突胶质细胞(Olig2 Cre)	+
成熟少突胶质细胞(CNPase Cre)	-

注: 在EAE模型中, 细胞特异性敲除IL-17信号的小鼠和对照小鼠比较, EAE表型差异显著的记为“+”, 差异不显著的记为“-”, 差异轻微的记为“dim”。

Act1 信号通路在 Cuprizone 诱导的脱髓鞘病理过程中具有重要作用。

### 6 总结与展望

Th1 和 Th17 细胞是 CD4<sup>+</sup> T 细胞的两个亚群, 在很多疾病的发生发展过程中 (如类风湿关节炎、MS、I 型糖尿病、癌症、感染和肠炎等), Th1 和 Th17 细胞都起着非常重要的作用<sup>[48-49]</sup>。Th1 和 Th17 细胞能够独立地诱导 EAE, 并具有不同致病机理<sup>[11]</sup>: 在临床上, 有些 MS 患者表现出 Th17 为主的病理



注: Th17细胞通过脉络丛进入到CNS后, 与APC细胞相互作用并被重新激活, 导致IL-17等因子的表达, 这些细胞因子激活周围的神经胶质细胞, 包括星形胶质细胞和NG2细胞等; 神经胶质细胞被激活后分泌促炎症因子和趋化因子, 从而导致更多的炎症细胞通过血脑屏障进入CNS, 因而炎症反应被放大了。另外, Th17细胞与神经元直接相互作用导致神经元功能障碍, 在此过程中, 谷氨酸参与神经元的激活, 造成兴奋性中毒, 从而导致神经元的损伤。

图3 Th17细胞对EAE发病的作用机制(参照Jackson等<sup>[47]</sup>略有改动)

症状并且对临床一线治疗药物 IFN-β 缺少反应; 在 EAE 动物模型中, IFN-β 对 Th1 诱导的 EAE 具有治疗作用, 但是反而加重 Th17 诱导的 EAE, 说明 Th1 和 Th17 在 MS/EAE 中致病机理和治疗上的差异性<sup>[50]</sup>。因此, 进一步研究 Th1 和 Th17 细胞在 EAE 中致病机理上的差异和共性将为 MS 的治疗提供新的思路和靶点。

Th17 细胞是近几年研究的热门领域, 它的发

现引起了研究者的浓厚兴趣。IL-17 是 Th17 细胞分泌的重要细胞因子, 在抵御胞外细菌感染和真菌感染中发挥重要作用, 并参与多种自身免疫性炎症疾病的病理过程。在 EAE 动物模型中, 我们证实 NG2<sup>+</sup> 胶质细胞是 IL-17 在 EAE 中的靶细胞, IL-17 诱导的 Act1 介导的信号通过作用于 NG2<sup>+</sup> 胶质细胞影响 EAE 的发生, 首次证明 NG2<sup>+</sup> 胶质细胞在 EAE 的炎症反应中起到非常重要的作用。进一步研

究 NG2<sup>+</sup> 胶质细胞在 EAE 病程中的炎症作用以及 NG2<sup>+</sup> 胶质细胞的动态平衡, 对于 MS 及其他神经退行性疾病的治疗都会提供实验和理论基础。

### [参 考 文 献]

- [1] Barten LJ, Allington DR, Procacci KA, et al. New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 4: 343-66
- [2] Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 683-747
- [3] Haines JL, Bradford Y, Garcia ME, et al. Multiple susceptibility loci for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*, 2002, 11: 2251-6
- [4] Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature*, 1995, 377: 150-1
- [5] Kay M, Hojati Z, Dehghanian F. The molecular study of IFN $\beta$  pleiotropic roles in MS treatment. *Iran J Neurol*, 2013, 12: 149-56
- [6] Ransohoff RM. Animal models of multiple sclerosis: the good, the bad and the bottom line. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1074-7
- [7] Hemmer B, Archelos JJ, Hartung HP. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3: 291-301
- [8] Berghmans N, Heremans H, Li S, et al. Rescue from acute neuroinflammation by pharmacological chemokine-mediated deviation of leukocytes. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 243
- [9] Lees JR, Golumbek PT, Sim J, et al. Regional CNS responses to IFN- $\gamma$  determine lesion localization patterns during EAE pathogenesis. *J Exp Med*, 2008, 205: 2633-42
- [10] Segal BM. Th17 cells in autoimmune demyelinating disease. *Semin Immunopathol*, 2010, 32: 71-7
- [11] Kroenke MA, Carlson TJ, Andjelkovic AV, et al. IL-12- and IL-23-modulated T cells induce distinct types of EAE based on histology, CNS chemokine profile, and response to cytokine inhibition. *J Exp Med*, 2008, 205: 1535-41
- [12] Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 393-407
- [13] Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007, 448: 480-3
- [14] Caruso R, Botti E, Sarra M, et al. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. *Nat Med*, 2009, 15: 1013-5
- [15] Ma HL, Liang S, Li J, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest*, 2008, 118: 597-607
- [16] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007, 445: 648-51
- [17] 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: 1173-5
- [18] Huppert J, Closhen D, Croxford A, et al. Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J*, 2010, 24: 1023-34
- [19] Laroche C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett*, 2011, 585: 3770-80
- [20] Peters A, Pitcher LA, Sullivan JM, et al. Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation. *Immunity*, 2011, 35: 986-96
- [21] Ponomarev ED, Shriver LP, Maresz K, et al. GM-CSF production by autoreactive T cells is required for the activation of microglial cells and the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2007, 178: 39-48
- [22] Zaheer A, Zaheer S, Sahu SK, et al. Reduced severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in GMF-deficient mice. *Neurochem Res*, 2007, 32: 39-47
- [23] Codarri L, Gyulveszi G, Tosevski V, et al. ROR $\gamma$  drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nat Immunol*, 2011, 12: 560-7
- [24] King IL, Kroenke MA, Segal BM. GM-CSF-dependent, CD103<sup>+</sup> dermal dendritic cells play a critical role in Th effector cell differentiation after subcutaneous immunization. *J Exp Med*, 2010, 207: 953-61
- [25] King IL, Dickenders TL, Segal BM. Circulating Ly-6C<sup>+</sup> myeloid precursors migrate to the CNS and play a pathogenic role during autoimmune demyelinating disease. *Blood*, 2009, 113: 3190-7
- [26] Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9: 556-67
- [27] Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14: 155-74
- [28] Toy D, Kugler D, Wolfson M, et al. Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol*, 2006, 177: 36-9
- [29] Kramer JM, Yi L, Shen F, et al. Evidence for ligand-independent multimerization of the IL-17 receptor. *J Immunol*, 2006, 176: 711-5
- [30] Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med*, 2001, 194: 519-27
- [31] Ho AW, Shen F, Conti HR, et al. IL-17RC is required for immune signaling via an extended SEF/IL-17R signaling domain in the cytoplasmic tail. *J Immunol*, 2010, 185: 1063-70
- [32] 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
- [33] Qian Y, Liu C, Hartupee 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] Chang SH, Park H, Dong C. Act1 adaptor protein is an immediate and essential signaling component of interleukin-17 receptor. *J Biol Chem*, 2006, 281: 35603-7
- [35] Li X, Commane M, Nie H, et al. Act1, an NF- $\kappa$ B-activating protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 10489-93
- [36] 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
- [37] Pisitkun P, Claudio E, Ren N, et al. The adaptor protein CIKS/ACT1 is necessary for collagen-induced arthritis, and it contributes to the production of collagen-specific antibody. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 3334-44
- [38] Wu L, Chen X, Zhao J, et al. A novel IL-17 signaling pathway controlling keratinocyte proliferation and tumorigenesis via the TRAF4-ERK5 axis. *J Exp Med*, 2015, 212: 1571-87
- [39] Qian Y, Zhao Z, Jiang Z, et al. Role of NF  $\kappa$ B activator Act1 in CD40-mediated signaling in epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 9386-91
- [40] Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, 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
- [41] Liu C, Swaidani S, Qian W, et al. A CC' loop decoy peptide blocks the interaction between Act1 and IL-17RA to attenuate IL-17- and IL-25-induced inflammation. *Sci Signal*, 2011, 4: ra72
- [42] Boisson B, Wang C, Pedergnana V, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity*, 2013, 39: 676-86
- [43] Liu C, Qian W, Qian Y, et al. Act1, a U-box E3 ubiquitin ligase for IL-17 signaling. *Sci Signal*, 2009, 2: ra63
- [44] Kang Z, Altuntas CZ, Gulen MF, et al. Astrocyte-restricted ablation of interleukin-17-induced Act1-mediated signaling ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *Immunity*, 2010, 32: 414-25
- [45] Kang Z, Wang C, Zepp J, et al. Act1 mediates IL-17-induced EAE pathogenesis selectively in NG2<sup>+</sup> glial cells. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1401-8
- [46] Kang Z, Liu L, Spangler R, et al. IL-17-induced Act1-mediated signaling is critical for cuprizone-induced demyelination. *J Neurosci*, 2012, 32: 8284-92
- [47] Egen JG, Ouyang W. Even neurons are excited by Th17 cells. *Immunity*, 2010, 33: 298-300
- [48] Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*, 2011, 34: 149-62
- [49] Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, et al. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol*, 2013, 8: 477-512
- [50] Axtell RC, de Jong BA, Boniface K, et al. T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med*, 2010, 16: 406-12