

特约综述



炎症在疾病的发生发展中发挥着重要的推动作用。我们实验室运用分子、细胞生物学和小鼠疾病模型等手段研究阐明重大炎症性疾病如自身免疫病、肿瘤和感染性疾病等的发病机制,主要集中在两个研究方向: 1) 炎症性细胞因子白介素-17的功能和信号转导机制; 2) Nod样受体(病原和细胞应激识别受体)的功能及其信号转导激活机制。

<http://www.ihs.ac.cn/cPI.asp?id=86>

IL-17的信号传导及功能研究

施沛青 朱书 钱友存*

(中国科学院上海生命科学研究院/上海交通大学医学院健康科学研究所, 上海 200025)

摘要 白介素17 (IL-17), 辅助性T细胞 T_H17 分泌的特征性细胞因子, 在抵抗胞外细菌、真菌感染的宿主防御以及各种自身免疫性疾病发病中起到了重要的作用。本文对 T_H17 细胞、IL-17的发现作了历史性回顾, 并综述了IL-17受体介导的信号传导途径和生理功能的研究进展, 为 T_H17 细胞、IL-17及其受体作为药物治疗的新靶点提供新思路。

关键词 白介素17 (IL-17); T_H17 细胞; 宿主防御; 自身免疫

淋巴细胞(lymphocyte)是构成机体免疫系统的主要细胞群体, 占外周血白细胞总数的20%~45%, 成年人体内约有 10^{12} 个淋巴细胞。CD4⁺T细胞在特定的细胞因子环境中被病原体激活后, 可以分化为具有不同的生物学功能的细胞亚群以协助及动员其他免疫细胞一起清除入侵的病原体。CD4⁺T细胞按其产生的细胞因子谱, 最初被分为 T_H1 细胞和 T_H2 细胞。 T_H1 细胞主要分泌 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ), 胞内细菌感染时, T_H1 细胞优先分化并引发吞噬细胞介导的宿主防御应答。而 T_H2 细胞主要分泌白介素-4(interleukin-4, IL-4)、白介素-13(interleukin-13, IL-13)和白介素-25(interleukin-25, IL-25或IL-17E)。蠕虫感染及对环境病原菌的应答中, 主要是 T_H2 细胞参与, 以介导体液免疫为主。最近, 随着一类新的被命名为 T_H17 细胞的CD4⁺T细胞亚群的发现, CD4⁺T细胞的细胞亚群分类随之被更新为三类。 T_H17 细胞, 以其分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17)而得名, 除此之外, 它们还分泌IL-17F、IL-21和IL-22^[1]。

IL-17作为 T_H17 细胞分泌的特征性细胞因子而倍受关注, 由于IL-17RA跟其他已知的受体没有同源性, 使得其信号转导研究相对滞后, 但随着其下游关键接头蛋白Act1的发现, IL-17信号通路的分子机制正逐步被阐明。现在已知 T_H17 -IL-17轴在宿主防御、自身免疫性疾病发病以及肿瘤中发挥重要的作用, 相关研究已渐成为医学及免疫学研究的热点。本文主要就近些年来IL-17的产生、信号传导的分子机制及其生理功能的研究进行系统阐述。

1 IL-17与IL-17受体

1.1 IL-17细胞因子家族

1993年, Rouvier等^[2]首次从激活的啮齿类T细胞杂交瘤中克隆出CTLA-8的cDNA序列, 并发现其与

国家自然科学基金(No.30930084, No.30871298), 中国科学院百人计划(No.KSCX2-YW-R-146)和上海市科委(No.10JC1416600)资助项目

*通讯作者。Tel: 021-63852804, E-mail: ycqian@sibs.ac.cn

一种T细胞疱疹病毒——松鼠猴疱疹病毒(*Herpesvirus saimiri*)的第13个开放阅读框(HSV13, vIL-17)有57%的同源性。1995年, Yao等^[3]发现CTLA-8蛋白可以分泌到胞外, 能激活成纤维细胞的NF- κ B, 诱导IL-6的分泌, 可以共激活T细胞增殖, 并基于其类似细胞因子的性质, 提议将其命名改为白介素17(IL-17)^[3]。

迄今为止, 已有六个IL-17家族成员被发现: IL-17A(IL-17)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(亦命名为IL-25)和IL-17F^[4]。IL-17是IL-17家族的原型, IL-17F与IL-17有最高的同源性(约50%), 而且其编码基因定位于染色体的同一区段6p12。IL-17B~E与IL-17同源性相对较差, 只有16%~30%的同源性, 而且定位在不同的染色体上, 但这些细胞因子在人类鼠之间有很高的保守性(62%~88%)^[5]。IL-17家族成员以同源二聚体或异源二聚体的形式行使功能^[6,7]。IL-17A、IL-17E及IL-17F是重要的促炎症因子, 而IL-17B、IL-17C和IL-17D的功能还尚待研究。

1.2 IL-17受体家族

IL-17受体(IL-17R)家族由五个成员组成: IL-17RA~IL-17RE。所有的家族成员都是一型单次跨膜蛋白, 具有保守结构基序, 包括一个胞外的类纤维结合素III(fibronectin III-like)结构域和一个胞内的SEF/IL-17R (SEFIR)结构域。IL-17受体家族成员之间可组合为不同的受体复合物, 其中IL-17RA作为这个家族里迄今为止最大的分子, 是至少四个配体的传递信号的通用亚基。

IL-17RA与IL-17RC复合体介导细胞对IL-17A与IL-17F的反应^[8], 但细胞对IL-17A的反应强度10倍于其对IL-17F的反应^[9]。这可能与IL-17RA对IL-17A的亲合力百倍于IL-17F相关^[10], 同时, 这也可以在某种程度上解释为什么IL-17A比IL-17F在自身免疫炎症反应中更为关键。IL-17RA广泛表达, 特别是在造血组织中表达水平高。尽管巨噬细胞和树突状细胞对IL-17A也有反应, 但IL-17A的主要效应细胞则是表皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞。而淋巴细胞中报道的有限的几个IL-17A诱导的基因也有别于IL-17A在其他类型细胞中诱导的基因^[11,12]。这可能与IL-17RA与IL-17RC的表达有关, IL-17RA与IL-17RC在表皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞和树突状细胞中都有表达, 而T细胞只表达IL-17RA, 不表达IL-17RC^[11]。

IL-17RA与IL-17RB的复合体介导细胞对IL-17E/IL-25的反应^[13]。IL-17RB能结合IL-17B与IL-17E, 它主要表达于各种内分泌组织及肾、肝和T_H2细胞。此外, IL-17RA还能结合IL-17RD, 但其生物学意义还有待研究。在斑马鱼和蛙的发育过程中, IL-17RD负调控FGF介导的Ras-MAPK及PI3K信号通路。人的IL-17RD也能抑制FGF依赖的ERK激活与FGF依赖的增殖, 但鼠的IL-17RD却能结合TAK1激活MAP2K4-JNK信号通路。IL-17受体家族中了解最少的成员是IL-17RE, 近来研究表明IL-17C可能是它的配体^[4]。

2 IL-17的细胞来源

2.1 TH17细胞的发现

1986年, Mosmann等^[14]根据激活和分化以及分泌的细胞因子的不同, 将辅助性T细胞分为T_H1和T_H2两群细胞。T_H1细胞产生大量的 γ -干扰素(IFN- γ), 可以介导迟发型过敏反应, 激活巨噬细胞, 还对宿主抵御胞内病原感染具有重要作用; T_H2细胞产生大量白介素-4(IL-4), 在介导IgE产生、将嗜酸性细胞招募到炎症部位以及清除寄生虫感染等过程中行使了重要作用。

2000年科学家发现Borrelia burdorferi激活的抗原递呈细胞可以诱导T细胞产生IL-17但是并不产生IFN- γ 或者IL-4^[15], 同年IL-23被克隆出来并发现其与IL-12共用了一个p40亚基^[16]。2003年, 科学家发现IL-23 p19亚基敲除小鼠可以抵抗胶原蛋白诱导性关节炎(CIA)以及实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的诱导, 而传统上被认为介导T_H1反应的IL-12 p35亚基敲除小鼠却与正常小鼠一样^[17,18], 这说明在这些自身免疫疾病模型中, IL-23行使了更为重要的作用。同年IL-23被发现可以刺激CD4⁺的辅助性T细胞产生IL-17^[19], 这样就提示了IL-17很有可能也参与了CIA和EAE的发病。2005年, Dong^[20]和Casey实验室^[21]分别发现了一群新型的辅助T细胞类群, 可以特征性的大量分泌IL-17, 因此被命名为T_H17, 并且T_H17细胞在自身免疫疾病模型的致病性也被确认^[22]。

2.2 Th17细胞的分化

在明确了T_H17细胞在自身免疫疾病模型如CIA和EAE的发病过程中起了重要作用之后, T_H17细胞分化机制的研究被提上日程。

之前的研究表明, T_H17细胞是一群独立的CD4⁺T

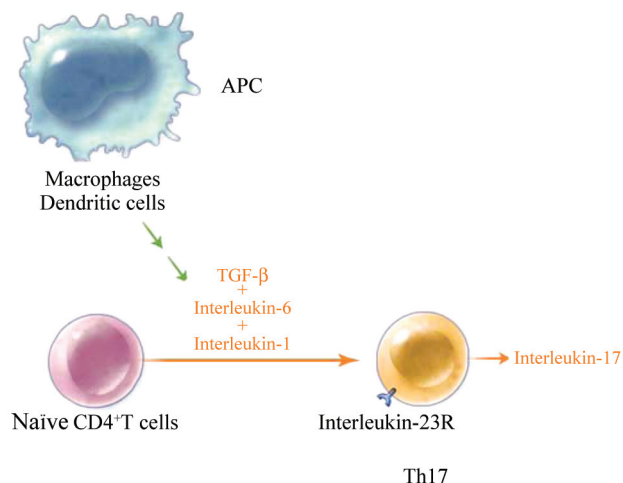


图1 小鼠Th17细胞的分化

Fig.1 Differentiation of mouse Th17 cells

细胞亚群, 针对它从 T_H0 细胞到 T_H17 细胞的分化过程, 目前有两种不同的模型被提出^[23,24]。一种模型认为, T_H1 和 T_H17 的早期分化是重叠的, 存在一种 T_H1 前体或者前 T_H1 细胞的过渡状态, 这种过渡状态的细胞同时表达IL-12和IL-23的两种受体, 当免疫环境存在IL-12时, 由 T_H0 转化为 T_H1 , 而当免疫环境存在IL-23时, 则从 T_H0 转化为 T_H17 。另一种模型则认为, T_H1 和 T_H17 的分化没有任何重叠, 两者分别代表不同的谱系。理由是IL-23不能诱导已经分化成熟的 T_H1 分泌IL-17, 提示 T_H1 细胞对IL-23是不反应的。 T_H1 细胞分泌的IFN- γ 在促进 T_H1 细胞分化的同时对 T_H17 的分化有明显的抑制作用。 T_H2 细胞也有类似的现象: 其分泌的IL-4也明显抑制 T_H17 的分化。如果通过中和抗体或基因敲除的方法去除环境中的IFN- γ 和IL-4, 则明显有利于 T_H17 细胞的分化。因此, 第二种模型更被认可, 并且它可以很好地解释在EAE和CIA疾病过程中观察到的现象, 比如缺乏 T_H1 细胞的小鼠更易诱导自身免疫性疾病, 很可能是因为 T_H17 在脱离了 T_H1 分泌的IFN- γ 对其的抑制后, 更容易致病。

在Dong和Casey实验室的研究中, IL-23对于 T_H17 的分化非常关键, 但是IL-23单独诱导 T_H17 分化的比例并不是很高, 说明 T_H17 的分化条件还有待进一步优化。2006年, Stockinger实验室^[25]发现, TGF β 加上另外一个炎症信号可以显著驱动 T_H17 的分化, 而这个信号来自于LPS刺激过的DC细胞的培养上清。经过不同的抗体阻断, 最终鉴定出上清中的IL-6对于 T_H17 的分化是不可或缺的, 从此确定了TGF β 加上IL-6的经典分化组合。当然, 后来进一步

研究发现, IL-21、IL-1 β 对于 T_H17 的分化或者维持也行使了特定的功能^[26,27](图1)。

对应于 T_H1 和 T_H2 的特异性转录因子T-bet和GATA3, T_H17 的特征性转录因子ROR γ t也被发现。ROR γ t是1998年克隆到的ROR γ 的一种剪切形式, 因为该剪切形式表达在胸腺(thymus), 所以取了第一个字母, 名为ROR γ t。随后的研究发现, ROR γ t在胸腺CD4⁺CD8⁺T细胞中高表达, 在外周则特异表达在小肠固有层, 可能参与了对肠道微生物的免疫反应, 非常有意思的是, 小肠固有层的淋巴细胞特异性的表达IL-17和ROR γ t, 这说明ROR γ t很有可能和 T_H17 的分化有关联。通过在小鼠中基因敲除ROR γ t, 发现ROR γ t缺失后TGF β 和IL-6并不能诱导出 T_H17 细胞, 而且过表达ROR γ t可以特异性的诱导IL-17的表达而不影响IFN γ , 从而说明ROR γ t是控制IL-17分化的关键转录因子。而且更为重要的是, ROR γ t基因敲除小鼠中EAE病情明显减轻, 发病时间也有很长延迟, 而且体内 T_H17 分化也受到影响。这些都说明ROR γ t对于 T_H17 的体内和体外的分化都发挥了重要作用, 并且显著控制了自身免疫疾病的发生^[28]。

随着对 T_H17 细胞分化的进一步深入研究, 其他的一些调控 T_H17 分化的调节因子也先后被发现, 包括STAT3、ROR α 、IRF4、BATF、AHR、NLRP3以及microRNA 326等正调因子和Ets-1、IBP、STAT5、Foxp3等负调因子。

对于人体的 T_H17 细胞的分化的研究要比小鼠的稍微少一些, 现在一般认为, 诱导人的 T_H17 细胞需要TGF β 、IL-6、IL-21、IL-23、IL-1 β 、TNF的共同

诱导^[29], 而且在CD4⁺T细胞的分化过程中, 可能存在T_H1-T_H17的中间状态, 它们可以同时表达两群细胞的特征性转录因子T-bet和ROR γ t^[30]。

2.3 IL-17的其他来源

T_H17细胞的发现改变了CD4⁺辅助性T细胞只有T_H1和T_H2组成的范式, 而且为大家继续寻找新的CD4⁺辅助性T细胞亚群敞开了大门。IL-17也因为T_H17细胞的发现得到了足够的重视。尽管近期的文献将IL-17描述为T细胞分泌的细胞因子, 在炎症反应过程中先天免疫细胞也产生了大量的IL-17^[31]。随着IL-23能够促进记忆性CD4⁺T细胞分泌IL-17的发现^[17,19], Uhlig等^[32]发现在重组激活基因(RAG)缺陷小鼠中IL-23仍然能够诱导IL-17的表达。由于在RAG^{-/-}小鼠中缺少T细胞和B细胞, 那就说明是IL-23诱导先天免疫细胞产生了IL-17, 从而为IL-17的先天免疫来源提供了证据^[32]。几乎所有的产生IL-17的

先天免疫类细胞都表达IL-23受体(IL-23R), 而且其介导的信号通路也能够通过影响激活的巨噬细胞和树突状细胞放大炎症反应^[18,32]。产生IL-17的先天免疫细胞主要有 $\gamma\delta$ T细胞、CD3⁺稳定的自然杀伤性T细胞(iNKT)、淋巴组织诱导细胞(LTi cells)、自然杀伤细胞和髓系细胞^[31]。

尽管T_H17细胞分泌特征性的细胞因子IL-17, 但由于其不仅仅分泌IL-17, 所以T_H17细胞并非仅仅通过分泌IL-17来发挥其作用; 同时, 尽管IL-17是T_H17细胞所分泌的特征细胞因子, 但IL-17的来源又不仅仅局限于T_H17细胞, 所以IL-17的功能也不能简单地被认为是T_H17细胞的功能。

3 IL-17的信号转导

由于IL-17RA跟其他已知的受体没有同源性, 使得其信号转导研究相对滞后, 但人们还是从其诱

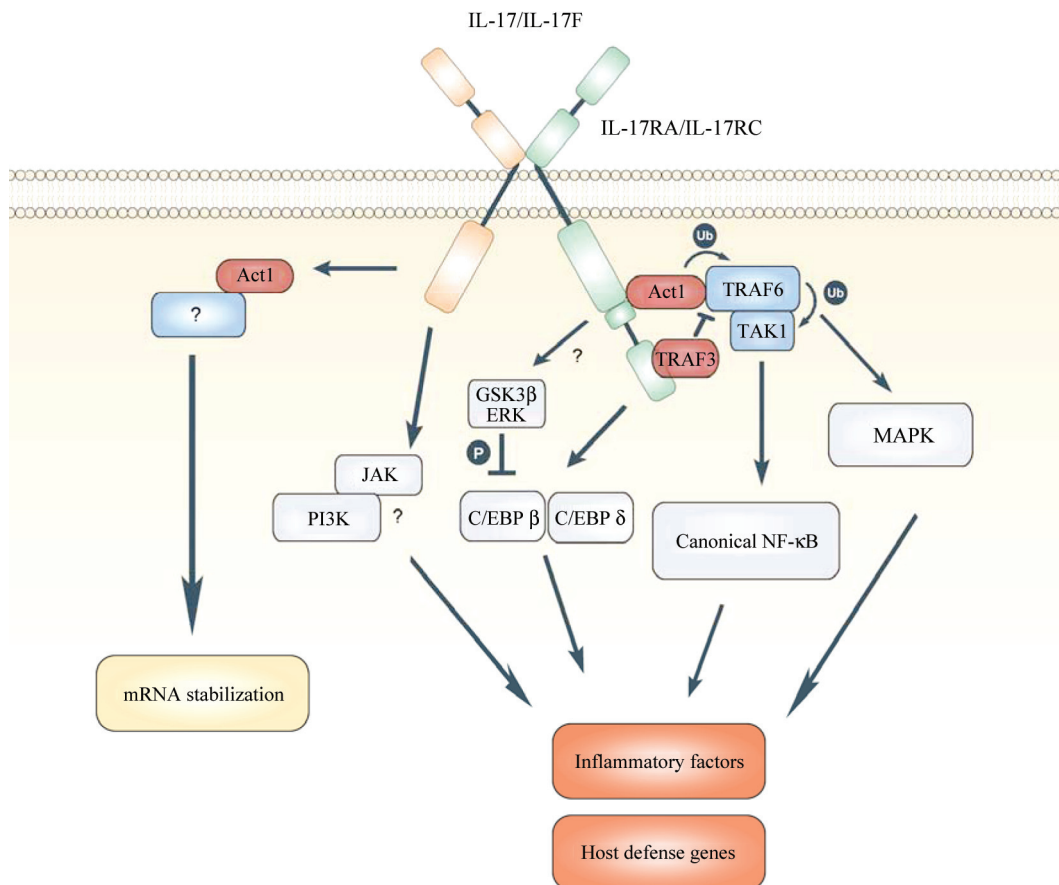


图2 IL-17信号转导通路

Fig.2 Signaling pathway of IL-17

导的下游基因中得到了线索。IL-17A诱导的基因表明它是一个促炎症因子,跟IL-1Rs与TLRs受体类似,IL-17A也通过激活NF- κ B^[3]、MAPK^[33]诱导下游基因。但IL-17A只能微弱地激活NF- κ B,通过基因芯片筛选IL-17A诱导的下游基因,人们又发现了另外的转录因子C/EBP β 和C/EBP δ ^[34]。但IL-17RA介导下游信号的分子机制长期以来一直不是很清楚,直到最近的一系列重要发现揭示出几个重要的媒介分子(图2)。

3.1 TRAF6

TRAF6是IL-17RA信号通路中最早被报道的一个媒介分子,通过TRAF6^{-/-}小鼠的胚胎成纤维细胞(MEF)对IL-17A的反应, Schwandner等^[35]发现TRAF6是IL-17A激活NF- κ B与JNK所必需的,而且IL-17A也不能在TRAF6^{-/-} MEF中诱导IL-6的产生。但IL-17RA并没有明显的Traf6结合位点,这就说明IL-17RA与TRAF6之间另有媒介分子作为桥梁。尽管TRAF6也参与TLR与IL1R的下游信号通路,但两条通路中连接受体与TRAF6的桥梁分子,如MyD88、TRIF、IRAK1与IRAK4,在IL-17R通路中并不是必需的^[4]。

3.2 Act1

2003年, Novatchkova等^[36]通过生物信息学分析发现, IL-17R家族的胞内段包含一个保守的结构域,并把它命名为SEFIR。同时还发现一个胞内蛋白Act1,也包含SEFIR结构域。Act1最初因为其可以作为激活NF- κ B的媒介分子而得名^[37,38]。随后发现它负调CD40与BAFF介导的B细胞存活与自身免疫病发生^[39]。而近期的研究证实了Act1就是IL-17RA与TRAF6之间的桥梁分子,它可通过SEFIR结构域与IL-17R相互作用,并且包含TRAF6的结合位点。对Act1进行基因敲除或RNA干扰后发现, Act1是IL-17R激活NF- κ B所必需的^[40,41]。进一步的机制研究表明, Act1作为一个U-box E3连接酶,利用Ubc13/Uev1A E2复合物,通过在K124位以K63多聚泛素化的方式修饰TRAF6,介导IL-17R下游信号传递及炎症基因表达^[42]。

3.3 mRNA稳定性

真核生物mRNA稳定性的调节是调节基因表达的主要机制之一。IL-17只能微弱激活下游信号及基因表达,但IL-17通过其可以调控mRNA稳定性的能力协同其他细胞因子,从而放大了靶细胞对IL-17的反应。而IL-17调控mRNA稳定性的机制

至今为止还不甚清楚。IL-17的下游基因很多是趋化因子和细胞因子,他们的转录本的3'非翻译区有AU富含区(AU-rich elements, AREs), 锌指蛋白36(tristetraprolin, TTP)结合AU富含区,并将这些转录本运送到外切酶体复合物(exosome complex)进行降解。TRAF6/p38通路被认为可以通过磷酸化TTP,从而抑制由其介导的富含AUUUA序列的转录本的降解。但TRAF6/p38并不参与IL-17介导的CXCL1 mRNA的稳定性^[43],而且在TTP缺陷细胞中IL-17仍能介导CXCL1 mRNA的稳定性。所以,到目前为止,我们只知道Act1参与了IL-17介导的CXCL1 mRNA的稳定性。而促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)在IL-17调控mRNA稳定性中的作用还有待研究证实。

3.4 负调机制

鉴于IL-17在自身免疫疾病中的重要作用,如何精确地调控IL-17信号传导以阻止炎症疾病的发生就显得格外重要。近来研究表明,阻断PI3K通路能够上调IL-17RA,这有可能增强IL-17信号^[44]。IL-17可以介导磷酸化级联反应来失活C/EBP β ^[45]。IL-17通过IL-17RA的SEFIR-TILL结构域激活Erk,从而磷酸化C/EBP β 的Thr188,而Thr188的磷酸化也是IL-17通过IL-17RA的末端结构域介导GSK3 β 磷酸化C/EBP β 的Thr179所必需的。这两个依次的磷酸化事件导致了C/EBP β 的失活。

我们实验室研究发现了IL-17R信号通路中受体层面的第一个负调节因子TRAF3。TRAF3通过竞争结合IL-17R影响了IL-17R-Act1-TRAF6信号复合物的形成,从而有效抑制IL-17信号转导及其下游炎症因子的诱导。进一步研究证明TRAF3通过抑制IL-17信号通路控制了自身免疫脑脊髓炎EAE(多发性硬化的小鼠疾病模型)的发病^[46]。

进一步地剖析IL-17的负调机制,将使我们对IL-17信号传导在不同水平的调控有更深入的理解。

4 IL-17的功能

4.1 自身免疫病

4.1.1 多发性硬化(multiple sclerosis, MS) 多发性硬化是一种中枢神经系统脱髓鞘疾病,青、中年多见,临床特点是病灶播散广泛,病程中常有缓解复发的脑、脊髓和视神经损害。实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis,

EAE)是研究人类多发性硬化的经典动物模型,是由神经抗原(如髓鞘碱性蛋白和髓鞘蛋白脂质蛋白)免疫接种诱导的由T细胞介导的中枢神经系统自身免疫疾病。 T_H1 细胞一度被认为是导致EAE的罪魁祸首,但是 $IFN-\gamma^{-/-}$ 、 $IFN-\gamma R^{-/-}$ 与 $IL-12p35^{-/-}$ 小鼠仍然易感EAE^[47-49]。 $IL-12p35^{-/-}$ 与 $IL-12p19^{-/-}$ 小鼠的EAE发病情况比较清楚地表明 T_H17 细胞通路在EAE发病中的重要作用^[22]。 $STAT6^{-/-}/T-ber^{-/-}$ 双敲除小鼠,缺少 T_H1 与 T_H2 细胞却仍能发病,进一步表明 T_H17 细胞在导致EAE中的重要作用^[50]。TGF- β 与IL-6体外诱导的 T_H17 细胞过继性转移后并不能导致EAE发病,而TGF- β 、IL-6与IL-23体外诱导的 T_H17 细胞过继性转移后却能导致EAE发病,因为IL-10能够控制IL-17的致病活性,而IL-23抑制IL-10,并伴随着IL-17下游基因的表达上调^[51]。此外,IL-17与IL-22通过直接作用于内皮细胞破坏血脑屏障的紧密连接,这样 T_H17 细胞就能进入中枢神经系统造成神经损伤^[52]。EAE的致病并不是单一 T_H1 或者 T_H17 细胞作用的结果,而是两类细胞因子都参与了作用。

尽管髓鞘特异的 T_H17 细胞能导致EAE,而且 T_H17 细胞优先累积于EAE与MS损伤处,但截至目前,用抗IL-17中和抗体处理髓鞘免疫的小鼠,只能减轻病情或者延迟发病时间,而不能完全阻止发病^[22,53]。同样,IL-17缺陷小鼠中EAE发病程度减弱,但仍然发病^[54],这可能是由于 T_H1 分泌的细胞因子或者 T_H17 细胞分泌的其他细胞因子也对致病有贡献所致^[55]。

4.1.2 风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA) 风湿性关节炎的主要特征是炎症关节内滑膜成纤维细胞增生,关节和软骨损坏,CD4⁺辅助性T细胞与产生自身抗体的浆细胞浸润。此外,先天免疫细胞(树突状细胞、粒细胞、巨噬细胞)数目增加,有时伴有生发中心(germinal centre, GC)形成。早期研究表明,IL-17在风湿性关节炎病人的风湿样滑膜中高表达,而在对照组或者骨关节炎病人中却没有高表达。与之相吻合,在体外培养时加入IL-17可刺激骨吸收和胶原破坏^[56]。而且,在胶原诱导的关节炎小鼠模型中,中和IL-17或其受体可消退风湿性关节炎的症状;IL-17缺陷可保护宿主小鼠免受胶原诱导的关节炎的侵害,而用基因治疗手段加入IL-17可加重病情^[57-59]。所以,IL-17在风湿性关节炎中既能导致炎症又能造成骨损坏。

IL-17可以诱导软骨、滑膜细胞、巨噬细胞和

骨细胞分泌TNF α 、IL-1 β 与IL-6等促炎症细胞因子,这些促炎症因子导致风湿性关节炎突然发作并能通过IL-17诱导的IL-6维持 T_H17 细胞数量,从而形成正反馈确立一种慢性炎症状态^[60]。IL-17还能刺激多种趋化因子的产生,包括IL-8/CXCL8、CXCL1、CXCL2、CCL20、CCL2与CCL7。这些因子将粒细胞、巨噬细胞与淋巴细胞招募到滑膜从而加重炎症。大量的软骨与骨损伤将会导致关节内不可逆的变形,IL-17通过诱导可以降解胞外基质的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)1、2、3、9、13参与到这个过程中。IL-17还可通过环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)诱导前列腺素E2(prostaglandin E2),前列腺素E2的扩血管作用也能促进炎症细胞进入炎症部位,能吞噬免疫复合物及释放溶酶体,包括中性蛋白酶和胶原酶,破坏胶原弹力纤维,使滑膜表面及关节软骨受损。此外,IL-17还可通过诱导RANKL(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)的表达促使破骨细胞分化。基于以上机理,IL-17既可增强炎症,又能刺激破骨细胞分化导致骨和软骨损伤。此外,IL-17还可与其他细胞因子,如TNF α 、IL-1 β 、IFN- γ 等协同作用从而放大了其炎症效应^[61]。

4.1.3 系统性红斑狼疮(system lupus erythematosus, SLE) 系统性红斑狼疮是一个影响多个系统的疾病,患者的体内出现免疫系统功能异常的情况,令免疫系统失去平衡,产生过量的自身抗体,直接或间接攻击身体各种组织或器官,导致发炎及各种症状,最常影响的部位包括皮肤、关节及肾脏。

系统性红斑狼疮传统上被认为主要是一种B细胞疾病,但近来的研究表明IL-17在系统性红斑狼疮发病中发挥作用。在系统性红斑狼疮病人的外周血中产生IL-17的细胞比率增加,病人血清中的IL-17水平也异常高。从理论角度上讲,系统性红斑狼疮病人的T细胞分泌很少的IL-2,而IL-2抑制 T_H17 细胞的产生并有助于调节性T细胞的产生;此外,病人体内的IL-6和IL-21等炎症因子表达也有增加;浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells, PDCs)在被通过TLR7激活后可以诱导CD4⁺T细胞转变为 T_H17 细胞,而病人体内又有能激活TLR7的包含核酸的免疫复合物,这种环境对于 T_H17 细胞的产生是非常理想的。但到目前为止还没有文献直接证明系统性红斑狼疮病人体内产生IL-17的细胞就是 T_H17 细胞。病人体内产生IL-17的一个重要的细胞是双阴

性 $\text{TCR}\alpha\beta^+ \text{CD4}^- \text{CD8}^-$ T细胞, 这种细胞在病人外周血中有所增加并能产生IL-17、IL-1 β 、IFN- γ 等炎症因子^[62]。

患狼疮肾炎的病人的外周血单核细胞在加入IL-17培养时会产生更多的总IgG、抗dsDNA的IgG及IL-6, 这说明IL-17能参与B细胞的激活。对BXD2小鼠的研究表明, IL-17可通过诱导Rgs13和Rgs16抑制G蛋白偶联受体, 如CXCR4。这样, IL-17就阻断了B细胞在淋巴结内的往来, 促使自体反应的生发中心的自发形成并提高了自身抗体的产生。近来还发现, IL-17可以协同BAFF(B-cell activating factor)保护B细胞免于凋亡, 从而增加了产生自身抗体的细胞数量^[61]。

4.1.4 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)
炎症性肠病属于肠道免疫炎症性疾病, 炎症性肠病症状分为溃疡性结肠炎和Crohn病(肉芽肿性肠炎、节段性肠炎或局限性肠炎)。黏膜屏障功能缺陷有利于微生物抗原进入肠黏膜固有层, 诱发异常的黏膜免疫应答, CD4^+ T细胞是导致肠黏膜炎症的主要效应细胞。近来, 动物模型的研究工作揭示了IL-23/IL-17在炎症性肠病中的作用。

IL-10缺陷小鼠自发结肠炎, 而敲除IL-23p19(缺少 $\text{T}_\text{H}17$ 细胞)或联合抗IL-6与抗IL-17单克隆抗体治疗可显著抑制结肠炎发病^[63]。在三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulphonic acid, TNBS)诱导的炎症性肠病模型中, 敲除IL-17RA可缓解病情的严重程度^[64]。以上研究表明IL-17信号在炎症性肠病发病中起到了推动性的作用。而在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的炎症性肠病模型中, 中和IL-17反而加重了病情, TNF α 、IFN- γ 、IL-6与CCL5/RANTES的表达也有所增加^[65]。RAG1缺陷小鼠过继性输入 $\text{CD45RB}^{\text{hi}}\text{CD25}^-\text{CD4}^+$ T细胞会导致IL-23与IFN- γ 依赖的结肠炎, 而IL-17或者IL-17RA敲除的 $\text{CD45RB}^{\text{hi}}\text{CD25}^-\text{CD4}^+$ T细胞过继性输入RAG1缺陷小鼠都会使病情加重, 进一步研究发现是因为IL-17通过抑制T-bet抑制了 $\text{T}_\text{H}1$ 细胞活性^[66]。这些研究又表明IL-17信号在炎症性肠病发病中起到了保护作用。不同动物模型得到的实验结果, 让我们认识到IL-17在炎症性肠病中的广泛作用, 可能由于病因的差异以及不同的发病阶段, 效应的T细胞类型也有差别, 故而IL-17在其中也发挥着不同的作用。

4.1.5 银屑病(psoriasis) 银屑病俗称为牛皮癣,

其特点是皮肤出现大小不等、境界清楚的红斑鳞屑性斑块, 上覆大量干燥的银白色鳞屑, 故名。银屑病皮肤的组织学特征是表皮角质化细胞过度增殖、血管增生以及树突状细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、T细胞浸润^[67]。全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)将IL23R的基因多态性关联到银屑病^[68], 后在此基础上, 通过皮内注射IL-23建立了银屑病模型。在这个模型中, 抗IL-17治疗对红斑、硬结、“角化不全”无效, 却能下调粒细胞克隆刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)与基质金属蛋白酶13(MMP13)^[69]。此外, 诺华公司的一项通过人IgG单克隆抗体(AIN457)特异阻断IL-17从而缓解牛皮癣的治疗方案已经进入了II期临床研究阶段。

4.2 宿主防御

与其在自身免疫疾病中的有害作用不同, IL-17在保护宿主防御感染中起到关键作用^[70], 尤其在肺、肠、口腔等粘膜位置特别显著。粘膜表面富集了产生IL-17的细胞, 而CCR6的表达也将 $\text{T}_\text{H}17$ 细胞靶向到粘膜区^[71,72]。IL-17能够诱导介导防御反应的IL-6、IL-1 β 、TNF α 等促炎症因子。特别是IL-6, 能够通过正反馈进一步促进 $\text{T}_\text{H}17$ 细胞分化和激活急性期反应与补体^[60]。IL-17还能诱导促进多形核白细胞增殖与存活的细胞因子(G-CSF)及趋化因子(CXCL1、CXCL2、CXCL5)来调节嗜中性粒细胞。此外, IL-17还能通过诱导对淋巴细胞、树突状细胞及其它免疫细胞有趋化活性的蛋白(CXCL9、CXCL10、CCL20)将这些细胞靶向到粘膜表面; 通过诱导CCL2与CCL7招募单核细胞。能够直接杀死入侵病原菌的抗菌肽也被IL-17显著上调, 对宿主免疫做出贡献^[61]。

一般认为, IL-17在抵御胞外细菌感染中的作用要比其在抵御胞内细菌感染中的作用重要, 因为在很多情况下, IL-17在宿主防御胞内细菌感染时不是必要的。IL-17在肺炎杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、鼠类柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)、牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)等胞外细菌感染中的作用已在动物模型中得到验证。而IL-17在胞内细菌感染中的作用也逐渐被认识。针对结核杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)的疫苗, 需要IL-17的存在才能发挥效应, 抵御土拉热杆菌(*Francisella tularensis*)的感染也需要IL-17的参与。

IL-17在真菌感染中可能会因感染途径的不同而发挥保护或者破坏作用。白色念珠菌(*Candida albicans*)静脉注射致病时, IL-17起保护宿主的作用;而注射进肠内导致粘膜感染时, IL-17反而加重炎症。此外, IL-17也在机体防御寄生虫的过程中起到重要的保护作用。

IL-17也能参与病毒免疫反应, 对机体造成有益或有害的影响。T细胞疱疹病毒表达一个IL-17的同源基因, 尽管其意义尚未可知, 但IL-17在病毒感染中的作用引起了人们的关注。在某些病毒感染背景下, IL-17通过促成细胞因子风暴(cytokine storm)起到了事与愿违的致病作用。在一个流感病毒感染模型中, IL-17与IL-17F在感染后两天即被诱导, *IL-17RA*^{-/-}小鼠中中性粒细胞趋化因子与炎症因子表达减少, 从而表现出比野生型小鼠更高的存活率。在另一个用鼠泰勒氏脑脊髓炎病毒(Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV)导致脱髓鞘疾病的模型中, IL-17通过上调抗凋亡分子使感染的星型细胞难以凋亡从而强化病毒持续感染^[61]。

4.3 肿瘤

一个多世纪以来, 炎症与肿瘤的关系备受关注, 而IL-17这一促炎症因子在肿瘤发生中的作用却有争议。一方面, IL-17可通过诱导IL-6活化Stat3途径, 上调抗凋亡、促生长和促血管生成基因的表达, 发挥促进肿瘤生长的作用。另一方面, IL-17也能通过诱导趋化因子招募树突状细胞及杀伤性效应细胞至肿瘤位置, 从而间接起到抗肿瘤的作用。目前认为, IL-17在肿瘤中的作用依赖于发病背景, 进一步了解这些背景将有助于我们优化肿瘤治疗方案^[73]。

4.4 感染与自身免疫之间的平衡

感染与自身免疫之间的复杂关系不断地激起科学家的兴趣, 有众多有关感染原与自身免疫之间关联的例子。很多年来, 最有影响的假说为自身肽和源于病原体肽之间的分子模拟, 但是仅通过微生物的分子模拟还不足以激活自身反应性T细胞, 因而大多数免疫学家所支持的自身免疫疾病的引发场景是这样的: 首先是某个遗传易感个体感染了微生物, 从而引发受体与自身抗原交联反应的T细胞被激活。与此同时, 表达自身抗原的组织中发生了炎症反应, 让该组织中的细胞更易成为自身反应CTL的靶细胞。但是一直缺乏足够的清晰的实验证据支持这个假说^[74]。对于T_H17和IL-17的研究可能能够提供一

些新的线索。

比如博氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)感染引起的莱姆病常常导致炎症性关节炎, 类似严重破坏性关节炎。博氏疏螺旋体感染诱导机体产生IL-17, 在博氏疏螺旋体感染鼠中抑制IL-17可预防关节炎的发生^[75]。可以想象, T_H17和IL-17在抵御病原微生物感染和促进炎症和自身免疫疾病发生过程中行使了双重的功能。

T_H17细胞在感染早期就可以迅速招募中性粒细胞, 启动免疫反应。对于真菌和某些胞外菌的感染, 机体必须依赖T_H17细胞介导的炎症反应来清除病原菌。这一点在高IgE综合征中得到充分的体现。这种疾病的起因在于T_H17细胞分化过程中的重要的转录因子STAT3上存在一个显性负的突变, 这种突变会使得T_H17反应的缺失, 从而导致病人被白色念珠菌和金黄色葡萄球菌感染后皮肤和肺部出现感染而很难清除^[76,77]。

但是过量的T_H17反应或者IL-17的表达则容易导致慢性炎症和自身免疫疾病。随着对T_H17研究的深入, 越来越多的证据表明T_H17在类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病等自身免疫性疾病及炎症疾病中发挥了重要的作用^[78-80]。它改变了人们对某些自身免疫病发病机制的认识, 有利于人们更深入地了解这些疾病, 从而制定和实施更有效的治疗方案。

5 T_H17和IL-17的潜在治疗意义

T_H17和IL-17的发现及其在自身免疫病中的致病作用为自身免疫病的治疗提供了新的策略以及对于传统治疗机制新的解释。

传统上, 使用针对IL-6受体的中和抗体(tocilizumab)和IL-1受体抑制剂(anakinra)是临床上针对类风湿性关节炎等自身免疫疾病的两种比较有效的方法^[81,82]。IL-6被认为调控了T_H17和T_{reg}之间分化的平衡, 因此阻断IL-6信号有助于机体恢复生理的平衡^[83], 而IL-1也被报道可以促进T_H17的分化, 除了传统的功能, 阻断IL-1也有助于抑制Th17的过度激活以及IL-17的大量分泌^[84,85]。

既然IL-23直接促进T_H17的分化以及IL-17的分泌, 阻断IL-23的信号也许能成为另一个有效的治疗方法。在银屑病和克劳恩氏病的治疗中, 针对IL-23和IL-12的共有亚基p40的中和抗体(ustekinumab)取得了积极的治疗效果^[86]。在对克劳恩氏病的研究中,

这个中和抗体在炎症局部营造了一个低浓度IL-23和IL-12的环境。由于这个抗体既中和了IL-23又中和了IL-12, 所以还不能确切说明这个抗体的作用是由于阻断了IL-23- T_H17 轴。不过可以确定的是, 在对与银屑病相似的皮肤病以及炎性肠炎的小鼠模型的研究上, IL-23- T_H17 轴对于病理发生是占主导地位, 而IL-12-IFN γ 轴处于从属地位^[32,87-89]。

当然, 最直接的控制Th17功能的方法是针对其分泌的功能细胞因子。由于在胶原蛋白诱导的类风湿性关节炎(CIA)和实验性自身免疫脊髓炎(EAE)等小鼠模型中通过基因敲除或者是抗体阻断达到了良好的治疗效果。现在, 针对IL-17或者是IL-17R的单克隆抗体已经进入了临床应用。IL-17中和抗体(AIN457)治疗银屑病、类风湿性关节炎、克劳恩氏病以及银屑病关节炎都已经进入了II期临床研究。对于Th17分泌的其他细胞因子比如IL-21或者IL-22, 阻断他们对于自身免疫疾病的研究还处于临床前研究阶段^[90,91]。

一些细胞因子本身具有抑制 T_H17 分化或者拮抗IL-17的效应, 比如IL-4可以抑制IL-17的生成和功能, IL-25可以通过下调IL-23、IL-1和IL-6从而抑制IL-17的生成。在炎症环境中的中枢神经系统, 局部的小胶质细胞是IL-25的主要来源, 使用IL-25治疗可以抑制脑部的自身免疫性炎症^[21,92]。

另外一个可以特异性抑制 T_H17 分化的细胞因子是IL-27, 它同样是IL-12-IL-23家族的成员。IL-27还参与了Tr1细胞的分化, 这是一群可以分泌IL-10和IFN γ , 有点类似于 T_{reg} 的细胞。IL-27有可能通过这个机制间接抑制 T_H17 介导的炎症^[93]。

此外, 去除与Th17迁移浸润相关的黏附分子如LFA-1也同样可以控制疾病的发展。Wang^[94]的研究认为EAE是T细胞介导的中枢系统的自身免疫病。少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(MOG)作为自身抗原被自身反应性T细胞识别。这些自身反应的T细胞迁移到中枢系统, 导致了EAE的发展。这类T细胞表面表达的黏附分子LFA-1在迁移过程中起了重要的作用。若LFA-1缺失, 小鼠引流淋巴结内的 T_H17 细胞的绝对数明显减少, 导致EAE发病率明显降低, 这也是一个潜在的靶点, 目前还没有进行临床应用。

以后的临床治疗方案可能会往靶向针对 T_H17 的功能效应发展。IL-17可以诱导IL-1和TNF α , 他们不会直接抑制Foxp3⁺的 T_{reg} 细胞的产生, 但是他们会

抑制 T_{reg} 细胞的功能。这个现象可能能够解释炎症性自身免疫疾病在使用TNF阻断剂治疗的时候不能停药的缘故^[95]。而同时使用针对IL-17和TNF的阻断剂比如中和抗体则可以更好的控制炎症, 甚至可以恢复 T_{reg} 的功能, 因此这为自身免疫病的治疗提供了更好的策略^[96,97]。

6 结论和展望

IL-17在1995年被发现的时候被认为是极为不重要的, 因为其对T细胞和B细胞的功能缺乏直接的影响。现在这个分子由于在诱导炎症方面的强大功能越来越被重视。现在的观点认为, IL-17在抵抗某些病原体的入侵以及诱导和维持慢性炎症的过程中发挥了重要的作用。

T_H17 细胞作为一群新发现的分泌IL-17的CD4⁺效应T细胞, 其生物学特性、分化及其功能愈来愈被重视和发现, 这些发现有助于发展调整 T_H17 细胞的策略。特别是 T_H17 和 T_{reg} 之间的平衡为自身免疫疾病中 T_{reg} 的失调提供了新的调整策略。随着对 T_H17 细胞亚群研究的不断加深, 将促进人们对免疫系统效应功能更全面的认识, 为重大疾病如自身免疫病等发病机制和防治对策提供新的认识和方案。

参考文献(References)

- 1 Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature* 2008; 453(7198): 1051-7.
- 2 Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993; 150(12): 5445-56.
- 3 Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, *et al.* Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 1995; 3(6): 811-21.
- 4 Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(8): 556-67.
- 5 Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003; 14(2): 155-74.
- 6 Chang SH, Dong C. IL-17F: Regulation, signaling and function in inflammation. *Cytokine* 2009; 46(1): 7-11.
- 7 Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, *et al.* The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol* 2008; 181(4): 2799-805.

- 8 Toy D, Kugler D, Wolfson M, Vanden Bos T, Gurgel J, Derry J, *et al.* Cutting edge: interleukin 17 signals through a heteromeric receptor complex. *J Immunol* 2006; 177(1): 36-9.
- 9 Dubin PJ, Kolls JK. Interleukin-17A and interleukin-17F: a tale of two cytokines. *Immunity* 2009; 30(1): 9-11.
- 10 Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. *Nat Immunol* 2009; 10(12): 1245-51.
- 11 Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, *et al.* Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 2009; 30(1): 108-19.
- 12 Hsu HC, Yang P, Wang J, Wu Q, Myers R, Chen J, *et al.* Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008; 9(2): 166-75.
- 13 Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, Rottman JB, Kugler DG, Swart DA, *et al.* Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. *J Immunol* 2008; 181(6): 4299-310.
- 14 Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145-73.
- 15 Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 2000; 165(11): 6107-15.
- 16 Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, *et al.* Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13(5): 715-25.
- 17 Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, *et al.* Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003; 198(12): 1951-7.
- 18 Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, *et al.* Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421(6924): 744-8.
- 19 Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278(3): 1910-4.
- 20 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, *et al.* 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(11): 1123-32.
- 21 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6(11): 1133-41.
- 22 Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, *et al.* IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(2): 233-40.
- 23 Bettelli E, Kuchroo VK. IL-12- and IL-23-induced T helper cell subsets: birds of the same feather flock together. *J Exp Med* 2005; 201(2): 169-71.
- 24 McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol* 2006; 27(1): 17-23.
- 25 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006; 24(2): 179-89.
- 26 Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, *et al.* Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007; 448(7152): 480-3.
- 27 Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, *et al.* IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007; 448(7152): 484-7.
- 28 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, *et al.* The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006; 126(6): 1121-33.
- 29 Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, *et al.* IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature* 2008; 454(7202): 350-2.
- 30 Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int Immunol* 2008; 20(11): 1361-8.
- 31 Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*; 10(7): 479-89.
- 32 Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, Thompson C, Joyce-Shaikh B, Stepankova R, *et al.* Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology. *Immunity* 2006; 25(2): 309-18.
- 33 Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine* 2008; 41(2): 92-104.
- 34 Ruddy MJ, Wong GC, Liu XK, Yamamoto H, Kasayama S, Kirkwood KL, *et al.* Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J Biol Chem* 2004; 279(4): 2559-67.
- 35 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(7): 1233-40.
- 36 Novatchkova M, Leibbrandt A, Werzowa J, Neubuser A, Eisenhaber F. The STIR-domain superfamily in signal transduction, development and immunity. *Trends Biochem Sci* 2003; 28(5): 226-9.
- 37 Li X, Commune M, Nie H, Hua X, Chatterjee-Kishore M, Wald D, *et al.* Act1, an NF-kappa B-activating protein. *Proc Natl Acad Sci*

- USA 2000; 97(19): 10489-93.
- 38 Leonardi A, Chariot A, Claudio E, Cunningham K, Siebenlist U. CIKS, a connection to Ikappa B kinase and stress-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(19): 10494-9.
- 39 Qian Y, Qin J, Cui G, Naramura M, Snow EC, Ware CF, *et al.* Act1, a negative regulator in CD40- and BAFF-mediated B cell survival. *Immunity* 2004; 21(4): 575-87.
- 40 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(47): 35603-7.
- 41 Qian Y, Liu C, Hartupee J, Altuntas CZ, Gulen MF, Jane-Wit D, *et al.* The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol* 2007; 8(3): 247-56.
- 42 Liu C, Qian W, Qian Y, Giltiay NV, Lu Y, Swaidani S, *et al.* Act1, a U-box E3 ubiquitin ligase for IL-17 signaling. *Sci Signal* 2009; 2(92): ra63.
- 43 Hartupee J, Liu C, Novotny M, Sun D, Li X, Hamilton TA. IL-17 signaling for mRNA stabilization does not require TNF receptor-associated factor 6. *J Immunol* 2009; 182(3): 1660-6.
- 44 Lindemann MJ, Hu Z, Benecik M, Liu KD, Gaffen SL. Differential regulation of the IL-17 receptor by gammac cytokines: inhibitory signaling by the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Biol Chem* 2008; 283(20): 14100-8.
- 45 Shen F, Li N, Gade P, Kalvakolanu DV, Weibley T, Doble B, *et al.* IL-17 receptor signaling inhibits C/EBPbeta by sequential phosphorylation of the regulatory 2 domain. *Sci Signal* 2009; 2(59): ra8.
- 46 Zhu S, Pan W, Shi P, Gao H, Zhao F, Song X, *et al.* Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis through TRAF3-mediated suppression of interleukin 17 receptor signaling. *J Exp Med* 2010; 207(12): 2647-62.
- 47 Ferber IA, Brocke S, Taylor-Edwards C, Ridgway W, Dinisco C, Steinman L, *et al.* Mice with a disrupted IFN-gamma gene are susceptible to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Immunol* 1996; 156(1): 5-7.
- 48 Zhang GX, Gran B, Yu S, Li J, Siglienti I, Chen X, *et al.* Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor-beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system. *J Immunol* 2003; 170(4): 2153-60.
- 49 Becher B, Durell BG, Noelle RJ. Experimental autoimmune encephalitis and inflammation in the absence of interleukin-12. *J Clin Invest* 2002; 110(4): 493-7.
- 50 Das J, Ren G, Zhang L, Roberts AI, Zhao X, Bothwell AL, *et al.* Transforming growth factor beta is dispensable for the molecular orchestration of Th17 cell differentiation. *J Exp Med* 2009; 206(11): 2407-16.
- 51 McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, *et al.* TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol* 2007; 8(12): 1390-7.
- 52 Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, *et al.* Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007; 13(10): 1173-5.
- 53 Kroenke MA, Carlson TJ, Andjelkovic AV, Segal BM. 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(7): 1535-41.
- 54 Haak S, Croxford AL, Kreymborg K, Heppner FL, Pouly S, Becher B, *et al.* IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuro-inflammation in mice. *J Clin Invest* 2009; 119(1): 61-9.
- 55 Segal BM. Th17 cells in autoimmune demyelinating disease. *Semin Immunopathol*; 32(1): 71-7.
- 56 Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, *et al.* IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103(9): 1345-52.
- 57 Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003; 171(11): 6173-7.
- 58 Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Joosten LA, *et al.* Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 650-9.
- 59 Lubberts E, Joosten LA, van de Loo FA, Schwarzenberger P, Kolls J, van den Berg WB. Overexpression of IL-17 in the knee joint of collagen type II immunized mice promotes collagen arthritis and aggravates joint destruction. *Inflamm Res* 2002; 51(2): 102-4.
- 60 Ogura H, Murakami M, Okuyama Y, Tsuruoka M, Kitabayashi C, Kanamoto M, *et al.* Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 2008; 29(4): 628-36.
- 61 Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010; 129(3): 311-21.
- 62 Tanasescu C, Balanescu E, Balanescu P, Olteanu R, Badea C, Grancea C, *et al.* IL-17 in cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Intern Med* 2010; 21(3): 202-7.
- 63 Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, *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(5): 1310-6.
- 64 Camoglio L, Juffermans NP, Peppelenbosch M, te Velde AA, ten Kate FJ, van Deventer SJ, *et al.* Contrasting roles of IL-12p40 and IL-12p35 in the development of hapten-induced colitis. *Eur J Immunol* 2002; 32(1): 261-9.

- 65 Ogawa A, Andoh A, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol* 2004; 110(1): 55-62.
- 66 O'Connor W, Jr., Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, *et al.* A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol* 2009; 10(6): 603-9.
- 67 Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361(5): 496-509.
- 68 Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, *et al.* A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80(2): 273-90.
- 69 Chan JR, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wiekowski M, Abbondanzo S, *et al.* IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med* 2006; 203(12): 2577-87.
- 70 O'Quinn DB, Palmer MT, Lee YK, Weaver CT. Emergence of the Th17 pathway and its role in host defense. *Adv Immunol* 2008; 99: 115-63.
- 71 Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, *et al.* Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; 8(6): 639-46.
- 72 Yamazaki T, Yang XO, Chung Y, Fukunaga A, Nurieva R, Pappu B, *et al.* CCR6 regulates the migration of inflammatory and regulatory T cells. *J Immunol* 2008; 181(12): 8391-401.
- 73 Zou W, Restifo NP. T(H)17 cells in tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*; 10(4): 248-56.
- 74 Fourneau JM, Bach JM, van Endert PM, Bach JF. The elusive case for a role of mimicry in autoimmune diseases. *Mol Immunol* 2004; 40(14-15): 1095-102.
- 75 Burchill MA, Nardelli DT, England DM, DeCoster DJ, Christopherson JA, Callister SM, *et al.* Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 2003; 71(6): 3437-42.
- 76 Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, *et al.* Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452(7188): 773-6.
- 77 Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, *et al.* Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008; 205(7): 1551-7.
- 78 Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, *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(4): 1122-31.
- 79 Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, *et al.* A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356(6): 580-92.
- 80 Matusevicius D, Kivisakk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, *et al.* Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; 5(2): 101-4.
- 81 Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, *et al.* Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(3): 818-25.
- 82 Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(9): 1355-9.
- 83 Serada S, Fujimoto M, Mihara M, Koike N, Ohsugi Y, Nomura S, *et al.* IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th17 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(26): 9041-6.
- 84 Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, Brereton CF, Lavelle EC, Mills KH. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity* 2009; 31(2): 331-41.
- 85 Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, *et al.* Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity* 2009; 30(4): 576-87.
- 86 Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371(9625): 1665-74.
- 87 Pene J, Chevalier S, Preisser L, Venereau E, Guilleux MH, Ghanam S, *et al.* Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008; 180(11): 7423-30.
- 88 Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, *et al.* Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445(7128): 648-51.
- 89 Kullberg MC, Jankovic D, Feng CG, Hue S, Gorelick PL, McKenzie BS, *et al.* IL-23 plays a key role in *Helicobacter hepaticus*-induced T cell-dependent colitis. *J Exp Med* 2006; 203(11): 2485-94.
- 90 Young DA, Hegen M, Ma HL, Whitters MJ, Albert LM, Lowe L, *et al.* Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1152-63.
- 91 Ma HL, Liang S, Li J, Napierata L, Brown T, Benoit S, *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(2): 597-607.
- 92 Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, *et al.* IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2007; 204(1): 161-70.

- 93 Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, Huang E, Tato CM, Johnson LM, *et al.* Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol* 2006; 7(9): 937-45.
- 94 Wang Y, Kai H, Chang F, Shibata K, Tahara-Hanaoka S, Honda S, *et al.* A critical role of LFA-1 in the development of Th17 cells and induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353(4): 857-62.
- 95 Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM, Taylor PC, Williams RO, Maini RN. Anti-TNF therapy: where have we got to in 2005? *J Autoimmun* 2005; 25 Suppl: 26-8.
- 96 Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, *et al.* Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204(13): 3183-94.
- 97 Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med* 2007; 204(1): 33-9.

IL-17 Signaling and Function

Pei-Qing Shi, Shu Zhu, You-Cun Qian*

(Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200025, China)

Abstract Interleukin-17 (IL-17), the signature cytokine secreted by T helper 17 cells (T_H17), plays important roles in host defense against extracellular bacterial infection and fungal infection and contributes to the pathogenesis of various autoimmune diseases. Here we reviewed the histological discovery of T_H17 and IL-17, and recent advances in IL-17-mediated signaling and its functions in physiology and pathology, providing perspective on potential drug targets for the treatment of autoimmune diseases.

Key words IL-17; T_H17; host defense; autoimmunity

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30930084, No.30871298), Chinese Academy of Sciences (No. KSCX2-YW-R-146) and Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No.10JC1416600)

*Corresponding author. Tel: 86-21-63852804, E-mail: ycqian@sibs.ac.cn