

조미라

가톨릭대학교 의과대학 류마티스연구센터

Targeting Interleukin-17 and Th17 in Immune Inflammatory Diseases

Mi Ra Cho

Rheumatism Research Center, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Th17 cells (Th17) are a distinct lineage of CD4⁺ T cells that secrete high amounts of IL-17 under orphan nuclear receptor retinoic acid receptor-related orphan receptor γ (ROR γ t) which is a lineage-specific transcription factor. TGF- β and inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-21, IL-1 β , and IL-23, play central roles in the generation of Th17 cells. Th17 cells and their effector molecules, such as IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, and CCL20, contribute to the progression and pathogenesis of several autoimmune and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease and systemic lupus erythematosus. Studies of Th17 development and the effects of IL-17 signaling in autoimmune responses suggest a high potential for targeting this pathway in immune pathologies. In this review, we discuss Th17 biology in relation to autoinflammatory disorders and the various therapeutic strategies under investigation which target the IL-17-Th17 cell pathway in chronic inflammatory autoimmune disorders.

Key Words: Th17 Cells; Receptors, Interleukin-17; Autoimmune Diseases; Therapeutics

Correspondence to: Mi Ra Cho
우137-701 서울시 서초구 반포대로 222,
가톨릭대학교 류마티스연구센터,
서울성모병원 면역질환융합연구사업단
Rheumatism Research Center, Catholic
Institutes of Medical Science Convergent
Research Consortium for Immunologic
Disease, Seoul St. Mary's Hospital, The
Catholic University of Korea,
222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul
137-701, Korea
Tel: +82-2-2258-7467
Fax: +82-2-599-4287
E-mail: iammla@catholic.ac.kr

Received 17 December 2012

Revised 31 January 2013

Accepted 2 February 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

CD4⁺ T세포는 특정 시토카인과 전사인자의 발현에 따라 Th1 (T helper type1), Th2 (T helper type2), CD4⁺CD25⁺ 면역조절 T세포 (regulatory T cell)와 Th17세포(T helper 17 cell) 등의 아형으로 구분될 수 있다. 이 중 IL-17을 생산하는 Th17세포는 동물모델과 인간 세포 연구 결과들을 통해 염증 및 자가면역 병인에 직접적인 역할과 병원에 대한 숙주 방어 또는 이상 면역반응 유도 등의 역할이 규명되었다. IL-17과 Th17세포가 염증과 자가면역질환에서 주요 병인 역할이 규명되면서 이들에 대한 억제와 조절이 질환 치료를 위한 중요 전략으로 제안되었고, Th17세포계열 시토카인의 억제, 중화 및 특이 전사인자들의 억제 조절을 통한 잠재적 표적 치료 방법 등이 연구되고 있는 상황이다.

본 논문에서는 IL-17과 Th17세포에 대한 주요 특징과 이들과 관련된 질환에서 병인 역할에 대해서 조사하고 이들의 이해를 통한 제어 시스템과 치료 표적 메커니즘을 논의하고자 한다.

1. IL-17 생산세포

IL-17A는 기억 CD4⁺ T세포에서 발현되는 것으로 처음 확인 되었으며 이러한 세포는 기존의 많은 질환에서 염증 병인 효과기 T세포로 주목되어 온 IFN γ ⁺CD4⁺ 효과기 T세포와는 다른 세포임이 증명되었다[1]. 다발성 경화증 동물모델인 experimental autoimmune encephalitis (EAE)와 같은 자가면역질환 동물모델에서 IL-12가 아닌 IL-23이 질환 발달에 필요하고 이러한 IL-23에 의해 생체 내 IL-

17⁺CD4⁺ 효과기 T세포 아형의 분화가 발달되는 것으로 증명되었다[2]. 2005년에는 Th1과 Th2세포의 발달에 요구되는 전사인자(Th1: T-bet, signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4)와 STAT1; Th2: STAT6와 c-Maf)에 비존재적이고 STAT3와 retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t (ROR γ t)에 의존적인 Th17세포가 증명되었다[3].

1) Th17세포의 분화

(1) 마우스 Th17세포 분화

TGF- β 와 IL-6와 같은 특정 시토카인을 통한 신호 하위 분자들의 작용을 통해 미경험(naive) T세포 내 orphan 핵수용체 ROR γ t이 유도되고 이로 인한 IL-17A와 IL-17F의 생산이 확인되었다(Fig. 1).

TGF- β 는 IL-6 또는 IL-21과 함께 미경험 T세포 내 ROR γ t와 IL-17를 유도시킨다. IL-21은 Th17세포에서 주로 생산되며 다시 자가세포를 자극하여 Th17세포의 분화를 증대시키는 것으로 알려져 매우 중요한 Th17세포 관련 시토카인이다[4,5]. IL-6의 발현이 적을 때, IL-21은 Th17, 자연살해세포(natural killer cell)와 자연살해 T세포(natural killer T cell)에서 생산되고 이는 Th17 전구세포를 증폭시키고 유지시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.

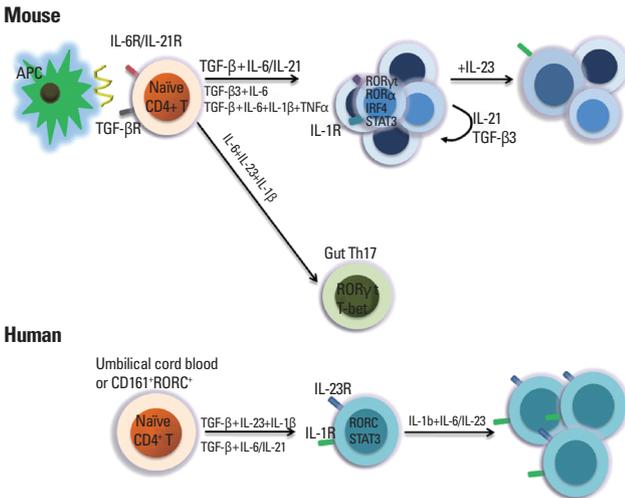


Fig. 1. Differentiation of Th17 cells in mouse and human. TGF- β and IL-6/21, or TGF- β 3 and IL-6 required to induce the development of Th17 cells in mice. TNF and IL-1 are found to enhance TGF-mediated and IL-6-mediated differentiation of Th17 cells. Th17 cell differentiation was proposed to comprise three different stages (differentiation, amplification and stabilization). TGF- β , IL-21, IL-1, IL-6, and IL-23 are sufficient to induce the differentiation of human Th17 cells from naive T cells. IL-1 and IL-6 are important for enhancing the expansion of differentiated and memory Th17 cells. IL, interleukin; Th17, IL-17-producing T helper; TGF- β , transforming growth factor beta; TNF α , tumour necrosis factor alpha; ROR, retinoic-acid-receptor-related orphan receptor; ROR γ t, ROR gamma t; ROR α , ROR alpha; IRF4, interferon regulatory factor 4; STAT3, signal transducers and activators of transcription 3; APC, antigen presenting cell.

IL-23은 Th17세포 활성을 돕는 대표적 염증성 시토카인이다. TGF- β 와 IL-6 또는 IL-21은 분화하는 Th17세포상에 IL-23 수용체(IL-23R)를 유도시킨다. IL-23은 Th17세포에 의한 만성염증의 유도 및 유지를 위해 요구되며 IL-23p19이 결핍된 환경은 Th17세포의 수를 감소시킨다[6,7]. 또한 IL-23은 IL-6와 함께 협력하여 Th17세포의 분화, 생존 그리고 안정성을 높인다[5,7]. IL-23은 면역세포 내 IL-1 β , TNF- α , IL-6와 같은 염증성 시토카인을 유도함으로써 Th17세포를 최대한 증폭시킬 수 있다. 따라서 Th17세포 분화는 3단계로 구성된다. 첫 번째는 TGF- β 와 IL-6/IL-21의 병합 효과에 의한 Th17세포의 분화이다. 두 번째는 Th17세포 자체에서 생산된 IL-21에 의해 TGF- β 와 함께 Th17세포를 증폭시키며 마지막 세 번째는 IL-23에 의한 Th17세포의 분화 안정화 단계이다.

최근에는 Th17세포 활성에 TGF- β 3가 중요하며 이는 IL-6와 함께 IL-23 의존적으로 T-bet+인 Th17세포를 만들 수 있다고 보고되었다. 이러한 세포는 기존의 TGF- β 1이 IL-6와 IL-23과 함께 유도하는 Th17세포보다 자가면역 염증과 병인반응을 더욱 악화시킬 수 있는 것으로 증명되었다[8].

그러나 최근 Th17세포 분화와 관련된 주요 시토카인인 TGF- β 의 역할에 대해 의문이 제기되고 있다. TGF- β 신호가 전달 될 수 없는 마우스의 소화관(gut) 내 Th17세포가 존재하는 것으로 보고되었다. IL-6, IL-23과 IL-1 β 의 조합은 TGF- β 신호가 없이 Th17세포를 유도시킬 수 있으며 이러한 세포는 마우스 모델 내 다발성 경화증을 유발시킬 수 있다고 보고되어 TGF- β 가 없는 환경 하에서의 병인 Th17세포 분화를 증명하였다[9]. TGF- β 없는 환경에서 생산된 Th17세포는 T-bet+ROR γ t+ 표현형을 가지며 이들은 ROR γ t+ 표현형을 갖는 Th17세포에 비하여 병인 면역성이 증가되어 있는 것으로 밝혀지고 있어 매우 흥미롭다. CD4⁺ T세포상에 TGF- β receptor II를 발현하지 않는 CD4-DNTGFBRII 마우스를 이용한 실험에서 Th17세포의 유도상에 TGF- β 신호의 부재는 Th17세포를 줄이고 EAE 발병에 저항을 갖게 하였다[6]. 이러한 결과들을 통해 면역조절 또는 항염증성뿐만 아니라 말초 혈액 내 Foxp3⁺ 조절 T세포의 생산에 중요한 인자로서 TGF- β 기능에 대한 새로운 해석과 의문이 생기면서 Th17세포와 면역조절 T세포의 생성 과정상의 상호 연관성과 의존도에 대한 연구가 진행 중이다.

(2) 인간 Th17세포 분화

인간의 Th17 분화는 마우스의 Th17 분화와 다르게 TGF- β 신호에 의존적이지 않다고 논의되었다. IL-1 β 와 IL-6/IL-23 또는 IL-23 단독에 의해 미경험 T세포는 Th17세포로 분화될 수 있다고 제안되었다. 이러한 결과들은 내재적인 TGF- β 의 원천이 제거되지 않은 문제점이 있었고 이러한 문제를 해결한 연구들을 통해 마우스와 비슷하게 TGF- β 는 인간의 미경험 T세포로부터의 Th17세포 분화를 위해 매우 중요한 인자임이 증명되었다[10,11](Fig. 1). 인간의 Th17

세포는 제대혈(umbilical cord blood)과 흉선 내 CD161⁺RORC⁺ 전 조세포의 작은 세포아형에서 IL-23과 IL-1 β 의 자극상에서 심지어 TGF- β 가 없더라도 Th17세포가 촉진되었다. 그러나 이러한 환경, 즉 TGF- β 없는 조건상에서 나타나는 Th17세포는 새롭게 분화되는 Th17세포이기 보다는 이미 분화된 Th17세포의 증식반응이 나타나 는 것으로 이해된다.

비록 RORC의 발현과 기능은 TGF- β 의 높은 농도에서 억제되거나 미경험 T세포 내 RORC의 유도를 위해 TGF- β 존재가 필수적이다. 그러나 IL-21, IL-1 β , IL-6, IL-23과 같은 염증성 시토카인들은 CD4⁺ T세포 내 RORC 억제를 완화시키고 IL-17 발현을 촉발시킨다[10]. 기본적으로 미경험 T세포는 IL-1R과 IL-23R을 발현하지 않으나 이러한 수용체들은 TGF- β 와 IL-6/IL-21의 노출 후에 유도되어 IL-1 β 와 IL-23의 자극에 대한 반응을 촉진한다[10]. TGF- β 와 IL-21의 조합은 인간의 Th17 분화를 유도하고 IL-1 β 와 IL-6는 분화된 Th17세포의 증식과 활성 촉진에 중요한 것으로 보인다[10].

2) Th17세포 분화 및 관련 분자

TGF- β I-TGF- β RII 복합체를 통한 TGF- β 신호는 Smad2 경로를 활성화시키고 이는 Foxp3와 ROR γ t 발현을 유도한다. 미경험 T세포 내 Smad2/3를 통한 TGF- β 신호는 IL-6와 IL-21에 의해 유도되는 suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) 발현을 억제시키고 STAT3 활성을 증대시켜 지속적으로 유지시킨다. 또한 TGF- β 를 통한 Smad 신호와 무관하게 Smad-비의존적 Th17세포 분화도 가능하다. TGF- β 는 c-Jun N-terminal kinase (JNK)-c-Jun을 통한 신호 및 Th17세포 분화의 음성적인 조절자인 eomesodermin의 억제를 통해 Th17 분화와 ROR γ t 발현을 유도할 수 있다[12].

TGF- β 와 IL-6에 의해 유도된 STAT3 활성은 Th17세포 분화 내에서 ROR γ t 활성을 유발한다. TGF- β 와 IL-6/IL-21에 의해 유도되는 IL-23R을 통한 IL-23 신호는 STAT3의 활성을 증대시키고 ROR γ t와 함께 Th17세포 활성과 기능을 과촉진 시킨다. 그러나 최근에 TGF- β 3에 의해 분화되는 Th17세포에서 STAT3에 대한 역할을 증명하지는 않았다[8]. 또한 IL-6 신호는 분화하는 Th17세포상에서 IL-1R의 발현을 증가시킨다.

이밖에 Th17 분화와 효과분자들의 발현과 관련된 주요 전사인자들로 interferon regulatory factor 4 (IRF4), BATF (AP-1 transcription factor family), I κ B ζ (nuclear I κ B family), Runx1, aryl hydrocarbon receptor (AhR) 등이 필수적이다[13].

3) Th17세포의 가소성

Th1, Th2, 면역조절 T세포와 비교하면 Th17세포는 세포 계열 가소성이 많이 나타나는 것으로 알려지고 있다. 마우스와 인간에서 IL-17/IFN γ , ROR γ t/T-bet, 또는 Foxp3/IL-17/ROR γ t 등을 동시 발현하는 Th17세포는 염증 질병 환경에서 증가되어 있다[9,14,15].

Th17세포상의 혼합적인 표현형은 다양한 염증성 시토카인이 존재하는 만성 염증 환경에서 결정된다[16]. Th17세포의 안정화 요소인 IL-23가 만성염증 환경하에서 Th17세포를 IFN γ 와 다른 염증 시토카인을 함께 발현하도록 변형시키는 것을 관찰하였다[16]. IFN γ 는 Th17세포상에 IL-12R β 2를 증가시키고 이를 통한 IL-12 반응성을 향상시켜 ROR γ t와 T-bet을 동시 발현하는 Th17/Th1세포를 출현시킨다[17]. 위장관(gastrointestinal tract) 내 염증환경에서 Th17세포는 면역조절 기능을 갖는 조절성의 표현형을 획득할 수 있는 것으로 보고되었다[18]. 이러한 Th17세포의 가소성은 분자적 수준에서 주요 시토카인과 전사유전자 내 메틸화(methylation)에 의한 히스톤 단백질의 후생적 변화와 관련 있는 것으로 보고되었다[19].

2. IL-17의 구조와 활성

Th17세포에서 우세하게 생산되는 IL-17 family 일원(IL-17A~IL-17F)은 IL-17A와 IL-17F이다. IL-17F는 IL-17A와 50%의 서열상동성(sequence homology)을 가지고 IL-17F 동중이합체(homodimer)는 종종 IL-17A와 함께 발현된다. IL-17F는 또한 IL-17A~IL-17F 이질이합체(heterodimer)로서 IL-17A와 함께 발현되기도 한다. 비록 IL-17F 혼자서 IL-17A 보다 염증을 유도할 수 있는 활성이 적으나 TNF와 함께 있을 때 염증 활성을 과도하게 유도하는 것이 알려졌다. 다른 IL-17 family 일원에 관한 연구는 여전히 미비한 실정이나 최근 IL-17C가 Th17세포로부터 IL-17A의 생성을 유도할 수 있다고 조사되었다[20]. 또한 다른 일원과는 다르게 IL-17E (IL-25)는 알레르기 반응을 유도하고 Th2 경로의 활성을 유도하며 Th17세포에 의해 조절되는 염증 모델 내 Th17세포들의 기능을 억제시키는 항 염증 효과를 가지는 것으로도 알려졌다[21].

3. Th17세포의 신호체계

1) IL-17R의 구조 및 신호

현재까지 IL-17에 대한 수용체는 IL-17RA로 알려져 있다. 실제로 IL-17RA와 함께 IL-17RC는 IL-17A와 IL-17F에 반응하는 세포에서 이들의 수용체이며 이밖에 추가적인 수용체들은 IL-17RA와 상동한 유전자 서열을 갖는 IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD와 IL-17RE이다(Fig. 2A). IL-17RC에 추가해서 IL-17RA는 IL-17RD와 복합체를 형성할 수 있고 그런 IL-17RD는 IL-17의 하위신호를 조절할 수 있다. 게다가 IL-17RA는 IL-17RB와 복합체를 형성할 수 있고 두 가지의 수용체는 IL 17E에 의한 세포 내 신호전달을 위해 필요하다. 최근 IL-17C 신호는 IL-17RA와 IL-17RE로 구성된 수용체 복합체를 통해 세포 내 신호전달이 일어나는 것으로 알려졌다[22]. 그러므로 IL-17RA는 IL-17 family 리간드들을 위한 공통의 수용체로 보여지며 IL-17RA를 표적 하는 것은 보다 더 넓은 영역의 항 염증 반응을 일으킬 수 있다(Fig. 2B).

IL-17RA는 SEF/IL-17R (SEFIR) 영역(domain)으로 불리는 보존

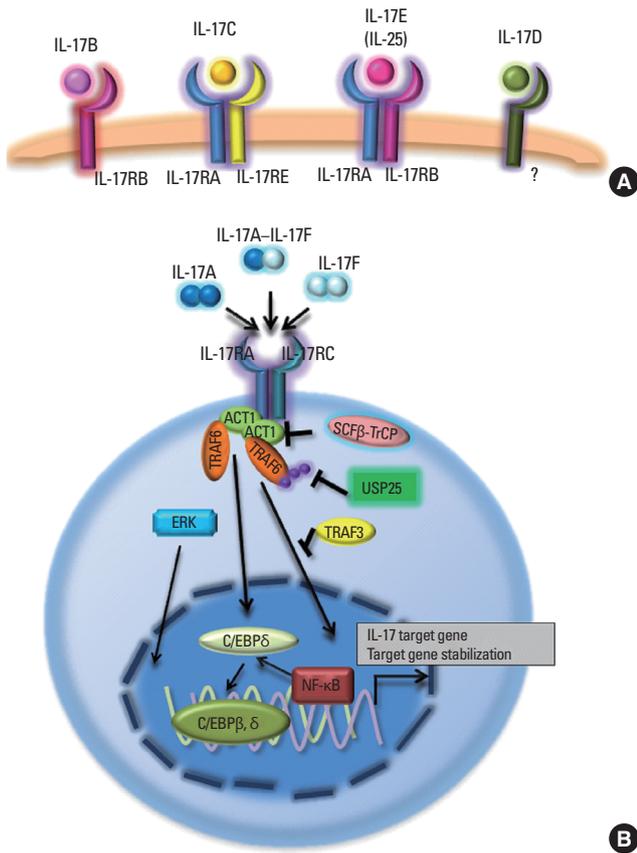


Fig. 2. IL-17 receptors and IL-17 signaling. (A) IL-17RA forms a complex with IL-17RB or IL-17RE to create the receptor for IL-17E (IL-25) and IL-17C, respectively. IL-17B and IL-17D bind to the monomeric receptors IL-17RB, while the receptor(s) for IL-17D has not yet been identified. (B) The IL-17R complex is composed of IL-17RA and IL-17RC. IL-17A or IL-17F homodimer or heterodimer can bind to IL-17R (the heterodimer of IL-17RA and IL-17RC). Binding of IL-17 to its receptor recruits adaptor protein ACT1. ACT1 is required for recruitment of TRAF6, which are essential upstream activators of NF- κ B pathway. IL-17RA/ACT1/TRAF6 complex lead to the activation of NF- κ B, and C/EBP. Also, ACT1-independent ERK activation contributes to IL-17R signaling. IL-17RA signaling can be negatively regulated by TRAF3, USP25 or SCF β -TrCP. IL, interleukin; SCF β -TrCP, SKP1-Cullin1-F-box beta-transducin repeat containing protein; TRAF, TNF-receptor-associated factor; ACT1, actin related gene 1; ERK, extracellular signal-regulated kinase; C/EBP, CCAAT/enhancer binding protein; NF- κ B, nuclear factor kappa B; USP25, ubiquitin-specific protease 25.

된 모티프(motif)를 통해 연결기(adaptor) 단백질인 ACT1과 결합한다. IL-17A와 IL-17RA의 결합은 ACT1과 TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6)를 통해 NF- κ B를 활성화시킨다[23]. IL-17A로 자극된 상피세포 또는 섬유아세포는 chemokine CXC motif ligand 1 (CXCL1), CXCL2와 CXCL8를 포함하는 CXCR2의 리간드들 뿐만 아니라 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)와 같은 성장인자들의 mRNA와 단백질 발현이 증가된다. 또한 IL-17은 이러한 단백질을 암호화하는 유전자들의 mRNA의 안정성을 증가시킨

다. NF- κ B 경로에 추가적으로 IL-17A는 mitogen-activated protein kinases (MAPK), CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBP) β 와 C/EBP δ 를 활성화할 수 있다[24].

IL-17RA 신호는 SKP1-Cullin1-F-box (SCF)-type E3 ubiquitin ligase 복합체에 의해 조절되는 ACT1을 분해시키거나[25], IL-17RA-TRAF6에 의해 조절되는 NF- κ B 신호를 제어할 수 있는 TRAF3 [26]와 TRAF6의 유비퀴틴화(ubiquitination)를 막아주어 IL-17에 의해 전달되는 하위 신호의 활성을 막는 ubiquitin-specific protease 25 (USP25)에 의해 억제 조절될 수 있다[27]. 따라서 ACT1과 IL-17A 사이의 결합을 막을 수 있다면 IL-17A의 하위 신호를 차단하거나 조절할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 IL-17RA와 IL-17RC의 세포질 밖 영역들의 올리고머화(oligomerization) 후에 발생하는 신호전달 과정을 차단함으로써 수용체 신호를 차단할 수 있다.

4. Th17세포 관련 시토카인 분자들의 기능

Th17세포는 IL-17A, IL-17F, IL-21과 IL-22 같은 여러 시토카인들을 생산한다. 또한 Th17 특이 시토카인은 아니지만 chemokine CC motif ligand 20 (CCL20), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-8, IL-26, IL-23, TNF- α , IL-6, IL-9과 IL-10을 생산한다.

1) Th17세포의 표적세포

IL-17RA는 상피세포, 내피세포, 섬유아세포와 골수성세포를 포함하는 신체의 거의 모든 세포 내에서 발견된다. IL-17RC의 경우 상피세포와 섬유아세포에서 발견되지만 골수세포(myeloid cell)에서의 발현은 낮다. 이러한 연구를 기반으로 섬유아세포, 상피세포, 내피세포들은 IL-17A와 IL-17F의 주요 표적세포로 생각되고 있다 (Fig. 3). IL-17A와 IL-17F는 비슷한 기능을 갖고 유전적 구조로도 연결되어 있다. 그들은 아마도 같은 유전적 위치의 조절 하에서 발현되고 종종 하나의 세포 내 동시 발현된다. IL-17A와 IL-17F는 호중구의 모임, 활성화와 이동에 중요한 시토카인이며 섬유아세포, 내피세포, 기도평활근세포(airway smooth muscle cells), 상피세포와 같은 비 면역계 세포를 표적하여 IL-6, TNF- α , IL-1 β , GM-CSF, G-CSF, prostaglandin E2 (PGE2), nitric oxide, matrix metalloproteinases (MMPs)와 chemokines (CXCL1, CXCL8, CCL2, CCL7와 CCL20)을 유도시킨다[3]. IL-17는 G-CSF와 GM-CSF의 발현 촉진을 통해 과립백혈구형성(granulopoiesis)을 향상시키며 종자중심(germinal center) 형성과 자가항체 생산을 촉진하는 효과가 관찰되었다.

IL-10 family에 속하는 IL-22는 STAT3의 활성을 통해 Th17세포에서 생산된다(Fig. 3). IL-22R은 독특한 IL-22R1 사슬과 IL-10R2로 구성되고 상피세포와 실질조직(parenchymal tissues) 일부에서 높게 발현하고 면역세포에서는 많이 발현하지 않는다. 이런 수용체

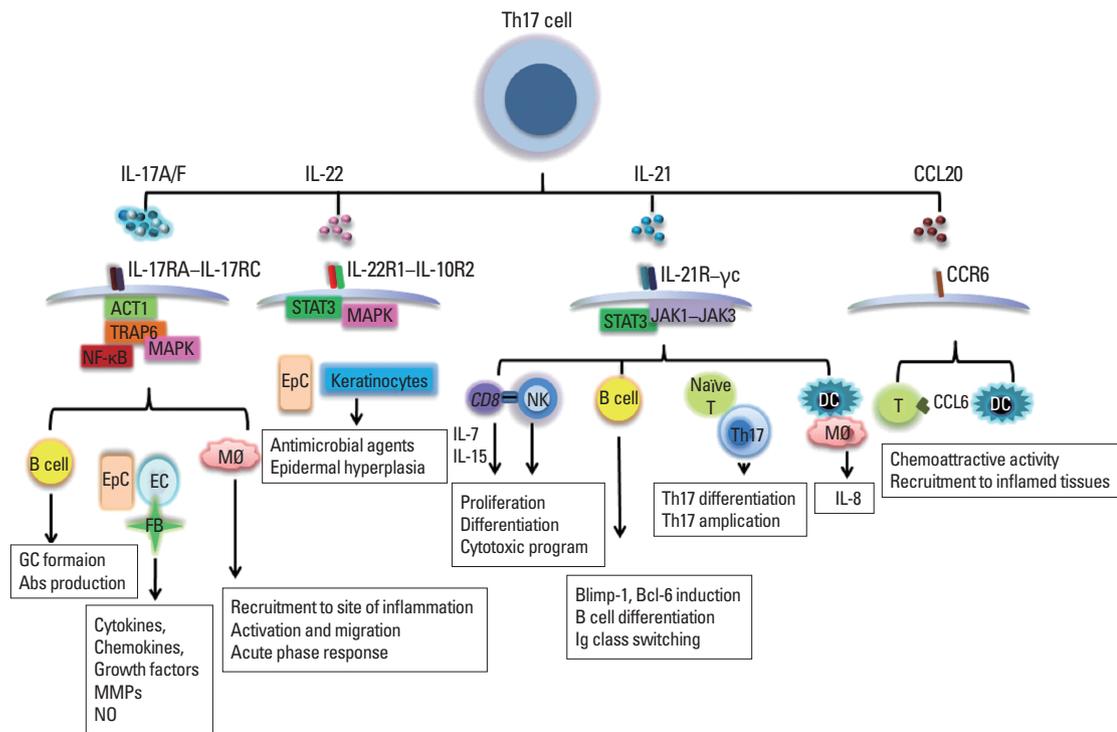


Fig. 3. Key functions of Th17 cytokines. Th17 cells produce several effector molecules, such as IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, and CCL20. IL-17A and IL-17F play a role in the recruitment, activation, and migration of neutrophils and can target nonimmune cells, such as fibroblasts, endothelial cells, and epithelial cells, to induce pro-inflammatory mediators. IL-22 induces antimicrobial agents in keratinocytes and promotes epidermal hyperplasia. IL-21 stimulates proliferation/differentiation of CD8 T cells, and differentiate/antibody class switching of B cells. Also IL-21 induces differentiation and cytotoxic program of NK and NKT cells, and IL-8 production from DCs and macrophages. CCL20 regulate recruitment of Th17 cells to inflamed tissues. IL, interleukin; TH17, IL-17-producing T helper; ACT1, actin related gene 1; TRAF, TNF-receptor-associated factor; STAT3, signal transducers and activators of transcription 3; NF-κB, nuclear factor kappa B; MAPK, mitogen-activated protein kinase; EpC, epithelial cell; EC, endothelial cell; FB, fibroblast; Mφ, macrophage; NK, natural killer; DC, dendritic cell; CCL, CC chemokine ligand; CCR6, CC chemokine receptor 6; JAK, janus kinase; MMPs, matrix metalloproteinases; NO, nitric oxide; GC, germinal center; Bcl-6, B-cell CLL/lymphoma 6; IgG, immunoglobulin G.

의 복합체를 통해 IL-22는 STAT3와 MAPK 신호를 활성화시킨다. IL-22는 각질형성세포 내 항미생물제(antimicrobial agents)와 β-defensins를 유도시키고 상피의 과형성을 촉진한다. 그러므로 IL-22는 상피세포의 면역장벽 기능에 필수적인 시토카인이다.

IL-21은 IL-2 family의 일원이며 주로 B세포, T세포뿐만 아니라 골수세포 상에 주로 발현하는 IL-21R을 통해 활성을 유도한다(Fig. 3). IL-21 수용체는 IL-21R과 common cytokine-receptor γ chain (γc)의 heterodimer로 구성되어 있다. IL-21과 결합한 IL-21R-복합체는 IL-21R을 통해 JAK1을, γc를 통해 JAK3를 활성화시켜 STAT3의 활성을 유도한다. Th17세포를 분화시키는 역할 이외에 IL-21은 IL-7 또는 IL-15와 병합하여 CD8⁺ T세포의 분화와 증식을 유도하고 B lymphocyte induced maturation protein 1 (Blimp-1)과 B cell leukemia/lymphoma 6 (Bcl-6)를 유도시킴으로써 B세포 분화와 항체의 클래스 전환(class switching)을 유도한다. 또한 자연살해세포와 자연살해 T세포의 분화와 세포독성 프로그램을 유도하며 수지상 세포와 대식세포로부터 IL-8의 생산을 유도한다.

CCL20은 수지상 세포, B세포, T세포에 의해 발현되는 CCR6의 리간드이며 항균성 및 화학주성의 활성을 갖는다. Th17세포는 또한 CCR6를 발현하고 CCL20의 분비를 통해 염증부위로 자신을 이동하게 만든다. 또한 CCL20은 조직 내에서 IL-17에 의해 유도될 수 있어 Th17에 의해 증폭되는 염증을 지속시키는데 중요한 역할을 한다.

5. 염증성 자가면역질환 내 Th17세포

1) 류마티스관절염(rheumatoid arthritis)

류마티스관절염의 병소인 활막 내에는 IL-17+ T세포 및 기능적으로 활성화된 IL-17이 존재한다(Fig. 4). IL-17은 류마티스관절염 환자의 혈청에서 높게 검출되며 IL-17A는 류마티스관절염 환자의 활막세포 내 IL-1β와 IL-6의 발현을 유도시킨다. IL-17의 주요 기능으로는 연골세포와 조골세포(osteoblasts) 내 기질 생산을 억제시켜 관절손상 일으키고 조직재생의 결핍에 이르게 한다. IL-17은 matrix metalloproteinases (MMPs)의 발현과 기능을 활성화시키

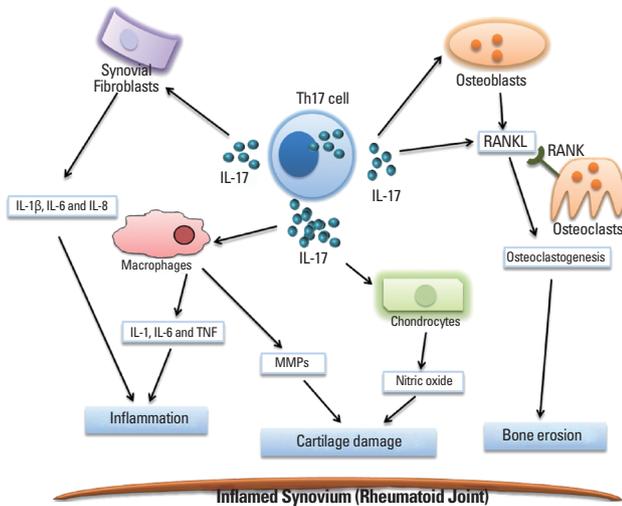


Fig. 4. The role of IL-17 in autoimmune arthritis. IL-17 leads to inflammation, cartilage damage and bone erosion in arthritis. In synovial fibroblast and macrophage, IL-17 induces pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-8, TNF, IL-1β or MMPs. When acting on monocytes, IL-17 contributes to inflammation by increasing the production of pro-inflammatory cytokines. IL-17 activates the production and function of matrix metalloproteinases. IL-17 increases the expression of RANKL in osteoblasts, which leads to increased RANK signalling in osteoclasts. IL-17 produced by Th17 cells influences the activity of various cell types, and consequently leads to the development of features characteristic of rheumatoid arthritis including inflammation and destruction of cartilage and bone. IL, interleukin; Th17, IL-17-producing T helper; TNF, tumour necrosis factor; RANK, receptor activator NF kappa B; RANKL, RANK ligand; MMPs, matrix metalloproteinases.

고 TNF와 함께 마우스 모델 내 비가역적인 연골손상을 일으킨다. 염증 동안에 Th17세포와 활막세포와의 국소적인 상호작용을 통해 활막세포 내 MMP의 분비 및 IL-1β와 IL-6의 발현이 촉진되었다. 골 파괴에 관련하여 IL-17은 조골세포상에 receptor activator of NF-κB ligand (RANKL)의 발현을 증가시켜 파골세포(osteoclasts) 내 RANK 신호를 증폭시킨다. 특히 RANKL을 발현하는 Th17세포는 파골세포 분화 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다[28]. 이러한 결과를 토대로 류마티스관절염에서 보이는 골 파괴와 IL-17 활성이 관련되어 있음을 알 수 있다. 반대로 류마티스관절염 환자로부터의 골조직 배양상에 IL-17의 억제제는 골 파괴를 감소시킨다 [29]. 유전자 도입을 통한 IL-17의 장기적인 관절 내 주입은 뼈 침식, 연골손상과 과도한 염증을 포함하는 류마티스관절염의 주요한 특징을 재현시킨다.

IL-6R의 gp130에서 유전적 돌연변이(Y759F)를 갖는 동물 내 IL-6의 인위적인 과발현은 IL-17A 의존적으로 질병 발달을 유도하였다[30]. T세포의 주요 전달분자인 zeta-chain-associated protein kinase 70 (ZAP-70)의 SH2 영역 내 돌연변이를 갖는 SKG 마우스는 T세포의 발달상의 음성선택 결핍으로 인해 흉선 내 자가반응성의 T세포가 발달하는 관절염 모델이 발생하며 병인 T세포로 Th17

세포가 관찰된다. 게다가 인간의 T cell leukemia virus type I (HTLV-1) tax 유전자를 적재한 HTLV-I Tg 마우스는 인간의 류마티스관절염과 유사한 동물모델로 IL-1α/β와 IL-6 뿐만 아니라 IL-17A가 과발현되고 이들 시토카인 의존적 병인 반응도 관찰된다[31].

IL-17A에 대한 항체 또는 IL-17RA를 이용하여 IL-17 신호를 차단시키거나 IL-17RA가 결핍된 마우스에서 관절염 발달은 억제되었다[32,33]. IL-23p19이 결핍된 마우스는 IL-12p35가 결핍된 마우스에서 보다 질병의 중증도가 낮고 림프절 내 IL-17+ 세포가 감소되었다 또한 IL-17A 결핍 마우스에서도 관절염의 발병과 중증도가 현저하게 감소되었다.

2) 건선(psoriasis)

건선은 모든 환자는 아니지만 TNF 억제제에 의해 성공적으로 치료되는 염증성 피부면역질환이다. 마우스에서 imiquimod (IMQ)의 국소적인 처리는 건선과 비슷한 표피세포(epidermal cell)의 증식, 호중구 축적, CD4+ T세포 침입이 증가된 특징을 보이는 피부염(dermatitis)을 유발한다. 이러한 모델에서 IMQ는 표피에 IL-23, IL-17A와 IL-17E의 발현을 증가시키고 비장 내 Th17세포를 증가시킨다. 또한 건선은 IL-23A, IL-23R과 IL-12B와 같은 IL-23 신호와 관련된 유전자 내 단기염기 다형성(single-nucleotide polymorphisms, SNPs)이 관련된 것으로 보고되었다[34]. 이러한 결과는 IL-23이 이러한 질환에 원인이 되어 치료표적화 될 수 있음을 제안한다. 건선 환자로부터의 피부 생검은 IL-23, IL-22와 IL-6 뿐만 아니라 IL-17의 높은 발현을 보여준다[35]. 게다가 환자의 피부와 혈액 내 발견되는 Th1과 Th17세포의 증가는 질환의 활성과 양적 상관관계를 나타낸다. 또한 IL-17A와 TNF-α의 병합은 인간의 각질형성세포 내 건선과 관련된 유전자의 발현을 유도시켰다. Th17 시토카인들의 지역적 생산은 Th17세포의 이주에 필수적인 주요 케모카인 CCL20 생산의 원인으로 보여지며 비만세포와 호중구는 피부 내 IL-17의 추가적인 발현세포로 규명되고 있다. IL-23에 의해 유도된 건선에서 CCR6+Th17+ 세포는 CCL20을 발현하는 건선의 피부로 축적된다. CCR6 결핍 마우스와 정상 마우스와의 비교에서 CCR6 발현은 IL-23에 의해 유도되는 피부염의 발생을 위해 필요하다. 전체적으로 염증 조직 내로의 IL-23에 의한 IL-17의 분비 및 축적은 피부염을 더욱 악화시킨다. 흥미롭게도 이러한 모델에서 T세포 의존적인 건선 피부염은 IL-1RN 결핍 마우스 내에서 자연적으로 발병하며 이는 IL-17A의 결핍과는 관련성이 없는 것으로 보인다.

3) 다발성 경화증(multiple sclerosis)

다발성 경화증은 뇌 염증과 수초 파괴에 이르는 만성염증성 자가면역질환이나 TNF 억제제는 질환 내 치료효과를 갖지 않는 것으로 보고 되고 있다. 오히려 TNF 억제제는 환자의 뇌 병소 부위의 활성과 관련이 있고 다른 염증질환을 가진 환자 내 다양한 중추신

경성 증후를 일으킬 수 있어 일반적 염증 자가면역질환에서와는 다르게 해석된다. 그러나 이러한 현상은 TNF 억제제들이 혈액과 뇌 사이의 장막을 원활하게 통과하지 못하여 생기는 부작용인지도 명확하지 않다. IL-17/Th17의 자가면역 염증 병인 역할은 다발성 경화증 동물모델인 EAE 모델에서 처음 보고되었다. 대부분의 인간의 IL-17+IFN γ + Th17세포상의 부착분자인 melanoma cell adhesion molecule (MCAM)과 중추신경계의 맥관의 세포 외 기질에 발현하는 리간드와의 결합 차단은 EAE를 억제시킨다. 게다가 IL-17A 유전자는 환자의 뇌 생검 내 과발현 되어있고[36], 다발성 경화증 환자의 뇌척수액(cerebrospinal fluid)의 단핵세포 내 IL-17A mRNA가 검출되었으며 myelin에 반응하는 Th17+세포 또한 풍부하였다[37]. 실제로 다발성 경화증 환자로부터의 Th17세포는 많은 양의 IL-22와 IFN γ 를 생산하고 뇌혈관장벽(blood brain barrier)을 자유롭게 지날 수 있는 것으로 보고 되었다.

4) 염증성장질환(inflammatory bowel disease)

TNF의 병인 연구는 염증성장질환인 크론병(Crohn's disease) 내 잘 확립되었으나 Th17 역할은 다른 자가면역질환에서 보다 약간 논란이 많다. 여러 연구들에서 성인과 소아의 크론병과 IL-23R을 암호화하는 유전자의 다형성과의 관련성이 증명되기도 하였다. 게다가 염증성장질환의 감수성과 반대적인 관련성이 있는 *IL23r* 변이가 염증성장질환 환자에서 발견되었다[38]. 크론병을 가진 환자로부터의 병소에서 IL-23, IL-22와 IL-6 뿐만 아니라 IL-17이 높게 발현하였다. 크론병에 걸린 환자 내 ROR γ t+IL-23R+CCR6+IL-17+ T세포가 정상 부위와 비교하였을 때 질환에 걸린 소화관 내에서 높게 발견되었고[14] 기능적으로 이러한 세포들은 B세포 활성화를 유도할 수 있으며 Foxp3+ 조절 T세포에 의한 억제에는 저항성을 갖는다. 최근 T세포의 확장과 크론병 환자의 소화관과 순환계 내에 존재하는 독특한 T세포상에 발현하는 C-type lectin 유사 수용체인 CD161은 인간의 Th17세포의 추가적인 표지자로 보고 되기도 하였다[39]. 이러한 CD161⁺CD4⁺ T세포는 IL-17과 IL-22를 생산하고 IL-12R을 발현하는 활성화된 Th17세포의 표현형을 갖는다.

여러 동물모델에서 Th17세포의 다양한 역할이 증명되었다. 어떤 모델에서 IL-23의 주입은 질환을 악화시키고 IL-23의 차단은 질환의 치료효과를 보여 주었다. IL-17이 유전적으로 비활성화된 마우스는 정상마우스와 비교하였을 때 질환의 임상지수와 치사율이 낮아져 대장염을 감소시킨다는 보고도 있다[40]. 반대로 IL-17A의 과발현은 T세포에 의해 조절되는 장염증의 다른 모델에서 치료효과로 나타나기도 하였다. 실제로 IL-17A결핍 CD4⁺ T세포는 정상 CD4⁺ T세포보다 T세포에 의해 조절되는 장손상을 악화시켰다. IL-17A결핍 CD4⁺ T세포는 IFN γ 의 생산을 증가시켜 IL-17A가 Th1 반응과 Th1에 의해 조절되는 조직손상을 효과적으로 방어할 수 있음이 보고되었다. Dextran sodium sulfate (DSS)에 의해 유도된 대장

염 모델에서 IL-17F 또는 IL-17A 결핍 마우스 또는 IL-17A 항체를 처리한 마우스는 장의 상피조직 손상이 크고 몸무게의 손실이 나타났다. 이런 연구들의 차이는 질환 모델 내 면역반응에 영향을 미치는 다양한 장내 미생물 때문이라고 여겨지고 있으나 추가적인 연구를 통해 증명되어야 할 부분이 많이 남아있다.

5) 전신홍반루프스(systemic lupus erythematosus, SLE)

루프스 환자는 Th17세포의 증가와 IL-23, IL-21과 IL-17 등이 증가되어 있는 것으로 알려졌다. 이러한 변화들은 감소된 조절 T세포와 증가된 Th17/Th1 비율과 관련되어 있다. 루프스 환자와 실험동물모델에서 IL-17은 IL-21와 B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)와 함께 존재할 때 종자중심 형성을 촉진하고 병적인 자가항체 생산을 촉진시킨다. IL-21과 같이 Th17를 분자적으로 암호화하는 물질들과 그 수용체의 다형성을 갖는 환자들 간의 유전적 관련성이 보고되었다[41]. 추가적으로 Th17 분화의 억제 조절자인 E26 transformation specific-1 (ETS1)과 같은 전사인자들의 유전적인 변이는 루프스를 쉽게 발병하도록 하며[42] IL-21 신호의 차단은 루프스 동물모델의 질병 활성도를 억제하였다[43].

6. IL-17A-IL-17R 신호의 표적화

만성염증 질환의 병인과 Th17세포 병인반응 관련성을 바탕으로

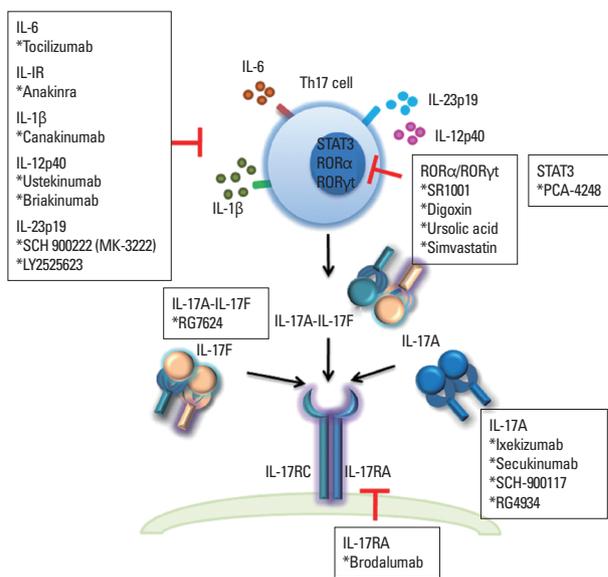


Fig. 5. Targeting of Th17 cells. There are several ways in which members of the IL-17 protein and receptor family can be targeted. Various therapeutic tools include blocking the differentiation and amplification of Th17 cells, inhibiting or neutralizing the cytokines of Th17 cells, and suppressing the transcription factors specific for Th17 cells. IL, interleukin; Th17, IL-17-producing T helper; STAT3, signal transducers and activators of transcription 3; ROR, retinoic-acid-receptor-related orphan receptor.

단클론 항체 등의 시토카인 및 수용체 억제제를 통한 치료가 임상적으로 시도되고 있다(Fig. 5). TNF의 억제는 염증질환의 치료에 많은 이점을 가지고 있다. TNF와 IL-17은 기능들을 공유하고 있기 때문에 임상에서 시험 되는 IL-17 억제제는 TNF 억제제에 반응하지 않는 환자들을 대상으로도 연결되고 있으며 류마티스관절염과 다발성 경화증의 인간의 전임상 연구와 동물모델들을 통해서 추가적으로 연구되고 있다.

만성염증의 후기단계에서 IL-17을 생산하는 세포들이 낮은 빈도로 존재하기 때문에 IL-17의 역할을 이해하기 위한 제한점이 존재하나 초기의 염증단계에서 생산된 IL-17이 후기의 만성염증단계에 역동적으로 역할을 할 것으로 생각된다. IL-17은 섬유아세포나 활막세포와 같은 중간엽세포(mesenchymal cell)에서 항세포 사멸 분자의 생산을 유도하여 염증진행이 없더라도 질환의 만성과 세포의 생존에 기여할 수 있다. 관절염의 마우스 모델을 이용한 연구에서 IL-17은 초기와 후기 단계의 질환 활성화 및 활막 염증 촉진에 기여한다고 보고되었다. 이러한 결과들을 토대로 염증의 초기단계에 IL-17 억제제의 사용이 추천되고 있다.

직접적으로 IL-17A에 대항하는 2개의 단클론 항체 ixekizumab (LY2439821), secukinumab (AIN457)들은 임상시험 과정에 있다. AIN457은 류마티스관절염, 건선, 포도막염(uveitis) 환자에서 임상적인 개선 효과를 나타낸다[44]. 비슷하게 LY2439821은 류마티스관절염 환자에서 경구의 항류마티스약제(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)와 함께 병용투여 하였을 때 임상적 병인활성을 억제 시킨다. SCH 900117와 RG4934와 같은 다른 IL-17A를 표적화 하는 항체들은 초기 임상 개발에 있으며 IL-17A에 직접적으로 대항하는 단클론 항체인 brodalumab (AMG 827) 또한 임상개발에 있다.

이런 생물제제들과 추가적으로 이러한 세포계통의 주요 전사인자들의 억제를 통해 Th17세포 반응을 차단하려는 시도가 많다. 소분자를 이용하여 ROR γ t 표적 제어가 진행 중에 있다. 콜레스테롤 저하제(cholesterol lowering agents)인 simvastatin은 Th17 계열 시토카인을 표적 하거나 RORC의 발현을 억제함으로써 IL-17을 제어한다. 최근 digoxin이 ROR γ t 특이적인 억제제로 규명되었으며 또한 ROR γ t 활성을 차단할 수 있는 SR1001과 같은 합성의 리간드들 사용이 이루어지고 있다. Ursolic acid 또한 ROR γ t 활성을 차단할 수 있는 것으로 규명되었다[45].

IL-17A와 IL-17F만을 표적화 하는 약제뿐만 아니라 다른 종류의 Th17 계열 시토카인도 고려되어야 한다. IL-17F는 종종 TNF와 함께 상승병인으로 인한 염증성 효과 때문에 치료표적으로 주목받고 있다. IL 17A와 IL 17F 두 가지를 표적 할 수 있는 RG7624가 임상에서 시도되고 있으나 결과는 아직 보도되지 않았다. 또한 임상에서 TNF, IL 17A와 IL 17F의 상호작용을 통한 병인 이해 및 이들의 치료전략이 주목받고 있다. 예를 들어 TNF 억제제와 IL-17A 억제

제가 병합되어 있는 시스템으로 다른 두 가지의 분자나 하나의 분자 내 TNF 결합부위와 IL-17 결합부위를 포함시켜 투여하게 된다. 이러한 분자들은 하나의 항체 끝에 TNF 결합부위를 다른 끝에는 IL-17A 결합부위를 갖고 있으며 용액 내에서 두 가지의 리간드들을 억제시킬 수 있다. 아직 임상적으로 시험되지 않았으나 이러한 결합물들은 병인과 관련된 두 가지의 주요 경로를 효율적으로 차단할 것이고, 단기간 사용은 감염위험을 제한하는 방법이 될 수 있을 것으로 기대하고 있다.

IL-6R에 대한 항체(tocilizumab)는 다양한 생명공학과 제약회사에 의해 개발되어 임상시험이 진행 중이며 최근에 류마티스관절염과 크론병에서 사용되었다[46]. IL-6신호가 Th17 발달에 중요하나 그것의 차단항체의 메커니즘은 Th17 발달의 억제를 통한 것인지는 명확하지 않다. IL-1R 대항제(anakinra)는 류마티스관절염 치료를 위해 성공적으로 사용되고 있다[47]. 비록 IL-1R 신호가 많은 면역 경로에 영향을 미치지만 치료 기전은 Th17세포의 감소와 연결되는 것으로 생각 되고 있다. Tocilizumab와 같은 IL-6R 억제제를 이용한 IL-6 경로차단, anakinra와 같은 IL-1R 대항제, canakinumab와 같은 IL-1 β 억제제를 이용한 IL-1경로 차단은 Th17세포 활성화 저하를 유도 할 수 있다.

IL-12와 IL-23가 공유하는 p40사슬에 직접적으로 대항하는 항체인 ustekinumab와 briakinumab의 기전으로 IL-23의 억제를 통한 치료 효과가 기대되고 있다. Ustekinumab와 같은 p40을 막는 단클론 항체 사용을 통한 신호의 차단은 IL-6 또는 TNF α 차단 시 보였던 효과와 비슷하게 크론병, 건선과 건선 관절염에서 치료적 효과를 보였다[48,49]. IL-12와 IL-23의 성분을 공유하고 있는 IL-12p40를 표적으로 진행하고 있는 첫 번째 제III상 임상시험은 psoriatic plaques의 제거에 효과적이었으나 감염에 대한 높은 감수성을 나타내었다[50]. 게다가 IL 23p19 특이적인 항체인 SCH 900222 (MK 3222)와 LY2525623은 건선에서 실험되고 있다. IL-23p19이 결핍된 마우스는 효과적으로 *Leishmania major*, *Mycobacterium bovis* 또는 *Listeria monocytogenes*에 대한 감염을 제거하였으나 IL-12p35 또는 IL-12p40이 결핍된 마우스에서는 제거되지 않았다. 따라서 IL-23의 표적화를 통한 IL-17 생산세포, Th17의 차단은 IFN γ +인 Th1세포의 제거 위험 없이 선택적으로 자가면역반응을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

결론

현재까지는 많은 염증매개 자가면역질환의 치료로 TNF 억제제를 통한 효과가 인정되었으나 30% 이상의 환자는 이러한 치료에 반응하지 않아 새로운 약물 또는 치료 방법이 필요한 실정이다. 따라서 TNF 억제제에 반응하지 않거나 불충분하게 반응하는 환자에서 IL-17/Th17을 표적화 하는 것은 지금까지 연구결과로 성공적인 제

안으로 평가 되고 있다. Th17세포에 관한 연구는 2005년 이후부터 매우 빠른 속도로 추진되고 있으며 최근에는 이를 표적하는 임상적 치료 가능성에 관한 연구로 이어지고 있다. 만성염증 면역질환에서의 Th17세포의 역할 규명과 이에 대한 표적화는 만성염증 자가 면역질환뿐만 아니라 염증에 의한 국소적 또는 전신적인 손상과 징후가 보이는 복합 질환에도 적용 가능할 것으로 기대된다.

REFERENCES

- Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 2000;165:6107-15.
- 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;201:233-40.
- 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;6:1133-41.
- 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;448:480-3.
- Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007;8:967-74.
- Veldhoen M, Hocking RJ, Flavell RA, Stockinger B. Signals mediated by transforming growth factor-beta initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease. *Nat Immunol* 2006;7:1151-6.
- McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol* 2009;10:314-24.
- Lee Y, Awasthi A, Yosef N, Quintana FJ, Xiao S, Peters A, et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol* 2012;13:991-9.
- Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature* 2010;467:967-71.
- 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;454:350-2.
- Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma. *Nat Immunol* 2008;9:641-9.
- Ichiyama K, Sekiya T, Inoue N, Tamiya T, Kashiwagi I, Kimura A, et al. Transcription factor Smad-independent T helper 17 cell induction by transforming-growth factor-beta is mediated by suppression of eomesodermin. *Immunity* 2011;34:741-54.
- Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, Buer J, Dumoutier L, Renauld JC, et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature* 2008;453:106-9.
- Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007;204:1849-61.
- Voo KS, Wang YH, Santori FR, Boggiano C, Wang YH, Arima K, et al. Identification of IL-17-producing FOXP3+ regulatory T cells in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4793-8.
- Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, Hornsby E, Li Y, Cua DJ, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol* 2011;12:255-63.
- Lexberg MH, Taubner A, Albrecht I, Lepenies I, Richter A, Kamradt T, et al. IFN-gamma and IL-12 synergize to convert in vivo generated Th17 into Th1/Th17 cells. *Eur J Immunol* 2010;40:3017-27.
- Esplugues E, Huber S, Gagliani N, Hauser AE, Town T, Wan YY, et al. Control of TH17 cells occurs in the small intestine. *Nature* 2011;475:514-8.
- Wei G, Wei L, Zhu J, Zang C, Hu-Li J, Yao Z, et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity* 2009;30:155-67.
- Chang SH, Reynolds JM, Pappu BP, Chen G, Martinez GJ, Dong C. Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor E. *Immunity* 2011;35:611-21.
- 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;204:161-70.
- Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E, Lin Z, Jeet S, Lesch J, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol* 2011;12:1159-66.
- Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:727-32.
- Shen F, Hu Z, Goswami J, Gaffen SL. Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes. *J Biol Chem* 2006;281:24138-48.
- Shi P, Zhu S, Lin Y, Liu Y, Liu Y, Chen Z, et al. Persistent stimulation with interleukin-17 desensitizes cells through SCFbeta-TrCP-mediated degradation of Act1. *Sci Signal* 2011;4:ra73.
- 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;207:2647-62.
- Zhong B, Liu X, Wang X, Chang SH, Liu X, Wang A, et al. Negative regulation of IL-17-mediated signaling and inflammation by the ubiquitin-specific protease USP25. *Nat Immunol* 2012;13:1110-7.
- Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006;203:2673-82.
- Chabaud M, Miossec P. The combination of tumor necrosis factor alpha blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis Rheum* 2001;44:1293-303.
- 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;29:628-36.
- Iwakura Y, Nakae S, Saijo S, Ishigame H. The roles of IL-17A in inflammatory immune responses and host defense against pathogens. *Immunol Rev* 2008;226:57-79.
- 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;50:650-9.
- Koenders MI, Kolls JK, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Joosten LA, Schurr JR, et al. Interleukin-17 receptor deficiency results in im-

- paired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3, 9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3239-47.
34. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* 2009;41:199-204.
 35. 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;445:648-51.
 36. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2002;8:500-8.
 37. Venken K, Hellings N, Hensen K, Rummens JL, Stinissen P. Memory CD4+CD127high T cells from patients with multiple sclerosis produce IL-17 in response to myelin antigens. *J Neuroimmunol* 2010;226:185-91.
 38. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006;314:1461-3.
 39. Kleinschek MA, Boniface K, Sadekova S, Grein J, Murphy EE, Turner SP, et al. Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *J Exp Med* 2009;206:525-34.
 40. Ito R, Kita M, Shin-Ya M, Kishida T, Urano A, Takada R, et al. Involvement of IL-17A in the pathogenesis of DSS-induced colitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;377:12-6.
 41. Webb R, Merrill JT, Kelly JA, Sestak A, Kaufman KM, Langefeld CD, et al. A polymorphism within IL21R confers risk for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:2402-7.
 42. Leng RX, Pan HF, Chen GM, Feng CC, Fan YG, Ye DQ, et al. The dual nature of Ets-1: focus to the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2011;10:439-43.
 43. Herber D, Brown TP, Liang S, Young DA, Collins M, Dunussi-Joannopoulos K. IL-21 has a pathogenic role in a lupus-prone mouse model and its blockade with IL-21R.Fc reduces disease progression. *J Immunol* 2007;178:3822-30.
 44. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2:52ra72.
 45. Xu T, Wang X, Zhong B, Nurieva RI, Ding S, Dong C. Ursolic acid suppresses interleukin-17 (IL-17) production by selectively antagonizing the function of RORgamma t protein. *J Biol Chem* 2011;286:22707-10.
 46. Patel AM, Moreland LW. Interleukin-6 inhibition for treatment of rheumatoid arthritis: a review of tocilizumab therapy. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:263-78.
 47. Geyer M, Muller-Ladner U. Actual status of antiinterleukin-1 therapies in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:246-51.
 48. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633-40.
 49. 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;371:1665-74.
 50. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675-84.