

LINFOCITOS T_H17

Un vistazo general

Joanna J. Alba D.‡

RESUMEN Existe un subgrupo de linfocitos que juega papel importante en el establecimiento y la potenciación del sistema inmune: las células T colaboradoras. Anteriormente, se consideraba que este grupo de células sólo se diferenciaba hacia 2 fases, la T colaboradora tipo 1 (T_H1, por sus siglas en inglés) o la T colaboradora tipo 2 (T_H2). Sin embargo, hoy en día se entiende que la realidad es mucho más compleja e interesante, pues se ha identificado un grupo de células de la familia T CD4⁺, las cuales han venido a llamarse células T colaboradoras 17 (T_H17). Muchas son las interrogantes que aún deben abordarse acerca de estas células, pues sus respuestas permitirán el desarrollo de estrategias terapéuticas contra muchas enfermedades autoinmunes e infecciosas, pero esta revisión se enfoca en responder una muy sencilla: ¿cómo nos adentramos a este nuevo mundo?

ABSTRACT There is a subgroup of lymphocytes that play an important role in the establishment and the maximization of the immune system – T helper cells. Anteriorly, it was considered that this group of cells could only differentiate into 2 phases, T helper type 1 (T_H1) or T helper type 2 (T_H2). However, nowadays it is known that reality is much more complex and interesting, since a group of cells, that have been called T helper 17 (T_H17), from the T CD4⁺ family has been identified. Many are the questions that still need to be addressed about these cells, for their answers will allow the development of therapeutic strategies against many autoimmune and infectious diseases, but this review focuses in answering a very simple one: How do we enter into this new world?

GENERALIDADES

La respuesta inmune es vital para proteger al organismo de sustancias potencialmente nocivas, pues permite reconocer y erradicar los agentes infecciosos que afectan a los seres humanos. De vital importancia es la célula T CD4⁺, la cual provee mecanismos de coordinación de las respuestas inmunes innatas y adquiridas, para la mejor protección del huésped, a la vez que las regula.

La célula T CD4⁺ virgen es activada por primera vez cuando una célula presentadora de antígenos (APC, por sus siglas en inglés) realiza su función de manera adecuada. Durante mucho tiempo se pensó que la célula T_H virgen, entonces, se diferenciaba en uno de dos tipos: o en una célula T_H1, encargada de producir interferón gamma (IFN-γ), que media protección

contra patógenos intracelulares, o en una célula T_H2, que se caracteriza por producir interleucina (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-25, moléculas capaces de provocar una respuesta humoral (Figura 1). Sin embargo, estudios recientes han sugerido la existencia de una o más subpoblaciones de T_H que juegan un papel importante en la inmunorregulación.

Uno de los linajes recién identificados es el de las células T_H17 (ver Figura 1), el cual se distingue por la producción de IL-17, una citoquina capaz de inducir genes pro-inflamatorios en fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales de diversas partes del cuerpo, macrófagos y astrocitos (se entiende que, por esta razón, se ha encontrado que la T_H17 juega un rol importante en la defensa del organismo contra patógenos extracelulares). En un principio, se pensó que la célula T_H17 se originaba a partir de un precursor común a la célula T_H1, empero, el

‡Estudiante de término de PUCMM.

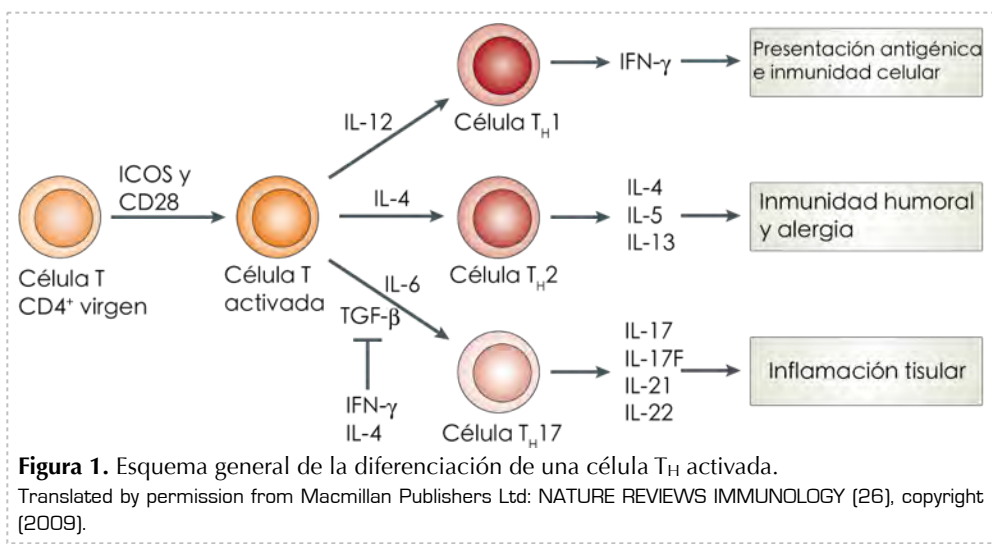


Figura 1. Esquema general de la diferenciación de una célula T_H activada.
 Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY [26], copyright [2009].

las interleucinas: IL-17, IL-21 e IL-22.

IL-17

Las citoquinas IL-17 constituyen una familia de reciente descubrimiento, la cual se constituye por 6 miembros: IL-17 (IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) E IL-17F. El primer miembro de la familia fue la IL-17A, la cual fue identificada por primera vez en 1995, cuando se reconoció su alta homología con el herpes virus Samirí, y se describió como un transcriptor de

pensamiento actual es que el precursor de este linaje es totalmente diferente al de los demás tipos de T CD4⁺ (Figura 2): hoy en día, se entiende que, al ser estimulada por una APC, la célula en reposo libera citoquinas que, según el tipo, marcará el linaje final.

Someramente, acerca de las citoquinas reguladoras, se puede decir lo siguiente:

- * las células T_H que expresan IL-17 no expresan IFN- γ , y viceversa;
- * sin IL-23, no puede haber expresión de IL-17, aunque sí de IFN- γ ;
- * la IL-23(y la IL-1), por sí sola, induce el desarrollo y la proliferación selectiva de T_H17 *in vivo*; y
- * la IL-23 (pero no la IL-4 ó el IFN- γ) es producida de forma única por el linaje T_H17.

hibridomas de células T en roedores (por lo que, en inicio, se conoció como el antígeno linfocitario T citotóxico 8 – CTLA8 – murino); no fue sino hasta años después cuando se descubrió su capacidad de inducir otros tipos de citoquinas y quimoquinas. Los demás miembros de la familia fueron descubiertos consecuentemente.

En general, la IL-17 es una glicoproteína homodimérica de 155 aminoácidos (AA), con peso molecular de 35 kD, que tiene en su estructura enlaces disulfuro; cada subunidad del homodímero pesa, aproximadamente, 15-20 kD. Funcionalmente, la IL-17 se compone de una primera parte de 23 AA, el péptido de señal, la cual es

En la Tabla 1 se comparan la regulación y expresión genética de los diferentes linajes de células T_H.

CITOQUINAS RELEVANTES

Las citoquinas son proteínas secretadas que regulan una multitud de actividades biológicas, entre las que se encuentran la inmunidad y la hematopoyesis. Como otras células, los linfocitos T_H17 son capaces de producir diferentes tipos de citoquinas del tipo de

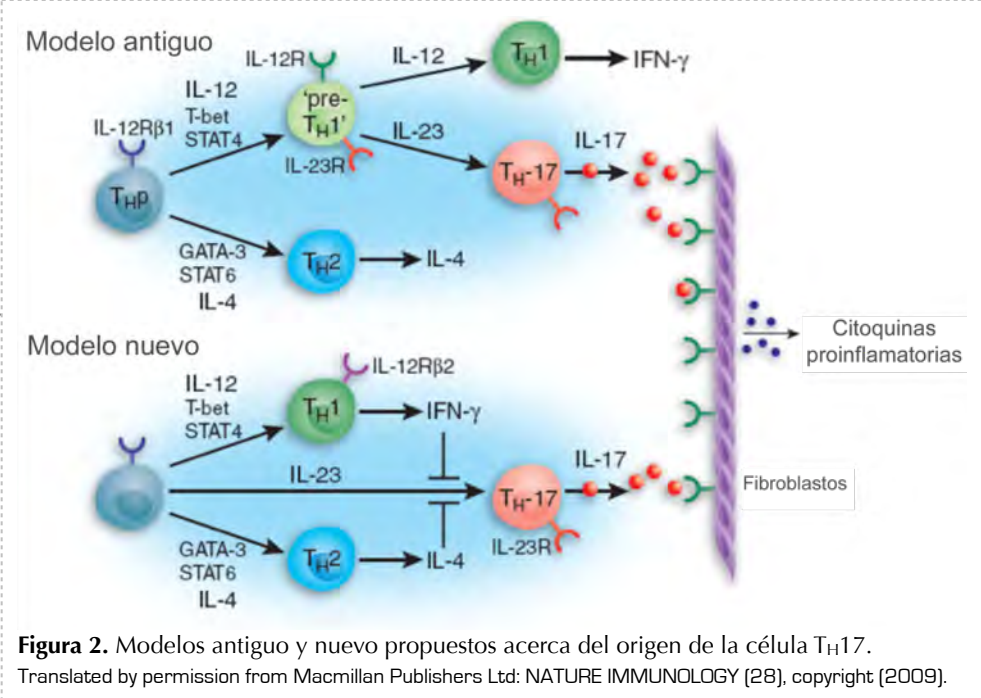


Figura 2. Modelos antiguo y nuevo propuestos acerca del origen de la célula T_H17.
 Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: NATURE IMMUNOLOGY [28], copyright [2009].

CARACTERÍSTICAS	T _{H1}	T _{H2}	T _{H17}
Productos citoquímicos específicos	INF- γ	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-17F, IL-21, IL-22
Citoquina autocrina	INF- γ	IL-4	IL-21
Reguladores STAT	STAT-1, STAT-4	STAT-6	STAT-3
Receptores de citoquinas	IL-12R β 2	IL-17RB	IL-23R, IL-1R1

Tabla 1. Características de los diferentes linajes de T_H.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY (26), copyright (2009).

seguida por una cadena de 123 AA, la región característica de la familia de las IL-17.

Todos los miembros de la familia tienen una estructura proteica similar, con residuos de cisteínas conservados en puntos críticos para su estructura tridimensional (de hecho, los genes que codifican IL-17A e IL-17F son los mismos en ratones y humanos) y tamaño similar (150-180 AA), y la mayor similitud es encontrada en los residuos conservados de cisteína y en los 70 AA localizados en el extremo C-terminal; no obstante, no poseen secuencias similares con ninguna otra citoquina conocida. Al hacer un análisis filogenético, se puede notar la siguiente homología:

- * IL-17F (isoformas 1 y 2), 55% y 40%, respectivamente.
- * IL-17B, 29%.

- * IL-17D, 25%.
- * IL-17C, 23%.
- * IL-17A, 17%.

Los receptores de IL-17 pertenecen a la familia de proteínas transmembrana tipo I y tienen un dominio extracelular de 293 AA, un dominio transmembrana de 21 AA y una cola citoplásmica de 525 AA. Entre ellos, el mejor conocido es el IL-17RA, que une las isoformas A y F de la citoquina, y se expresa en tejidos muy variados: las células del endotelio vascular, las células T periféricas, los linajes de células B, los fibroblastos, los neumocitos, las células mielomonocíticas y las células del estroma de la médula ósea. El receptor IL-17RB une tanto la isoforma B como la isoforma E y se expresa en la próstata, el cartílago, el riñón, el hígado, el páncreas, el cerebro, el intestino, el corazón y el músculo. Los receptores IL-17RC e IL-17RE se expresan en el páncreas, el cerebro y la próstata.

La familia de la IL-17 tiene muchas funciones, pero la más notable es la inducción y mediación de respuestas pro-inflamatorias (Figura 3). Estas respuestas están asociadas a la producción de muchas quimoquinas (IL-8), prostaglandinas (PG-E₂) y citoquinas (la IL-6, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos (GM-CSF) y la IL-1). La liberación de las quimoquinas atrae otras células inflamatorias, mientras que la liberación de citoquinas produce respuestas tisulares, como la remodelación de las vías aéreas. Por ello, frecuentemente, la IL-17 es asociada a respuestas alérgicas.

Si bien la IL-17 es característica de las células T_{H17}, otras células, también, son capaces de expresar esta citoquina. Entre ellas, se encuentran los linfocitos T CD8⁺ (en ratones y humanos) y las células T asesinas naturales (NKT). Además, las células T $\gamma\delta$ también son capaces de producir IL-17, en particular, durante reacciones inmunes innatas en contra de agentes infecciosos.

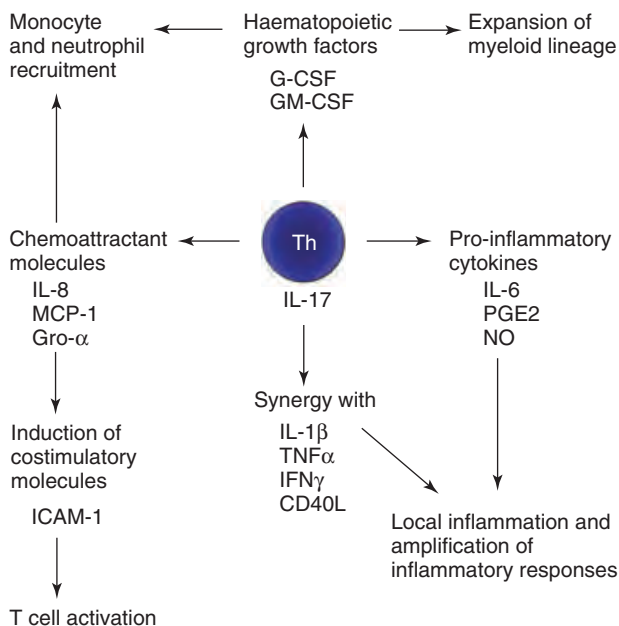


Figura 3. Actividad pro-inflamatoria de la IL-17.

Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. Clin Exp Immunol. 2007 Apr;148(1):32-46. Figure 1, Proinflammatory effects of interleukine-17; p. 33.

En el cuerpo, la IL-17A es expresada por las células del sistema inmune. La IL-17B se expresa en el páncreas, el intestino delgado, el colon y la médula espinal. La IL-17C se ha detectado en los testículos, el timo, el bazo y la próstata. Los genes para IL-17D se expresan ampliamente en el músculo cardíaco, el músculo esquelético, el cerebro, el tejido adiposo, la próstata, las neuronas, el pulmón y el páncreas. La IL-17E se encuentra en los pulmones, el cerebro, los testículos y, en bajas concentraciones, en la próstata. La IL-17F se co-expresa con la IL-17A, lo cual sugiere que ambas trabajan en coordinación para mediar la función efectora; pueden trabajar de manera individual o formar heterodímeros y trabajar juntas para inducir una respuesta inmune.

IL-21

La IL-21, de nuevo descubrimiento, es expresada en altos niveles por las células T_H17, gracias a la activación de una vía dependiente de STAT-3 por la IL-6.

Esta citoquina se codifica por 4 genes localizados en el cromosoma 16q1, cerca de los genes para el receptor IL-4R, por lo que, componiéndose de 4 hélices, posee gran homología con ese receptor y el receptor IL-2R. Además, posee notable homología con las citoquinas que interactúan con esos receptores (IL-2 e IL-4) y la IL-15.

El IL-21R (receptor para esta citoquina) es un heterodímero que pertenece al grupo de los receptores para citoquinas tipo 1 y ha sido identificado en el bazo, el timo y varias células sanguíneas periféricas (linfocitos B, T y NK). Dependiendo del tipo celular, la señalización intracelular puede activar blancos como la Jak1, la Jak3 y los transductores de señal y activadores de la transcripción 1 (STAT-1), STAT-3, STAT-4 y STAT-5.

En particular, en el linaje de los linfocitos T, la IL-21 es capaz de inducir la fosforilación de Jak1, Jak3, STAT-1 y STAT-3. De esta manera, puede regular la diferenciación hacia T_H17, inhibiendo la producción de IFN- γ .

IL-22

La IL-22 fue un miembro de la

familia de la IL-10 hasta que, recientemente, se demostró que era producida y expresada por las células T_H17.

El receptor para la IL-22 pertenece a la familia de receptores de citoquinas tipo II, la cual es, también, conocida como la familia de receptores de interferón. Incluye 2 cadenas, la IL-22R1 y la IL-10R2, que son compartidas con el receptor de IL-10, IL-26 e IFN- γ , los cuales se caracterizan por tener un dominio transmembrana simple y un dominio extracelular con 3 tipos de fibronectinas repetidos.

La activación de este receptor por medio de la IL-22 induce la fosforilación de la Jak1 y la Tyk2, que activan las cascadas de STAT-3 y, en menor medida, STAT-1 y STAT-5. Adicionalmente, ocurre activación de las vías de las MAPK.

ORIGEN Y DIFERENCIACIÓN

El primer paso en la activación de cualquier linfocito T ocurre cuando es ocupado su receptor (TCR) y se induce diferenciación.

En los linfocitos T_H17, esto lleva a un aumento en la concentración intracelular de calcio y la activación del factor nuclear de T (NFAT), el cual se une a 2 porciones promotoras del gen para IL-17A. Se cree que otras vías también contribuyen a la regulación de la expresión de IL-17, pero aún se necesitan más investigaciones al respecto.

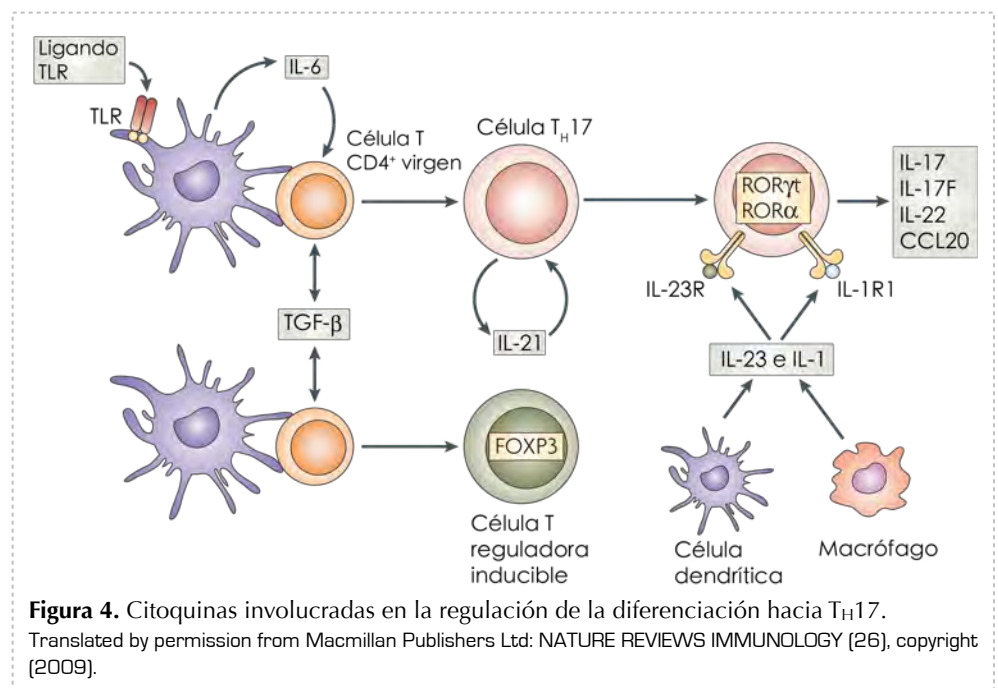


Figura 4. Citoquinas involucradas en la regulación de la diferenciación hacia T_H17.

Translated by permission from Macmillan Publishers Ltd: NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY (26), copyright (2009).

El sistema inmune colabora proveyendo moléculas de coestimulación (Figura 4), las cuales median el desarrollo de los diferentes linajes en respuesta a un antígeno. Los receptores CD28 e ICOS juegan un papel importante en la recepción de estas citoquinas en el proceso de producción de linfocitos T_H17.

Dos citoquinas que parecen ser fundamentales en la promoción de linfocitos T_H17 son la IL-6 y el factor transformador del crecimiento β. En adición, la IL-23, miembro de la familia de la IL-12, fue demostrada como una citoquina reguladora selectiva de la expresión de IL-17 (de hecho, fue la primera citoquina en descubrirse con este papel); esta molécula es un heterodímero formado por la p40 y la p19. Estas 3 citoquinas activan la familia de las Jak que, a su vez, activan la STAT-3 y regulan la expresión del receptor para la IL-23, todo lo cual culmina con la producción de la IL-17. Sin embargo, se ha encontrado que la IL-17 puede ser producida en ausencia de la IL-23, por lo que se entiende que el rol de ésta es, principalmente, en la promoción de la supervivencia-proliferación; la IL-1

parece tener un papel similar en presencia de IL-6 y TGF-β.

Se ha demostrado, también, que la SOCS3 (un regulador negativo de STAT-3) juega un papel importante en la producción de IL-17: en ausencia de esa molécula, la fosforilación inducida por IL-23 sobre STAT-3 hace que ésta se una a la región promotora de IL-17A e IL-17F. Asimismo, la expresión del receptor relacionado al ácido retinoico tipo t (RORt), la cual es inducida por STAT-3, promueve la diferenciación provocada por IL-6 y TGF-β.

Adicionalmente, los factores de regulación de interferon 4 (IRF-4) son esenciales para la diferenciación hacia T_H17 y la producción de IL-17, pues se cree que interactúan con NFAT y se ha demostrado que cooperan con el STAT-3, para la expresión de RORt. Además, recientemente se ha demostrado, in vitro, que la IL-15, también, induce la producción de IL-17A en células mononucleares, pero, a pesar de que se ha establecido la función crítica del eje IL-15/IL-17 en la inflamación

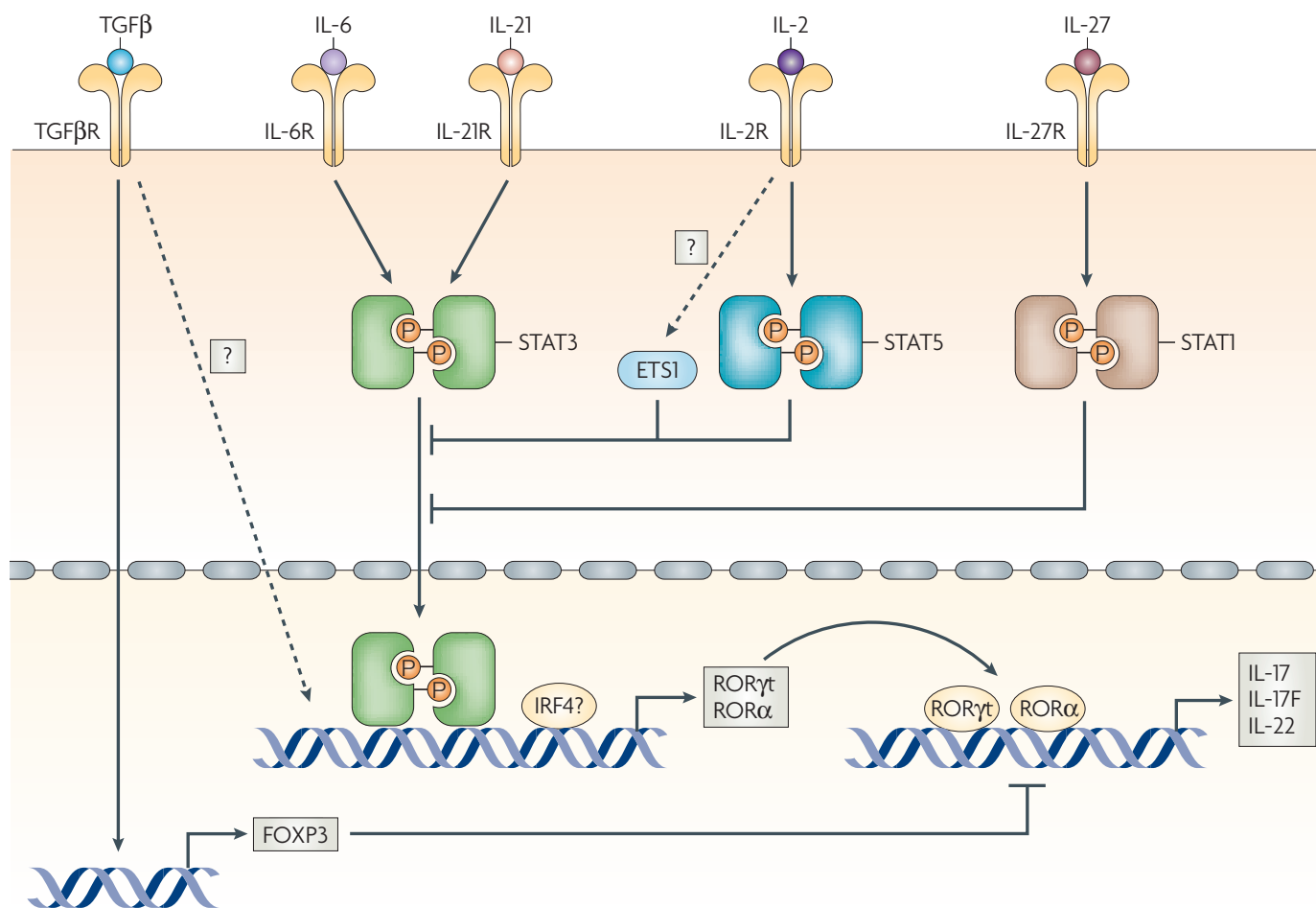


Figura 5. Regulación transcripcional de la diferenciación de la célula T_H17.

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY [26], copyright (2009).

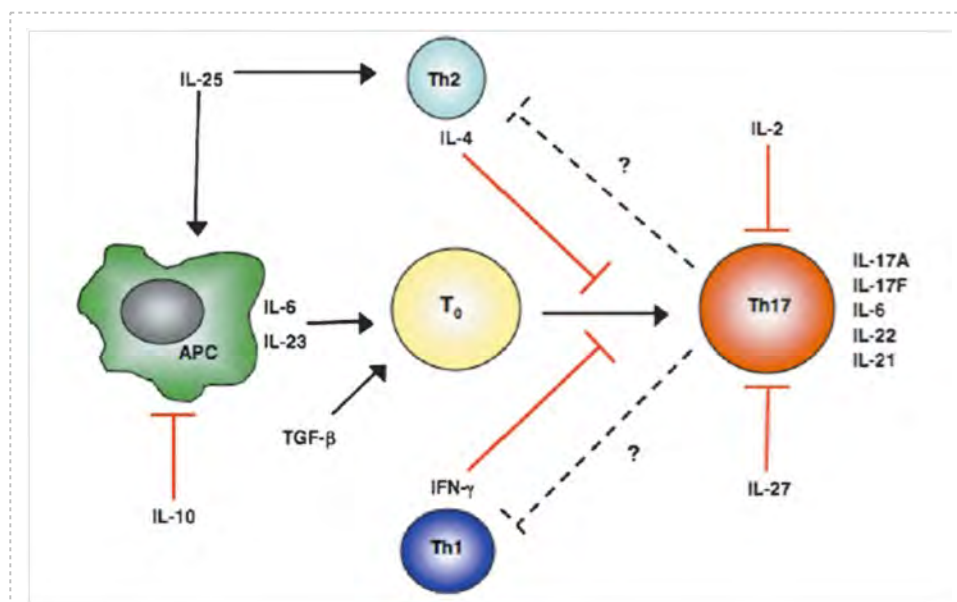


Figura 6. Regulación negativa de entre los diferentes subtipos de T_H .
 Stumhofer JS, Silver J, Hunter CA. Negative regulation of T_H17 responses. *Semin Immunol.* 2007 Dec; 19(6):394-9. Figure 1, Antagonists of T_H17 cell; p. 9.

A nivel intracelular, el SOCS3 inhibe el STAT-3, que es imprescindible para la producción de T_H17 . Estudios más recientes han mostrado que el ácido retinoico (RA), producido por las células dendríticas, inhibe la diferenciación de las células T colaboradoras vírgenes y disminuye la expresión de RORt.

El Ets-1 es importante para el desarrollo de las células hematopoyéticas y linfocíticas. Es de relevancia, ya que estimula la diferenciación hacia T_H1 , que, a fin de cuentas, inhibe la proliferación del linaje T_H17 . Otros factores de transcripción antagonistas son el T-bet, el GATA-3 y el Foxp3, que regulan la diferenciación de otros linajes de T_H .

crónica, aún está en estudio el rol de la IL-15 en relación a la producción de IL-17A.

La regulación intracelular de la diferenciación hacia T_H17 se resumen en la Figura 5.

No obstante, las respuestas inflamatorias deben ser cuidadosamente balanceadas, para evitar consecuencias deletéreas en el huésped.

Una de las citoquinas más importantes en la regulación de la respuesta inflamatoria mediada por células T es la IL-10. Ésta fue descrita, inicialmente como un producto de T_H2 , pero, posteriormente, se reconoció que era asimismo producida por otros tipos celulares reguladores y se relacionó con la supresión de la IL-12p40. Además, se notó que la ausencia de IL-10 exacerba las respuestas provocadas por los linfocitos T colaboradores.

Más particularmente, el IFN- γ y la IL-4, que promueven la diferenciación hacia T_H1 ó T_H2 , respectivamente, inhiben la producción de T_H17 (ver Figura 6).

La IL-2 e IL-27 son inhibidores de la respuesta de T_H17 por medio de STAT-5 y STAT-1, respectivamente; algunos estudios han demostrado que la capacidad de la IL-27 de regular negativamente la formación de IL-17 se debe a su capacidad de promover la respuesta T_H1 : el IFN- γ , también, actúa a través de la STAT-1. La IL-25 (IL-17E) inhibe la expresión de IL-1 e IL-23 por las células dendríticas.

IMPLICACIONES CLÍNICAS Y NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS

La IL-17 es reconocida como una citoquina capaz de inducir quimotaxis y de iniciar la inflamación, por lo que se entiende que los linfocitos que la producen tienen un rol importante en la inducción y propagación de protección contra infección, pero, también, de autoinmunidad. Como la IL-23 es responsable de la persistencia y función de las células T_H17 , también se considera como un jugador importante de la respuesta inflamatoria.

El desarrollo de fenómenos autoinmunes y de la inflamación se encuentra muy influido por la IL-17, y los niveles aumentados de ésta se encuentran asociados a numerosas enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, psoriasis...).

Por ejemplo, la artritis reumatoide es una enfermedad que se caracteriza por infiltración de las articulaciones sinoviales por células inflamatorias activadas, entre otras cosas. Si bien no se conoce su etiología, se sabe que muchas de las células implicadas son linfocitos T_H17 y que la IL-17A induce cambios inflamatorios en las células implicadas en la enfermedad –fibroblastos sinoviales, macrófagos residentes y condrocitos–. Psoriasis es otra enfermedad en la que los linfocitos T_H17 pudieran estar implicados, pues el factor de transcripción

STAT-3 se encuentra aumentado en los queratinocitos de las lesiones características de la enfermedad.

Recientemente, se ha publicado información sobre la eficacia clínica y la seguridad de dos anticuerpos humanizados específicos dirigidos a la subunidad IL-12p40 y otros estudios muestran que sería efectivo crear anticuerpos dirigidos a los receptores de interleucinas o a ellas mismas, pues, de este modo, se evitarían respuestas inflamatorias excesivas persistentes y disminuiría la posible emergencia de enfermedad autoinmune. Ejemplo de esto es Tocilizumab, anticuerpo humanizado anti-IL-6R utilizado en Japón en el tratamiento de Artritis Idiopática Juvenil, en su forma sistémica.

La IL-21 puede potenciar el crecimiento y/o la función efectora de células T, B y NK, y se sugiere que la modulación de la vía de la IL-21 podría tener efectos terapéuticos de beneficio. Además, la IL-21 es factor de crecimiento humano de células de linaje mielóide, y, efectivamente, se ha visto respuesta a IL-21 en pacientes con trastornos hematológicos primarios. En adición, varios estudios sugieren que la IL-21 puede ser de relevancia en la modulación de IgE y en la regulación de la respuesta de las células TH2, por lo que su papel en la alergia y el asma está siendo estudiado y se cree que la inhibición de esta vía pudiera beneficiar a pacientes con desórdenes inflamatorios y autoinmunes. Más aún, varios estudios sugieren que IL-21 puede ser importante para la modulación de IgE y regulación de la respuesta de Th2. Más aún, investigadores estudian el rol potencial de esta vía en alergia y el asma. Finalmente, la inhibición de esta vía pudiera ser de beneficio en desórdenes inflamatorios y autoinmunes. Sin embargo, es mucho el trabajo que aún queda por hacer para descubrir nuevas terapias que puedan ser exitosas derivadas de la vía de IL-21. Según algunos autores, comparar el rol de IL-21 con IL-2 e IL-15 en respuestas inmunes sería de mucho beneficio para el diseño de nuevas terapias potenciales.

Las células mieloides también responden a IL-6, cuyos niveles son aumentados por la IL-17. Por ende, la inhibición de esta vía puede ser beneficiosa para los pacientes con mielomas.

Muchos investigadores han propuesto que tanto IL-17 como IL-22 serían blancos terapéuticos eficaces en el ser humano. No obstante, el camino por recorrer es, todavía, largo, pues muchas teorías aún no han sido demostradas y aún persisten muchas interrogantes.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco:

A Dios, quien me ha dado la fuerza para luchar y mantenerme en pie, aun en contra de mi voluntad y mi cansancio.

A mis familiares y a Pedro Urbáez, fuentes de apoyo y sostén imprescindibles.

A mis instructores, en particular, al Dr. Juan Ovalles.

A mis asesores, el Dr. Suárez y la Dra. Peña, por su apoyo incondicional.

Por último, (y no menos importante) a mis compañeros y amigos, que han estado conmigo en todo tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008 Apr;28(4):454-67.
2. Mehta DS, Wurster AL, Grusby MJ. Biology of IL-21 and the IL-21 receptor. *Immunol Rev*. 2004 Dec;202:84-95.
3. Ferran M, Gimenez-Arnau AM, Bellosillo B, Pujol RM, Santamaria-Babi LF. [Effector function of CLA(+) T lymphocytes on autologous keratinocytes in psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr*. 2008 Nov;99(9):701-7.
4. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol*. 2006 Jun;18(3):349-56.
5. Romagnani S. Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):206.
6. Kikly K, Liu L, Na S, Sedgwick JD. The IL-23/Th(17) axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2006 Dec;18(6):670-5.
7. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang SK. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6):1265-73; quiz 74.
8. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol*. 2002 Jan;71(1):1-8.

9. Deenick EK, Tangye SG. Autoimmunity: IL-21: a new player in Th17-cell differentiation. *Immunol Cell Biol.* 2007 Oct;85(7):503-5.
10. Collins M, Whitters MJ, Young DA. IL-21 and IL-21 receptor: a new cytokine pathway modulates innate and adaptive immunity. *Immunol Res.* 2003;28(2):131-40.
11. Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine.* 2008 Feb;41(2):84-91.
12. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol.* 2007;51(12):1139-47.
13. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003 Apr;14(2):155-74.
14. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004 Oct;21(4):467-76.
15. Awasthi A, Murugaiyan G, Kuchroo VK. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *J Clin Immunol.* 2008 Nov;28(6):660-70.
16. McGeachy MJ, Cua DJ. The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):372-6.
17. Stumhofer JS, Silver J, Hunter CA. Negative regulation of Th17 responses. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):394-9.
18. Takatori H, Kanno Y, Chen Z, O'Shea JJ. New complexities in helper T cell fate determination and the implications for autoimmune diseases. *Mod Rheumatol.* 2008;18(6):533-41.
19. Chen Z, O'Shea JJ. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes. *Cytokine.* 2008 Feb;41(2):71-8.
20. Chen Z, Laurence A, O'Shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):400-8.
21. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine.* 2008 Feb;41(2):92-104.
22. Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):383-93.
23. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol.* 2007 Dec;19(6):652-7.
24. Chen Z, O'Shea JJ. Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res.* 2008;41(2):87-102.
25. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):362-71.
26. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol.* 2008 May;8(5):337-48.
27. Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):353-61.
28. Wynn TA. T(H)-17: a giant step from T(H)1 and T(H)2. *Nat Immunol.* 2005 Nov;6(11):1069-70.
29. Ivanov, II, Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):409-17.
30. Tato CM, Laurence A, O'Shea JJ. Helper T cell differentiation enters a new era: le roi est mort; vive le roi! *J Exp Med.* 2006 Apr 17;203(4):809-12.
31. Reinhardt RL, Kang SJ, Liang HE, Locksley RM. T helper cell effector fates--who, how and where? *Curr Opin Immunol.* 2006 Jun;18(3):271-7.
32. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2007 Apr;148(1):32-46.
33. Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin Immunol.* 2007 Dec;19(6):377-82.
34. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 22;344(12):907-16.
35. Chen Z, Tato CM, Muul L, Laurence A, O'Shea JJ. Distinct regulation of interleukin-17 in human T

helper lymphocytes. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56 (9):2936-46.

36. Parrish-Novak J, Foster DC, Holly RD, Clegg CH. Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses. *J Leukoc Biol.* 2002 Nov; 72(5):856-63.