

INTERLEUCINA 17, FUNCIONES BIOLÓGICAS Y SU RECEPTOR*

Yevel Flores-García y Patricia Talamás-Rohana

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular. CINVESTAV. México, D.F., México.
Correo E: ptr@cinvestav.mx

RESUMEN

La IL-17A es la citocina prototipo del recién identificado grupo de células T cooperadoras Th17. Esta familia se encuentra integrada por 6 miembros, que van de la IL-17A a la IL-17F. La IL-17A y la IL-17F son las que presentan una mayor homología en su secuencia de aminoácidos, sin embargo, desarrollan funciones opuestas. La IL-17A participa en el desarrollo de la autoinmunidad, inflamación e inmunidad tumoral, además de participar en la defensa del hospedero en contra de infecciones bacterianas y fúngicas, en cambio, la IL-17F participa principalmente en la inmunidad a mucosas. La IL-17E es un amplificador de la respuesta de tipo Th2 y la función de los miembros restantes es aún desconocida.

ABSTRACT

Interleukin-17A (IL-17A) is the signature cytokine of the recently identified T helper 17 (Th17) cell subset. IL-17 has six family members (IL-17A to IL-17F). Although IL-17A and IL-17F share the highest amino acid sequence homology, they perform distinct functions; IL-17A is involved in the development of autoimmunity, inflammation, and tumors, and also plays important roles in the host defenses against bacterial and fungal infections, whereas IL-17F is mainly involved in mucosal host defense mechanisms. IL-17E (IL-25) is an amplifier of Th2 immune responses. The functions of IL-17B, IL-17C, and IL-17D remain largely elusive.

PALABRAS

CLAVE:

Interleucina 17, Th17, inflamación, células T cooperadoras, ROR- γ t

KEY WORDS:

Interleukin 17, Th17, inflammation, T helper, ROR- γ t

INTERLEUCINA 17 (IL-17)

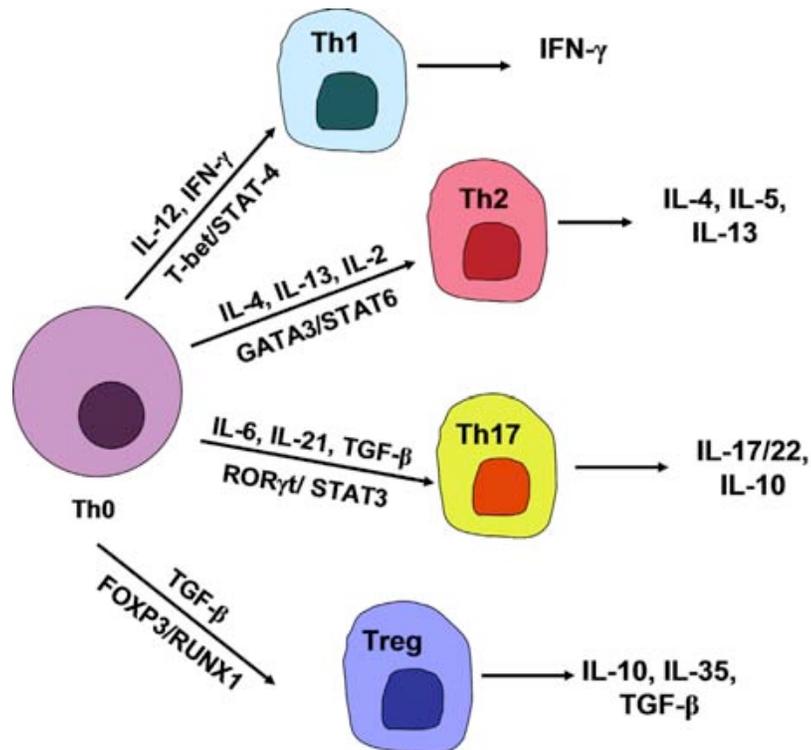
Características y funciones biológicas

La interleucina 17A (IL-17A) se descubrió en 1993, y es el miembro prototipo de la subclase más nueva de citocinas. Se ha reconocido como una citocina inflamatoria que ejerce su función principalmente sobre células mieloides y células mesenquimales al inducir la expresión del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), de la IL-6 y de otras quimiocinas, las cuales incrementan la granulopoyesis y reclutan neutrófilos hacia el sitio de infección. Sin embargo, originalmente se pensó que la IL-17 tenía una importancia mínima debido a su falta de efectos inmediatos sobre las células B y las células T (1).

Mosmann y Coffman en 1986 introdujeron el concepto de diferentes tipos de células T coope-

radoras (Th), el cual se basa en el tipo de citocina que produce potencialmente la célula T una vez que ha sido estimulada (2). Cuando las células T vírgenes se activan en presencia de IL-12 se diferencian hacia células Th1 las cuales producen grandes cantidades de IFN- γ y activan macrófagos, estas células son las responsables de la defensa del hospedero en contra de patógenos intracelulares. Por otro lado, en un ambiente rico en IL-4 las células Th se diferencian hacia células Th2, las cuales producen IL-4, IL-5, e IL-13 las cuales activan eosinófilos; éstas células son responsables de la defensa del hospedero en contra de patógenos extracelulares (2). Recientemente (3), se encontró que el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la IL-6 en conjunto, desencadenan la producción de IL-17A por células T CD4⁺, a éste se le denominó como un tercer subgrupo de células T cooperadoras llamadas células Th17 (Fig. 1).

Figura 1.
Diferenciación de las células Th0 en diferentes subpoblaciones, entre ellas las células Th17. Modificado de referencia 3.



Desde entonces, la IL-17A, la citocina canónica de las células Th17, ha llamado mucho la atención. Además de las células Th17, existen otras fuentes de IL-17, tales como las células T $\gamma\delta$, las células NKT y las células T CD8⁺, entre otras. La IL-17 y las células productoras de IL-17 ejercen varias funciones en la defensa del hospedero y durante varias condiciones patológicas (4, 5).

La IL-17 humana es una glicoproteína homodimérica que consiste de 155 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 35 kDa. Ensayos de clonación y análisis de su homóloga (la inicialmente descrita en el virus del herpes) han permitido describir 5 citocinas homólogas adicionales denominadas IL-17B a IL-17F las cuales forman homodímeros para poder llevar a cabo sus funciones biológicas. Entre los miembros de la familia de la IL-17, la IL-17F presenta la homología más alta con la IL-17A (60%). Los genes que codifican para estas citocinas (IL-17A-IL-17F) se encuentran agrupados en el cromosoma 14A en el ratón y en el 6p12 en el humano. Estudios recientes han revelado que la IL-17A y la IL-17F pueden ser secretadas como homodímeros además de heterodímeros, y el heterodímero IL-17A/F es más potente que la IL-17F pero menos potente que la IL-17A en la inducción de la expresión de quimiocinas. Las funciones de otros miembros de esta familia aun no han sido bien caracterizadas, pero al menos la IL-17E (IL-25) se ha observado que promueve la diferenciación de células Th2 (3).

La IL-17 y su receptor

La IL-17 es una citocina pro-inflamatoria identificada hace aproximadamente dos décadas. El gen que codifica para la IL-17 fue descrito y clonado por primera vez por Rouvier y cols. en 1993 a partir de una biblioteca de cDNA de hibridomas de linfocitos T citotóxicos al realizar la búsqueda de CTLA-8. Posteriormente se identificaron homólogos virales y, homólogos en rata y humanos se identificaron más tarde. Ambos presentaron actividad de tipo citocina pero no mostraron homología con alguna familia de citocinas conocidas. Al mismo tiempo, se clonó el receptor de unión a CTLA-8 y se mostró que era único comparado con otros receptores para citocinas conocidas. Por lo tanto, estos factores representaron una nueva familia de citocinas, y fueron designadas como IL-17.

Los receptores para la IL-17 también constituyen una familia diferente de receptores de citocinas; la familia incluye a: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE, los cuales son proteínas transmembrana de tipo I. El IL-17RA fue el primer receptor descrito y éste se une con más afinidad a la IL-17A que a la IL-17F en humanos (6). Se cree que el receptor IL-17RA se expresa en forma ubicua en el tejido hematopoyético, varias células mieloides, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y osteoblastos. A diferencia de otros receptores de citocinas, las subunidades

del IL-17RA son pre-ensambladas en la membrana plasmática antes de unirse a su ligando lo cual permite responder rápida y específicamente a su ligando. Aunque el complejo receptor de la IL-17 no está bien definido, se ha descrito que al menos se necesitan 2 subunidades A y una subunidad C para desempeñar su función (Fig. 2). La eliminación del IL-17RA anula completamente la actividad de la IL-17A y de la IL-17F en ratones.

Transducción de señales por la IL-17

El análisis de los mecanismos precisos de cómo se lleva a cabo la señalización de la IL-17 ha sido un trabajo difícil ya que la IL-17 no presenta homología con otras citocinas. Estudios iniciales mostraron que la IL-17 podía activar la vía de señalización del factor nuclear κ B (NF- κ B), en conjunto con Act1, la ligasa E3 de ubiquitina. La IL-17A induce la expresión de genes pro-inflamatorios de manera parecida a como lo hacen los receptores de tipo Toll (TLRs). Se ha mostrado que el factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF6), el cual es un adaptador clave en la vía de señalización de los TLRs, es indispensable para llevar a cabo la activación del NF- κ B por la IL-17. Sin embargo, el adaptador intermedio entre el IL-17RA y TRAF6 aún se desconoce. La vía de señalización más importante de la IL-17A incluye los factores ACT1/ TRAF6/NF- κ B (Fig. 2), (1, 5, 6).

Funciones biológicas de la IL-17 en la inmunidad innata

Las funciones biológicas de la IL-17 han sido estudiadas ampliamente desde su descubrimiento. Se ha descrito que sus principales blancos son las células mesenquimales y las células mieloides. Sus genes blanco incluyen aquellos que codifican para citocinas pro-inflamatorias, citocinas hematopoyéticas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y moléculas útiles en la remodelación de tejido, dependiendo del tipo celular y enfermedad. Sus efectos sobre la expansión de los neutrófilos (a través del G-CSF) y quimiotaxis (regulada por quimiocinas CXC) son consideradas sus funciones características, aunque poco se sabe acerca de la función sobre los linfocitos T (5).

Muchos experimentos sugieren que la IL-17 induce inflamación del tejido, principalmente al estimular la expresión de varias citocinas pro-inflamatorias tales como la IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, entre otras. La IL-6 fue el primer gene blanco de la IL-17 identificado. La IL-6 también es esencial para la diferenciación *de novo* de las células Th17 lo cual sugiere un circuito de retroa-

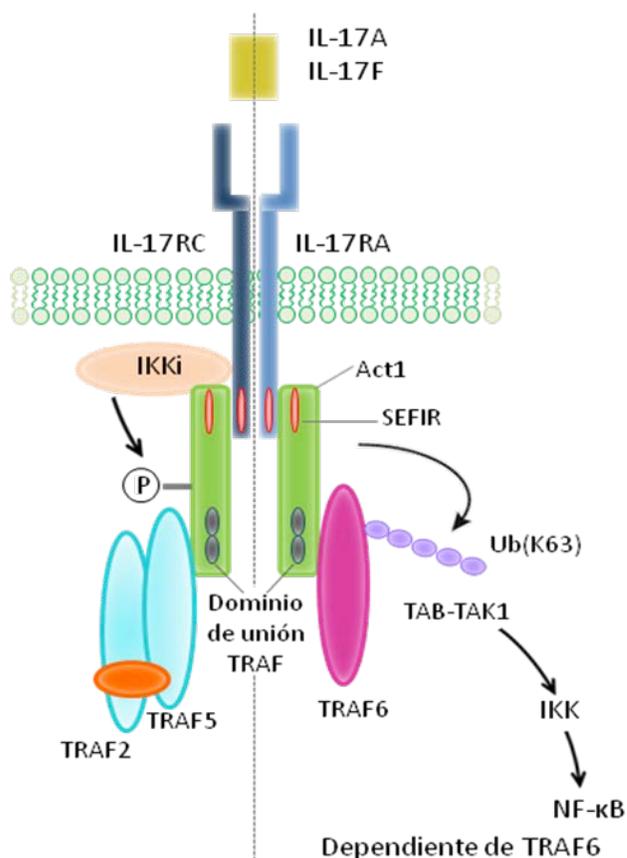


Figura 2. Complejo receptor de la IL-17. Posterior a la estimulación con IL-17, Act1 y el IL-17R interaccionan a través del dominio SEFIR, lo que dispara la unión de TRAF6. Estas modificaciones disparan el reclutamiento de proteínas adicionales como TAB-TAK1 y TRAF2-TRAF-5, culminando en la activación del factor transcripcional NF- κ B. Modificado de referencia 16.

limentación positiva inducida por la IL-17. Además de IL-6 e IL-17 también induce la producción de otras citocinas pro-inflamatorias tales como TNF- α e IL-1 β , y, al ejercer su acción sobre la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la sintasa del óxido nítrico inducible (iNOS) puede producir el incremento en la producción de la PGE2 y de NO por varios tipos celulares. La estimulación con IL-17 también induce la producción o liberación de al menos dos diferentes CSFs, G-CSF y GM-CSF. La expresión ectópica de la IL-17 induce una expansión fuerte de neutrófilos o neutrofilia a través del G-CSF, y la neutralización de la IL-17 se asocia con granulopenia y susceptibilidad a infecciones (1, 7).

La IL-17 tiene otro grupo de genes blanco además de citocinas inflamatorias, este grupo incluye quimiocinas, especialmente las de clase CXC, incluyendo CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8, CXCL10 y otros. Estas quimiocinas regulan potencialmente la función biológica de la IL-17 al atraer neutrófilos *in*

vivo. La IL-17 también puede inducir la expresión de quimiocinas CC tales como la CCL2 y la CCL20, de las cuales la primera induce la acumulación de monocitos. CCL20 es el ligando para la CCR6 el cual se expresa selectivamente en las células Th17, lo que indica que éste, es otro factor de retroalimentación positivo para la IL-17 al reclutar más células productoras de IL-17 hacia los sitios inflamados. Las funciones de la IL-17 pueden incrementarse por co-estimulación con TNF α o IL-1 β . Por otro lado, la IL-17 ha mostrado tener potentes efectos sinérgicos cuando se estimula con ligandos para TLR tales como el LPS (8, 9).

Además de citocinas y quimiocinas inflamatorias, la IL-17 también promueve la expresión de péptidos antimicrobianos. Por ejemplo, las defensinas β y algunas proteínas S100 las cuales funcionan como antibióticos naturales en el pulmón, piel e intestino (2, 5). Reportes recientes han revelado que las defensinas β pueden funcionar como ligandos para CCR6, y funcionan como un puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa al reclutar células dendríticas y células T.

Cierta clase de moléculas asociadas a remodelación de tejidos también pueden ser inducidas por la estimulación con la IL-17. Se han encontrado niveles elevados de la IL-17 en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. La IL-17 incrementa la expresión del ligando activador de NF- κ B en la membrana de los osteoclastos y promueve la osteoclastogénesis y la subsecuente destrucción del hueso. Las células Th17 producen niveles más elevados que otras células del ligando del receptor activador de NF- κ B. Las citocinas inflamatorias tales como TNF α e IL-1 β aumentan la actividad de la IL-17 y además causan erosión del hueso. La sobre-expresión de la IL-17 en el sitio articular resulta en la erosión de los ligamentos, y se ha reportado que los ratones deficientes en IL-17 consecuentemente están protegidos de la destrucción del hueso. Así mismo, también se ha reportado que las metaloproteasas son blanco de la IL-17. Éstas desempeñan un papel importante en la destrucción de la matriz extracelular y daño al tejido y son esenciales en la angiogénesis tumoral (10).

Además de estas funciones descritas sobre células no linfoides, recientemente se mostró que la IL-17 regula algunas de las funciones de los linfocitos. En un modelo murino de autoinmunidad la secreción exacerbada de la IL-17 causó un desarrollo espontáneo de centros germinales antes de la producción de auto-anticuerpos patogénicos. El bloqueo en la señalización de la IL-17 bloquea la formación de estos centros germinales y reduce la

respuesta humoral. La IL-17 sola o en combinación con el factor de activación de células B promueve la sobrevivencia de las células B y la proliferación y la diferenciación a células productoras de anticuerpos. Por otra parte, las células T no sólo son la fuente sino también el blanco de la IL-17. La IL-17 puede modular la polarización hacia las células Th1 tanto *in vivo* como *in vitro* al actuar directamente sobre las células T CD4 al suprimir la expresión de T-bet (5).

Fuente celular y regulación de la IL-17

La IL-17A originalmente se asoció con células T CD4, en donde se describió que la IL-23 estimulaba su producción a partir de las células T CD4 de memoria. Esto condujo al descubrimiento de las células Th17 productoras de la IL-17, un subgrupo de células Th diferentes de las células Th1 y Th2. Este linaje de células Th originalmente se reconoció como la principal fuente de la IL-17 *in vivo*. Mas adelante, varios estudios independientes demostraron que se requiere de una combinación de TGF- β e IL-6 para lograr la diferenciación *de novo* de las células Th17 a partir de células Th vírgenes en ratones. También se ha demostrado que las células T reguladoras inducidas se pueden re-programar hacia el linaje de células Th17 en presencia de IL-6 y TGF- β después de 5 días (11, 12). El receptor huérfano relacionado con el ácido retinoico γ t (ROR- γ t) se ha identificado como el factor de transcripción específico de este linaje celular. Otro miembro de la familia ROR, el ROR- α , tiene un efecto similar y redundante al promover la diferenciación de las células Th17. Una mutación en ambos factores, inhibe completamente la generación de las células Th17 tanto *in vivo* como *in vitro*. Otro dato importante reportado durante la diferenciación de este linaje, es que la pérdida de STAT3, el cual se encuentra río abajo de la IL-6 y la IL-21, disminuye notablemente la expresión de ROR- γ t y de ROR- α y por consiguiente, afecta la diferenciación de las células Th17. Por el contrario, una forma hiperactiva de STAT3 facilita la producción de la IL-17 por células T CD4. Se han descrito otros factores de transcripción involucrados en la diferenciación de células Th17, entre ellos se encuentran el factor regulador 4 del interferón y el factor de transcripción 1 relacionado con runt (factor de transcripción no tradicional), inicialmente descrito en *Drosophila*, el cual presenta homólogos en mamíferos e invertebrados que se han denominado Runx, (Runt related genes) (2, 5). Varios estudios han revelado que no se requiere de la IL-23 para que se lleve a cabo la diferenciación de las células Th17, pero puede promover el cre-

cimiento, la sobrevivencia y la función efectora de este linaje. Casi todas las citocinas que dirigen la diferenciación de las células Th0 hacia las células Th17, tales como la IL-1 β , la IL-6, el TGF- β , y la IL-23 son inducidas en células dendríticas activadas bajo diferentes estímulos (4, 5, 11).

Como las células Th17 y la IL-17 tienen propiedades patogénicas debido a la inducción de vías inflamatorias, la generación de células Th17 está finamente regulada. Primero, ambos tipos de citocinas, Th1 y Th2, regulan negativamente el desarrollo de las células Th17. Los interferones de tipo I suprimen la generación de Th17 a través de la señalización de STAT1. De manera similar, la señalización por STAT5 inducida por la IL-2 también inhibe la diferenciación de las células Th17 mientras que facilita la inducción de células T reguladoras. Otras moléculas inhibitorias incluyen a la IL-10, la IL-27, el ácido retinoico y el factor de transcripción Ets-1. Finalmente, se ha mostrado que las células Th17 producen la citocina inhibidora IL-10 junto con la IL-17 lo cual previene la patogénesis inmune mediada por las células Th17.

Otras células T también pueden producir a la IL-17, incluyendo células T CD8, y células NKT. La producción de la IL-17 a partir de células T CD8 parece ser dependiente del TGF- β además de la IL-6. Las células NKT expresan constitutivamente el receptor para la IL-23 y el ROR- γ t y por consiguiente producen rápidamente la IL-17 de una manera independiente de la IL-6. Además, otras células del sistema inmune innato tales como los neutrófilos y los macrófagos también producen IL-17. Recientemente, se encontró que las células inductoras de tejido linfóide, definidas como células asesinas naturales, también expresan constitutivamente al ROR- γ t e IL-17 (5). La función biológica de estas células productoras de IL-17 aun no se ha establecido.

Papel de la IL-17 en la enfermedad

La IL-17 y la alergia

Se ha reportado que la IL-17 y las células Th17 participan de manera importante en el desarrollo de varias enfermedades alérgicas las cuales de manera clásica se habían considerado inducidas por las células Th1 y Th2. El asma alérgica se clasifica en dos tipos; asma atópica y asma no atópica. El asma atópica es una enfermedad inflamatoria crónica en los pulmones, dominada por las células Th2, la cual se caracteriza por la acumulación y la activación de células Th2, eosinófilos y células cebadas e incremento en los niveles en suero de la IgE. El asma no atópica se caracterizó por la

acumulación de células IL-8⁺, neutrófilos y células cebadas sin un incremento en los niveles de IgE en suero. Ahora, se ha reportado que la IL-17 se encuentra elevada en el pulmón, el esputo, el lavado bronquio alveolar y el suero de pacientes asmáticos, y los niveles de la IL-17 correlacionan bien con la severidad de la hipersensibilidad de las vías aéreas. Sin embargo, el tipo de asma no ha sido claramente diferenciado (11).

La IL-17 y las enfermedades autoinmunes

El concepto de Th17 o inmunidad de la IL-17 emergió de estudios realizados en modelos de autoinmunidad; por ejemplo, la encefalitis autoinmune experimental (EAE) y la artritis inducida por colágena (CIA). Anteriormente, se pensó que las enfermedades estaban mediadas por células Th1, sin embargo, los ratones tratados con anti-IFN- γ o los ratones deficientes en IFN- γ o en el receptor del IFN- γ desarrollan EAE y CIA agravadas. Recientemente, varios estudios han revelado que la neutralización de la IL-17 o ratones deficientes en IL-17 tienden a ser más resistentes a la inducción de EAE y disminuyen la inflamación de las articulaciones. La transferencia adoptiva de células Th17 procedentes de la condición patológica, pero no de células Th1 de ratones recuperados de EAE re-establecen a la EAE en los ratones receptores. Por lo que estos datos sugieren claramente un papel central de la IL-17 y de las células Th17 en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Recientemente, la producción de IL-17 por células T $\gamma\delta$ también ha sugerido un papel importante en el desarrollo de la EAE. Las células T $\gamma\delta$ se consideran una fuente temprana de IL-17 en la inmunidad innata, lo cual pudiera facilitar más tarde la generación de células Th17 por inducción de la secreción de la IL-6 y la IL-23. Consistente con estas observaciones, también se ha reportado que la expresión de la IL-17 se encuentra sobre-regulada en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple y en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide. Adicionalmente, las células T derivadas de estos pacientes producen más IL-17 que las células de los controles sanos (13, 14).

La IL-17 en la defensa del hospedero

Los componentes de varios patógenos pueden inducir la producción de la IL-17 a partir de varios tipos celulares, especialmente por las células Th17 y las células T $\gamma\delta$, lo cual implica un papel indispensable de la IL-17 en la defensa del hospedero en contra de las enfermedades infecciosas. La IL-17 ejerce su función protectora principalmente a

través del reclutamiento y expansión efectiva de los neutrófilos mediado por quimiocinas CXC y la inducción del G-CSF. Además las quimiocinas inducidas por la IL-17 reclutan a otras células inmunes hacia el sitio de la infección, lo cual provee otro mecanismo de protección. Avances recientes han ampliado el conocimiento de los múltiples efectos de la IL-17 en la protección contra algunas bacterias, hongos e infecciones virales. Sin embargo, el incremento en la inflamación es una espada de doble filo, y bajo ciertas condiciones infecciosas, la IL-17 puede no proveer protección, y su función pudiera exacerbar el proceso patogénico. Por lo tanto, el papel exacto de la IL-17 en la defensa del hospedero puede depender de la especie de patógeno. Evidencias recientes apoyan el concepto de que la IL-17 juega un papel protector en las infecciones bacterianas extracelulares. Aunque también hay reportes de que la IL-17 y las células Th17 pueden ser inducidas preferentemente en infecciones causadas por hongos (5).

Sin embargo, la IL-17 o las células Th17 no siempre protegen en las infecciones producidas por patógenos. La producción no controlada de IL-17 puede exagerar el daño en los tejidos infectados. Por ejemplo, durante la infección con *Helicobacter pylori* en el estómago, se induce una producción robusta de IL-17 e infiltración de neutrófilos en la mucosa gástrica, lo cual conduce a una respuesta inflamatoria patogénica y gastritis en el hospedero. Otro ejemplo, durante la infección con *Bordetella pertusis*, se induce preferentemente IL-23, una citocina inductora de IL-17, y se inhibe la producción de IL-12, lo cual resulta en una inflamación severa, destrucción respiratoria y tos persistente (5, 13).

Papel de la IL-17 en el cáncer

La asociación entre la inflamación y las enfermedades crónicas ha sido reconocida desde hace mucho tiempo. Rudolph Virchow, desde el siglo XVIII, postuló que la inflamación crónica puede

facilitar el desarrollo del cáncer y el crecimiento de los tumores. Recientemente, la IL-17 se asoció con enfermedades crónicas, sugiriendo un papel en la promoción de la carcinogénesis y el crecimiento tumoral. Hay experimentos que muestran que las células de fibrosarcoma de ratón y de cáncer cervical humano transfectadas con el gene de la IL-17 mostraron un incremento significativo en la formación tumoral *in vivo* en ratones desnudos, sin embargo, la IL-17 no tiene efecto sobre la proliferación tumoral *in vitro*. La IL-17 puede estimular la expresión de metaloproteasas (MMP), lo cual conduce a la destrucción de la matriz extracelular, proceso necesario para la angiogénesis y también puede inducir la producción de la IL-6, la cual sobre-expresa genes de sobrevivencia y pro-angiogénicos en células tumorales. Otros estudios han mostrado que la IL-17 derivada de células T CD8⁺ ejerce una función anti-apoptótica directamente sobre células de cáncer de mama. Por lo que se sugiere que la IL-17 promueve el desarrollo de cáncer mediante sus actividades anti-apoptóticas y angiogénicas. Por lo tanto, la IL-17 desempeña funciones multifactoriales en la inmunidad tumoral, y la función a desempeñar depende de: 1) la inmunogenicidad del tumor, 2) el estado inmune del hospedero y 3) la fase de la enfermedad. Se ha postulado que en la fase aguda del tumor, la IL-17 puede ejercer inmunidad antitumoral mediante la estimulación de linfocitos T citotóxicos; sin embargo, cuando la enfermedad alcanza la fase crónica empieza a emerger la actividad angiogénica de la IL-17 (5, 15).

Finalmente, debido a que se ha descrito ampliamente la participación de la IL-17 en varios procesos infecciosos, y específicamente, en procesos inflamatorios, se considera importante tener conocimiento acerca de las funciones biológicas de la IL-17 con el objeto de entender mejor los procesos infecciosos al mismo tiempo que se plantean propuestas útiles en el control de procesos inflamatorios. 

REFERENCIAS

1. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, Cohen JI, Spriggs MK (1995) Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 3:811-821.
2. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE (2007) IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 25:821-852.
3. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK (2009) IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 27: 485-517.
4. Lohr J, Knoechel B, Caretto D, Abbas AK (2009) Balance of Th1 and Th17 effector and peripheral regulatory T cells. *Microbes and Infection*. 1-5.
5. Xu S, Cao X (2010) Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cell Mol Immunol* 7 (3):164-174.
6. Gaffen SL (2009) Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 9:556-567.
7. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC (1998) IL-17 stimulates the production and expression of pro-inflammatory cytokines, IL-1 β and TNF- α , by human macrophages. *J Immunol* 160:3513-3521.
8. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P (1998) Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synovio-cytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 161:409-414.
9. Laan M, Cui A-H, Hoshino H, Lötvalld J, Sjöstrand M, Gruenert, DC, Skoogh BE, Lindén A (1999) Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 162:2347-2352.
10. Dudler J, Renggli-Zulliger N, Busso N, Lotz M, So A (2000) Effect of interleukin 17 on proteoglycan degradation in murine knee joints. *Ann Rheum Dis* 59: 529-532.
11. Ochs HD, Oukka M, Torgerson TR (2009) TH17 cells and regulatory T cells in primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 123:977-983.
12. Zhu J, Yamane H, Paul WE (2010) Differentiation of effector CD4 T cell population. *Annu Rev Immunol* 28:445-489.
13. Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, Brereton CF, Lavelle EC, Mills KH (2009) Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity. *Immunity* 31:331-341.
14. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, Cua DJ (2007) TGF- β 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* 8:1390-1397.
15. Numasaki M, Fukushi J, Ono M, Narula SK, Zavodny PJ, Kudo T, Robbins PD, Tahara H, Lotze MT (2003) Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 101: 2620-2627.
16. May MJ (2011) IL-17R signaling: new players get in on the Act1. *Nat Immunol* 12:813-815.