

编者的话 本期的综述与专论栏目以免疫学为专题集中刊登了4篇特约综述。免疫学是当前生命科学领域发展迅速的重要前沿学科,近年来,在免疫学的多个分支领域都取得了令人振奋的研究成果,每年都有大量的免疫学研究论文发表在国际生命科学知名学术期刊上,同时,免疫学向生物学各学科的渗透也使其重要性日益突显。基于这一背景,本刊特别邀请了4位免疫学领域的专家,围绕该领域中的一些新进展进行述评,刊登于此,以飨读者。今后,本刊还会不定期地选取生命科学前沿领域中的热点问题推出专题综述,以加强对活跃领域中最新研究进展的综合性报道,希望能够得到广大读者的关注和支持。

Th17 细胞分化、调节及效应研究进展*

韩根成 沈倍奋**

(军事医学科学院基础医学研究所分子免疫室,北京 100850)

摘要 Th17 细胞作为一个不同于 Th1、Th2 的细胞亚群,已经被证实自身在自身免疫病、感染等疾病中发挥重要的作用。为了进一步认识 Th17 细胞的效应机制,近来对于 Th17 细胞的分化及调节进行了深入的研究,证实 TGF- β 与 IL-6 或者 IL-21 的协同作用是诱导 Th17 细胞分化的关键因素,而 IL-23 在促进 IL-17 分泌,增强 Th17 细胞效应功能方面发挥重要作用。与 Th1、Th2、Treg 细胞特异性的转录调节因子 T-bet、GATA3、Foxp3 相对应,现证实 ROR- γ t (retinoid-related orphan receptors - γ t) 是促进 Th17 细胞分化、调节其功能的特异性转录调节因子。Th17 细胞通过分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6、TNF- α 等细胞因子发挥效应功能。其中 IL-21 作为 Th17 细胞的一个自分泌调节因子,在诱导 Th17 分化、抑制 Th1、Treg 功能方面发挥关键作用。而另一方面,近来发现,重要的 T 细胞生长因子 IL-2 在维持、促进 Th1、Th2、Treg 及 CD8⁺T 细胞功能活性的同时,却发挥着抑制 Th17 细胞分化的作用。Th1、Treg、Th17 细胞的分化之间存在微妙的调节关系, TGF- β 的水平、作用的时间决定着上述三群 T 细胞的分化结局。Th17 细胞与 Th1 细胞均是自身免疫病及感染性疾病的重要效应细胞,二者的作用是否有时间、空间、功能方面的特异性? TGF- β 如何调节两群效应细胞的分化方向及功能? 以及 Th17 细胞在体内免疫平衡中的作用,是否可以通过 Th17 细胞诱导免疫耐受等,是人们急于回答的非常有意义的课题。

关键词 Th17 细胞, 分化, 调节

学科分类号 R26

根据细胞的功能,经典地将 CD4⁺T 细胞分为 Th1、Th2 辅助细胞以及 T 调节细胞三个亚群^[1,2]。Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 、IL-12 等细胞因子,在抗感染、抗肿瘤反应中发挥重要作用,而同时, Th1 活性异常升高也是器官特异性自身免疫病发病的重要机制之一。Th2 细胞则通过分泌 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子促进机体的体液免疫应答,另一方面也参与了哮喘、系统性自身免疫病的发病过程。而 T 调节细胞则在维护机体免疫平衡中发挥了重要作用^[3]。通过上述 T 细胞的功能分类,增强了人们对免疫调节网络的认识,同时也为干预疾病提供了依据。然而随着研究的深入,人们发现上述 T 细胞功能分类并不能完全

地解释一些自身免疫病、感染及过敏反应等一些疾病的发病机理。最近研究发现,一群不同于 Th1、

* 国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2007C512406)和国家自然科学基金资助项目(30571732)。

** 通讯联系人. Tel: 010-66931325, E-mail: shenbf@mx.cci.gov.cn

收稿日期: 2007-11-06, 接受日期: 2007-12-10

沈倍奋 中国工程院院士,一级研究员,博士生导师,分子免疫学专家。中华医学会副会长,中国发明家学会副理事长,中国人民解放军分子免疫学重点实验室主任,长期担任国家“863”计划生物技术领域专家委员会委员,兼抗体工程专题项目负责人。近年来与不同学科的专家合作致力于基于抗原-抗体相互作用的立体结构信息设计新功能分子的研究。此外,对机体免疫细胞亚群间的平衡调节及细胞内的信号传导机制等也有深入的研究。在国内外学术期刊上发表论文 200 余篇,主编专著 4 部。

Th2、Treg的细胞亚群，它们不表达IL-4或IFN- γ ，却高水平分泌IL-17，被命名为Th17细胞^[4]。Th17细胞被证实能通过分泌炎症介质IL-17诱导严重的自身免疫反应。缺失Th17细胞能防止或减轻自身免疫性脑脊髓炎(EAE)等自身免疫病的发病^[5]。更为重要的是，研究发现Th17细胞与Th1细胞、Treg的诱导分化过程之间存在微妙的调节关系。TGF- β 是诱导Treg产生，下调免疫应答的重要细胞因子，而TGF- β 同时又是抑制Th1细胞功能活性，促进Th17分化的重要因素^[6,7]。上述机制提示，三群细胞作用的时空性不同，T细胞将随机体状态，局部微环境的改变以及维护机体免疫平衡的需要出现不同的极化。研究Th17细胞的功能、分化机制，以及与其他T细胞亚群之间的关系，对于深入认识机体免疫调节规律，理解疾病发病机制，寻求更有效的疾病干预靶点具有非常重要的意义。下面就Th17细胞分化、调节的研究进展做一综述。

1 Th17细胞的鉴定及表型研究进展

Th17细胞的发现源于对实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)，以及对胶原诱导的关节炎(CIA)的研究。传统上认为，上述两种自身免疫病是由Th1细胞介导的。然而研究发现：清除或中和Th1型细胞因子IFN- γ 或IL-12的功能，并不能预防或减轻疾病的进程。而清除IL-23的功能则延缓了疾病的进程^[8,9]。随后的研究证实IL-23的缺失降低了体内IL-17⁺T细胞的比例，而不影响IFN- γ ⁺T细胞的含量。于是IL-23与IL-17⁺细胞及自身免疫病进程之间的正相关关系得到确认。进一步发现，缺失IL-17⁺T细胞可以使EAE等自身免疫病的发病受到抑制，认识到是IL-17⁺T细胞而不是经典的Th1细胞在此环境中诱导自身免疫病。对IL-17⁺T细胞进一步的研究发现，IL-17⁺T细胞与Th1、Th2、Treg细胞分化之间存在相互拮抗的关系，IL-17⁺T细胞的分化需要封闭促进Th1及Th2分化的因素(如敲除IL-4，IFN- γ 基因)，因此被命名为一群不同的T细胞亚群，即Th17细胞^[4,10]。

Th17细胞的命名同Th1、Th2、Treg细胞一样，是一个功能性的分类方法，主要基于其分泌的细胞因子的不同。当然，不同的T细胞亚群也有相对特异性的Marker，主要是它们的转录调控因子的不同。如Th1细胞为T-bet，Th2细胞为GATA3，Tregs为FoxP3，目前证实Th17细胞的特异性转录调控因子为ROR- γ t等^[11]，将在后面有详细的总结。Th17细胞

分泌的细胞因子除了IL-17(IL-17A)外，还包括IL-17F，以及IL-21、IL-22、IL-6、TNF- α 等细胞因子，因此Th17细胞被认为是一群重要的介导炎症反应的重要细胞^[12~14]。

2 Th17细胞在自身免疫病、感染等疾病中的作用及可能的机制

目前，在各种自身免疫病，包括类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、以及哮喘等患者的血清及组织中检测到了IL-17的高表达^[15~19]。IL-17通过诱导炎症介质、趋化因子等导致组织器官的炎症损伤。Wong等^[15]发现SLE患者中IL-17的表达水平升高，Matusevicius等^[16]在脑脊髓膜炎中发现Th17细胞的升高。此外，在人肾脏移植中也出现IL-17蛋白在前期排斥中表达升高^[17]。与上述发现一致的是，IL-17缺陷小鼠或用IL-17受体拮抗剂处理的小鼠表现出对佐剂诱导的关节炎，或实验性自身免疫性脑脊髓膜炎的抵抗。以上结果提示，IL-17参与了人或动物多种自身免疫性疾病的发病过程^[5,20]。

在感染性疾病方面，由于IL-17与疱疹病毒在基因方面的同源性，IL-17被认为是一种致病性因素^[21]。同时发现用痘苗病毒表达小鼠IL-17基因的确增加了病毒的毒性^[22]。另外，一些细菌性感染，如幽门螺旋杆菌，脆弱类杆菌，牙周炎等出现IL-17表达水平的升高，提示IL-17参与了细菌感染后的炎症反应^[23~25]。在肿瘤免疫方面，尽管有报道显示，一旦出现IL-17的表达，IL-17则可通过上调促进血管的趋化因子如CXCL1，CXCL5，CXCL6，CXCL8的表达，促进血管内皮细胞的移行进而促进肿瘤的生长^[26,27]，但IL-17与肿瘤发生的关系尚需要进一步阐明。

对于Th17细胞的作用机理，一般认为IL-17是一种重要的炎症介质，它可以通过诱导其他炎症细胞因子如IL-6，TNF- α ，以及趋化因子如MCP-1、MIP-2等的表达，介导炎症细胞到局部的浸润及组织损伤^[28]。同时发现IL-17也参与了中性粒细胞、DC细胞的增殖、成熟及趋化过程^[28,29]。如发现IL-17受体缺陷的小鼠很容易遭受细菌的肺部感染，其原因与中性粒细胞到肺部的聚集减少相关^[30]。

3 Th17细胞分化及调节机制的研究进展

鉴于Th17细胞在自身免疫病、感染等疾病中的重要效应作用，其分化调节机制成为人们关注的

热点. 为了更好地认识Th17细胞的分化与Th1、Th2细胞的分化差异, 首先回顾一下Th1、Th2细胞的分化机制. 目前已经明确Th1细胞的分化由STAT1信号途径启动. 抗原刺激信号由STAT1途径活化静息前体细胞, 上调转录调节因子T-bet (又名Tbx-21)的水平, 促进IL-12受体的表达, 同时抑制GATA3的表达. T-bet 目前认为是Th1分化的主要调控因素, 因此也被认为是Th1细胞的Marker^[31]. Th2细胞的分化则由抗原信号及IL-4受体信号启动, 二者通过STAT6途径上调GATA3的表达, 促进Th2的分化, 同时通过阻止IL-12Rb2的表达, 抑制Th1的分化, 因此GATA3 也被称作是Th2细胞的Marker^[32].

Th17细胞的分化研究一直是目前人们最为关切的问题. 目前已经获得许多有意义的发现. 由于IL-17是一种炎症介质, 在自身免疫病中发挥致病作用, 而且促进IL-17分泌的IL-23 与Th1型细胞因子IL-12有相同的组成部分P40, 因此, 起初认为IL-17由Th1细胞的一个分支分泌, 或Th17细胞是Th1的一个分支. 但后来的研究发现, 与Th1、Th2细胞的分化机制不同, Th17细胞的分化经历完全不同的路径^[4, 10]. 研究发现, 活化STAT1、诱导T-bet表达、促进Th1分化的因素, 如IFN- γ , 能强烈地抑制Th17细胞的发育. 同样促进Th2分化的IL-4也有力地抑制了Th17的分化. 相应地促进Th1、Th2分化的关键信号成分STAT1, T-bet, STAT4及STAT6等与Th17细胞的分化无关. 提示Th17细胞是完全不同于Th1、Th2的细胞亚群^[4].

此外, 最近的研究结果也进一步证实Th17为一不同的T细胞亚群. T细胞生长因子IL-2在维持、促进Th1、Th2、Treg细胞及CD8⁺T细胞功能活性方面发挥着关键作用, 而值得注意的是, 最近研究发现IL-2是Th17细胞分化的抑制因素. IL-2缺陷小鼠IL-17的表达增强, 加入IL-2则使ROR- γ t的表达及Th17的分化受到抑制. 进一步研究发现, IL-2抑制Th17分化的机制需要STAT5参与. IL-2优先活化STAT5, 而STAT5缺失与IL-17的过表达相关. 因此, 与STAT3活化ROR- γ t, 促进Th17分化的功能相反, STAT5可能通过抑制ROR- γ t的活性抑制Th17细胞的分化. IL-2维持、促进Treg功能, 同时抑制致病性Th17细胞活性的现象表明, IL-2在机体维护自身稳定平衡方面发挥微妙的调节作用^[33, 34].

由于IL-23是促进IL-17的表达、介导Th17细胞效应的重要细胞因子, 因此正如IFN- γ 促进Th1分

化, IL-4促进Th2分化一样, 人们认为IL-23是促进Th17细胞分化的细胞因子. 但后来发现, IL-23虽然能促进IL-17的表达, 增强Th17细胞的效应, 但并不是促进Th17分化的因素. IL-23的缺陷并不能影响Th17细胞的分化^[6, 35~37].

如果IL-23不是控制Th17分化的因素, 那又是什么? 在这个问题上, 三个独立的研究小组得出了相同的结论: 即TGF- β 是启动Th17分化的必要因素^[35~37]. Veldhoen等^[37]发现, 在CD4⁺CD25⁺T调节细胞存在的情况下刺激静息T细胞, 后者表现出IFN- γ 及IL-2分泌水平的降低, 而IL-17表达水平的升高, 用抗体封闭TGF- β 则抑制了IL-17的表达.

由于TGF- β 是诱导T调节细胞产生, 维持其功能的重要细胞因子, TGF- β 参与Th17细胞分化的现象提示, Th17细胞分化与Treg细胞之间存在某种相关关系. 作为一种调控因素, T调节细胞包括天然的T调节细胞及诱导的T调节细胞^[3]. 天然T调节细胞表达标志性Marker Foxp3, 在控制T细胞活化, 维护自身稳定方面发挥关键作用. 而可诱导T调节细胞又分为两种, 一是IL-10及DC诱导的, 以高表达IL-10为标记的T调节细胞(Tr1), 但该类细胞不表达Foxp3^[38], 另一个是静息T细胞在TGF- β 诱导下, 分化成表达Foxp3的T调节细胞, 其功能类似天然T调节细胞^[39].

为了从不同的角度研究TGF- β 与Treg及Th17细胞的关系, 人们分析了加入TGF- β 后T细胞的表型, 发现既有Foxp3⁺T调节细胞, 也有IL-17⁺T细胞, 以后者稍多. 应该注意的是, Th17细胞的分化与Treg细胞的诱导存在相互排斥的关系. 当体系内有炎性细胞因子如IL-6存在时, Foxp3⁺T细胞的分化受到抑制, 封闭IL-6的作用则加强Foxp3⁺T细胞的发育^[36].

除了TGF- β 外, 活化的DC细胞分泌的细胞因子, 尤其是IL-6在协同TGF- β 促进Th17分化方面发挥关键作用, DC细胞分泌的其他细胞因子如IL-1 β 及TNF- α 都不能代替IL-6的作用. 进一步的研究也表明, 缺陷IL-6的小鼠, Th17细胞的分化受到显著的抑制^[4]. 自此, 先前发现的, 能够逆转Treg细胞抑制功能的炎症介质IL-6, 现在被证实参与了Th17细胞的分化过程^[40]. 尽管IL-6在Th17细胞分化中的作用得到确认, 但最近也发现不依赖IL-6的Th17细胞分化途径^[41]. 进一步的研究证实, 与IL-2属于同一家族的细胞因子IL-21也可以与TGF- β 一起诱导Th17的分化^[14, 42].

在证实IL-6或IL-21及TGF- β 是促进Th17分化的关键细胞因子后,人们开始关注是否有Th17细胞特异性的转录调节因子.在此过程中,人们首先发现,Th17细胞不表达Th1细胞的T-bet、Hix,以及Th2细胞的GATA3,从不同角度证实了前面的结论,即Th17细胞是一个不同于Th1、Th2的细胞亚群^[4,10].后来Ivanov等^[11]发现,表达在一些组成性分泌IL-17的肠道固有层淋巴细胞内的,转录调节因子ROR- γ t是特异性调节Th17分化及功能的转录调节因子.ROR- γ t还表达在CD4⁺CD8⁺T细胞,以及淋巴组织诱导细胞(lymphoid tissue inducer (LTi) cells)内,在胸腺选择过程中该转录调节因子促进淋巴细胞存活,同时参与淋巴组织发育^[43,44].随后的研究证实,无论体外细胞因子诱导的Th17细胞的分化,还是体内Th17细胞介导的炎症反应都需要ROR- γ t的参与,从而证实ROR- γ t是促进Th17细胞分化的关键转录调节因子.

目前研究发现,除了IL-6, IL-12, IL-21等细胞因子外, IL-27等细胞因子也参与了Th17细胞的调节过程.其中, IL-21作为一个自分泌细胞因子,在促进Th17极化,抑制Th1、Treg细胞的功能方面发挥关键作用,其功能与IL-6表现出诸多相似性. IL-27则与IL-12一样,参与了Th17极化的负调节过程^[45,46].而IL-2维持、促进Treg功能,同时抑制致病性Th17细胞活性的现象表明, IL-2在机体维护自身稳定平衡方面发挥微妙的调节作用.此外, IL-17家族中其他的非Th17细胞分泌的细胞因子IL-17B、C、D、E的功能多样,它们与Th17细胞分化或效应功能之间的关系也有所报道^[47].

4 结语及展望

目前已经鉴定出一群新的Th效应细胞即Th17细胞在自身免疫病及感染性疾病中发挥重要的作用.但对于其作用的规律、与Th1效应细胞的关系等仍是需要进一步明确的问题.目前倾向于认为Th17细胞及Th1细胞在发挥效应的过程中存在合作或协同

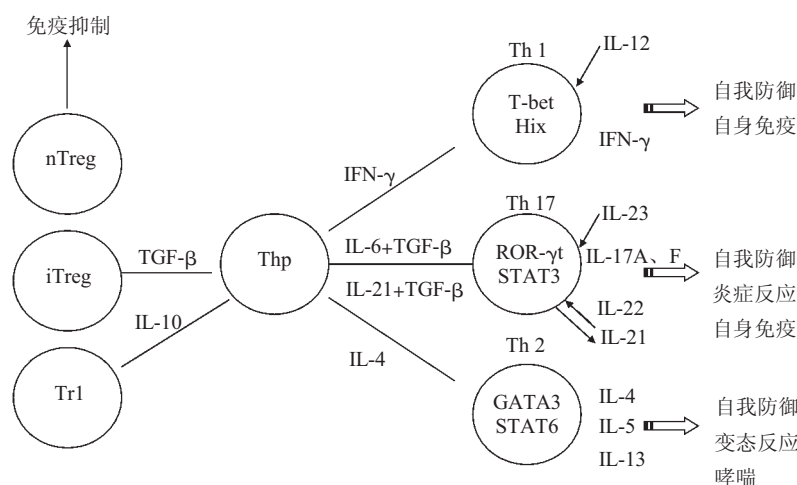
关系.如基因敲除T-bet及STAT-4的小鼠缺陷Th1细胞的极化,表达出大量的Th17细胞,然而该类小鼠却表现出对实验性脑脊髓膜炎的抵抗,提示Th17细胞并不是介导自身免疫病的唯一效应细胞^[48,49].

Th17细胞与Th1细胞功能的异同仍是需要回答的问题.可能的区别之一是二者作用的时间点不同.Th17细胞可能迅速产生,在炎症的急性期发挥作用,而Th1细胞则在延长或促进后期组织炎症反应方面发挥主导作用.尽管上述假设尚无足够的实验证据,但对EAE小鼠局部组织检测到的炎症介质的动态分析发现, IL-17出现高峰的时间早于IFN- λ ,而且IFN- λ 在IL-17消失后仍维持了很长的时间^[50].

最后,由于Th17细胞是一些自身免疫病重要的效应细胞,对于能否通过Th17细胞诱导免疫耐受也是人们关注的课题.令人高兴的是近来出现相关的报道,如Ehrichtou等^[51]发现CD11b相关的口服耐受与Th17细胞的分化受到抑制有关.此外, Kang等^[52]发现,低剂量抗原诱导的狼疮性疾病的耐受与诱导T调节细胞的增强及Th17细胞的抑制相关.

综上所述,机体存在一个完美的自我控制、稳定体系.在某个因素启动一种免疫反应的同时,也启动另外一种补充性免疫反应,以此来控制或终止起初的免疫反应.在稳定状态下,免疫系统没有被激活时,TGF- β 促进Treg的产生,抑制炎症,防止自身免疫反应^[53].在感染环境下,内源性TGF- β 与炎症介质IL-6或IL-21促进Th17效应细胞的分化,而后随着炎症介质如IL-6水平的降低,TGF- β 又通过扩增、维持Treg细胞的功能,在清除感染后将效应细胞的功能控制在合适状态.可见Th17与Treg细胞可能起源于同一个前体细胞,炎症介质IL-6或IL-21等发挥着某种程度的决定作用.而对于Th17细胞的效应机制,以及能否作为治疗的靶点等问题,仍是需要进一步深入探讨的问题.

Th17细胞的分化调节机制总结如下(图1).

Fig. 1 Differentiation of CD4⁺T cells图1 CD4⁺T细胞的分化图

参 考 文 献

- Murphy K M, Reiner S L. The lineage decisions of helper T cells. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**: 933~944
- Mosmann T R, Coffman R L. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine secretion leads to different functional properties. *Annu Rev Immunol*, 1989, **7**: 145~73
- Sakaguchi S. Regulatory T cells: Key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell*, 2000, **101**: 455~458
- Park H, Li Z, Yang X O, *et al.* A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, **6**: 1133~1141
- Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, *et al.* IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006, **177**: 566~573
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, **441**: 235~238
- McGeachy M J, Cua D G. T cells doing it for themselves: TGF-β regulation of Th1 and Th17 cells. *Immunity*, 2007, **26**: 547~548
- Cua D J, Sherlock J, Chen Y, *et al.* Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 2003, **421**: 744~748
- Murphy C A, Langrish C L, Chen Y, *et al.* Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2003, **198**: 1951~1957
- Harrington L E, Hatton R D, Mangan P R, *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**: 1123~1132
- Ivanov I I, McKenzie B S, Zhou L, *et al.* The orphan nuclear receptor RORγt directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell*, 2006, **126**: 1121~1133
- Kolls J K, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, **21**: 467~476
- Zheng Y, Danilenko D M, Valdez P, *et al.* Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2006, **445**: 648~651
- Nurieva R, Yang X O, Martinez G, *et al.* Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007, **448**: 480~483
- Wong C K, Ho C Y, Li E K, *et al.* Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2000, **9**: 589~93. 99
- Matuszevicius D, Kivisakk P, He B, *et al.* Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 1999, **5**: 101~104
- Hashimoto T, Akiyama K, Kobayashi N, *et al.* Comparison of IL-17 production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, **137**: 51~54
- Linden A, Hoshino H, Laan M. Airway neutrophils and interleukin-17. *Eur Respir J*, 2000, **15**: 973~977
- Maini R N, Taylor P C, Szechinski J, *et al.* Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*, 2006, **54**: 2817~2829
- Nakae S, Nambu A, Sudo K, *et al.* Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol*, 2003, **171**: 6173~6177
- Yao Z, Fanslow W C, Seldin M F, *et al.* Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*, 1995, **3**: 811~821
- Patera A C, Pesnicak L, Bertin J, *et al.* Interleukin 17 modulates the immune response to vaccinia virus infection. *Virology*, 2002, **299**: 56~63
- Luzza F, Parrello T, Monteleone G, *et al.* Up-regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *J Immunol*, 2000, **165**: 5332~5337
- Chung D R, Kasper D L, Panzo R J, *et al.* CD4⁺ T cells mediate

- abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism. *J Immunol*, 2003, **170**: 1958~1963
- 25 Johnson R B, Wood N, Serio F G. Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol*, 2004, **75**: 37~43
 - 26 Numasaki M, Fukushi J, Ono M, *et al.* Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, **101**: 2620~2627
 - 27 Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, *et al.* IL-17 enhances the net angiogenic activity and *in vivo* growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol*, 2005, **175**: 6177~6189
 - 28 Kolls J K, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, **21**: 467~476
 - 29 Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, *et al.* T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*, 1996, **183**: 2593~2603
 - 30 Ye P, Rodriguez F H, Kanaly S, *et al.* Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med*, 2001, **194**: 519~527
 - 31 Szabo S J, Kim S T, Costa G L, *et al.* A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*, 2000, **100**: 655~669
 - 32 Zheng W, Flavell R A. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell*, 1997, **89**: 587~596
 - 33 Stockinger B. Good for Goose, but Not for Gander: IL-2 Interferes with Th17 Differentiation. *Immunity*, 2007, (26): 279~280
 - 34 Laurence A, Tato C M, Davidson T S, *et al.* Interleukin-2 Signaling via STAT5 Constrains T Helper 17 Cell Generation. *Immunity*, 2007, **26**: 371~381
 - 35 Langrish C L, Chen Y, Blumenschein W M, *et al.* IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*, 2005, **201**: 233~240
 - 36 Mangan P R, Harrington L E, O'Quinn D B, *et al.* Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, 2006, **441**: 231~234
 - 37 Veldhoen M, Hocking R J, Atkins C J, *et al.* TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, **24**: 179~189
 - 38 Wakkach A, Fournier N, Brun V, *et al.* Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation *in vivo*. *Immunity*, 2003, **18**: 605~617
 - 39 Fantini M C, Becker C, Monteleone G, *et al.* Cutting edge: TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4⁺CD25⁺ T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J Immunol*, 2004, **172**: 5149~5153
 - 40 Wan S, Xia C, Morel L. IL-6 produced by dendritic cells from lupus-prone mice inhibits CD4⁺CD25⁺ T cell regulatory functions. *J Immunol*, 2007, **178**(1): 271~279
 - 41 Kimura A, Naka T, Kishimoto T, *et al.* IL-6-dependent and -independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104** (29): 12099~12104
 - 42 Korn T, Bettelli E, Gao W, *et al.* IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells. *Nature*, 2007, **448**: 484~488
 - 43 Eberl G, Littman D R. Thymic origin of intestinal alphabeta T cells revealed by fate mapping of RORgamma⁺ cells. *Science*, 2004, **305**: 248~251
 - 44 Niess J H, Brand S, Gu X, *et al.* CX3CR1-mediated dendritic cell access to the intestinal lumen and bacterial clearance. *Science*, 2005, **307**: 254~258
 - 45 Batten M, Li J, Yi S, *et al.* Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol*, 2006, **7**: 929~936
 - 46 Fitzgerald D C, Ciric B, Touil T, *et al.* Suppressive Effect of IL-27 on Encephalitogenic Th17 Cells and the Effector Phase of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol*, 2007, **179**(5): 3268~3275
 - 47 Kleinschek M A, Owyang A M, Joyce-Shaikh B, *et al.* IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *JEM*, 2007, **204**(1): 161~170
 - 48 Szabo S J, Kim S T, Costa G L, *et al.* A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*, 2000, **100**: 655~669
 - 49 Bettelli E, Sullivan B, Szabo S J, *et al.* Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*, 2004, **200**: 79~87
 - 50 Korn T, Reddy J, Gao W, *et al.* Myelin-specific regulatory T cells accumulate in the CNS but fail to control autoimmune inflammation. *Nat Medicine*, 2007, **13**: 423~431
 - 51 Ehrichou D, Xiong Y, Xu G, *et al.* CD11b facilitates the development of peripheral tolerance by suppressing Th17 differentiation. *JEM*, 2007, **204**(7): 1519~1524
 - 52 Kang K K, Liu M, Datta S K. Low-dose peptide tolerance therapy of lupus generates plasmacytoid dendritic cells that cause expansion of autoantigen-specific regulatory T cells and contraction of inflammatory Th17 cells. *J Immunol*, 2007, **178**(12): 7849
 - 53 Chen X, Vodanovic-Jankovic S, Johnson B, *et al.* Absence of regulatory T cell control of TH1 and TH17 cells is responsible for the autoimmune-mediated pathology in chronic graft versus host disease. *Blood*, 2007, **110**(10): 3804~3813

Progress in The Differentiation, Regulation and Function of Th17 Lineage*

HAN Gen-Cheng, SHEN Bei-Fen **

(Department of Molecular Immunology, Institute of Basic Medical Sciences, Academic of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract As a new identified help T cell lineage different from Th1 and Th2 cells, Th17 cell has been found played important roles in the pathogenesis of autoimmunity and inflammatory disease. To further identify their roles, the differentiation and regulation of Th17 cells has been widely explored recently. Now it has been confirmed that TGF- β , combined with IL-6 or IL-21, play critical roles in the differentiation of Th17 cells. While IL-23 mainly contribute in promoting the secretion of IL-17 and maintaining the function of Th17 cells. Corresponding with the Th1, Th2, and Treg cells, which has special transcription factors T-bet、GATA3、Foxp3 respectively, now it has been confirmed that ROR- γ t (retinoid-related orphan receptors- γ t) is the special transcription factor which specially regulate the differentiation of Th17 cells. Th17 cells function through their secreted pro-inflammatory cytokines, including IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-6, TNF- α . Among them IL-21, which act as a autocrine cytokine of Th17 cells, play critical roles in promoting the differentiation of Th17 cells while inhibiting the differentiation and function of Th1 and Treg cells. On the other hand, IL-2, which is obligatory for the growth of Th1, Th2, Treg and CD8⁺T cells, now has been found negatively regulate the differentiation of Th17 cells. In all, differentiation of Th17 and Treg, Th1 cells are exactly regulated *in vivo*, in which TGF- β played critical roles. As both Th1 and Th17 cells participate in the pathogenesis of autoimmunity and inflammatory diseases, are they play synergistic roles or function at different time point or location? How TGF- β regulate Th17 and Treg cells? Can Th17 cells be used as a target for immune tolerance induction? All above questions will certainly be of continuing interest.

Key words Th17 cells, differentiation, regulation

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2007CB512406) and The National Natural Science Foundation of China (30571732).

** Corresponding author. Tel: 86-10-66931325, E-mail: shenbf@mx.cei.gov.cn

Received: November 6, 2007 Accepted: December 26, 2007