

# Cellula T<sub>H</sub> 17: un nuovo attore sulla scena della risposta immunitaria



## INTRODUZIONE

Le cellule T helper CD4<sup>+</sup> esprimenti IL-17, indicate in letteratura come T<sub>H</sub>17, T<sub>H</sub>IL-17 e T<sub>H</sub>-infiammatorie<sup>1</sup>, rappresentano una nuova linea di cellule T, che sta assumendo da qualche anno un ruolo di primo piano nello scenario immunologico.

Esse si trovano ad affiancare il binomio T<sub>H</sub>1-T<sub>H</sub>2, e sono distinte da queste cellule sia per l'ambiente citochinico responsabile del loro sviluppo che per il pattern di fattori espressi e quindi il tipo di risposta associata.

La maggior parte delle informazioni che abbiamo sono ricavate da studi, sempre più numerosi negli ultimi anni, di tali cellule in vitro e in vivo in modelli murini; è noto però che la differenziazione e lo sviluppo delle cellule T<sub>H</sub>17 differisce molto tra il modello animale e quello umano<sup>2,3</sup>.

Anche se i dati a disposizione a riguardo sono inferiori, è accertata la loro partecipazione in diverse patologie nell'uomo.

Alla luce di queste considerazioni, diventa importante conoscere quali sono i loro precursori e i loro meccanismi di differenziazione, da quali citochine stimolatorie e inibitorie sono regolate e quali sono i loro effetti. Ciò servirà a comprendere meglio il ruolo che potrebbero avere nelle varie malattie umane in cui sono coinvolte.

Sono implicate infatti in processi patologici importanti, quali la difesa contro le infezioni, l'autoimmunità, le malattie infiammatorie croniche e allergiche. Sembrerebbero giocare quindi un ruolo protettivo in quanto cellule mediante una risposta infiammatoria, ma allo stesso tempo in grado, in particolari condizioni, di danneggiare l'organismo stesso<sup>3,4</sup>.

Inoltre è fondamentale approfondire lo studio di questa popolazione cellulare in quanto sconvolge il noto paradigma immunologico, secondo cui le malattie autoimmuni sono considerate T<sub>H</sub>1-mediate e quelle allergiche T<sub>H</sub>2-mediate.

Infine la conoscenza dei meccanismi molecolari in cui queste nuove cellule sono coinvolte ci permette di capire meglio la patogenesi di alcune malattie; ciò aprirà la strada in futuro a nuove terapie.

## FINORA SAPEVAMO CHE...

Le cellule T helper CD4<sup>+</sup> (T<sub>H</sub>) sono essenziali regolatrici delle risposte immunitarie adattative e delle malattie infiammatorie.

Clementina Canessa  
Alberto Vierucci  
Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria,  
Università di Firenze  
Azienda Ospedaliero-  
Universitaria A. Meyer,  
Firenze

canessa@alice.it

*Gli Autori dichiarano di non  
avere alcun conflitto di  
interesse rispetto all'argomento  
trattato nell'articolo.*

In seguito all'attivazione da parte delle Antigen Presenting Cells (APC), vari tipi di cellule T helper CD4<sup>+</sup> si sviluppano a partire dalle cellule T indifferenziate sotto l'influenza di segnali diversi, e si specializzano nella produzione di specifiche citochine.

Nel 1986 per la prima volta sono state individuate da Coffmann e Mosmann due linee cellulari distinte: cellule T helper tipo 1 (T<sub>H</sub>1) e tipo 2 (T<sub>H</sub>2)<sup>5</sup>. Le cellule T<sub>H</sub>1 regolano l'immunità cellulare: attraverso la produzione di interferone  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e l'attivazione di macrofagi, mediano la protezione verso patogeni intracellulari (come *Mycobacterium tuberculosis*)<sup>6</sup>; sono responsabili inoltre delle risposte di ipersensibilità ritardata, come ad esempio l'intradermoreazione Mantoux e le reazioni da contatto da allergeni cutanei<sup>7,8</sup>.

Le cellule T<sub>H</sub>2 invece mediano l'immunità umorale e le risposte allergiche; inoltre attraverso la produzione di IL-4, IL-5 e IL-13, contribuiscono alla protezione da parassiti extracellulari<sup>1,6,9</sup>.

In particolare IL-12, prodotta dalle APC, guida la differenziazione delle cellule T<sub>H</sub>1 attraverso l'attivazione di Signaling Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4); l'IFN- $\gamma$  prodotto dirige un meccanismo di segnalazione tradotto da STAT1, che attiva T-bet, responsabile dell'espressione di geni specifici T<sub>H</sub>1.

Per la differenziazione delle cellule T<sub>H</sub>2 è invece necessaria IL-4, prodotta dalle cellule T attivate; essa induce l'attivazione di STAT 6, promuove l'espressione di GATA-binding protein 3 (GATA3), che è essenziale per la differenziazione T<sub>H</sub>2<sup>1,10</sup> e la produzione della stessa IL-4. Queste due popolazioni distinte, deputate a funzioni diverse, sono in equilibrio l'una con l'altra, modulandosi negativamente a vicenda. Infatti IL-4 inibisce l'espressione di IFN- $\gamma$  e viceversa<sup>11</sup>; inoltre T-bet interagisce, inibendola, con GATA3<sup>12</sup>.

Sono state descritte anche numerose categorie di cellule T regolatorie (Treg), in grado di controllare le risposte T effettrici: mentre le cellule Treg propriamente dette originano direttamente dai precursori timici, le cellule Treg inducibili (iTreg), le cellule Tr1 e le cellule T<sub>H</sub>3 si differenziano a partire da precursori periferici delle cellule T helper, attraverso l'azione di citochine diverse, in particolare TGF- $\beta$ , IL-2 e acido retinico (AR)<sup>7,13</sup>.

## T<sub>H</sub>17: UNA NUOVA LINEA CELLULARE?

In questo contesto, numerosi lavori concordano nell'affermare che le cellule T CD4<sup>+</sup> secernenti IL-17 rappresentino una linea cellulare infiammatoria distinta da quelle T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, la cui differenziazione a partire dai precursori indifferenziati durante la risposta immune è guidata da citochine e fattori di trascrizione specifici<sup>1</sup>.

È infatti chiaramente dimostrato da due diversi studi che la differenziazione e la sopravvivenza di tali cellule sono regolate in modo totalmente indipendente dalle linee di cellule T helper finora note<sup>14,15</sup>.

Anzi, in vitro la differenziazione di cellule CD4<sup>+</sup> indifferenziate in cellule produttrici di IL-17 avviene efficacemente solo in assenza di citochine T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, in quanto fattori di trascrizione e citochine specifiche delle due classi principali di T helper regolano negativamente l'espressione di IL-17<sup>1,16</sup>; cellule invece già differenziate in senso T<sub>H</sub>17 sono insensibili agli effetti inibitori delle citochine T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2<sup>14,15</sup>.

Ciò significa che, dato il loro potente ruolo nell'infiammazione e nell'autoimmunità, in condizioni normali esiste un fine meccanismo mediato da citochine coinvolte nelle linee T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2 che controlla, reprimendole, le cellule T<sub>H</sub>17.

Non è ancora chiaro se le T<sub>H</sub>17 siano a loro volta in grado di inibire lo sviluppo delle linee T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2. È stato tuttavia osservato che IL-23, il cui ruolo è strettamente correlato a IL-17 o IL-17 stessa, possono sopprimere la differenziazione in senso T<sub>H</sub>1 in presenza di IL-12 in vitro<sup>17</sup> (Fig. 1).

L'ipotesi che rappresentino una linea distinta è supportata anche dal fatto che finora si è creduto che le cellule T<sub>H</sub>2 avessero un ruolo protettivo, mentre le T<sub>H</sub>1 fossero patologiche nelle malattie autoimmuni organo-specifiche; tuttavia il difetto di IFN- $\gamma$ , di recettore di IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$  R) o di IL-12 non annulla, anzi in alcuni casi favorisce, l'instaurarsi e la gravità di tali patologie nel modello murino.

Inoltre topi privi di IFN- $\gamma$ , IFN- $\gamma$  R o STAT1 sono molto suscettibili all'encefalite sperimentale autoimmune (EAE)<sup>18,19</sup> e a uveite autoimmune<sup>20</sup>. Ciò significa che probabilmente esiste un'altra linea cellulare coinvolta nella genesi dell'autoimmunità<sup>1,7</sup>.

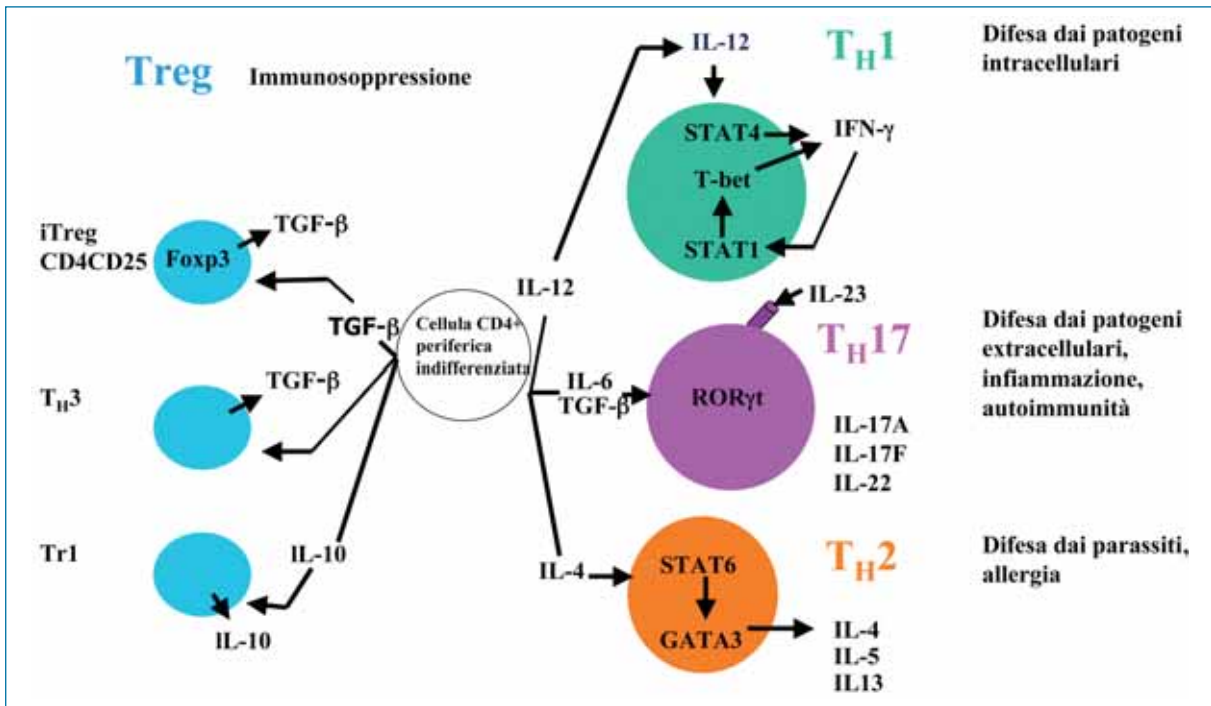


FIG. 1. Differenziazione dei linfociti CD4 in 3 categorie di cellule T effettrici ( $T_H1$ ,  $T_H2$  e  $T_H17$ ) e cellule T regolatrici (da Bettelli et al., 2007<sup>7</sup>, mod.).

### COSA FANNO LE CELLULE $T_H17$ NEL TOPO?

Le principali responsabili della differenziazione di queste cellule a partire da cellule T indifferenziate nel topo sono *Transforming Growth Factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e IL-6: esse infatti, in associazione, aumentano l'espressione di IL-23R, il cui ligando IL-23 ne favorisce la sopravvivenza e lo sviluppo<sup>3 7 21 23</sup>.

In questo contesto TGF- $\beta$  ha un ruolo particolare. Esso promuove lo sviluppo delle cellule  $T_H17$  e, inibendo T-bet e GATA3, sopprime la generazione di cellule  $T_H1$  e  $T_H2$ <sup>24</sup>. In tal modo, date le conseguenze della risposta  $T_H17$ , contribuisce alle malattie autoimmuni.

Allo stesso tempo, come già accennato, in assenza di IL-6 ma in presenza di IL-2, aumenta l'espressione del fattore di trascrizione FOXP<sub>3</sub> nelle cellule CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> trasformandole in cellule T regolatorie "inducibili" (iTreg), che al contrario sopprimono la risposta immunitaria<sup>8 13</sup>; stimola così la tolleranza immunologica. Inoltre induce la produzione di IgA a livello della mucosa intestinale.

Anche IL-6 ha una doppia funzione: essa promuove lo sviluppo della risposta  $T_H17$ , at-

traverso STAT3, e contemporaneamente è in grado di inibire l'induzione di cellule Treg FoxP<sub>3</sub> TGF- $\beta$ -dipendente. Il suo ruolo pro-infiammatorio è confermato dal fatto che il trattamento dell'EAE-modello sperimentale della sclerosi multipla- con anticorpi anti- IL-6 migliora i sintomi e topi privi di IL-6 sono resistenti a tale patologia<sup>8</sup>.

Da questi dati risulta che la stessa cellula indifferenziata precursore può diventare cellula regolatoria della risposta immunitaria (Treg FoxP<sub>3</sub>) o  $T_H17$  proinfiammatoria, con ruoli quindi totalmente opposti, a seconda dell'ambiente citochinico in cui si trova<sup>24</sup>.

(A questo proposito si veda Box 1: modello di difesa nella mucosa intestinale, ma valido anche per gli altri apparati, proposto da Cua et al.<sup>24</sup>).

Sicuramente anche le molecole costimolatorie necessarie per il processo di differenziazione sono diverse da quelle richieste per le linee  $T_H1$  e  $T_H2$ : cellule T CD4<sup>+</sup> isolate da topi privi di fattori di trascrizione propri delle linee  $T_H1$  e  $T_H2$  mantengono la capacità di differenziarsi in vitro in cellule  $T_H17$ . Ciò significa che nessuno di questi è necessario per il

**BOX 1**

Durante l'omeostasi, in presenza di grandi quantità di TGF- $\beta$ , dominano le cellule Treg, che sopprimono la risposta T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, consentendo la permanenza di batteri commensali e proteggendo dalla autoimmunità; allo stesso tempo coesistono tante cellule produttrici IL-17 che mantengono la barriera mucosale.

In presenza di un'infezione della mucosa, le cellule dendritiche, tramite lo stimolo dei Toll like receptor, secernono IL-6 e IL-23 in abbondanza. La prima inibisce le cellule Treg e, insieme a TGF- $\beta$ , promuove la differenziazione delle T<sub>H</sub>17; queste, stimolate a loro volta dall'IL-23, promuovono una risposta infiammatoria tissutale contro i patogeni. Nell'ultima fase, giungono nella sede del danno le cellule T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2, precedentemente attivate nella milza e nei linfonodi, che attivano la funzione di killing macrofagico e promuovono la risposta anticorpale; inoltre, con la produzione di IL-4 e IFN- $\gamma$ , reprimono la differenziazione e la funzione delle T<sub>H</sub>17. Quando l'infezione è risolta, tornano a prevalere le cellule Treg.

È allora facile comprendere che, se dopo un insulto infettivo permane un rilascio di IL-6, viene meno il meccanismo di tolleranza e s'instaura una risposta infiammatoria, la cui intensità e durata dipendono dalla produzione locale di IL-23.

Da questo modello s'intravede anche come la linea T<sub>H</sub>17 sia coinvolta in una risposta infiammatoria innata immediata, e non specifica contro i patogeni infettivi, propria invece delle linee T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2.

processo, e che sono in causa fattori distinti. Finora è stato individuato un fattore specifico: Retinoic acid-related Orphan Receptor- $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t). Esso è un recettore nucleare espresso solo nelle cellule ematopoietiche, in particolare dalle cellule linfocitarie fetali che partecipano alla formazione dei linfonodi e le placche di Peyer, delle cellule linfocitarie intestinali e dei timociti; è espressa anche dalle cellule T<sub>H</sub>17 e dalle cellule produttrici IL-17 presenti nella lamina propria intestinale.

Numerosi dati sperimentali fanno pensare che contribuisca, in concerto con altri fattori, alla differenziazione di queste cellule nell'animale, ma sono necessarie altre ricerche per capire esattamente il suo ruolo <sup>7</sup>.

**E NELL'UOMO?**

Lo sviluppo della linea T<sub>H</sub>17 nell'uomo non corrisponde esattamente a quella del topo. Prima di tutto, TGF- $\beta$  non induce la differenziazione, anzi la blocca, così come inibisce la produzione di IL-17 nelle cellule T umane; IL-1 $\beta$  invece è un induttore della sintesi di IL-17.

Inoltre IL-6 da sola è una scarsa induttrice della differenziazione di cellule T<sub>H</sub>17, ma la combinazione di IL-6 e IL-1 $\beta$  promuove la espressione di RORC2 (equivalente a ROR $\gamma$ t del topo) e di tante cellule produttrici sia IL-17 che IFN- $\gamma$  <sup>2,3</sup>.

Al contrario, IL-4, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-27 sopprimono la differenziazione, così come l'espressione di citochine-T<sub>H</sub>17 <sup>3</sup>.

Anche il ruolo di IL-2 è diverso tra uomo e animale: nell'uomo infatti la neutralizzazione di IL-2 inibisce completamente lo sviluppo di cellule T<sub>H</sub>17, così come delle T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>0; ciò indica un suo probabile ruolo essenziale per la sopravvivenza delle cel T <sup>3</sup>.

I dati su queste cellule nell'uomo sono ancora scarsi, tuttavia una prima caratterizzazione dettagliata è stata fornita dal gruppo di Acosta-Rodriguez.

Per definire meglio le cellule T<sub>H</sub>17 umane, gli autori hanno volto l'attenzione sul fattore di trascrizione ROR $\gamma$ t, recettore nucleare precedentemente citato richiesto per la differenziazione di tali cellule nel topo. Hanno concluso che nell'uomo l'espressione di tale fattore è ristretta alle cellule T della memoria produttrici IL-17, in particolare alle cellule CCR6<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup> <sup>4,6</sup>.

**IL-23 LE INDUCE ...**

IL-23 appartiene alla famiglia della IL-12, che è un importante regolatore della differenziazione in senso T<sub>H</sub>1 ed è composta dalle subunità p35 e p40. IL-23 infatti è un eterodimero che contiene la stessa subunità p40 legata alla p19.

Anche i corrispondenti recettori hanno struttura simile: il recettore di IL-12 è composto da IL-12R $\beta$ 1 e IL-12R $\beta$ 2, mentre quello di IL-23 contiene IL-12R $\beta$ 1 associato a IL-23R.

In corso di flogosi, essa è prodotta dalle cellule dendritiche attivate dall'antigene e dai macrofagi <sup>10</sup>.

Inizialmente si pensava che IL-23 fosse responsabile della differenziazione delle cellule T<sub>H</sub>17.

L'ipotesi derivava dal fatto che l'espressione di IL-17 da parte delle cellule di topo CD4<sup>+</sup> è fortemente indotta da IL-23 <sup>17</sup>, e che topi difettosi di p19, dopo immunizzazione, mostrano una normale risposta T<sub>H</sub>, ma una scarsa produzione di cellule produttrici IL-17.

Tuttavia IL-23R non è espresso sulle cellule T indifferenziate, ma in una sottopopolazione di cellule T CD4<sup>+</sup> della memoria <sup>3</sup>; quindi questa citochina-almeno in vitro- ha solo la funzione di promuovere la sopravvivenza e favorire l'espansione di cellule T<sub>H</sub> 17 già differenziate <sup>3 7 21 22 23</sup>. IL-23 è comunque necessaria per la funzione effettrice di queste cellule, infatti cellule T<sub>H</sub> 17 già differenziate, solo in presenza di questa

citochina mantengono il loro fenotipo di produttrici di IL-17; se ristimate invece con IL-2, diventano cellule T<sub>H</sub>1 produttrici IFN- $\gamma$  <sup>24</sup>.

Tuttavia ancora non sono univoche le opinioni degli studiosi, per cui saranno necessari ulteriori approfondimenti per fare chiarezza in merito al ruolo di questa citochina.

### ... E IL-27 LE INIBISCE

Come accennato, IL-27, altro membro della famiglia dell'IL-12, regola negativamente lo sviluppo delle cellule T<sub>H</sub>17. È una citochina eterodimerica, composta dal gene 3 indotto dal virus Epstein-Barr e la catena p28.

Essa è legata anche all'IL-6: la subunità gp130 del recettore di IL-6 e la subunità WSX-1 formano il recettore di IL-27 (IL-27 R), espresso sulle cellule del sistema immunitario.

Contribuisce alla polarizzazione in senso T<sub>H</sub>1, in quanto aumenta l'espressione di T-bet e della catena  $\beta$ 2 di IL-12R; allo stesso tempo riduce l'espressione di GATA3, specifico della risposta T<sub>H</sub>2 <sup>7</sup>.

Studi recenti hanno poi dimostrato che può anche limitare entrambe le risposte T<sub>H</sub>1 e T<sub>H</sub>2,

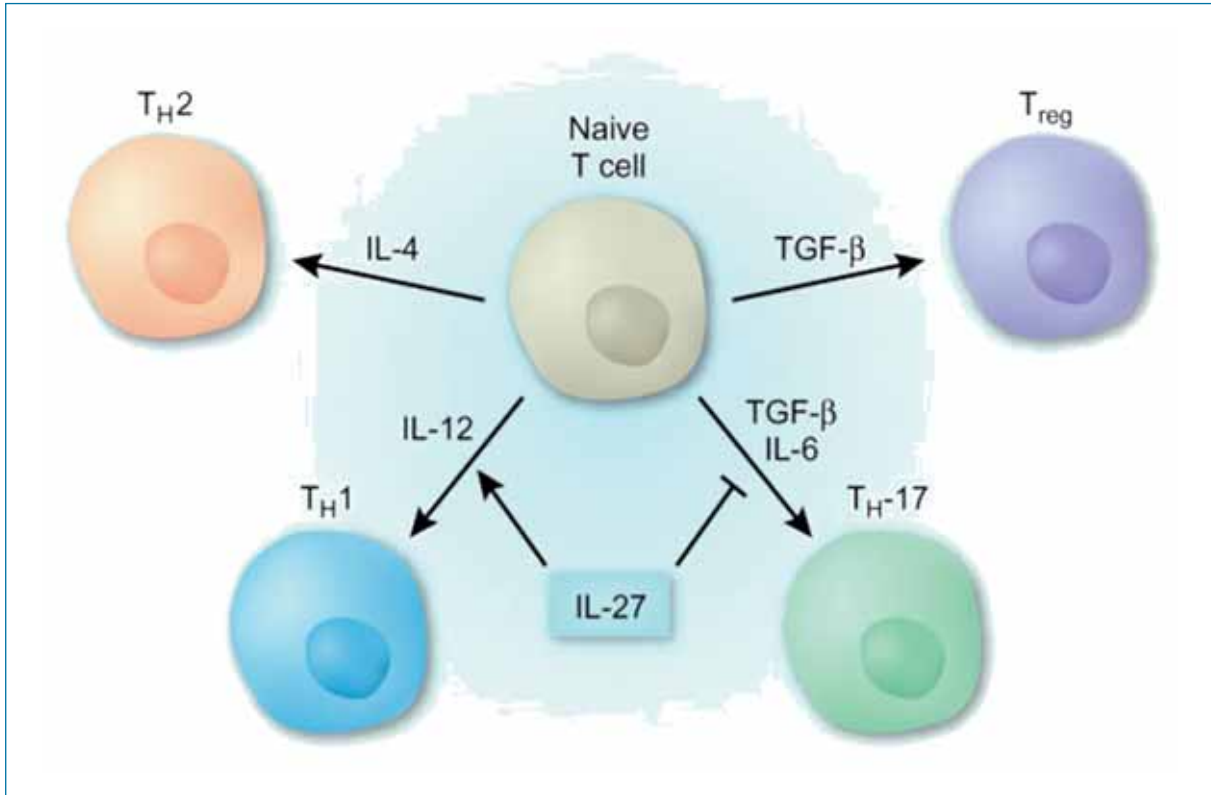


FIG. 2.

Effetti di IL-27 sulla differenziazione della cellula T CD4<sup>+</sup> (da Colgan et al., 2006 <sup>40</sup>, mod.).



coinvolte nella resistenza a varie infezioni parassitarie: infatti topi carenti di IL-27R sviluppano un'esagerata risposta T helper durante la fase acuta di toxoplasmosi, morbo di Chagas, leishmaniosi, e infestazione da elminti<sup>25</sup>.

Da sola, è in grado di inibire la differenziazione T<sub>H</sub>17 innescata da IL-6 e TGF- $\beta$  nel topo; quindi, pur essendo legate dalla condivisione di un componente recettoriale, IL-6 e IL-27 hanno effetti opposti. Per il suo effetto soppressivo su queste cellule è richiesto STAT1, anche se ancora non è noto il meccanismo esatto<sup>7 25</sup> (Fig. 2).

## QUALI CITOCINE PRODUCONO?

Nell'uomo, le cellule T<sub>H</sub>17 si distinguono dalle linee cellulari note anche per il fenotipo di citochine prodotte; queste appartengono infatti alla famiglia della IL-17, che comprende IL-17 (nota anche come IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL17D, IL-17E (nota anche come IL-25) e IL-17F<sup>17</sup>.

Secondo altri autori, producono anche IL-22<sup>237</sup> – che invece non sempre è espressa nel topo –, IL-26, IFN- $\gamma$  e la chemochina CCL20<sup>3</sup>. Nessun gruppo dimostra invece la produzione di IL-21 dalle cellule T<sub>H</sub>17 umane; questa è prodotta solo nel topo, dove è anche induttrice delle cellule stesse<sup>13</sup>.

## IL-17

IL-17 è la citochina che svolge il ruolo principale. Il suo recettore è distribuito in tutti i tessuti e quando si lega al ligando, induce l'attivazione del *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) e la via di signaling di JUN amino-terminal kinase (JNK) in un modo dipendente dal *Tumour Necrosis Factor Receptor* (TNFR) associato al TRAF6<sup>1</sup>.

Essa è espressa anche nelle cellule T CD8+, cellule T  $\gamma\delta$  e neutrofili, con ruolo incerto. Queste ultime due popolazioni la producono rapidamente nella prima fase della risposta alle infezioni, quindi probabilmente regola la risposta infiammatoria innata come l'infiltrazione di neutrofili e macrofagi nei tessuti infetti.

IL-17 agisce in vitro come potente stimolo infiammatorio. Presenta attività pleiotropiche, tra l'induzione dell'espressione di citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- $\alpha$ , NOS-2, IL-1 $\beta$ , IL-8,

MCP-1)<sup>26 27</sup>, in sinergia con TNF<sup>28</sup>, di ligandi per chemochine (CXCL<sub>1</sub>, CXCL<sub>2</sub>, CXCL<sub>5</sub>, CCL<sub>2</sub> e CCL<sub>5</sub>), metalloproteasi di matrice (MMP3 e MMP13) e G-CSF<sup>29</sup> da parte di fibroblasti, cellule endoteliali, macrofagi, osteoblasti e cellule epiteliali di topo<sup>14</sup>; in particolare, grazie all'azione di CXCL2 e G-CSF, contribuisce al reclutamento di neutrofili; aumenta l'espressione di ICAM-1 e HLA-DR su cheratinociti<sup>30</sup>, induce l'espressione di iNOS e COX2 sui condrociti<sup>31</sup> e del fattore di differenziazione degli osteoclasti (ODF) sugli osteoblasti<sup>32</sup>. Agisce sulle cellule T come costimolatore<sup>33</sup>, promuove l'allorgetto attraverso la promozione della maturazione delle CD<sup>34</sup> e promuove il rigetto del tumore mediante l'attivazione delle Natural Killer<sup>17 10 36</sup>.

Anche in vivo questa citochina si è dimostrata d'importanza cruciale nella regolazione dei processi infiammatori<sup>1</sup>.

## CONCLUSIONI

Dagli studi sopra riportati emerge che la cellula T<sub>H</sub>17 rappresenta un nuovo attore sulla scena della risposta T helper: essa si affianca al modello classico T<sub>H</sub>1-T<sub>H</sub>2, in quanto si differenzia grazie a stimoli esclusivi ed esprime un pattern citochinico specifico. Da questi dati si intravede anche il ruolo centrale che potrebbe assumere in numerosi processi, non solo di difesa ma anche patologici per l'organismo stesso.

Tuttavia rimangono molti lati oscuri delle sue funzioni, ancora da chiarire: non è noto ad esempio se la differenziazione di queste cellule o dell'espressione di particolari citochine sia sottoposta ad un controllo genetico, elemento che sarebbe importante conoscere per comprendere se esiste una certa suscettibilità a determinate infezioni o malattie autoimmuni legata a polimorfismi di determinati geni.

Riguardo al controllo a cui le cellule T<sub>H</sub>17 sono sottoposte, non è noto poi se IL-23 rappresenta uno stimolo esclusivo solo di questa linea cellulare o induce l'attività di altre, e viceversa se esiste una produzione di IL-17 indipendente da IL-23<sup>1 13</sup>.

Infine, è giusto considerare che, anche se la scoperta dell'IL-17 ha ribaltato il paradigma T<sub>H</sub>1-T<sub>H</sub>2 apportando numerose novità nel-

lo scenario immunologico, ci sono ancora tantissime citochine e molecole che probabilmente agiscono in concerto con le cellule  $T_H17$ , come la *High Mobility Group Box-1* (HMGB-1) e l'osteopontina, la cui funzione è ancora da definire<sup>37-39</sup>.

Quindi in futuro sicuramente il ruolo delle  $T_H17$  sarà ulteriormente definito.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Chen Dong C. *Diversification of T-helper-cell lineages: findings the family root of IL-17 producing cells*. Nat Rev Immunol 2006;6:329-33.
- 2 Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. *Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells*. Nat Immunol 2007;8:942-9. Epub 2007 Aug 5.
- 3 Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein M, Mattson JD, et al. *Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells*. Nat Immunol 2007;8:950-57. Epub 2007 Aug 5.
- 4 Bird L. *T cells: Human  $T_H17$  cells take center stage*. Nat Rev Immunol 2007;7:413.
- 5 Mosmann TR, Coffman RL. *TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties*. Annu Rev Immunol 1989;7:145-73.
- 6 Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrosay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. *Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells*. Nat Immunol 2007;8:639-46. Epub 2007 May 7.
- 7 Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. *T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity*. Nat Immunol 2007;8:345-50.
- 8 Steinman L. *A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage*. Nat Med 2007;13:139-45. Erratum in: Nat Med. 2007;13:385.
- 9 Romagnani S. *The role of lymphocytes in allergic disease*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:399-408.
- 10 Iwakura Y, Ishigame H. *The IL-23/IL-17 axis in inflammation*. J Clin Invest 2006;116:1218-22.
- 11 Nakamura T, Kamogawa Y, Bottomly K, Flavell RA. *Polarization of IL-4- and IFN-gamma-producing CD41 T cells following activation of naive CD41 T cells*. J Immunol 1997;158:1085-94.
- 12 Hwang ES, Szabo SJ, Schwartzberg PL, Glimcher LH. *T helper cell fate specified by kinase-mediated interaction of T-bet with GATA-3*. Science 2005;307:430-3.
- 13 Laurence A, O'Shea JJ. *T(H)-17 differentiation: of mice and men*. Nat Immunol 2007;8:903-5.
- 14 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. Epub 2005 Oct 2.
- 15 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. *Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages*. Nat Immunol 2005;6:1123-32. Epub 2005 Oct 2.
- 16 Fujiwara M, Hirose K, Kagami S, Takatori H, Wakashin H, Tamachi T, et al. *T-bet inhibits both TH2 cell-mediated eosinophil recruitment and TH17 cell-mediated neutrophil recruitment into the airways*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:662-70.
- 17 Nakae S, Iwakura Y, Suto H, Galli SJ. *Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17*. J Leukoc Biol 2007;81:1258-68. Epub 2007 Feb 16.
- 18 Tran EH, Prince EN, Owens T. *IFN-gamma shapes immune invasion of the central nervous system via regulation of chemokines*. J Immunol 2000;164:2759-68.
- 19 Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, Sobel RA, Glimcher LH, Kuchroo VK. *Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Exp Med 2004;200:79-87.
- 20 Jones LS, Rizzo LV, Agarwal RK, Tarrant TK, Chan CC, Wiggert B, et al. *IFN-gamma-deficient mice develop experimental autoimmune uveitis in the context of a deviant effector response*. J Immunol 1997;158:5997-6005.
- 21 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. *TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells*. Immunity. 2006;24:179-89.
- 22 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. *Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells*. Nature 2006;441:235-8. Epub 2006 Apr 30.
- 23 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. *Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage*. Nature 2006;441:231-4. Epub 2006 Apr 30.
- 24 Cua DJ, Kastelein RA. *TGF-beta, a 'double agent' in the immunopathology war*. Nat Immunol 2006;7:557-9.
- 25 Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, Huang E, Tato CM, Johnson LM, et al. *Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system*. Nat Immunol 2006;7:937-45. Epub 2006 Aug 13.
- 26 Fossiez F, Banchereau J, Murray R, Van Kooten C, Garrone P, Lebecque S. *Interleukin-17*. Int Rev Immunol 1998;16:541-51.
- 27 Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. *IL-17 stimulates*

- the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160:3513-21.
- <sup>28</sup> Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. *The IL-17 cytokine family*. *Vitam Horm* 2006;74:255-82.
- <sup>29</sup> Schwarzenberger P, Huang W, Ye P, Oliver P, Manuel M, Zhang Z, et al. *Requirement of endogenous stem cell factor and granulocyte-colony-stimulating factor for IL-17-mediated granulopoiesis*. *J Immunol* 2000;164:4783-9.
- <sup>30</sup> Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. *IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha*. *J Immunol* 1999;162:494-502.
- <sup>31</sup> Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M. *Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF-kappaB*. *J Biol Chem* 1998;273:27467-73.
- <sup>32</sup> Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. *IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis*. *J Clin Invest* 1999;103:1345-52.
- <sup>33</sup> Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. *Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells*. *J Immunol* 1995;155:5483-6.
- <sup>34</sup> Antonysamy MA, Fanslow WC, Fu F, Li W, Qian S, Troutt AB, et al. *Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors*. *J Immunol*. 1999;162:577-84.
- <sup>35</sup> Hirahara N, Nio Y, Sasaki S, Takamura M, Iguchi C, Dong M, et al. *Reduced invasiveness and metastasis of Chinese hamster ovary cells transfected with human interleukin-17 gene*. *Anticancer Res* 2000;20:3137-42.
- <sup>36</sup> Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, Sudo K, Iwase M, Homma I, et al. *Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses*. *Immunity* 2002;17:375-87.
- <sup>37</sup> Lotze MT, Tracey K. *High-mobility group box protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal*. *Nat Rev Immunol* 2005;5:331-42.
- <sup>38</sup> Shinohara ML, Jansson M, Hwang ES, Werneck MB, Glimcher LH, Cantor H. *T-bet-dependent expression of osteopontin contributes to T cell polarization*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17101-6.
- <sup>39</sup> Hur E, Youssef S, Haws ME, Zhang SY, Sobel RA, Steinman L. *Osteopontin induced relapse and progression of autoimmune brain disease via enhanced survival of activated T cells*. *Nat Immunol* 2006;8:74-83.
- <sup>40</sup> Colgan J, Rothman P. *All in the family: IL-27 suppression of T<sub>H</sub>17 cells*. *Nat Immunol* 2006;7:899-901.



Cellula T<sub>H</sub>17: un nuovo attore sulla scena della risposta immunitaria