

Th17과 자가면역 관절염

¹가톨릭대학교 의과대학 류마티스연구센터, ²포항공과대학 생명과학과

조미라¹ · 허유정¹ · 박진실¹ · 이선영¹ · 성영철² · 김호연¹

The Th17 and Autoimmune Arthritis

Mi-La Cho¹, Yu-Jung Heo¹, Jin-Sil Park¹, Seon-Yeong Lee¹, Young-Chul Sung² and Ho-Youn Kim¹

¹Rheumatism Research Center (RbRC), The Catholic University of Korea, Seoul, ²Biotech Center, Department of Life Science, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea

ABSTRACT

Autoimmune arthritis, such as rheumatoid arthritis (RA), is a chronic inflammatory disorder that primarily affects the joints and then results in their progressive destruction. Effector Th cells have been classified as Th1 and Th2 subsets based on their cytokine expression profiles and immune regulatory function. Another subset of T cells termed Th17 was recently discovered and known to selectively produce IL-17. Also, Th17 was shown to be generated by TGF β and IL-6 and maintained by IL-23. IL-17 is a proinflammatory cytokine that is considered to involve the development of various inflammatory autoimmune diseases such as RA, asthma, lupus, and allograft rejection. IL-17 is present in the sera, synovial fluids and synovial biopsies of most RA patient. IL-17 activates RA synovial fibroblasts to synthesize IL-6, IL-8 and VEGF via PI3K/Akt and NF- κ B dependent pathway. IL-17 increases IL-6 production, collagen destruction and collagen synthesis. In addition, it not only causes bone resorption but also increases osteoclastogenesis and fetal cartilage destruction. Inhibition of the IL-17 production may contribute a novel therapeutic approach along with potent anti-inflammatory effect and with less immunosuppressive effect on host defenses. (*Immune Network* 2007;7(1):10-17)

Key Words: Autoimmune arthritis, IL-17, Th17

자가면역 관절염(autoimmune arthritis)이란

자가면역 관절염이란 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)과 같이 만성 염증을 동반하는 질환으로 일차적으로 활막 조직에 염증이 발생하여 점차 활막, 연골, 뼈를 포함한 다양한 관절에서 염증반응이 일어나는 자가면역 질환의 하나이다(1,2). 만성 염증성 관절염(chronic inflammatory arthritis) 또는 자가면역 관절염(autoimmune arthritis)의 대표적인 질환인 류마티스 관절염은 질병 초기에 관절이 부풀어 오르고 그 후 무릎, 팔목, 발목 등의 관절에 광범위하게 염증을 일으킨다(3). 이러한 변화는

활막에서 시작하여 주로 활막 세포들이 T세포, B세포, 대식세포, 수지상 세포 등과 함께 활성화되고 관절 조직 내로 침윤이 일어난다(2,3). 이러한 과정으로 인해 연골과 뼈의 파괴가 더 가속화되는 기전으로(4,5) 염증세포 침윤과 염증 매개 물질 그리고 신생혈관형성 등이 알려져 있다(Fig. 1). 최근 연구에서 골 파괴의 기전이 새롭게 밝혀지고 있다. 골 파괴의 과정은 염증세포들의 증식과 세포생존 및 사멸에 이상 그리고 신생혈관의 형성과 골 대사의 증가 등이 포함된다(6,7). 뿐만 아니라 케모카인의 증가와 파골 세포의 전구 세포들이 모여, 파골 세포의 분화와 RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand)의 발현이 증가하며 염증성 사이토카인들의 생성이 증가된다(6). 또한 혈액과 활액 내 Erythrocyte sedimentation rate (ESR)나 C-reactive protein (CRP), 면역글로블린과 같은 염증관련 단백질이 상승하고 혈소판이 증가하게 된다(8).

책임저자 : 김호연, 가톨릭대학교 의과대학 류마티스연구센터
☎ 137-701, 서울시 서초구 반포동 505번지
Tel: 02-590-2533, Fax: 02-599-4287
E-mail: iammila@catholic.ac.kr

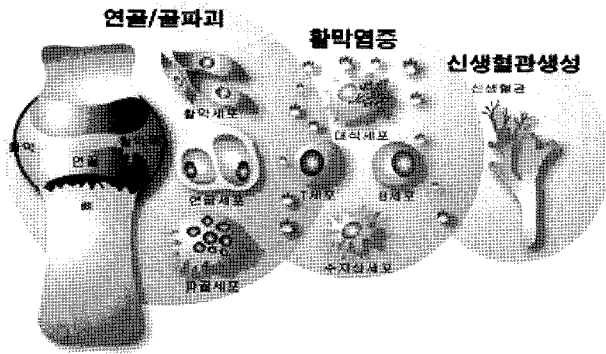


Figure 1. Major components of inflammatory arthritis. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory disease most frequently observed RA is characterized by persistent synovitis and progressive destruction of cartilage and bone and angiogenesis in multiple joints.

이런 결과로 대부분의 만성 관절염의 환자들은 관절 뿐만 아니라 몸 전체의 장기에 영향을 미쳐 혈관 및 폐에 합병증이 생기거나 빈혈이나 전신 피로감, 체중 감소 같은 전신 증상이 동반되기도 한다(3).

류마티스 관절염과 같은 자가면역성 관절염은 질병 초기에 염증성 사이토카인의 증가에 의한 질병 활성화가 매우 중요한 병인으로 알려지고 있다. 그러므로 질병 초기에 이러한 염증성 사이토카인의 차단이 류마티스 관절염을 치료하는 좋은 표적으로 보고되고 있다(2). 최근 류마티스 관절염의 치료로 Tumor necrosis factors (TNF)나 Interleukin-1 (IL-1) 및 IL-6 같은 염증성 사이토카인들을 차단하는 치료법이 크게 각광을 받고 있다. 그러나 이러한 새로운 치료법도 환자 개개인에 따라 반응에 차이가 크고 약제 내성의 증가 등으로 약 1/3 가량의 환자에서 다른 약제의 치료가 요구된다. 또한 이러한 치료법에 의하여 염증이 억제되더라도 결핵과 같은 감염질환이 발병되는 새로운 부작용들이 알려지고 있다(8,9). 이런 관점에서 질병초기 염증성 사이토카인과 항 염증성 사이토카인 혹은 사이토카인 억제제 사이의 불균형을 조절하기 위한 새로운 생리적 치료기법이 요구된다(2).

최근 류마티스 관절염 뿐만 아니라 여러 만성 염증성 질환의 병인으로 T helper 1 (Th1) 세포와 이 세포로 인한 interferon- γ (IFN- γ)를 포함하는 여러 염증성 사이토카인의 역할이 오랫동안 주목을 받아 왔다. 그러나 관절염 마우스 모델에서 IFN- γ 의 차단으로 관절염을 호전시키지 못하고, 오히려 염증반응과 자가면역반응이 촉진되는 현상이 발생하여, 자가면역성 관절염의 병인으로 Th1 세포의 역할에 대한 의문이 제기되었다. 이러한 시점에서 새로운 Th 세포군인 T helper 17 (Th17) 세포가 발견되었고, 이 Th17 세포는 류마티스 관절염의 발생과 활성화에 있어서 중요한 T 세포군임이 여러 연구자들에 의해 밝혀지게 되었다. 이 세포는 질병 원인 항원에 특이적인

T세포의 활성화로 인해 IL-17 (IL-17)의 생성이 증가된다 (10,11).

IL-23는 IL-12와 p40를 공유하며, 같은 그룹에 속하지만, IL-12와는 다른 T 세포군을 발달시킨다. IL-23는 Th17의 분화를 촉진시켜 IL-17의 발현을 증가시켜 관절염 발병과 활성화에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다 (11,12). 따라서 이러한 IL-17이나 IL-23와 같은 사이토카인이 자가면역 관절염에서 새로운 치료 표적 사이토카인으로 주목을 받게 되었다.

Th17이란

Th1/Th2, 페리다임과 새로운 Th17. 고전적으로, effector CD4 T 세포는 항원 자극 후, 그들이 분비하는 사이토카인의 생산에 따라 다양한 효력을 가지는 아형으로 분화 증식하여 두 가지 다른 계통으로 분류되어 왔다(13,14). Th1 계통은, 세포 내 박테리아, 바이러스, 프로토조아 같은 세포 내에 잠재하는 병원체(intracellular microorganism)를 제거하기 위해 활성화되어 세포성 면역반응을 일으킨다. Th2 계통은 helminths와 같은 기생충 감염 시 이를 제거하기 위해 활성화 혹은 증식하며, B세포에서 면역 글로블린 E 생산을 증가시키는 작용을 하게 된다. 또한 인체내 점막 방어기전과 호산구(eosinophil) 증가에 관여한다. Th1과 Th2 계통의 대표적인 사이토카인으로 Th1 세포는 IL-2와 IL-12에 의해 IFN- γ 를 생성하고, Th2는 IL-4, IL-10, IL-5, IL-13을 생성한다(14). 최근 Th2와 관련하여 IL-21이 Th1과 Th17의 환경에서 Th2의 반응으로 유도한다는 결과가 알려지면서 Th1과 Th2 사이의 경쟁이 Th17까지 확대되었음을 알 수 있다(15). 이 두 가지 신호전달 계통 중 Th1의 경우, T세포 수용체 자극과 STAT1 연계 사이토카인 수용체를 통해서 전달되며(16), IL-12이 활성화시키는 전사인자인 STAT4와 T-bet을 발현한다(13). Th2 신호전달계는 STAT6 통해서 개시되며, GATA3가 높게 발현된다(17). Th1 반응이 자기 자신이나 외부의 항원으로부터 조절이 되지 않으면, 조직파괴와 만성염증이 발생하게 되고, Th2 반응에 이상이 생기면, 알레르기나 기관지 천식이 발병하게 된다(13). 지금까지 여러 염증성 자가면역질환에서 Th1과 Th2 반응의 불균형이 질환발생에 중요한 원인으로 생각되어져 왔다. 최근 IFN- γ 를 분비하는 Th1 세포와는 달리 독자적으로 IL-17을 발현하는 Th17세포가 밝혀졌다(18). Th1과 Th2는 원래 발생초기에 밝혀졌던 것처럼 자가방어를 위해서 발생하는 T세포군이며 질환 특이적으로 활성화되는 것은 Th17 세포군이라는 것이 뇌 척수염, 대장질환, 자가면역관절염과 같은 자가면역질환에서 밝혀지면서 질환의 새로운 치료표적 세포군으로 주목받게 되었다 (19,37) (Fig. 2).

IL-17은 1993년 처음으로 마우스의 cDNA library로부

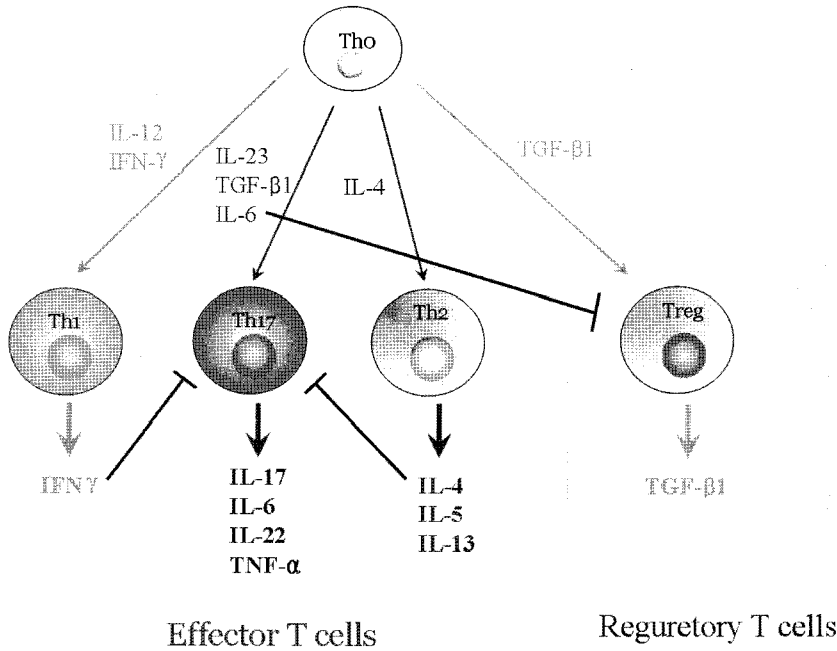


Figure 2. Differentiation of CD4+ T cell lineages. Peripheral naïve CD4+ T cell precursor cells can differentiate into three subsets of effector T cells (Th1, Th2 and Th17) and Treg. Th1 cells produce IFN γ , while Th2 cells synthesize IL-4, IL-5, and IL-13. Development of Th17 cells from naïve cells is inhibited by IFN γ and IL-4 whereas committed Th17 cells are resistant to suppression by Th1 or Th2 cytokines.

터 클론을 얻었고, 독성T림프구 항원 8 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 8)에서 기원되었다(20,21) IL-17의 구성은 IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25)와 IL-17F로 구별되며(22,23) 동형 이량체(homodimer)로 155개의 아미노산 사슬로 구성되어 있고(24), 이중 IL-17A가 집중적으로 연구되어 왔다(20,21). Th17세포는 IL-17A/F뿐만 아니라 염증성 케모카인과 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF를 생산하며 이러한 Th17세포에 있어서 IL-23가 가장 대표적인 Th17세포의 분화를 유도한다고 알려지고 있다(25). 최근 보고를 통해 Th17은 IL-6와 TGF- β 의 조합을 통해 naïve cell로부터 Th17로 분화되고, IL-23는 Th17 세포의 증식과 생존에 관여한다는 것이 밝혀졌다(26-28). 초기 연구에서 IL-23R 발현이 TGF- β 에 의해 유도된다고 알려졌는데, 최근 연구를 통해 IL-6 또는 IL-6와 TGF- β 의 조합이 IL-23R 발현을 증가하는 데에 필요하다는 것이 알려졌다(29). 그러므로 IL-6를 포함하는 염증 환경은 Th17 세포에서 IL-23R의 발현을 야기하고, 결국 IL-23가 Th17 표현형(phenotype)을 유지하고 활성화시키게 된다.

Th17의 전사인자에 대한 연구는 먼저 Th1과 Th2의 전사인자로 알려져 있는 STAT1, STAT4, T-bet, STAT6 등을 결핍시킨 마우스 T세포에서 IL-23를 처리하여 생체 밖에서 Th17의 분화를 조사하는 것에서부터 시작하였다(30-35). T-bet과 STAT1이 결핍된 마우스에서 Th17 분화도 억제되었다(36). 이러한 Th1과 Th2에 관여하는 전사인자들이 Th17 분화에 관여하거나 그렇지 않다는 상반된 결과들이 발표되는 동안 ROR γ mat가 Th17의 분화에 관련된 직접적인 전사인자로 밝혀졌다. ROR γ mat

(orphan nuclear receptor)는 T세포의 분화에 중요한 전사인자로, IL-17유전자를 부호화하는 유전자이며, 미경험 CD4T세포에서 IL-17F를 야기시키며 이것은 IL-17을 유도하는 IL-6와 TGF- β 의 신호전달에 의해서 발현된다(30). Th17세포는 ROR γ mat를 발현하며 ROR γ mat나 IL-6가 존재하지 않았을 때는 Th17은 생성되지 않는다. ROR γ mat가 결핍된 마우스에서는 자가 면역 질환이 감소하였고, Th17의 조직내 침윤이 결핍되었다(35).

Th17과 자가면역질환. IL-17을 생성하는 T 세포 Th17이 1999년 처음 자가면역관절염에서 발견되었다(38). IL-17이 다발성 자가면역질환과 염증성 질환의 병인에 중요한 역할을 할 수 있는 한 가지 이유는 IL-17 수용체의 발현이 매우 많은 세포와 조직에서 발견되기 때문이다(76). IL-17은 직접 또는 간접적으로 염증 매개성 면역반응과 관절 파괴와 같은 임상증상을 증가시킬 수 있다. 초기 연구는 IL-17은 IL-1 β 와 TNF- α 와의 상승작용에만 주로 역할을 한다고 제안했는데, 이제는 IL-17이 IL-1 β 와 TNF- α 와는 독립적으로 질환을 발병시킬 수 있다고 알려지고 있다. TNF- α , IL-1 β 그리고 IL-6를 유도하는 IL-17이 연골 파괴와 뼈 손상 등을 직접 유도한다(39-41).

IL-17은 활성화된 CD4와 기억 T세포(CD45+RO)에서 분비되며(40), T 세포가 많은 관절조직이나 활액 내에 존재하며, 퇴행성관절염 연골에서도 증가되어 있다(42). IL-17의 생산이 활막 조직과 활액 내 IL-15와 IL-23에 의해서 촉진되는 것으로 밝혀졌으며(43), 말초 혈액 내의 대식세포에 의해 방출되는 IL-1과 TNF- α 를 통해서도 IL-17 생성이 유도된다. IL-17은 항원특이적인 활성화 T세포에서 생성되어 TNF, IL-1 β , MCP-1 (monocyte chem-

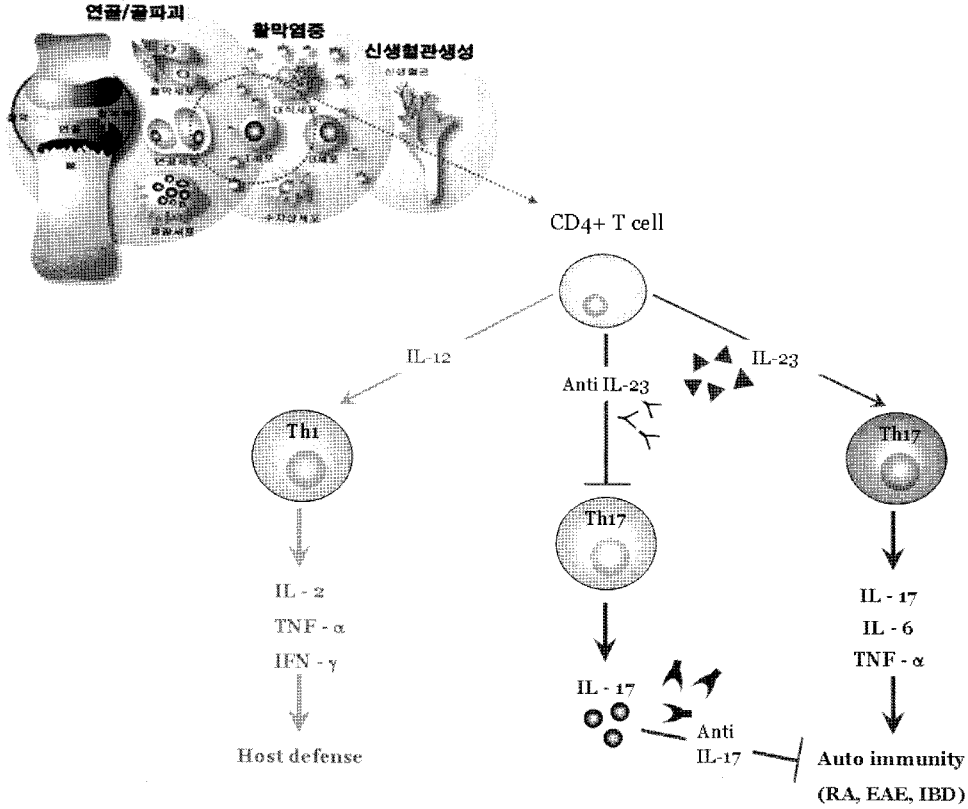


Figure 3. IL-23/Th17: therapeutic target for autoimmune diseases. Schematic of different polarization of T cells under the influence of IL-12 or IL-23. IL-23 and IL-17 from a new axis via Th17 cells in the pathogenesis of autoimmune encephalitis, collagen induced arthritis, and inflammatory bowel disease. Blockade of IL-23 and IL-17 is showed to prevent the development of autoimmune diseases.

oattractant protein-1), MIP-2 (macrophage-inflammatory protein-2), MMP (matrix metalloproteinases)와 같은 염증성 단백질들을 유도하여 직, 간접적으로 조직 파괴와 괴사를 발생시킨다(22). 활막 섬유세포(synovial fibroblast)에서 IL-17은 IL-1이나 TNF- α 에 의해 발생하는 IL-1, IL-6, IL-8의 생산을 더욱 증가시킨다. 또한 IL-17은 골 파괴 대사에도 관여하여 RANKL의 발현을 증가시킨다(18,44,45).

과거에는 T세포 반응의 전통적인 분류로 IFN- γ 를 분비하는 Th1이거나 IL-4를 분비하는 Th2로 정의하고 이로 인해 염증반응이 동반되는 류마티스 관절염에서 IL-4를 생산하는 Th2보다는 IFN- γ 를 생산하는 Th1이 뚜렷하여 Th1 관련질환으로 인정하여 왔다(46). 이러한 자가면역 질환에 대한 Th1/Th2 패러다임은 Th17의 출현으로 새로운 국면을 맞게 되었다. 즉 항-IFN- γ 처리한 마우스는, 관절염 모델과(collagenase II induce arthritis), 뇌 척수염 마우스(EAE)에서 질환이 오히려 악화되는 것이 관찰되었고(47-49), IFN- γ 나 IFN- γ 수용체를 결손시킬 경우에도 염증과 반응이 지속적으로 유지되어 병의 활성이 증가되는 것으로 나타나(14,50-53), 자가면역질환에서

조직의 염증과 파괴를 악화시키고 질환활성을 촉진하는데 IL-17의 중요성이 새삼 강조되고 있다(18,54-56).

IL-12가 미경험 CD4 T세포를 IFN- γ 를 분비하는 Th1으로 분화시키는 것으로 알려져 있듯이 IL-17를 분비하는 Th17 세포군에서는 IL-12계열의 사이토카인 IL-23가 Th17의 분화와 증식에 중요한 역할을 하며, 최근 또 다른 IL-12계열의 사이토카인 IL-27은 이러한 Th17 세포를 불활성화시키는 작용이 관찰되었다(57,64). 또한 IL-23는 미경험(naive) CD4 T세포로부터 IL-17A, IL-17F, IL-6와 TNF- α 등을 생산하도록 유도하는 반면, IL-4나 IFN- γ 의 생산과는 관련이 없다. 이러한 IL-23/IL-17의 경로는 만성 염증성 자가면역질환에서 중요한 치료 표적으로 관심을 모으고 있다(58)(Fig. 3).

자가면역 관절염환자의 활막 섬유세포와 혈청에서 IL-23p19의 발현이 골 관절염 환자와 건강인에 비해 매우 높게 나타났으며, IL-17 자극에 의해 자가면역 관절염 활막 섬유세포에서 IL-23p19 mRNA와 단백질의 발현이 촉진되었다(59). IL-17의 이러한 영향은 phosphatidylinositol (PI)-kinase/Akt, nuclear factor (NF)- κ B와 p38 mitogen-

activated protein kinase (MAPK) 경로를 억제함에 의해 완전히 차단되었다(59,60). 또한 자가면역 관절염에서 Th17이 RANKL을 발현하고 이로 인해 파골 세포 분화 촉진과 뼈 파괴에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다(61).

IL-17의 차단은 단일항체나 중합항체를 사용할 수 있으며, 이들 항체를 이용한 IL-17의 차단으로 자가면역관절염을 억제시킬 수 있다(62). 즉 자가면역관절염 동물 모델에 질환 발생 후 IL-17항체를 주사하면 관절 내 염증 반응 및 관절 손상, IL-6의 발현, 그리고 활막 조직내의 IL-1 β 및 RANKL 발현 등이 감소된다(63). 이는 관절염이 일어난 후에도 IL-17항체를 이용하여 자가면역관절염을 치료할 수 있다는 의미를 가진다. IL-17항체 뿐만 아니라 재조합 IL-17에 바이러스를 붙여(virus-like particles conjugated with recombinant IL-17, IL-17-VLP) 동물 모델의 생체에서 실제로 IL-17 항체를 발현하도록 조작하여 이용하기도 한다(62).

라임병(Lyme borreliosis- 발진, 발열, 관절통)은 전신 다발성 염증반응으로(65) 라임병(Lyme disease) 병원체로 알려진 *Borrelia burgdorferi*를 환자의 세포와 함께 배양하면, IL-17 (IL-17A)의 mRNA의 합성이 IFN- γ 나 IL-12보다 훨씬 증가되고, 같은 상태에서 IL-4, IL-10의 생성은 감소되었다(66). 라임병에서 IL-23는 Th17의 분화를 촉진하여, IL-17분비를 유도한다. 치주염에서 발현하는 IL-17은 IL-1 β 와 TNF- α 생산을 증가시켜 염증반응을 촉진하여 MMP-1과 MMP-3 등을 유도하여 조직 파괴를 일으킨다(67). 또 다른 자가면역 질환의 하나인 염증성 장질환(inflammatory bowel diseases, IBDs; Crohn's disease (CD)와 ulcerative colitis)은 위장관 조직이 파괴되는 만성 염증성 질환이다(69). 이 질환의 병인세포인 ISEMF (intestinal subepithelial myofibroblasts)에서 생성되는 IL-17이 IL-6, IL-8과 MCP-1을 자극하고 NF- κ B and MAP kinase를 활성화시킨다(68). IL-17은 NF- κ B의 활성화에 빠르게 자극되지만 NF- κ B가 차단되었을 경우 생성이 줄어든다(68). MAPK 신호를 억제하였을 경우 IL-17에 의해 증가되는 IL-6와 케모카인의 분비가 줄어든다. IL-17, TNF- α , IL-6 질환 모델 세포에서 염증 유발 능력은 매우 강하다(70). 최근에 알려진 IL-22는 IL-10 계열의 사이토카인으로, Th17에서 분비된다(71). IL-22는 주로 Th 세포와 자연 살해세포에서 생성이 되고 인체 내 들어온 미생물들을 방어하기 위해서 발달, 활성화된다. IL-22R는 IL-22R1과 IL-10R2 사슬로 이형 이량체(heterodimer) 수용체로 구성되어 있으며(30), CD4+ T세포는 IL-22R1을 발현하지 않아 IL-22가 CD4+ T세포의 기능과 분화의 조절에 직접적으로 관여하지 않음이 확인되었다(71). 피부염에서 IL-23나 IL-6는 마우스나 사람의 미경험 세포로부터 IL-22의 생산을 직접적으로 유도하고 IL-6와 TGF- β 는 Th17 분화를 촉진하지만 IL-22의 생성을 억제

한다(74). Th17 세포에서 IL-22와 IL-17의 상호작용으로 조직 내 염증과 자가 면역질환을 활성 조절에 관여하는 것으로 알려졌다(71). IL-17E (IL-25)는 IL-17 계열의 사이토카인으로 Th17과 Th2 세포의 면역반응 조절하는 것으로 알려졌으며 뇌 척수염 마우스 모델에서 IL-25가 결핍되었을 때, 면역반응이 증가하였으며, IL-25를 처리하면, 수지상 세포에서 IL-6, IL-1 β , IL-23의 생산이 줄고 Th17 활성억제와 IL-17 생성이 억제되었다(74). The serine/threonine kinase, protein kinase C-theta (PKC- δ)는 CD4(+)와 CD8(+)의 사이에서 Th2 분화와 활성화에 중요한 역할을 한다. 최근 PKC- δ 는 T세포 매개 자가면역질환에서 확인이 되었으며, PKC- δ 가 결핍된 마우스에서 심근염이(experimental autoimmune myocarditis, EAM) 생기지 않았고, CD4(+) T세포에서 Th17의 생성이 줄었다. 이러한 PKC- δ 가 Th17 세포의 생성에 필요한 세포 내 신호전달 물질임이 확인되었다(75).

고 찰

자가면역관절염에서 염증과 질환의 발달은 Th1이 아닌 Th17세포군이 주요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌으며 이들에 대한 연구는 매우 활발하게 진행되고 있다. 질환의 관절 활막 조직에서 Th17세포와 활막 세포와 세포간의 상호작용은 병인 규명 뿐만 아니라 치료표적 분자 연구에도 매우 중요한 자료가 될 것이다. IL-23 뿐만 아니라 TGF β 와 IL-6와 연계하여 Th17세포군의 발달을 촉진시키는 것으로 확인이 되었으며 따라서 IL-17 생성을 억제하는 방법으로는 IL-17과 IL-17수용체 중화항체 활용과 IL-6, IL-23과 같은 사이토카인의 중화항체도 활용되고 있다. 또한 면역조절 T세포가(Treg)가 Th17세포 활성을 억제하는 효과가 확인되어 흥미롭다. Th17세포군과 IL-17은 자가면역질환의 질환발생과 활성화에 주요한 치료표적이 되어 전 임상단계의 연구들이 진행되고 있다. IL-17 단클론항체를 이용한 임상1상이 시도되고 있어 치료제로서 개발에 많은 관심을 받고 있다. 따라서 Th17은 자가면역과 자기방어간의 면역반응을 조절할 수 있는 매우 중요한 치료 표적 세포군이다.

참 고 문 헌

1. Muller-Ladner U, Pap T: Pathogenesis of RA: more than just immune cells. *Z Rheumatol* 64;396-401, 2005
2. Nishimoto N: Cytokine signal regulation and autoimmune disorders. *Autoimmunity* 38;359-367, 2005
3. Martinus AM, van Boekel, Erik R Vossenaar, Frank HJ van den Hoogenand WaltherJvan Venrooij: Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity,sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res* 4;87-93, 2002
4. Clavel G, Valvason C, Yamaoka K, Lemeiter D, Laroche L, Boissier MC, Bessis N: Relationshipbetween angiogenesis and inflammation in experimental arthritis. *Eur Cytokine Netw* 17;202-210, 2006

5. Georg Schett: Rheumatoid arthritis: inflammation and bone loss. *Wien Med Wochenschr* 156;34-41, 2006
6. Findlay DM, Haynes DR: Mechanisms of bone loss in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* Aug 15;232-240, 2005
7. Maruotti N, Cantatore FP, Crivellato E, Vacca A, Ribatti D: Macrophages in rheumatoid arthritis. *Histol Histopathol* 22;581-586, 2007
8. Olsen NJ, Stein CM: New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350;2167-2179, 2004
9. Koller MD: Targeted therapy in rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr* 156;53-60, 2006
10. Lundy SK, Sarkar S, Tesmer LA, Fox DA: Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther* 13;202, 2007
11. Laura Connell: New cytokine targets in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20;865-878, 2006
12. Iwakura Y, Ishigame H: The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 116;1218-1222, 2006
13. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT: Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Immunology* 18;349-356, 2006
14. Mosmann TR, Sad S: The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 17;138-146, 1996
15. Frohlich A, Marsland BJ, Sonderegger I, Kurrer M, Hodge MR, Harris NL, Kopf M: IL-21 receptor signaling is integral to the development of Th2 effector responses in vivo. *Blood* 109;2023-2031, 2007
16. Hibbert L, Pflanz S, De Waal Malefyt R, Kastelein RA: IL-27 and IFN- α signal via Stat1 and Stat3 and induce T-Bet and IL-12R β 2 in naive T cells. *J Interferon Cytokine Res* 23;513-522, 2003
17. Zheng W, Flavell RA: The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell* 89;587-596, 1997
18. 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. *Clinical and Experimental Immunology* 148;32-46, 2007
19. Constantinescu CS, Wysocka M, Hilliard B, Ventura ES, Lavi E, Trinchieri G, Rostami A: Antibodies against IL-12 prevent superantigen-induced and spontaneous relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 161;5097-5104, 1998
20. McGeachy MJ, Anderson SM: Cytokines in the induction and resolution of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cytokine* 32;81-84, 2005
21. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB: The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 7;29-37, 2005
22. Aggarwal S, Gurney AL: IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 71;1-8, 2002
23. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH: Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 14;155-174, 2003
24. Estelle Bettelli, Mohamed Oukka, Vijay K Kuchroo: T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 8;345-50, 2007
25. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ: IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 201;233-240, 2005
26. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL: Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 278;1910-1914, 2003.
27. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK: Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 441;235-238, 2006
28. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick DJ: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *Clin Invest* 116;1310-1316, 2006
29. Khader SA, Pearl JE, Sakamoto K, Gilmartin L, Bell GK, Jolley-Gibbs DM, Ghilardi N, deSavauge F, Cooper AM: IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN- γ responses if IL-12p70 is available. *J Immunol* 175;788-795, 2005
30. Wolk K, Sabat R: Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells. *Cytokine Growth Factor Rev* 17;367-380, 2006
31. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT: Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 6;1123-1132, 2005
32. Chen Y, Langrish CL, McKenzie B, Joyce-Shaikh B, Stumhofer JS, McClanahan T, Blumenschein W, Churakovsa T, Low J, Presta L, Hunter CA, Kastelein RA, Cua DJ: Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 116;1317-1326, 2006
33. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C: A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 6;1133-1141, 2005
34. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B: TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 24;179-189, 2006
35. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelletier A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR: The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 126;1121-1133, 2006
36. Fujiwara M, Hirose K, Kagami S, Takatori H, Wakashin H, Tamachi T, Watanabe N, Saito Y, Iwamoto I, Nakajima H: T-bet inhibits both TH2 cell-mediated eosinophil recruitment and TH17 cell-mediated neutrophil recruitment into the airways. *J Allergy Clin Immunol* 119;662-670, 2007
37. Leonard JP, Waldburger KE, Goldman SJ: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against interleukin 12. *J Exp Med* 181;381-386, 1995
38. Chabaud M, Durand J, Buchs N: Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis and Rheumatism* 42;963-970, 1999
39. Bau B, Haag J, Schmid E, Kaiser M, Gebhard PM, Aigner T: Bone morphogenetic protein-mediating receptor-associated Smads as well as common Smad are expressed in human articular chondrocytes but not up-regulated or down-regulated in osteoarthritic cartilage. *J Bone Miner Res* 17;2141-2150, 2002
40. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, Pin JJ, Garrone P, Garcia E, Sacland S: T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce

- proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 183;2593-2603, 1996
41. Stamp LK, James MJ, Cleland LG: Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis? *Immunol Cell Biol* 82;1-9, 2004
 42. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, Miossec P: Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 42;963-970, 1999
 43. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB: The role of T cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 7;29-37, 2005
 44. Connell L, McInnes IB: New cytokine targets in inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20;865-878, 2006
 45. Kotake S, Udagawa N, Hakoda M, Mogi M, Yano K, Tsuda E, Takahashi K, Furuya T, Ishiyama S, Kim KJ, Saito S, Nishikawa T, Takahashi N, Togari A, Tomatsu T, Suda T, Kamatani N: Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 44;1003-1012, 2001
 46. 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 Heremans H, Dillien C, Groenen M, Martens E, Billiau A: Chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (CREAE) in mice: enhancement by monoclonal antibodies against interferon- γ . *Eur J Immunol* 26;2393-2328, 1996
 48. Farber A, Brocke S, Taylor-Edwards C, Ridgway W, Dinisco C, Steinman L: Mice with a disrupted IFN-gamma gene are susceptible to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Immunol* 156;5-87, 1996
 49. Willenborg DO, Fordham S, Bernard C, CowdenWB, Ramshaw IA: IFN-gamma plays a critical down-regulatory role in the induction and effector phase of myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 157;3223-3227, 1996
 50. Manoury-Schwartz B, Chiochia G, Bessis N, Abehsira-Amar O, Batteux F, Muller S, Huang S, Boissier MC, Fournier C: High susceptibility to collagen-induced arthritis in mice lacking IFN- γ . *J Immunol* 158;5504-5566, 1997
 51. Vermeire K, Heremans H, Vandeputte M, Huang S, Billiau A, Mathys P: Accelerated collagen-induced arthritis in IFN γ receptor-deficient mice. *J Immunol* 158;5507-5513, 1997
 52. Kageyama Y, Koide Y, Yoshida A, Uchijima M, Arai T, Miyamoto S, Ozeki T, Hiyoshi M, Kushida K, Inoue T: Reduced susceptibility to collagen-induced arthritis in mice deficient in IFN-gamma receptor. *J Immunol* 161;1542-1548, 1998
 53. Ferber IA, Brocke S, Taylor-Edwards C, Ridgway W, Dinisco C, Steinman L, Dalton D, Fathman CG: Mice with a disrupted IFN-gamma gene are susceptible to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Immunol* 156;5-7, 1996
 54. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C: A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 6;1133-1141, 2005
 55. Bettelli E, Kuchroo VK: IL-12- and IL-23-induced T helper cell subsets: birds of the same feather flock together. *J Exp Med* 201;169-171, 2005
 56. Koils JK, Linden A: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21;467-476, 2004
 57. Villarino AV, Huang E, Hunter CA: Understanding the pro- and anti-inflammatory properties of IL-27. *J Immunol* 173;715-20, 2004
 58. Iwakura Y, Ishigame H: The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 116;1218-1222, 2006
 59. Kim HR, Cho ML, Kim KW, Juhn JY, Hwang SY, Yoon CH, Park SH, Lee SH, Kim HY: Up-regulation of IL-23p19 expression in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by IL-17 through PI3-kinase-, NF-kappaB- and p38 MAPK-dependent signalling pathways. *Rheumatology (Oxford)* 46; 57-64, 2007
 60. Kim KW, Cho ML, Park MK, Yoon CH, Park SH, Lee SH, Kim HY: Increased interleukin-17 production via a phosphoinositide 3-kinase/Akt and nuclear factor kappaB-dependent pathway in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7;139-148, 2005
 61. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, Tanaka S, Kodama T, Akira S, Iwakura Y, Cua DJ, Takayanagi H: Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 203;2673-2682, 2006
 62. Rohn TA, Jennings GT, Hernandez M, Grest P, Beck M, Zou Y, Kopf M, Bachmann MF: Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 36;2857-2867, 2006
 63. Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Joosten LA, van den Berg WB: Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum* 50;650-659, 2004
 64. Pflanz S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J, Hibbert L, Churakova T, Travis M, Vaisberg E: IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4(+) T cells. *Immunity* 16; 779-790, 2002
 65. Knauer J, Siegemund S, Muller U, Al-Robaiy S, Kastelein RA, Alber G, Straubinger RK: *Borrelia burgdorferi* potently activates bone marrow-derived conventional dendritic cells for production of IL-23 required for IL-17 release by T cells. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49;353-363, 2007
 66. Andoh A, Hata K, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T: Interleukin (IL)-4 and IL-17 synergistically stimulate IL-6 secretion in human colonic myofibroblasts. *Int J Mol Med* 10;631-634, 2002c
 67. Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, Gurgan C, Sorsa T, Kontinen YT: MMPs, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis. *J Dent Res* 86;347-351, 2007
 68. Hata K, Andoh A, Shimada M, Fujino S, Bamba S, Araki Y: IL-17 stimulates inflammatory responses via NF- κ B and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282;G1035-G1044, 2002
 69. Andoh S, Fujino T, Okuno Y, Fujiyama Y, Bamba T: Intestinal subepithelial myofibroblasts in inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol* 37;33-37, 2002b
 70. Andoh, S, Fujino, S, Bamba, Y, Araki, T, Okuno and T. Bamba: IL-17 selectively down-regulates TNF-alpha-induced RANTES gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts. *J Immunol* 169;1683-1687, 2002a
 71. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 8;445:648-651, 2007
 72. Chung Y, Yang X, Chang SH, Ma L, Tian Q, Dong C: Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4+ T lymphocytes. *Cell Res* 16;902-907, 2006
 73. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-

- Anderson J, Wu J, Ouyang W: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 445;648-651, 2007
74. Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, Blumenschein WM, McClanahan T, Brombacher F, Hurst SD, Kastelein RA, Cua DJ: IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med* 204;161-170, 2007
75. Marsland BJ, Nembrini C, Grun K, Reissmann R, Kurrer M, Leipner C, Kopf M: TLR ligands act directly upon T cells to restore proliferation in the absence of protein kinase C- θ signaling and promote autoimmune myocarditis. *J Immunol* 178;3466-3473, 2007
76. Hwang SY, Kim JY, Kim KW, Park MK, Moon YM, Kim WU, Kim HY: IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via NF- κ B-and
-