

Neue Schlüsselzytokine in der Allergologie: IL-17, IL-22*

S. Eyerich¹, C. Traidl-Hoffmann^{1,2}, H. Behrendt¹, A. Cavani³, C.B. Schmidt-Weber¹, J. Ring² und K. Eyerich²

¹ZAUM – Zentrum Allergie & Umwelt, Technische Universität und Helmholtz-Zentrum München, ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, ³Laboratory of Immunology, Istituto Dermatologico Dell'Immacolata, Rome, Italy

Schlüsselwörter

Immunologie – T Zelle – Zytokin – IL-17 – IL-22

Key words

immunology – T cell – cytokine – IL-17 – IL-22

Neue Schlüsselzytokine in der Allergologie: IL-17, IL-22

Kaum ein Gebiet der klinischen Immunologie wurde in den letzten Jahren so intensiv untersucht wie die Biologie der T-Zell-Zytokine Interleukin (IL)-17 und IL-22. Deren molekulare Struktur, die Signalkaskade von Rezeptoren über intrazelluläre Moleküle bis zu Transkriptionsfaktoren, die zelluläre Quelle und besonders die mannigfaltigen Funktionen beider Zytokine sind bis heute in knapp 5.000 wissenschaftlichen Publikationen (www.pubmed.com) beschrieben worden. Dieser Übersichtsartikel fasst die interessantesten Forschungsschwerpunkte zu IL-17 und IL-22 aus den letzten Jahren zusammen.

Novel key cytokines in allergy: IL-17, IL-22

The biology of the T cell cytokines Interleukin (IL)-17 and IL-22 has been a main focus in the field of clinical immunology in the last decade. This intensive interest in both cytokines resulted in almost 5,000 scientific publications (www.pubmed.com) dealing with the molecular structure, extra- and intracellular signaling pathways, specific transcription factors and the function of IL-17 and IL-22. This review article highlights the main findings concerning IL-17 and IL-22 in the last years.

Zelluläre Quelle von IL-17 und IL-22

Obwohl IL-17 bereits seit 1993 [1] und IL-22 seit 2000 [2] bekannt sind, gerieten beide Zytokine erst mit der Entdeckung von Th17-Zellen in den Fokus wissenschaftlichen

Interesses. Diese T-Helfer-Zell-Population wurde 2006 von mehreren Forschergruppen als eigenständige Linie in der Evolution der T-Helfer-Zellen beschrieben [3, 4]. In den letzten beiden Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass IL-17 und IL-22 auch von anderen Leukozyten sezerniert werden (Tab. 1). So sind Leukozyten des innatens Immunsystems wie NKT-Zellen, spezielle Populationen von NK-Zellen (NK22-Zellen [5]) und folliculäre T-Helferzellen [6] als Quelle von IL-17 und/oder IL-22 beschrieben worden. Wir und andere konnten 2009 außerdem die Existenz von T-Helferzellen nachweisen, die IL-22, nicht aber IFN- γ , IL-4 oder IL-17 sezernieren. Diese T-Helferzellen wurden analog zur bisherigen Klassifizierung Th22-Zellen genannt [7, 8, 9, 10]. Das Feld der T-Zell-Immunologie wird neben der stetig wachsenden Anzahl definierter Subtypen durch das Phänomen der Plastizität immer komplexer. Unter T-Zell-Plastizität versteht man die Fähigkeit von T-Zellen, ihren Phänotyp zu verändern bzw. Charakteristika mehrerer Phänotypen gleichzeitig aufzuweisen. Diese Plastizität ist auch für IL-17+ und IL-22+ T-Zellen bekannt; bereits vor über 10 Jahren wurden CD4+ T-Zellen beschrieben, die sowohl IL-17 als auch IFN- γ (das Leitzytokin der Th1-Zellen) oder IL-4 (das Th2-Zellen definiert) sezernieren [11]. Th1/IL-17-Zellen scheinen eine große Rolle bei der Psoriasis und dem allergischen Kontaktekzem zu spielen, Th2/IL-17-Zellen finden sich charakteristischerweise bei atopischen Erkrankungen wie dem atopischen Ekzem [12] oder Asthma bronchiale [13]. IL-17 und IL-22 werden also von einer Vielzahl an Leukozyten produziert und sezerniert.

*Nach einem Vortrag anlässlich des 5. Deutschen Allergiekongresses 2010, Hannover.

Die Rolle des lokalen Mikromilieus für die Sekretion von IL-17 und IL-22

Aus dieser Beobachtung entwickelte sich in den letzten Jahren ein zweiter Forschungsschwerpunkt, nämlich die Frage, ob die zelluläre Quelle von IL-17 und IL-22 wirklich relevant ist – oder es im lokalen Mikromilieu spezifische Vorgänge gibt, die unabhängig vom Zelltyp die Ausschüttung dieser Botenstoffe zur Folge haben. Tatsächlich konnten einige Moleküle identifiziert werden, die die Differenzierung von Th17-Zellen aus naiven Vorläuferzellen induzieren. So wurde gezeigt, dass bestimmte mikrobielle Bestandteile (sogenannte “pathogen-associated molecular patterns”, kurz PAMPs) von extrazellulären Mikroorganismen wie Bakterien [14] und Pilzen [15] die Th17-Differenzierung fördern. Andere, nichtinfektiöse Moleküle, die die Th17-Differenzierung fördern, sind zum Beispiel Bleomycin [16] und Harnsäure [17], die in Immunzellen das Inflammasom aktivieren und damit die Ausschüttung des Th17-induzierenden Zytokins IL-1 β zur Folge haben. Unter welchen Umständen differenzierte Th17-Zellen tatsächlich IL-17 ausschütten, ist im Unterschied zur Th17-Differenzierung dagegen kaum verstanden. Klar gezeigt werden konnte, dass die Fähigkeit von Leukozyten zur IL-17-Produktion an den Transkriptionsfaktor RORC (im Maussystem: ROR γ T) gekoppelt ist [18]. Wahrscheinlich ist darüber hinaus, dass starke Stimuli benötigt werden, damit IL-17 sezerniert wird. Solch starke Stimuli können beispielsweise bakterielle Superantigene wie das von *Staphylococcus aureus* stammende SEB [12] sein.

SEB induziert neben IL-17 auch die Sekretion von IL-22 [19]. Darüber hinaus wurde der Transkriptionsfaktor Aryl Hydrocarbon Rezeptor (AHR) als wesentlich für die IL-22-Sekretion identifiziert. Exogene Agonisten wie Dioxine [8, 20] oder endogene Agonisten wie Abbauprodukte der Aminosäure Tryptophan [21] induzieren jeweils die Sekretion von IL-22. Dies deutet darauf hin, dass IL-22 ein wichtiges Zytokin an der Schnittstelle von Toxikologie und Immunologie darstellt.

Die Funktion von IL-17 und IL-22

IL-17 und IL-22 gehören zu einer neuen Klasse von Zytokinen, die hauptsächlich bzw. ausschließlich Effekte auf Gewebezellen haben (sogenannte “tissue signaling cytokines”) [22]. Dieses Muster erklärt sich aus der Verteilung der spezifischen Rezeptoren für IL-17 und IL-22. IL-17 bindet als Dimer an den IL-17-Rezeptor A, der auf fast allen Epithelzellen des Körpers, aber auch auf Immunzellen exprimiert wird, und/oder den IL-17-Rezeptor C, der ausschließlich auf Epithelzellen zu finden ist [23]. IL-22 bindet ebenfalls als Dimer an einen Rezeptorkomplex aus dem ubiquitär exprimierten IL-10-Rezeptor B und dem IL-22-Rezeptor, der nur auf Epithelzellen exprimiert wird [24].

Die wesentliche Funktion beider Zytokine ist die Induktion einer innate Immunabwehr im peripheren Gewebe, besonders der Haut und der Schleimhäute. Erste Hinweise auf diese wichtige Funktion gab 2006 die Entdeckung, dass IL-17 und IL-22 synergistisch die Sekretion des antimikrobiellen Peptides HBD-2 in Keratinozyten induzieren [25]. Wichtige Hinweise auf die Primärfunktion von IL-17 und IL-22 boten zudem zwei seltene humane Erkrankungen, die mit dem Verlust beider Zytokine einhergehen – das autosomal dominante Hyper-IgE-Syndrom [26] und die chronische mukokutane Candidose [27]. Patienten beider Erkrankungen leiden charakteristischerweise unter chronisch-rezidivierenden Infektionen der Haut und Schleimhäute mit extrazellulären Mikroorganismen wie dem Pilz *Candida albicans*, nicht aber unter systemischen Infektionen. Seitdem wurde die Bedeutung von IL-17 und IL-22 bei einer Vielzahl infektiöser Erkrankungen der Haut und Schleimhäute beschrieben [28].

Neben Infektionserkrankungen wurde IL-17 und IL-22 eine wichtige Bedeutung bei Autoimmunerkrankungen zugewiesen. So konnte gezeigt werden, dass Th17-Zellen wesentlich in die Pathogenese der experimentellen Autoimmun-Enzephalitis [29] und der rheumatoiden Arthritis [30] eingebunden sind. Interessanterweise hält die Vermutung, diese Effekte der Th17-Zellen seien auf IL-17 und/oder IL-22 zurückzuführen, neueren Erkenntnissen kaum stand. So konnten patho-

Tab. 1. Zellen, die als Quelle von IL-17 und/oder IL-22 beschrieben wurden.

Zelle	Zytokin	Weitere sezernierte Faktoren	Oberflächenmarker
Th17 [45]	IL-17, IL-22	IL-21, IL-26, TNF- α , (IL-10), CCL20	CD4+ CCR4+ CCR6+CXCR3- CD161+ [46, 47] IL-23R+
Th22 [8, 9]	IL-22	TNF- α , (IL-10), FGFs	CD4+ CCR4+ CCR6+CCR10+
NKT [48]	IL-17, IL-22	IFN- γ	CD3+ CD56+
Lymphoid Tissue inducer Zelle [49]	(IL-17), IL-22	TNF- α , Lymphotoxin	CD3- CD56- NKp44- CD117+ CD127+ CD161+
RORc+ NKp46+Zellen	(IL-17), IL-22		CD3- CD56+ NKp44+ NKp46+ NKG2D+ CD117+ CD127+
NK22 [5]	IL-22	TNF- α , Lymphotoxin, IL-26	CD3- CD56+ NKp44+ CD117+ CD127+ CD161+
CD8+IL-17+ [50]	IL-17		CD3+ CD8+ CD45RO+
$\gamma\delta$ -T Zelle [51]	IL-17		Maus: CD3+ CD4- CD8- CD27- [52] CD25+ CD122- [53]
T folliculäre Helferzelle [6]	IL-17	IL-21	CD4+ ICOS+ CXCR5+
Monozyt [54, 55] Makrophage [55]	IL-17 IL-22		CD11b+ CD68+
Neutrophiler Granulozyt [56]	IL-17		

gene Effekte von IL-17 auf beide Autoimmunerkrankungen zwar gezeigt werden, diese waren jedoch um ein Vielfaches schwächer als die von Th17-Zellen [31]. IL-22 dagegen zeigte keine pathologischen Eigenschaften in den verschiedenen Modell-erkrankungen, vielmehr war es protektiv bei der experimentellen Myokarditis [32]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch für die experimentelle Uveitis angestellt [33]. Somit scheint klar, dass Th17-Zellen über IL-17 und IL-22 hinaus Faktoren produzieren, die zumindest im Maussystem verschiedene Autoimmunerkrankungen verursachen bzw. verschlechtern; IL-17 ist aber nur teilweise, IL-22 nicht für diesen Effekt verantwortlich.

IL-22 hat dagegen ausgeprägte regenerative und gewebeprotective Eigenschaften. Dies wurde zunächst in der Leber beschrieben, wo IL-22 vor toxischer Hepatitis schützt [34]. Dieser Effekt kommt durch Induktion anti-apoptotischer Moleküle in Hepatozyten zustande [34, 35]. Auch in der Lunge erhöht IL-22 den transepithelialen Widerstand und

schützt vor Zellschaden [36]. In der Haut induziert IL-22 die Proliferation und Migration von Keratinozyten und verhindert deren Differenzierung – sämtlich Effekte, die in der Wundheilung eine entscheidende Rolle spielen [37].

Wesentliche Erkenntnisse über die Funktion von IL-17 und IL-22 wurden in Zellkulturmodellen gewonnen, in denen die isolierte Wirkung von IL-17 oder IL-22 auf Epithelzellen untersucht wurde. Eine Vielzahl von Studien der letzten Jahre belegt allerdings, dass beide Zytokine erhebliche funktionelle Wechselwirkungen mit anderen Botenstoffen eingehen (Abb. 1). Für IL-17 ist etwa ein Zusammenspiel mit dem pro-inflammatorischen IFN- γ bekannt. Beide Zytokine induzieren synergistisch das Adhäsionsmolekül ICAM-1 auf Keratinozyten. Dies hat die vermehrte Bindung von T-Zellen an Keratinozyten und damit deren unspezifische Apoptose zur Folge [38]. IL-17 verstärkt somit eine unspezifische, T-Zell-vermittelte zytotoxische Immunreaktion in der Haut, was besonders für die

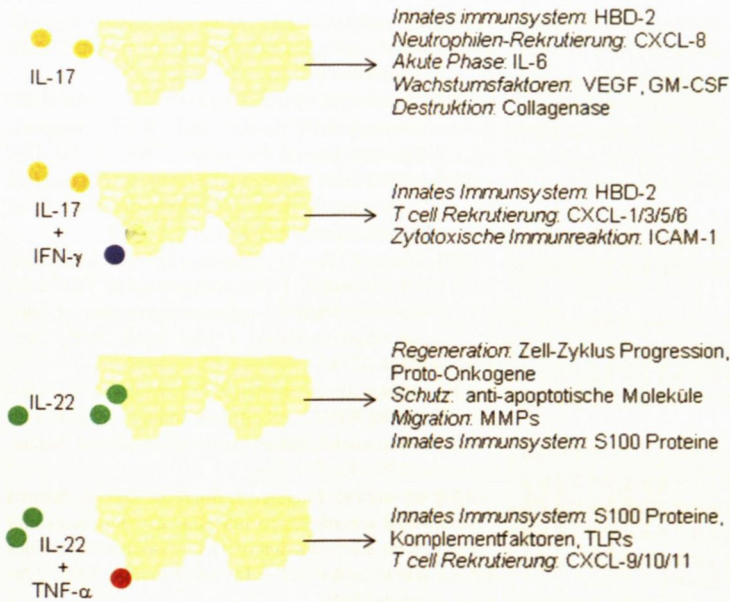


Abb. 1. Effekte von IL-17 und IL-22 allein und in Kombination mit pro-inflammatorischen Zytokinen auf Epithelzellen. Modifiziert nach: Eyerich et al., Trends Immunol. 2010.

allergische Kontaktdermatitis von großer Bedeutung zu sein scheint. Auch IL-22 interagiert mit pro-inflammatorischen Zytokinen. So verstärkt es die TNF- α -induzierte Sekretion von pro-inflammatorischen Chemokinen und Molekülen der innaen Immunabwehr in Keratinozyten [39, 40].

Die Rolle von IL-17 und IL-22 in der Allergologie

In der allergischen Entzündung finden sowohl gewebeschädigende Prozesse als auch Reparaturprozesse statt, sodass auch hier IL-17 und IL-22 eine ambivalente Rolle spielen. Interessant ist dabei, dass das Th17-fördernde IL-23 auch die Differenzierung von Th2-Zellen unterstützt [41]. IL-17 ist in der asthmatischen Lunge erhöht und induziert in Fibroblasten IL-6 und IL-11 [42]. Diese pro-entzündlichen Effekte von IL-17 scheinen besonders beim steroidresistenten Asthma bronchiale eine wichtige Rolle zu spielen [43].

Der Anteil von IL-22 an der allergischen Entzündung ist derzeit noch nicht im Detail verstanden. Gezeigt wurde, dass die Neutralisation von IL-22 die Infiltration von eosinophilen, nicht aber die von neutrophilen Gra-

nulozyten in die Lunge blockiert [44]. Im humanen Kontext scheint zumindest sicher, dass IL-22-produzierende T-Zellen sowohl in Läsionen allergischer Hauterkrankungen [39] als auch in asthmatisch geschädigtes Lungengewebe infiltrieren (unveröffentlicht). Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob IL-17 und IL-22 gerade bei chronisch verlaufenden allergischen Reaktionen ein interessantes therapeutisches Ziel für die Kontrolle von Gewebeeränderungen darstellen.

Zusammenfassung

Generell lässt sich sagen, dass die Effekte von IL-17 und IL-22 sowohl protektiv – etwa im Falle extrazellulärer Infektionen – wie auch pathogen – bei der Psoriasis, Allergien oder anderen entzündlichen Gewebskrankungen, möglicherweise auch intrazellulären Infektionen – sein können. Wie beide Zytokine im Gewebe wirken, hängt einerseits von deren Konzentration, andererseits vom lokalen Mikromilieu und anderen Schlüsselzytokinen ab, mit denen sowohl IL-17 als auch IL-22 multiple Wechselwirkungen eingehen.

Literatur

- [1] Rouvier E, Luciani MF, Mattei MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol.* 1993; 150: 5445-5456.
- [2] Dumoutier L, Van Roost E, Ameye G, Michaux L, Renauld JC. IL-TIF/IL-22: genomic organization and mapping of the human and mouse genes. *Genes Immun.* 2000; 1: 488-494.
- [3] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavioli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity.* 2006; 24: 677-688.
- [4] Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 247-254.
- [5] Norian LA, Rodriguez PC, O'Mara LA et al. Tumor-infiltrating regulatory dendritic cells inhibit CD8+ T cell function via L-arginine metabolism. *Cancer Res.* 2009; 69: 3086-3094.
- [6] Wu HY, Quintana FJ, Weiner HL. Nasal anti-CD3 antibody ameliorates lupus by inducing an IL-10-secreting CD4+ CD25- LAP+ regulatory T cell and is associated with down-regulation of IL-17+ CD4+ ICOS+ CXCR5+ follicular helper T cells. *J Immunol.* 2008; 181: 6038-6050.
- [7] Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not

- interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol.* 2009; *10*: 857-863.
- [8] *Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H.* Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol.* 2009; *10*: 864-871.
- [9] *Eyerich S, Eyerich K, Pennino D et al.* Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest.* 2009; *119*: 3573-3585.
- [10] *Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E et al.* Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008; *159*: 1092-1102.
- [11] *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.
- [12] *Eyerich K, Pennino D, Scarponi C et al.* IL-17 in atopic eczema: linking allergen-specific adaptive and microbial-triggered innate immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; *123*: 59-66.
- [13] *Wang YH, Voo KS, Liu B et al.* A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J Exp Med.* 2010; *207*: 2479-2491.
- [14] *Khader SA, Bell GK, Pearl JE et al.* IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4+ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol.* 2007; *8*: 369-377.
- [15] *Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P.* Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis.* 2004; *190*: 624-631.
- [16] *Braun RK, Ferrick C, Neubauer P et al.* IL-17 producing gammadelta T cells are required for a controlled inflammatory response after bleomycin-induced lung injury. *Inflammation.* 2008; *31*: 167-179.
- [17] *Gasse P, Riteau N, Charron S et al.* Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; *179*: 903-913.
- [18] *Manel N, Unutmaz D, Littman DR.* The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol.* 2008; *9*: 641-649.
- [19] *Niebuhr M, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T.* Staphylococcal exotoxins are strong inducers of IL-22: a potential role in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; *126*: 1176-1183.
- [20] *Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM et al.* The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature.* 2008; *453*: 106-109.
- [21] *Esser C, Rannug A, Stockinger B.* The aryl hydrocarbon receptor in immunity. *Trends Immunol.* 2009; *30*: 447-454.
- [22] *Eyerich S, Eyerich K, Cavani A, Schmidt-Weber C.* IL-17 and IL-22: siblings, not twins. *Trends Immunol.* 2010; *31*: 354-361.
- [23] *Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH.* Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; *14*: 155-174.
- [24] *Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R.* IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* 2004; *21*: 241-254.
- [25] *Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP et al.* Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006; *203*: 2271-2279.
- [26] *Milner JD, Brenchley JM, Laurence A et al.* Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature.* 2008; *452*: 773-776.
- [27] *Eyerich K, Foerster S, Rombold S et al.* Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22. *J Invest Dermatol.* 2008; *128*: 2640-2645.
- [28] *Miossec P.* IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect.* 2009; *11*: 625-630.
- [29] *Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D et al.* C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol.* 2009; *10*: 514-523.
- [30] *Murphy CA, Langrish CL, 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.
- [31] *Haak S, Croxford AL, Kreymborg K et al.* IL-17A and IL-17F do not contribute vitally to autoimmune neuro-inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2009; *119*: 61-69.
- [32] *Chang H, Hanawa H, Liu H et al.* Hydrodynamic-based delivery of an interleukin-22-Ig fusion gene ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats. *J Immunol.* 2006; *177*: 3635-3643.
- [33] *Peng Y, Han G, Shao H, Wang Y, Kaplan HJ, Sun D.* Characterization of IL-17+ interphotoreceptor retinoid-binding protein-specific T cells in experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007; *48*: 4153-4161.
- [34] *Radaeva S, Sun R, Pan HN, Hong F, Gao B.* Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation. *Hepatology.* 2004; *39*: 1332-1342.
- [35] *Pan H, Hong F, Radaeva S, Gao B.* Hydrodynamic gene delivery of interleukin-22 protects the mouse liver from concanavalin A-, carbon tetrachloride-, and Fas ligand-induced injury via activation of STAT3. *Cell Mol Immunol.* 2004; *1*: 43-49.
- [36] *Aujla SJ, Chan YR, Zheng M et al.* IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med.* 2008; *14*: 275-281.
- [37] *Li W, Danilenko DM, Bunting S et al.* The serine protease marapsin is expressed in stratified squamous epithelia and is up-regulated in the hyperproliferative epidermis of psoriasis and regenerating wounds. *J Biol Chem.* 2009; *284*: 218-228.

- [38] Pennino D, Eyerich K, Scarponi C et al. IL-17 amplifies human contact hypersensitivity by licensing hapten nonspecific Th1 cells to kill autologous keratinocytes. *J Immunol*. 2010; *184*: 4880-4888.
- [39] Eyerich S, Eyerich K, Pennino D et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*. 2009; *119*: 3573-3585.
- [40] Wolk K, Haugen HS, Xu W et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med*. 2009; *87*: 523-536.
- [41] Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res*. 2010; *20*: 62-71.
- [42] Molet S, Hamid Q, Davoine F et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; *108*: 430-438.
- [43] McKinley L, Alcorn JF, Peterson A et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol*. 2008; *181*: 4089-4097.
- [44] Schnyder B, Lima C, Schnyder-Candrian S. Interleukin-22 is a negative regulator of the allergic response. *Cytokine*. 2010; *50*: 220-227.
- [45] Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol*. 2007; *8*: 639-646.
- [46] Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *J Exp Med*. 2008; *205*: 1903-1916.
- [47] Kleinschek MA, Boniface K, Sadekova S et al. Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *J Exp Med*. 2009; *206*: 525-534.
- [48] Rachitskaya AV, Hansen AM, Horai R et al. Cutting edge: NKT cells constitutively express IL-23 receptor and RORgamma and rapidly produce IL-17 upon receptor ligation in an IL-6-independent fashion. *J Immunol*. 2008; *180*: 5167-5171.
- [49] Cupedo T, Crellin NK, Papazian N et al. Human fetal lymphoid tissue-inducer cells are interleukin 17-producing precursors to RORC+ CD127+ natural killer-like cells. *Nat Immunol*. 2009; *10*: 66-74.
- [50] Shin HC, Benbernou N, Esnault S, Guenounou M. Expression of IL-17 in human memory CD45RO+ T lymphocytes and its regulation by protein kinase A pathway. *Cytokine*. 1999; *11*: 257-266.
- [51] Peng MY, Wang ZH, Yao CY et al. Interleukin 17-producing gamma delta T cells increased in patients with active pulmonary tuberculosis. *Cell Mol Immunol*. 2008; *5*: 203-208.
- [52] Ribot JC, deBarros A, Pang DJ et al. CD27 is a thymic determinant of the balance between interferon-gamma- and interleukin 17-producing gamma-delta T cell subsets. *Nat Immunol*. 2009; *10*: 427-436.
- [53] Shibata K, Yamada H, Nakamura R, Sun X, Itsumi M, Yoshikai Y. Identification of CD25- gamma delta T cells as fetal thymus-derived naturally occurring IL-17 producers. *J Immunol*. 2008; *181*: 5940-5947.
- [54] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007; *445*: 648-651.
- [55] Fujino S, Andoh A, Bamba S et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003; *52*: 65-70.
- [56] Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, Jones CE, Trifilieff A. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol*. 2003; *170*: 2106-2112.

Dr. med. K. Eyerich
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und
Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
Biedersteiner Straße 29
D-80802 München
e-mail: kilian.eyerich@lrz.tu-muenchen.de