

Dados recentes em IL-17 e células Th17, e implicações na doença do enxerto contra hospedeiro

Current data on IL-17 and Th17 cells and implications for graft *versus* host disease

Marília Normanton^{1,2}, Luciana Cavalheiro Marti^{1,2}

RESUMO

A interleucina 17 humana foi descrita pela primeira vez em 1995, como uma nova citocina produzida principalmente por células T CD4+ ativadas, que estimulam a secreção de IL-6 e IL-8 por fibroblastos humanos, além de aumentar a expressão de ICAM-1. Vários autores relataram que a IL-17A tem um papel na proteção de organismos contra bactérias extracelulares e fungos devido à capacidade de recrutar neutrófilos para as áreas de infecção, evidenciando um papel patológico em vários modelos de doenças autoimunes, como a encefalite autoimune experimental e artrite. A participação da IL-17A também foi descrita na rejeição aguda em transplantes de órgãos e doença enxerto contra hospedeiro. Entretanto, a maior revolução na pesquisa com IL-17 aconteceu em 2000, quando foi proposto que IL-17 não pode ser classificada como Th1 ou Th2, mas sim como uma nova linhagem de células T produtoras de IL-17. Estes achados modificam o paradigma Th1/Th2 previamente estabelecido, levando à definição do subtipo celular CD3+, CD4+ Th17 e ao estabelecimento de um novo modelo para explicar a origem de vários eventos imunes, como também suas implicações na doença enxerto contra hospedeiro, que são bem discutidas neste artigo.

Descritores: IL-17; Th17; Doença enxerto contra hospedeiro

ABSTRACT

Human interleukin 17 was first described in 1995 as a new cytokine produced primarily by activated T CD4+ cells that stimulate the secretion of IL-6 and IL-8 by human fibroblasts, besides increasing the expression of ICAM-1. Various authors have reported that IL-17A has a role in the protection of organisms against extracellular bacteria and fungi due to the capacity of IL-17A to recruit neutrophils to the areas of infection, evidencing a pathological role in various models of autoimmune diseases, such as experimental autoimmune encephalitis and arthritis. The participation of IL-17A

has also been described in the acute rejection of organ transplants and graft *versus* host disease. However, the greatest revolution in research with IL-17 happened in 2000, when it was proposed that IL-17 cannot be classified as Th1 or Th2, but rather, simply as a new lineage of IL-17-producing T-cells. These findings modified the previously established Th1/Th2 paradigm, leading to the definition of the CD3+ CD4+ Th17 cellular subtype and establishment of a new model to explain the origin of various immune events, as well as its implication in the graft *versus* host disease that is discussed in depth in this article.

Keywords: IL-17; Th17; Graft-host disease

INTRODUÇÃO

A doença enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma importante complicação clínica após transplante de células-tronco hematopoiéticas, que pode ocorrer de forma aguda em até 100 dias depois do transplante de medula óssea, ou mais tarde, como DECH crônica. A DECH aguda afeta geralmente pele, fígado, e trato intestinal, enquanto a forma crônica pode se estender para os pulmões, olhos, e membranas mucosas⁽¹⁾.

A DECH inicialmente se desenvolve porque as células-T do doador reconhecem aloantígenos no receptor e tornam-se ativadas. Dentre as células envolvidas na DECH, as células-T helper 1 (Th1) são consideradas as principais desencadeadoras do processo. Estas são células que secretam interferon gama (IFN γ) e expressam o fator de transcrição T-box (T-bet). Entretanto, os modelos experimentais de DECH demonstraram que a eliminação da atividade da célula Th1 não suprime o desenvolvimento da doença. A descri-

¹Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

²Programa de Pós-graduação em Alergia e Imunologia da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Luciana Cavalheiro Marti – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05651-901 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-1353 – E-mail: lmarti@einstein.br

Data de submissão: 27/8/2012 – Data de aceite: 27/4/2013

ção da citocina interleucina 17 (IL-17) em 1995, e o subsequente reconhecimento de células Th secretoras de IL-17 como um subtipo distinto de células chamado de Th17, levaram à investigação de várias doenças cuja imunopatologia não podia ser total ou parcialmente atribuída às células Th1. Logo depois determinou-se que IL-17 participa do processo de rejeição aguda do transplante de órgãos^(2,3).

Assim, a investigação das células Th17 e da IL-17 se tornou de especial importância em relação à DECH.

Em 1995, Yao et al. descreveram pela primeira vez a IL-17 humana, que é produzida principalmente por células Th CD4+ ativadas. Ela estimula a secreção de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) pelos fibroblastos humanos e aumenta a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1)⁽³⁾.

Posteriormente, os receptores de IL-17 de camundongos e humanos (IL-17RA) foram clonados; IL-17RA é considerado o receptor para IL-17 e tem elevada e distinta expressão em comparação a outros receptores de citocina^(4,5).

A família IL-17 inclui sete membros (IL-17 ou IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-25, IL-17F, e o homólogo viral vIL-17 ou ORF13), e até o presente cinco diferentes receptores foram descritos⁽⁶⁾.

Vários trabalhos propõem um papel para IL-17A na proteção contra bactérias e fungos extracelulares, devido a sua capacidade de recrutar neutrófilos para áreas infectadas. Todavia, logo ficou evidente que IL-17 participa na patologia de vários modelos de doença autoimune, tais como encefalomielite e artrite autoimunes⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Porém, a grande revolução na pesquisa de IL-17 ocorreu em 2000, quando Infante-Duarte et al. propuseram que esta interleucina não fosse classificada como uma citocina derivada de Th1 ou Th2, mas como uma nova linhagem de células-T que produzem IL-17A, como é mostrado na figure 1. Este conceito modificou o paradigma já estabelecido sobre Th1-Th2, levando à definição do novo subtipo de células Th17, e ofereceu novas perspectivas para o estudo de várias doenças imunológicas e mecanismos de regulação de células-T. O subtipo de células Th17 é composto por células que secretam IL-17 e expressam o fator de transcrição órfão gama relacionado a RAR (ROR γ)^(11,12).

Portanto, hoje se reconhece quatro subtipos de células Th, e cada um secreta citocinas de assinaturas distintas e expressa fatores de transcrição próprios, como mostrado resumidamente na figura 1.

A interleucina-17 e Th17 foram relacionadas à fisiopatologia de DECH em 2007⁽²⁾. Esta revisão inclui as publicações indexadas que se referem à relação de

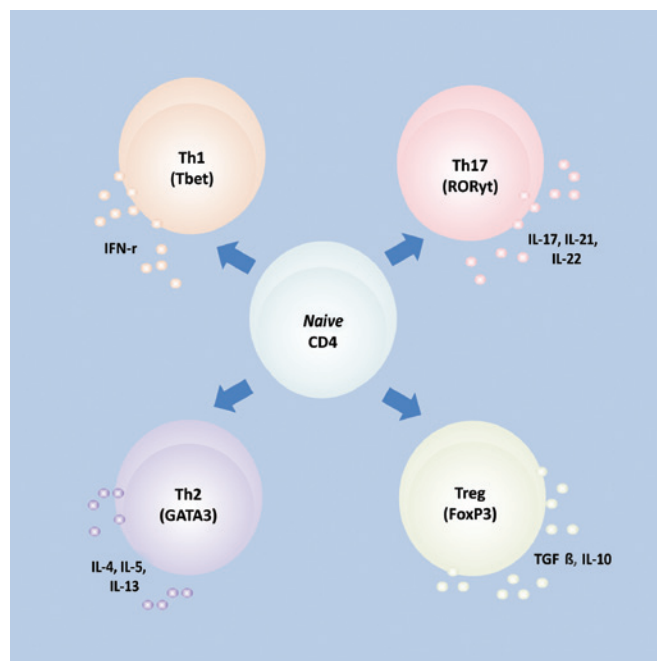


Figura 1. Células-T CD4 *naive* podem se diferenciar em diversos fenótipos devido citocinas presentes no microambiente onde proliferam. A sinalização por citocinas leva à expressão de seus fatores de transcrição (Tbet para Th1, ROR γ t para Th17, GATA3 para Th2, e FOX P3 para Treg) e à síntese das assim chamadas citocinas “de assinatura”. Adaptado de Teshima, 2011⁽³³⁾

DECH com Th17 desde seu primeiro aparecimento na literatura científica.

OBJETIVO

Relatar as evidências do envolvimento de Th17 e/ou IL-17 na fisiopatologia da doença enxerto contra hospedeiro.

MÉTODOS

Este é um estudo de revisão narrativa, descritiva, e exploratória da literatura.

Foram desenvolvidas estratégias de busca na literatura usando os títulos de assuntos médicos “células Th17” e “doença enxerto contra hospedeiro” e todos os termos MeSH correlacionados, como descrito no quadro 1. Assim, estes termos foram usados para correlacionar Th17 com DECH.

O banco de dados foi consultado durante o mês de maio de 2012 no Medline usando a interface PubMed do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Encontramos estudos científicos publicados de 2007 a 2012. Esta busca localizou 47 artigos, dos quais 19 foram excluídos segundo os critérios de exclusão mostrados no quadro 2. Identificamos 28 artigos relevantes.

Quadro 1. Perguntas-guia MeSH

Termos MeSH	E	Termos MeSH
Th17 cells OR all fields Cell, Th17 OR all fields Cells, Th17 OR all fields Th17 cell Search "Th17 cell" [MeSH Terms] OR (Cell, Th17) OR (Cells, Th17) OR (Th17 cell)		Graft vs. Host Disease OR all fields Graft-Versus-Host Disease OR all fields Disease, Graft-Versus-Host OR all fields Diseases, Graft-Versus-Host OR all fields Graft Versus Host Disease OR all fields Graft-Versus-Host Diseases OR all fields Graft-vs-Host Disease OR all fields Disease, Graft-vs.-Host OR all fields Diseases, Graft-vs.-Host OR all fields Graft-vs-Host Diseases Search "graft vs host disease" [MeSH Terms] OR (Graft-Versus-Host Disease) OR (Disease, Graft-Versus-Host) OR (Diseases, Graft-Versus-Host) OR (Graft Versus Host Disease) OR (Graft-Versus-Host Diseases) OR (Graft-vs-Host Disease) OR (Disease, Graft-vs-Host) OR Diseases, Graft-vs-Host) OR (Graft-vs-Host Diseases).

Quadro 2. Critérios de exclusão

N	Artigo	Critérios de exclusão
1	Novel role for surfactant protein A in gastrointestinal graft-versus-host disease. Gowdy KM, Cardona DM, Nugent JL, Giamberardino C, Thomas JM, Mukherjee S, Martinu T, Foster WM, Plevy SE, Pastva AM, Wright JR, Palmer SM. <i>J Immunol.</i> 2012 May 15;188(10):4897-905.	Sem relação com o tópico Th17
2	Immune modulation of inflammatory conditions: regulatory T-cells for treatment of GVHD. Haase D, Starke M, Puan KJ, Lai TS, Rotzschke O. <i>Immunol Res.</i> 2012 Mar 15.	Sem relação com o tópico Th17
3	An absence of donor TH17 differentiation ameliorates dermal tissue damage. Cheng H, Song GL, Pan B, Tian J, Yan ZL, Chen W, Xu KL, Li ZY, Zeng LY. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi.</i> 2011 Jul 12;91(26):1843-6. Chinese.	Artigo em Chinês
4	Human TH17 cells are long-lived effector memory cells. Kryczek I, Zhao E, Liu Y, Wang Y, Vatan L, Szeliga W, Moyer J, Klimczak A, Lange A, Zou W. <i>Sci Transl Med.</i> 2011 Oct 12;3(104):104ra100	Sem relação com o tópico GVHD
5	Future perspectives: should Th17 cells be considered as a possible therapeutic target in acute myeloid leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation? Ersvaer E, Melve GK, Bruserud O. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2011 Dec;60(12):1669-81. Epub 2011 Oct 12. Review.	Sem relação com o tópico DECH
6	Diminished regulatory T-cells in cutaneous lesions of thymoma-associated multi-organ autoimmunity: a newly described paraneoplastic autoimmune disorder with fatal clinical course. Hanafusa T, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Umegaki N, Terao M, Sano S, Nakajiri T, Okumura M, Katayama I. <i>Clin Exp Immunol.</i> 2011 Nov;166(2):164-70.	Sem relação com o tópico DECH
7	Anti-IL-6-receptor-alpha (tocilizumab) does not inhibit human monocyte-derived dendritic cell maturation or alloreactive T-cell responses. Betts BC, St Angelo ET, Kennedy M, Young JW. <i>Blood.</i> 2011 Nov 10;118(19):5340-3.	Sem relação com o tópico Th17
8	Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways. Duffy MM, Ritter T, Ceredig R, Griffin MD. <i>Stem Cell Res Ther.</i> 2011 Aug 11;2(4):34.	Sem relação com o tópico Th17
9	IDO in human gut graft-versus-host disease. Ratajczak P, Janin A, Peffault de Larour R, Koch L, Roche B, Munn D, Blazar BR, Socié G. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2012 Jan;18(1):150-5	Sem relação com o tópico Th17
10	The role of Th17 cells in early onset of mice acute graft versus host disease. Cheng H, Zeng LY, Pan B, Song GL, Tian J, Chen C, Yan ZL, Li ZY, Xu KL. <i>Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.</i> 2011 May;32(5):322-5. Chinese.	Artigo em chinês
11	Detection of Th17/treg cell-associated cytokines in peripheral blood of patients with graft-versus-host disease and its clinical significance. Wang J, Wang XB, Wang J, Liu HL, Geng LQ, Ding KY, Sun ZM. <i>Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.</i> 2011 Apr;19(2):422-6. Chinese.	Artigo em chinês
12	Innate immune activation potentiates alloimmune lung disease independent of chemokine (C-X-C motif) receptor 3. Martinu T, Kinnier CV, Gowdy KM, Kelly FL, Snyder LD, Jiang D, Foster WM, Garantzotis S, Belperio JA, Noble PW, Palmer SM. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2011 Jun;30(6):717-25.	Sem relação com o tópico Th17
13	Host-microbe interactions in stem cell transplantation: recognizing Candida in infection and inflammation. van der Velden WJ, Plantinga TS, Donnelly JP, Kullberg BJ, Blijlevens NM, Netea MG. <i>Virulence.</i> 2010 May-Jun;1(3):180-4.	Sem relação com o tópico DECH
14	CD3 mAb treatment ameliorated the severity of the cGVHD-induced lupus nephritis in mice by up-regulation of Foxp3+ regulatory T-cells in the target tissue: kidney. Zhang JL, Sun DJ, Hou CM, Wei YL, Li XY, Yu ZY, Feng JN, Shen BF, Li Y, Xiao H. <i>Transpl Immunol.</i> 2010 Oct;24(1):17-25. Epub 2010 Sep 17.	Sem relação com o tópico Th17
15	Cbl-b(-/-) T-cells demonstrate in vivo resistance to regulatory T-cells but a context-dependent resistance to TGF-beta. Adams CO, Housley WJ, Bhowmick S, Cone RE, Rajan TV, Forouhar F, Clark RB. <i>J Immunol.</i> 2010 Aug 15;185(4):2051-8.	Sem relação com o tópico Th17
16	The incidence of acute graft-versus-host disease increases with Candida colonization depending on the dectin-1 gene status. van der Velden WJ, Plantinga TS, Feuth T, Donnelly JP, Netea MG, Blijlevens NM. <i>Clin Immunol.</i> 2010 Aug;136(2):302-6. Epub 2010 May 10.	Sem relação com o tópico Th17
17	G-CSF induces a potentially tolerant gene and immunophenotype profile in T-cells in vivo. Toh HC, Sun L, Soe Y, Wu Y, Phoon YP, Chia WK, Wu J, Wong KY, Tan P. <i>Clin Immunol.</i> 2009 Jul;132(1):83-92.	Sem relação com o tópico DECH
18	Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18. Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S. <i>J Immunol.</i> 2008 Aug 15;181(4):2898-906.	Sem relação com o tópico DECH
19	Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis, and immunologic disease, and therapeutic considerations. Prud'homme GJ. <i>Lab Invest.</i> 2007 Nov;87(11):1077-91. Epub 2007 Aug 27. Review.	Sem relação com o tópico DECH

RESULTADOS

Vinte e oito artigos sobre IL-17 relacionados à DECH foram encontrados em nossa busca, e o quadro 3 resume banco de dados, autores, ano de publicação, tipo de estudo, tema principal, e país de origem para cada artigo.

Dentre esses artigos, 19 eram de pesquisa básica realizadas em modelos animais, quatro estudos clínicos, e cinco revisões.

Os 19 artigos revistos sobre DECH experimental não mostraram resultados uniformes, principalmente devido a diferentes protocolos experimentais usados para investigar a relação entre Th17 e DECH. Outras razões que explicam as discrepâncias entre os vários estudos estão relacionadas aos modelos animais usados, à inativação de diferentes genes (*knockouts*), ou as diferenças nos regimes de condicionamento pré-transplante. Alguns dos artigos selecionados trouxeram grandes contribuições ao campo. Por exemplo, Chen et al., 2007, discutiram o desequilíbrio entre as populações celulares pró-inflamatórias e regulatórias, e seus respectivos

fenótipos no desenvolvimento de DECH. Carlson e et al. em 2008, conseguiram diferenciarcélulas Th17 *in vitro*, e ao infundi-las em modelo animal, demonstraram que a DECH também ocorre independente de IFN γ . Além destes, vários outros artigos serão discutidos em detalhes na próxima seção.

Os quatro estudos clínicos descreveram e estabeleceram correlações entre Th17 e IL-17 na DECH humana. Algumas evidências indiretas, como a correlação entre as proporções Th17/Treg e escores de doença, além da associação entre o número de células Th17 infundidas e a ocorrência de DECH, são dados muito importantes para o contexto clínico. O pequeno número de estudos clínicos relatados sobre este assunto é logicamente justificado pelas inerentes limitações em se conseguir amostras adequadas dos pacientes e a gravidade de sua doença.

As cinco revisões sobre o assunto resumem a pesquisa existente e analisam de forma crítica os resultados, destacando os consensos, como também os aspectos que ainda não foram esclarecidos nesta área.

Quadro 3. Artigos selecionados

N	Banco de dados	Título	Autores	Ano	Origem	Tipo de estudo	Temas principais
13	PubMed	Absence of regulatory T-cell control of TH1 and TH17 cells is responsible for the autoimmune-mediated pathology in chronic graft-versus-host disease.	Chen X, Vodanovic-Jankovic S, Johnson B, Keller M, Komorowski R, Drobycki WR.	2007	USA	Experimental	Treg, Th17 cell and chronic GVHD
14	PubMed	Interferon-gamma regulates idiopathic pneumonia syndrome, a Th17+CD4+ T-cell-mediated graft-versus-host disease.	Mauermann N, Burian J, von Garnier C, Dirnhofer S, Germano D, Schuett C, Tamm M, Bingisser R, Eriksson U, Hunziker L.	2008	USA	Experimental	Th17 cell, CD4 T-cell, idiopathic pneumonia syndrome and GVHD
15	PubMed	Absence of donor Th17 leads to augmented Th1 differentiation and exacerbated acute graft-versus-host disease.	Yi T, Zhao D, Lin CL, Zhang C, Chen Y, Todorov I, LeBon T, Kandeel F, Forman, S, Zeng D.	2008	USA	Experimental	Th17 cell, Th1 cell, acute GVHD
16	PubMed	IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease.	Kappel LW, Goldberg GL, King CG, Suh DY, Smith OM, Ligh C, Holland AM, Grubin, J, Mark NM, Liu C, Iwakura Y, Heller G, van den Brink MR.	2009	USA	Experimental	IL-17, GVHD
17	PubMed	In vitro-differentiated TH17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations.	Carlson MJ, West ML, Coghill JM, Panoskaltis-Mortari A, Blazar BR, Serody JS.	2009	USA	Experimental	Th17 cell, GVHD, cutaneous and pulmonary manifestations.
18	PubMed	Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease.	Yi T, Chen Y, Wang L, Du G, Huang D, Zhao D, Johnston H, Young J, Todorov I, Umetsu DT, Chen L, Iwakura Y, Kandeel F, Forman S, Zeng D.	2009	USA	Experimental	Th1 cell, Th2 cell and Th17 cell, GVHD, tissue association
19	PubMed	IL-21 blockade reduces graft-versus-host disease mortality by supporting inducible T regulatory cell generation.	Bucher C, Koch L, Vogtenhuber C, Goren E, Munger M, Panoskaltis-Mortari A, Sivakumar P, Blazar BR.	2009	USA	Experimental	IL-21, GVHD, Treg
20	PubMed	Absence of IL-23p19 in donor allogeneic cells reduces mortality from acute GVHD.	Thompson JS, Chu Y, Glass JF, Brown SA.	2010	USA	Experimental	IL-23p19, mortality, GVHD
21	PubMed	T-helper 17 cells are sufficient but not necessary to induce acute graft-versus-host disease	Iclozan C, Yu Y, Liu C, Liang Y, Yi T, Anasetti C, Yu XZ	2010	USA	Experimental	Th17 cell, GVHD
22	PubMed	STAT3 signaling in CD4+ T-cells is critical for the pathogenesis of chronic sclerodermatous graft-versus-host disease in a murine model.	Radojic V, Pletneva MA, Yen HR, Ivcevic S, Panoskaltis-Mortari A, Gilliam AC, Drake CG, Blazar BR, Luznik L.	2010	USA	Experimental	Stat3, Th17 cell, GVHD

Continua...

...continuação

Quadro 3. Artigos selecionados

N	Banco de dados	Título	Autores	Ano	Origem	Tipo de estudo	Temas principais
23	PubMed	Interleukin-17-producing cells increase among CD4+ lymphocytes before overt manifestation of acute graft-versus-host disease.	Dlubek D, Turlej E, Sedzimirska M, Lange J, Lange A	2010	Poland	Clinical	IL-17, GVHD
24	PubMed	Cutaneous GVHD is associated with the expansion of tissue-localized Th1 and not Th17 cells.	Broady R, Yu J, Chow V, Tantiworawit A, Kang C, Berg K, Martinka M, Ghoreishi M, Dutz J, Levings MK.	2010	Canada	Clinical	Th1 cell, Th17 cell, GVHD, cutaneous
25	PubMed	Development of a T(H)17 immune response during the induction of murine syngeneic graft-versus-host disease.	Brandon JA, Jennings CD, Kaplan AM, Bryson JS.	2010	USA	Experimental	IL-17, CD4+ T-cells, transplantation
26	PubMed	Homing in on acute graft vs. host disease: tissue-specific T-regulatory e Th17 cells.	Engelhardt BG, Crowe JE	2010	USA	Review	Th17, GVHD, Treg
27	PubMed	New perspectives on the biology of acute GVHD.	Paczesny S, Hanauer D, Sun Y, Reddy P.	2010	USA	Review	GVHD, allogeneic, transplantation, bone marrow
28	PubMed	Th17/Treg ratio in human graft-versus-host disease.	Ratajczak P, Janin A, Peffault de Latour R, Leboeuf C, Desveaux A, Keyvanfar K, Robin M, Clave E, Douay C, Quinquenel A, Pichereau C, Bertheau P, Mary JY, Socié G	2011	France	Clinical	Th17 cell, Treg, GVHD, gastrointestinal
29	PubMed	IL-17-producing T-cells contribute to acute GVHD in patients undergoing to non-manipulated blood and marrow transplantation.	Zhao XY, Xu LL, Lu SY, Huang XJ.	2011	China	Clinical	IL-17, Th17 cells, acute GVHD
30	PubMed	Sequential activation of inflammatory signaling pathways during graft-versus-host disease (GVHD): early role for STAT1 and STAT3. <i>Cell Immunol.</i> 2011;268(1):37-46.	Ma HH, Ziegler J, Li C, Sepulveda A, Bedeir A, Grandis J, Lentzsch S, Mapara MY.	2011	USA	Experimental	Stat1, Stat3, GVHD, inflammation
31	PubMed	Blockade of IL-6-signaling inhibits the pathogenesis of CD4+ T-cell-mediated lethal graft-versus-host reaction against minor histocompatibility antigen.	Noguchi D, Wakita D, Ohkuri T, Tajima M, Chamoto K, Kitamura H, Nishimura T.	2011	Japan	Experimental	IL-6, CD4, GVHD,
32	PubMed	Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t in mice.	Yu Y, Wang D, Liu C, Kaosaard K, Semple K, Anasetti C, Yu XZ.	2011	USA	Experimental	GVL, GVHD, Th17 cell, Tbet
33	PubMed	Th1 and Th17 join forces for acute GVHD	Teshima T	2011	Japan	Review	Th1 cell, Th17 cell, GVHD
34	PubMed	Regulatory T-cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease.	Teshima T, Maeda Y, Ozaki K.	2011	Japan	Review	Treg, IL-17 cell, GVHD
35	PubMed	Abrogation of donor T-cell IL-21 signaling leads to tissue-specific modulation of immunity and separation of GVHD from GVL.	Hanash AM, Kappel LW, Yim NL, Nejat RA, Goldberg GL, Smith OM, Rao UK, Dykstra L, Na IK, Holland AM, Dudakov JA, Liu C, Murphy GF, Leonard WJ, Heller G, van den Brink MR.	2011	USA	Experimental	IL-21, GVHD, GVL
36	PubMed	Amelioration of acute graft-versus-host disease by adoptive transfer of ex vivo expanded human cord blood CD4+CD25+ FoxP3+ regulatory T-cells is associated with the polarization of Treg/Th17 balance in a mouse model	Yang J, Fan H, Hao J, Ren Y, Chen L, Li G, Xie R, Yang Y, Qian K, Liu M	2012	China	Experimental	Treg, Th17 cell
37	PubMed	Protective role of T-bet and Th1 cytokines in pulmonary graft-versus-host disease and peribronchiolar fibrosis	Gowdy KM, Nugent JL, Martinu T, Potts E, Snyder LD, Foster WM, Palmer SM.	2012	USA	Experimental	Th1 cell, Tbet, GVHD
38	PubMed	Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17.	Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, Kadohisa S, Uryu H, Takeuchi K, Tanaka T, Yoshino T, Iwakura Y, Tanimoto M.	2012	Japan	Experimental	Chronic GVHD, Th1 cell, Th17 cell
39	PubMed	Altered balance between Th1 and Th17 cells in circulation is an indicator for the severity of murine acute GVHD.	Pan B, Zeng L, Cheng H, Song G, Chen C, Zhang Y, Li Z, Xu K.	2012	China	Experimental	Th1 cell, Th17 cell, GVHD
40	PubMed	The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome.	Serody JS, Hill GR.	2012	USA	Review	Acute, chronic GVHD, Th1 cell, Th17 cell

DISCUSSÃO

Os 28 artigos foram agrupados segundo o enfoque principal da pesquisa relatada:

(A) Evidências de que células Th17 mediam DECH em modelos murinos da doença

Em 2008, Carlson et al., desenvolveram um protocolo para diferenciar, *in vitro*, células-T *naive* em células Th17. Os principais passos e marcadores da via de diferenciação de Th17 são mostrados na figura 2. Pelo uso de células Th17 purificadas e diferenciadas de camundongos selvagens ou de camundongos sem o gene do IFN γ (IFN γ -/-), os autores mostraram que as células Th17 podem mediar a DECH letal, independente da produção de IFN γ . Estas células desencadeiam manifestações pulmonares e cutâneas graves em camundongos⁽¹⁷⁾. A competência de Th17 para induzir a DECH foi também confirmada por Iclozan et al., 2010. Além disso, no último estudo, as células Th17 foram identificadas como sendo mais potentes que as células Th1, já que pequeno número de células Th17 agravaram a letalidade da DECH em vários receptores alogênicos, o que demonstra o potencial patológico do subtipo Th17⁽²¹⁾.

Em contraste, também em 2008, Yi et al. demonstraram que a transferência de células-T de doadores IL-17-/- para camundongos receptores exacerba a DECH aguda; a piora da doença foi associada à expansão da diferenciação de Th1 e produção de IFN γ . Observou-se também que IL-17 adicionado em pequenas doses a células IL-17-/- de doador, reduziu a frequência de células produtoras de IFN γ , resultando na mitigação da DECH aguda⁽¹⁵⁾. Diferente dos artigos anteriores, este demonstrou que a ausência de células Th17 ou de IL-17

leva ao aumento de Th1 e exacerbação de DECH, e que a administração de IL-17 pode abrandar a DECH.

Na sequência, Kappel et al., 2009⁽¹⁶⁾, demonstraram que células-T CD4 de doadores após transplante podem produzir IL-17 e IFN γ , sugerindo que estas citocinas não são mutuamente exclusivas e que uma única célula é capaz de produzir ambas. Também mostraram que IL-17 favorece o desenvolvimento de DECH quando células-T CD4 são transferidas a receptores alogênicos; entretanto, IL-17 não é necessária para o desenvolvimento de DECH quando células-T (CD3) são transferidas aos camundongos. Este artigo corrobora o de Yi et al., quando afirmam que a DECH pode ocorrer na ausência de IL-17, mas difere com respeito à contribuição de IL-17 à DECH, mostrando que IL-17 favorece a DECH em vez de proteger contra a doença. Entretanto, diferentes protocolos experimentais usados pelos autores (por exemplo, diversos regimes de condicionamento usados antes do transplante, e as populações de células usadas) podem ter contribuído para alguns dos resultados contrastantes^(15,16).

A proposta de Yu et al., 2011, é que células Th *naive* podem se diferenciar em Th1 e Th17 e mediar a DECH após transferência adotiva para um hospedeiro alogênico. Nos experimentos, usaram como células doadoras células-T de camundongos que tinham deficiência nos fatores de transcrição T-bet e ROR γ t, ou seja, as células doadoras foram incapazes de se diferenciar em células Th1 e Th17. Em vez disso, a diferenciação ocorreu em células Th2 e células-T com fenótipos regulatórios (Treg), resultando na melhora da DECH estabelecida. Também observaram a preservação do efeito enxerto contra leucemia (GVL, sigla em inglês para *graft versus leukemia*), que é uma resposta contra a doença original, geralmente células leucêmicas⁽³²⁾.

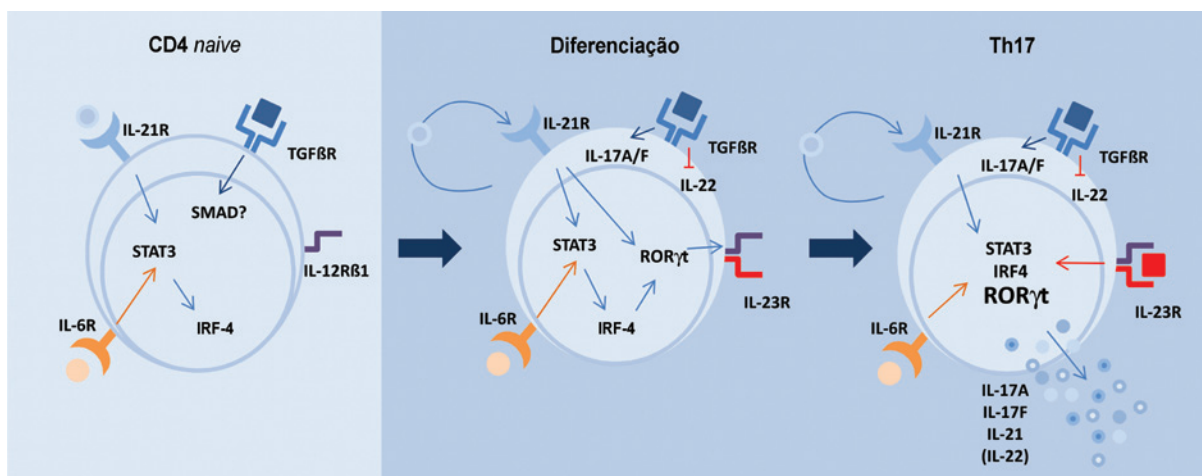


Figura 2. Citocinas IL-21, IL-6, TGF β agindo nos receptores de células-T *naive*, ativam via STAT 3 os fatores de transcrição IRF-4 e ROR γ t, levando à síntese de IL-17 A e IL-17 F, IL-21, e à expressão do receptor funcional IL-23 na membrana. A síntese de IL-17 e o fator de transcrição ROR γ t são considerados os principais marcadores do subconjunto Th17. Adaptado de Ghilardi e Ouyang, 2007⁽¹²⁾

Um importante e conveniente ponto foi levantado por Teshima et al., 2011, que fizeram referência ao trabalho feito por Yu et al., 2011, cujos resultados demonstram que a deficiência em Tbet e ROR γ t é benéfica para DECH sem afetar a GVL. A questão é se a supressão da função de Th1/Th17, caso fosse considerada como abordagem terapêutica, afetaria a resistência a infecções oportunistas, que é um problema importante e conhecido no pós-transplante⁽³⁴⁾.

Em geral, todos os artigos mencionados acima, com a exceção do publicado por Yi et al.⁽¹⁵⁾, mostraram que células Th17 ou IL-17 participam no desencadeamento ou agravamento da DECH.

(B) Th17/IL-17 na patologia de DECH em órgãos específicos

Porque a DECH pode afetar diferentes órgãos, vários investigadores se concentraram no papel de Th17 em manifestações órgão-específicas da doença. Este tópico inclui vários artigos.

Mauermann et al., 2008, relataram que a transferência de medula óssea semialogênica em combinação com uma população de células-T CD4+ deficiente em IFN γ ou T-bet exacerbou a inflamação pulmonar em camundongos receptores. Em contraste, células-T CD4+ de doador selvagem mediaram inflamação mínima, e células-T CD8+ desempenharam um papel pequeno no desenvolvimento da síndrome da pneumonia idiopática (SPI). Além disso, a ausência da sinalização de IFN γ ou de IFN γ nas células do parênquima pulmonar dos receptores promoveu a expansão de células produtoras de IL-17A, aumentando assim a severidade da doença pulmonar. Em contraste, a depleção de IL-17A reduziu a gravidade da doença. Talvez, como já discutido neste artigo, a presença de IL-17A nos pulmões promova recrutamento de neutrófilos e macrófagos, agravando o quadro clínico da doença⁽¹⁴⁾. Em relação à especificidade do órgão, alguns meses depois, em 2009, Yi et al. publicaram um novo artigo⁽¹⁸⁾ onde relataram a patogênese da DECH ao envolver órgãos específicos na ativação de subtipos específicos de células Th. As células Th1 estavam envolvidas em dano intestinal e hepático, enquanto a ausência de IFN γ realçou o dano de tecido pulmonar e cutâneo relacionado às populações celulares de Th2 e Th17. Os autores descreveram uma correlação entre Th17 e dano cutâneo, sustentando que células Th17 são importantes mediadoras de DECH cutânea por causa da ativação por IL-17 de STAT3 em queratinócitos, resultando em hiperplasia epidérmica. Entretanto, não observaram um envolvimento significativo de Th17 com dano pulmonar, como havia sido relatado por Mauerman et al., no artigo anterior. Ainda assim, Yi

et al., consideram que Th17 possa desempenhar um papel pequeno na patogênese de pneumonia idiopática⁽¹⁸⁾.

Em um estudo anterior⁽²⁵⁾ feito antes da determinação da estrutura de IL-23, Brandon et al., relataram a inibição de Th1 no modelo murino singênico de DECH pela neutralização da cadeia p40 da citocina IL-12. Todavia, agora já se sabe que IL-23 compartilha a subunidade p40 com IL-12. Porém, ainda não está claro se a terapia com IL-12p40 bloqueou o desenvolvimento de Th1 ou Th17, ou de ambos. Portanto, Brandon et al., 2010, relataram um estudo projetado para investigar o envolvimento de Th17 na colite singênica associada à DECH (sDECH). Seus experimentos demonstraram um aumento significativo no número de células Th17 em animais com sDECH, mas o escore da doença não foi modificado pela administração de anticorpos monoclonais anti-IL-17A, levando à conclusão de que IL-12p40 tinha atuado sobre Th1 em vez de Th17 no estudo anterior, mas sem excluir um papel de Th17/IL-17 na sDECH⁽²⁵⁾.

Outra abordagem para testar se a DECH pulmonar pode se desenvolver na ausência de células Th1 usou camundongos com deficiência de T-bet como doadores de células em modelos de DECH. Concluíram que o desenvolvimento de DECH ocorre sem células Th1, e que a ausência de T-bet leva à produção aumentada de citocinas dos tipos Th17 e Th2; a fibrose pulmonar observada é realçada pela exposição à LPS. Além disso, camundongos Alo-Tbet(-/-) expostos a LPS apresentaram aumentos nos números de células Th17 e também aumentos nos níveis pulmonares de IL-17 e IL-13, seguidos de uma redução no número de células-T regulatórias⁽³⁷⁾. Nishimori et al., 2012, investigaram subtipos de Th na DECH crônica e encontraram regulação positiva das respostas de Th1, Th2, e Th17. As respostas de Th1 e Th2 passaram por regulação positiva, seguida pelas células Th17. Os pulmões e o fígado de receptores alogênicos foram infiltrados por números significativamente maiores de células Th17 em comparação com os mesmos órgãos de receptores singênicos. A redução da DECH crônica foi observada mediante o tratamento de camundongos com AM80, um retinóide que regula RAR e IL-6, fazendo a regulação negativa de Th1 e Th17. Portanto, neste modelo de DECH crônica, ambas as populações, e possivelmente Th2, participam como células efetoras, embora em momentos diferentes ao longo do curso do processo de patogênese⁽³⁸⁾.

(C) O equilíbrio entre células-T regulatórias e células Th1/Th17 em modelos murinos de DECH

Chen et al., demonstraram, em 2007, que a condição semelhante a doença autoimune, que se desenvolve na DECH, é atribuída a células-T CD4 derivadas de

doador com fenótipo Th1 e Th17. Este estudo destaca a perda desequilibrada de células CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺, conhecidas como células-T de fenótipo regulatório (Treg), associada ao aumento de secreção de citocinas pró-inflamatórias por células Th1 e Th17, levando assim ao dano tecidual patológico na DECH. Este estudo confirma as células Th1 e Th17 como importantes no desenvolvimento de DECH e reforçam o papel das Tregs como reguladores negativos desta doença. De fato, quando Tregs foram transferidas a animais primados para desenvolver a DECH, foram capazes de prevenir a doença⁽¹³⁾.

Engelhardt e Crowe (2010) sugerem em sua revisão que células Tregs e Th17 (mas não células Th1), são os principais subtipos de células-T envolvidos na DECH aguda. A hipótese deles é de que ambos subtipos são mutuamente regulados por meio do ácido retinóico, IL-6, e por células dendríticas. Outro aspecto da fisiologia destes subtipos de células-T é sua migração para linfonodos, pele, ou intestino que estão sob rígida regulação⁽²⁶⁾.

Uma excelente revisão foi publicada por Teshima et al., em 2011. Eles recapitulam os achados relativos às funções de DECH, Th17 e Treg. Com base nos dados acumulados de estudos experimentais e clínicos, os autores sugerem novas estratégias futuras para prevenção e tratamento de DECH, como a terapia por células Treg⁽³³⁾.

A melhora da DECH murina após a transferência de Tregs de células-T expandidas de cordão umbilical humano foi descrita por Yang et al., em 2012. Sua interpretação é similar àquela com o equilíbrio Treg/Th17 observado anteriormente no modelo em camundongos; o aumento em números de Tregs foi acompanhado pela diminuição nas células Th17. Entretanto, a atividade supressora de Tregs expandidas *in vitro* e sua eficácia na prevenção de DECH aguda ainda são pouco compreendidas⁽³⁶⁾.

Em 2012, Pan et al., apresentaram achados que também confirmam que o equilíbrio alterado entre células Th17 e Tregs contribui para vários tipos de doenças inflamatórias, incluindo a DECH aguda⁽³⁹⁾.

(D) Papel de outras citocinas na via Th17

A interleucina-21 (IL-21) favorece a diferenciação em Th1 e Th17, enquanto inibe a diferenciação de células-T regulatórias induzidas (iTregs). Bucher et al., 2009, demonstraram o papel de IL-21 na DECH. Desde então, a produção de IL-21 por células-T e sua sinalização de IL-21R são essenciais para a lesão do trato gastrointestinal e letalidade induzidas por DECH. O bloqueio de sinalização de IL-21/IL-21R foi associado a diminuição de células-T secretoras de IFN γ que infiltram a lâmina própria do cólon, com consequente diminuição do

escore da doença. Estes dados demonstram que o bloqueio da sinalização de IL-21 aumenta a diferenciação em iTregs *in vivo*, mas não anula o efeito do enxerto contra leucemia (GVL). Além disso, também demonstraram que o bloqueio de sinalização de IL-21 não afetou a produção de perforina ou granzimas, e não teve nenhum efeito direto sobre células-T CD8⁽¹⁹⁾.

IL-23 apresenta heterodímeros que compartilham um dímero p40, mas diferem por IL-12p35 e IL-23p19. O papel de IL-23 de manter as células Th17 comprovou estar relacionado ao dímero, p19, mas não ao dímero p40. Thompson et al., 2010, usaram um modelo alo gênico de camundongo doador p19^{-/-} e demonstraram que a deficiência de p19 em transplantes de doador alo gênico reduz a severidade da DECH aguda, mas aumenta os níveis de IL-17 mRNA e séricos. Estes resultados foram discutidos pelos autores, sugerindo que o efeito de p19^{-/-} pode estar relacionado à interleucina 22 (IL-22), outra citocina produzida por células Th17⁽²⁰⁾.

Hanash et al., 2011, demonstraram no modelo murino de transplante de medula óssea que células-T de doador IL-21R *knockout* mediam uma forma diminuída de DECH sistêmica e gastrointestinal nos receptores de transplantes. Esta redução de DECH estava associada à expansão de células Treg do doador e com a modulação tecido-específica da função das células Th⁽³⁵⁾.

O bloqueio de sinalização de IL-6 pela administração de anticorpos monoclonais anti-receptores de IL-6 inibiu de forma pronunciada a DECH letal, como demonstrado por Noguchi et al., em 2011. Eles observaram que a administração de anti-IL-6R mAb não prejudicou as células Th1, mas as células-T que secretam simultaneamente INF γ , IL-17, e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Também relataram maior número de células Treg no baço dos camundongos tratados⁽³¹⁾.

(E) Papel da transdução de sinal Th17 em um modelo murino de DECH

Para estudar o desenvolvimento de DECH crônica com esclerodermia em modelos animais, Radojic et al., 2010, usaram camundongos STAT3 *knockout* para anular sua sinalização. Verificaram que a ausência de STAT3 restringe a proliferação e expansão alorreativa de células-T *in vivo*. Embora a depleção de STAT3 não tenha prejudicado a diferenciação de células-T *naive* em Th1, ela promoveu a reconstituição de células Treg naturais e induzidas⁽²²⁾.

A ativação sequencial das vias de sinalização durante a DECH é o principal assunto do artigo de Ma et al., 2011, que analisou a ativação inicial de STAT1 e STAT3 sustentado pelo fato de que a ativação inicial de STAT3 em células-T esplênicas é acompanhada pela se-

creção sistêmica de IL-17 em animais com DECH. Os autores demonstraram que pSTAT1 aumenta nas fases iniciais de DECH, não apenas em células/linfócitos do baço, mas também no fígado e cólon; enquanto pSTAT3 aumenta nas fases iniciais e persiste durante o desenvolvimento de DECH. Entretanto, estudos futuros são necessários para dissecar o papel funcional das STAT1 e STAT3 e sua comunicação durante a DECH⁽³⁰⁾.

(F) Estudos clínicos relacionados a Th17 e DECH humana

Dlubek et al., 2010, investigaram a presença de células produtoras de IL-17 em células mononucleares de sangue periférico (CMSP) de pacientes após transplante de célula-tronco hematopoiética. Todos os pacientes apresentaram aumento de células produtoras de IL-17 durante a reconstituição hematopoiética quando comparados a indivíduos saudáveis. Entretanto, oito pacientes desenvolveram DECH aguda, demonstrando proporções menores de células CD4 produtoras de IL-17 no dia da DECH aguda em comparação com as medidas iniciais. O autor propôs como uma explicação que essas células produtoras de IL-17 teriam migrado para os tecidos afetados durante as manifestações clínicas de DECH. Entretanto, neste estudo, não há evidências da presença de células IL-17 no tecido⁽²³⁾.

Broadly et al., 2010, estudaram o sangue e a pele de pacientes com DECH aguda. Mesmo tendo encontrado um número aumentado de células IL-17 durante a reconstituição imunológica, essas células desapareceram da circulação em pacientes com DECH aguda. Todavia, as células Th17 não migraram para a pele, já que não estavam aumentadas na pele de pacientes com DECH em comparação com controles saudáveis. Porém, houve um número significativo de células-T produtoras de IFN γ nesses locais da pele quando comparados aos controles. Estes dados sustentam o antigo paradigma de que células produtoras de IFN γ nos tecidos são os principais perpetradores da DECH aguda. Entretanto, os autores investigaram apenas a pele destes pacientes, mas não examinaram outros tecidos quanto à presença de células Th17⁽²⁴⁾.

O estudo feito por Ratajczak et al., 2011, incluiu 96 biópsias de pacientes com DECH. Investigaram pacientes com DECH gastrointestinal e cutânea, e a razão Th17/Treg se correlacionou tanto com o diagnóstico clínico quanto com a gravidade da doença, de acordo com a avaliação de grau patológico. Eles concluíram que células Th17 na DECH gastrointestinal e cutânea não estavam associadas a gravidade do dano tecidual, mas que a quantificação *in situ* da razão Th17/Treg foi um marcador específico para DECH humana. Os autores também relataram as limitações da pesquisa inerentes a

estudos em humanos. Tinham biópsias de apenas uma avaliação de cada paciente, e isso não pôde excluir a presença de células Th17 no início das manifestações clínicas de DECH⁽²⁸⁾.

Os aloenxertos de 41 pacientes foram analisados quanto a células-T produtoras de IL-17 no início de DECH aguda por Zhao et al., 2011. Este grupo investigou pacientes que foram submetidos a transplantes de células progenitoras do sangue periférico mobilizadas pelo fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e preparados com G-CSF para transplante de medula óssea. Os resultados indicam que pacientes que receberam doses maiores de células Th17, medula óssea primada por G-CSF, ou uma dose maior de células Tc17 em células progenitoras mobilizadas de sangue periférico apresentavam uma incidência maior de DECH aguda⁽²⁹⁾.

Serody e Hill, 2012, concluem em sua revisão que embora pouco se saiba sobre a contribuição de IL-17A para DECH, a geração de IL-17A é aumentada pelo uso de enxertos mobilizados por G-CSF, e isso se correlaciona com a incidência da doença⁽⁴⁰⁾.

Finalmente, na revisão de literatura, Paczesny et al., 2010, salientam a inevitabilidade de desenvolvimento computacional robusto e ferramentas matemáticas para organizar todos os dados experimentais emergentes em um modelo de múltiplos estágios que correlacione as interações moleculares intracelulares com comportamento intercelular tendo como alvo os órgãos⁽²⁷⁾.

CONCLUSÕES

Mesmo com controvérsias, nos estudos experimentais e clínicos revisados neste artigo há evidências de que as células Th17 estejam implicadas na fisiopatologia da DECH aguda e crônica. Ainda assim, a contribuição detalhada de Th17 para DECH ou para a razão Th17/Treg não foi completamente esclarecida por esses estudos. Estas questões devem ser mais investigadas, de modo a contribuir para o desenvolvimento de novas terapias nesse campo.

AGRADECIMENTOS

Somos gratos à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e à Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein (SBIBAE) pelo seu apoio.

REFERÊNCIAS

1. Hill GR, Crawford JM, Cooke KJ, Brinson YS, Pan L, Ferrara JL. Total body irradiation and acute graft versus host disease. The role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood*. 1997;90(8):3204-13.

2. Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Wuyts WA, Verbeken EK, Meyts I, Bullens DM, et al. The role of interleukin-17 during acute rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*. 2006;27(4):779-87.
3. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Cutting edge: Human IL-17: A novel cytokine derived from T-cells. *J Immunol*. 1995;155(12):5483-6.
4. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau A-M, Painter SL, Comeau MR, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*. 1995;3(6):811-821.
5. Yao Z, Spriggs MK, Derry JMJ, Strockbine L, Park LS, VandenBos T, et al. Molecular characterization of the human interleukin-17 receptor. *Cytokine*. 1999;9(11):794-800.
6. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, 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(4):519-27.
7. Ye P, Garvey PB, Zhang P, Nelson S, Bagby G, Summer WR, et al. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(3):335-40.
8. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T-cell lineages. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:821-52.
9. Marti L, Golmia R, Golmia AP, Paes AT, Guilhen DD, Moreira-Filho CA, et al. Alterations in cytokine profile and dendritic cells subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients before and after biologic therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:334-42.
10. Loong CC, Hsieh HG, Lui WY, Chen A, Lin CY. Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol*. 2002;197(3):322-32.
11. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol*. 2000;165(11):6107-15.
12. Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells. *Semin Immunol*. 2007;19(6):383-93.
13. Chen X, Vodanovic-Jankovic S, Johnson B, Keller M, Komorowski R, Drobyski WR. 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):3804-13.
14. Mauermann N, Burian J, von Garnier C, Dirnhofer S, Germano D, Schuett C, et al. Interferon-gamma regulates idiopathic pneumonia syndrome, a Th17+CD4+ T-cell-mediated graft-versus-host disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):379-88.
15. Yi T, Zhao D, Lin CL, Zhang C, Chen Y, Todorov I, et al. Absence of donor Th17 leads to augmented Th1 differentiation and exacerbated acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112(5):2101-10.
16. Kappel LW, Goldberg GL, King CG, Suh DY, Smith OM, Ligh C, et al. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;113(4):945-52.
17. Carlson MJ, West ML, Coghil JM, Panoskaltis-Mortari A, Blazar BR, Serody JS. In vitro-differentiated Th17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations. *Blood*. 2009;113(6):1365-74.
18. Yi T, Chen Y, Wang L, Du G, Huang D, Zhao D, et al. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease. *Blood*. 2009;114(14):3101-12.
19. Bucher C, Koch L, Vogtenhuber C, Goren E, Munger M, Panoskaltis-Mortari A, et al. IL-21 blockade reduces graft-versus-host disease mortality by supporting inducible T regulatory cell generation. *Blood*. 2009;114(26):5375-84.
20. Thompson JS, Chu Y, Glass JF, Brown SA. Absence of IL-23p19 in donor allogeneic cells reduces mortality from acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(4):712-22.
21. Iclozan C, Yu Y, Liu C, Liang Y, Yi T, Anasetti C, et al. T helper 17 cells are sufficient but not necessary to induce acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):170-8.
22. Radojic V, Pletneva MA, Yen HR, Ivcevic S, Panoskaltis-Mortari A, Gilliam AC, et al. STAT3 signaling in CD4+ T-cells is critical for the pathogenesis of chronic sclerodermatous graft-versus-host disease in a murine model. *J Immunol*. 2010;184(2):764-74.
23. Dlubek D, Turliej E, Sedzimirska M, Lange J, Lange A. Interleukin-17-producing cells increase among CD4+ lymphocytes before overt manifestation of acute graft-versus-host disease. *Transplant Proc*. 2010;42(8):3277-9.
24. Broady R, Yu J, Chow V, Tantiworawit A, Kang C, Berg K, et al. GVHD is associated with the expansion of tissue-localized Th1 and not Th17 cells. *Blood*. 2010;116(25):5748-51.
25. Brandon JA, Jennings CD, Kaplan AM, Bryson JS. Development of a T(H)17 immune response during the induction of murine syngeneic graft-versus-host disease. *Cytokine*. 2010;52(3):265-73.
26. Engelhardt BG, Crowe JE Jr. Homing in on acute graft vs host disease: tissue-specific T regulatory and Th17 cells. *Jr.Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;341:121-46.
27. Paczesny S, Hanauer D, Sun Y, Reddy P. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(1):1-11.
28. Ratajczak P, Janin A, Peffault de Latour R, Leboeuf C, Desveaux A, Keyvanfar K, et al. Th17/Treg ratio in human graft-versus-host disease. *Blood*. 2010;116(7):1165-71.
29. Zhao XY, Xu LL, Lu SY, Huang XJ. IL-17-producing T-cells contribute to acute graft-versus-host disease in patients undergoing non-manipulated blood and marrow transplantation. *Eur J Immunol*. 2011;41(2):514-26.
30. Ma HH, Ziegler J, Li C, Sepulveda A, Bedeir A, Grandis J, Lentzsch S, Mopara MY. Sequential activation of inflammatory signaling pathways during graft-versus-host disease (GVHD): early role for STAT1 and STAT3. *Cell Immunol*. 2011;268(1):37-46.
31. Noguchi D, Wakita D, Ohkuri T, Tajima M, Chamoto K, Kitamura H, et al. Blockade of IL-6-signaling inhibits the pathogenesis of CD4+ T-cell-mediated lethal graft-versus-host reaction against minor histocompatibility antigen. *Immunol Lett*. 2011;136(2):146-55.
32. Yu Y, Wang D, Liu C, Kaosaard K, Semple K, Anasetti C, et al. Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and ROR γ t. *Blood*. 2011;118(18):5011-20.
33. Teshima T. Th1 and Th17 join forces for acute GVHD. *Blood*. 2011;118(18):4765-7.
34. Teshima T, Maeda Y, Ozaki K. Regulatory T-cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease. *Immunotherapy*. 2011;3(7):833-52.
35. Hanash AM, Kappel LW, Yim NL, Nejat RA, Goldberg GL, Smith OM, et al. Abrogation of donor T-cell IL-21 signaling leads to tissue-specific modulation of immunity and separation of GVHD from GVL. *Blood*. 2011;118(2):446-55.
36. Yang J, Fan H, Hao J, Ren Y, Chen L, Li G, et al. Amelioration of acute graft-versus-host disease by adoptive transfer of ex vivo expanded human cord blood CD4+CD25+ fork head box protein 3+ regulatory T-cells is associated with the polarization of Treg/Th17 balance in a mouse model. *Transfusion*. 2012;52(6):1333-47.
37. Gowdy KM, Nugent JL, Martinu T, Potts E, Snyder LD, Foster WM, et al. Protective role of T-bet and Th1 cytokines in pulmonary graft-versus-host disease and peribronchiolar fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(2):249-56.
38. Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, Sugiyama H, Kobayashi K, Yamasuji Y, et al., Tanimoto M. Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17. *Blood*. 2012;119(1):285-95.
39. Pan B, Zeng L, Cheng H, Song G, Chen C, Zhang Y, et al. Altered balance between Th1 and Th17 cells in circulation is an indicator for the severity of murine acute GVHD. *Immunol Lett*. 2012;142(1-2):48-54.
40. Serody JS, Hill GR. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(1 Suppl):S56-61.