

Th17.1细胞与系统性红斑狼疮发病机制的研究进展

田微^{1*}, 宗禹萱^{2*}, 周飞², 钟威^{1#}

¹齐齐哈尔市第一医院风湿科, 黑龙江 齐齐哈尔

²齐齐哈尔市第一医院乳腺外科, 黑龙江 齐齐哈尔

收稿日期: 2023年9月23日; 录用日期: 2023年10月17日; 发布日期: 2023年10月23日

摘要

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性、累及多系统多器官的、自身免疫性疾病,可致重要脏器损害,诊断不及时或治疗不当可危及患者生命。其病因是多种因素综合作用的结果,包括遗传、环境、雌激素、免疫耐受的破坏等导致T、B免疫细胞功能亢进、多种自身抗体生成、炎性细胞因子及免疫调节功能失衡等。而辅助性T(T helper, Th)细胞17.1是最近发现的簇分化抗原(Cluster of differentiation, CD) 4⁺T细胞功能亚群,探明Th17.1细胞在SLE组织器官中的分布和功能,揭示Th17.1细胞参与SLE发病及靶器官损伤的通路和机制是有必要的,以期SLE疾病预防、病情评估以及开发精准个体化治疗靶点提供理论依据并指明新方向。

关键词

系统性红斑狼疮, 自身免疫病, Th17.1

Research Progress on Th17.1 Cells and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus

Wei Tian^{1*}, Yuxuan Zong^{2*}, Fei Zhou², Wei Zhong^{1#}

¹Rheumatology Department of the First Hospital of Qiqihar, Qiqihar Heilongjiang

²Galactophore Department of the First Hospital of Qiqihar, Qiqihar Heilongjiang

Received: Sep. 23rd, 2023; accepted: Oct. 17th, 2023; published: Oct. 23rd, 2023

*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 田微, 宗禹萱, 周飞, 钟威. Th17.1 细胞与系统性红斑狼疮发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16639-16646. DOI: 10.12677/acm.2023.13102329

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a chronic, multi-system and multi-organ, autoimmune disease that usually occurs in women between adolescence and menopause, and clinical manifestations are diverse, with significant heterogeneity. SLE is a serious disease that can cause damage to important organs. Delayed diagnosis or improper treatment may endanger patients' lives. The combined effects of various factors, including the destruction of genetics, environment, estrogen and immune tolerance, lead to hyperfunction of T and B immune cells, the generation of various autoantibodies, inflammatory cytokines and the imbalance of immune regulatory function, which cause the disorder of immune system and trigger the onset of SLE. Helper T cell 17.1 is a functional subgroup of cluster differentiation antigen 4⁺T cells recently discovered. The distribution and function of Th17.1 cells in SLE tissues and organs have been explored, and the pathway and mechanism of Th17.1 cells involved in SLE pathogenesis and target organ injury have been revealed, in order to provide theoretical basis and point out new direction for SLE disease prevention, disease assessment and the development of accurate individualized therapeutic targets.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Autoimmune Diseases, Th17.1

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性、累及多系统多器官的自身免疫性疾病,通常好发于青春期和更年期之间的女性,临床表现多样,具有显著的异质性。SLE为重大疾病,可致重要脏器损害,诊断不及时或治疗不当可危及患者生命[1]。SLE病因复杂,包括遗传、环境、雌激素、免疫耐受的破坏等导致T、B免疫细胞功能亢进、多种自身抗体生成、炎性细胞因子及免疫调节功能失衡等,引起免疫系统的紊乱,引发了SLE的发病[2]。SLE引起的肾脏、皮肤等靶器官损伤对我国SLE患者生存和生活质量有着极重要的影响,严重的降低了我国人口健康素质,给家庭和社会经济带来了巨大负担[3]。在治疗方面,SLE强调个体化治疗,因为SLE的情况因个人而定,不同患者的病情程度,受累的系统 and 脏器不尽相同,因此需要制定个体化治疗方案[4]。原则上SLE,应该根据病情轻重应用激素加免疫抑制剂治疗,轻症患者可以应用中剂量或小量激素加免疫抑制剂,重度活动患者可能应用足量激素加免疫抑制剂,危重患者可能应用激素冲击治疗,或者结合免疫抑制剂大剂量冲击治疗。SLE还可以应用中西医结合的办法,协同治疗。因此,研究SLE发病以及靶器官损伤的机制和进一步探索新的有效治疗手段具有重大意义。

T细胞介导的免疫应答在SLE发生发展中发挥重要的作用[2]。辅助性T(T helper, Th)细胞17.1是最近发现的簇分化抗原(Cluster of differentiation, CD)4⁺T细胞功能亚群[5],与类风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化等多种自身免疫性疾病和炎症性疾病发病有关,提示Th17.1细胞可能在SLE发生发展中扮演着重要角色。本文对Th17.1细胞在系统性红斑狼疮中的研究进展作一综述。

2. SLE 与 T 细胞

SLE 是一种自身性免疫疾病, 以机体免疫耐受丧失和广泛炎症为特征。T 细胞在炎症反应中起核心作用, $CD4^+T$ 或 $CD8^+T$ 是最常见的亚群[6]。T 细胞亚群众多, 功能复杂, 包括了不同种类的效应、记忆以及调节性亚群。机体内众多细胞的相互作用构成了机体的免疫系统, 其中 T 细胞可被分为两种: 促炎性以及抗炎性 T 细胞, 根据不同 T 细胞所占的比例以及其信号通路功能, T 细胞可引发免疫抑制、炎症反应以及抗体的产生[6]。T 细胞亚群不同个体之间变化较大, 但 SLE 患者却持续表现为某些 T 细胞亚群的比率差异以及细胞功能异常[5]。T 细胞, 尤其是 $CD4^+T$ 细胞, 即辅助性 T (T helper, Th) 细胞可启动、维持以及调节自身免疫反应, 其发生异常, 则可引起 SLE 等自身免疫性疾病。Th 细胞包括多个 Th 细胞亚群, 目前已经确定了 5 个主要的辅助性 T 细胞亚群: 分为 Th1 亚群、Th2 亚群、Th17 亚群、Th22 亚群, 调节性 T 细胞(T regulatory cells, Treg cells)亚群、滤泡辅助性 T 细胞(Follicular helper T cell, Tfh)、滤泡调节性 T 细胞(Follicular T regulatory cells, Tfr) [6] [7]。之前研究结果认为 Th1 水平及其功能升高、而 Th2 细胞的降低, 造成了 Th1/Th2 失衡, 进一步引起了 SLE 疾病发生发展, 随着深入研究发现 Th1/Th2 并不能全面揭示 SLE 的发生机制, 同时 Treg 以及 Tfr 亚群比例以及功能分子降低, Tfh 细胞不受控制的扩增, 以及 Th17、Th22 亚群比例与其功能分子 IL-17 及 IL-22 水平升高, 推测 SLE 的发病上述细胞亚群及功能的平衡失调有关[6] [8] [9]-[13]。因此可见, T 细胞在 SLE 发病中起关键作用。

3. Th 分化的细胞亚群

适应性免疫系统的异常激活导致无数免疫介导的炎症性疾病。通过 T 淋巴细胞介导反应是适应性免疫的重要协调者[14]。通过各种 Th 和细胞毒性 T (cytotoxic T, Tc)细胞亚群, Th 细胞驱动免疫介导的损伤。这种炎症性 Th 或 Tc 介导的组织损伤的抑制和随后的修复过程是由 Treg 细胞驱动的。Th 亚群细胞由胸腺 $CD4^+$ Naive T 细胞(纯真 T 细胞)在不同强度抗原刺激因素、不同内细胞因子及转录信号等诱导作用下进一步分化而来, 并根据分化过程中激活的转录因子、表达的不同细胞因子和归巢受体而定义[15]。目前研究较多的 Th 亚群主要是 Th1、Th2、Th17、Treg、Th22、Th9 和 Tfh 等亚群(表 1)。细胞因子决定了 Th 亚群的分化方向, 而分化的亚群细胞通过产生不同的细胞因子参与疾病进展; 各亚群之间保持平衡维持了机体健康状态, 失衡则将导致疾病状态。

Table 1. Differentiation of Th cell subsets

表 1. Th 细胞各亚群的分化

细胞亚群	极化所需细胞因子	表面标记物	分泌的细胞因子	转录因子	功能
Th1	IL-12, IFN- γ , IL-18, IL-27	CD3, CD4, CD119 (IFN- γ R α), CD183 (CXCR3), CD195 (CCR5)	IFN- γ , IL-2, TNF- α , LT α	T-bet, STAT1, STAT4	介导巨噬细胞活化, 杀伤胞内病原体
Th2	IL-2, TSLP, IL-4, IL-33	CD3, CD4, CD119 (IFN- γ R α), CD193 (CCR3), CD194 (CCR4)	IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 IL-13, IL-25, IL-31	GATA3, STAT6, c-MAF	介导嗜酸性粒细胞活化, 促进 B 细胞产生抗体, 对抗胞外病原体
Th9	IL-4, TGF- β	CD3, CD4, TCR α/β	IL-9, IL-10	GATA3, STAT6, IRF4	在对抗胞外寄生虫(如线虫等)感染中发挥作用

Continued

Th17	TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-21, IL-23	CD3, CD4, TCR α/β , CD161, CD194 (CCR4), CD196 (CCR6)	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22	ROR γ t, ROR α , STAT3	参与胞外细菌和真菌引起的炎症反应等
Th22	IL-6, IL-23, TNF- α	CD3, CD4, CD194 (CCR4), CD196 (CCR6), CCR10	IL-13, IL-22	AHR	促进角质细胞和表皮细胞增生等
Treg	IL-2, TGF- β	CD3, CD4, CD25 (IL-2R α), CD39, CD73, CD103, CD152 (CTLA-4)	IL-10, IL-35, TGF- β	FOXP3, STAT5	通过活化树突细胞、巨噬细胞和 B 细胞等发挥免疫抑制和免疫耐受功能
Tfh	IL-6, IL-21, IL-27	CD3, CD4, CD84, TCR α/β , CD126, CD150	IL-6, IL-10, IL-21	BCL-6, STAT3	在生发中心中帮助初始 B 细胞分化称为记忆性 B 细胞和具有抗体分泌功能的浆细胞

Th17 的特征性是表达视黄酸孤核受体(Retinoid related orphan nuclear receptor, ROR)-C 及 ROR γ t 和 CD161 及 CCR6 [16]。初始 CD4⁺T 细胞的分化方向是由细胞因子环境所决定的。Treg 细胞特征性转录因子 Foxp3 直接制 ROR γ t 的表达从而抑制 Th17 细胞的分化[17]。研究显示 IL-6 与 TGF- β 、IL-21 和 L23 可以促使初始 T 细胞向成熟 Th17 细胞分化[18]。而 Th1 与 Th2 相关的转录因子如 Tbet、STAT1、STAT4、STAT6 以及细胞因子 IFN- γ 、IL-4 均制 Th17 的分化和 L-17 的产生, 其他可以激活 STAT1 的细胞因子如 IFN- α 、IFN- β 、IL-27 可以制 Th17 细胞的分化。Th17 淋巴细胞的作用已在大多数免疫介导的炎症性疾病中得到认可。经典的 Th17 淋巴细胞分泌 IL-17A, 将中性粒细胞吸引到炎症部位。这些中性粒细胞的激活导致局部组织损伤[19]。目前, T 辅助淋巴细胞可塑性现象已得到认可。简而言之, 这意味着一种类型的 Th 细胞可以根据它们所处的环境转变为另一种类型。例如, 离体分化的 Treg 细胞可以在炎症环境(例如滑液中)中转化为 Th17 细胞(由于环境中存在 IL-6) [20]。最近, 已经确定了 Th17 淋巴细胞的各种作用, 而不仅仅是募集中性粒细胞。IL-17A 在驱动肉芽肿形成中的作用现已得到认可[21] [22]。Th17 淋巴细胞的一个子集, 即 Th17.1 淋巴细胞, Th17.1 细胞同时具有 Th17 细胞和 Th1 细胞的特征[23] [24]。它们产生 IFN- γ 和 L-17A, 并共表达转录因子 T-bet 和 ROR γ t。IL-12 在 Th17.1 细胞生成中起着关键作用, IL-12 上调 Th17 细胞中的转录因子 T-bet 表达但下调 ROR γ t 表达并促进 Th17.1 的产生[25]。Th1 样 Th17 细胞比 Th17 细胞或 Th1 细胞更具有活力和增值能力。现在 Th17.1 淋巴细胞的致病潜力越来越受到人们的认可。Th17.1 淋巴细胞表达药物外排泵 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) [26] [27]。这种 P-gp 在 Th17.1 淋巴细胞上的表达赋予它们皮质类固醇抵抗的特性。Th17.1 淋巴细胞已被确定为结节病、特发性肺纤维化以及最近的大动脉炎纤维化的潜在驱动因素。因此, Th17.1 淋巴细胞分泌 IL-17A 和 IFN- γ 并表达 P-gp。这些特性使它们能够影响组织损伤(通过 IL-17A)、肉芽肿形成(通过 IFN- γ 和 IL-17A)和皮质类固醇耐药(通过 P-gp 的表达)的过程[28] [29] [30]。目前已证实 SLE 存在炎性细胞因子的升高, 包括 IFN-1、IL-6、IL-23。IFN-1 可促进 CD4⁺T 的活化、增殖和分化。IL-6、IL-23 可促进 Th17 细胞的功能。研究表明[9], SLE 患者的 T 细胞存在明显的代谢异常, CD4⁺T 细胞中线粒体缺陷会导致高氧化应激、TCR 信号改变和次生糖酵解增强, 谷氨酰胺水解会影响 Tfh 细胞发育, 铁的积累可增强 CD4⁺T 向 Tfh 细胞分化。CD8⁺T 细胞的细胞毒能力下降、脱粒和胞溶酶表达降低导致细胞感染率升高。

4. Th17.1 细胞与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病是机体功能紊乱, 自身抗原的免疫耐受力降低, 自身抗体和免疫复合物大量产生引发的以多器官受损为特征的一大类疾病, 其疾病谱广泛, 主要包括类风湿性关节炎、结节病等。各种自身免疫性疾病的临床表现各异, 其病因及机制尚不明确。近年来, 自身免疫性疾病患病率呈上升趋势, 严重影响患者的劳动能力和生活质量, 已成为重要的公共卫生问题。在人类炎症性疾病中, Th17.1 细胞似乎比 Th17 更具致病性, 并表达转运多药耐药蛋白, 这导致对糖皮质激素不敏感。类风湿性关节炎的基本病理改变是自身免疫反应引起的慢性关节炎, 关节逐渐破坏。研究表明[31], Th17 和 Th1 在类风湿性关节炎的病变不同阶段发挥着重要作用, Th17.1 在类风湿性关节炎与关节滑液量的多少有关, 并且与阿巴西普的不良治疗反应有关。早期的类风湿性关节炎患者外周血循环 Th17.1 淋巴细胞比例较低, 与瓜氨酸蛋白阳性的类风湿性关节炎患者相比, 抗瓜氨酸蛋白抗体阳性患者的 Th17.1 细胞水平升高。在结节病中, Th17.1 淋巴细胞集中在纵隔淋巴结和肺泡内壁[32], Th17.1 淋巴细胞群的增加易导致结节病的发展。Th17.1 在病理部位含量增多, 即结节病的淋巴组织和支气管肺泡灌洗液中的 Th17.1 高于外周血[33]。结节病的支气管肺泡灌洗液中的 Th17.1 与活动性肺炎相关。进展的患者外周血中的 Th17.1 淋巴细胞明显增加。自身免疫性关节炎、克罗恩病以及多发性硬化症的研究发现, Th17.1 可从外周血向局部迁移同时也可能在炎症部位转变生成, 而在病变区域累积而发挥损伤作用[34] [35]。

5. Th17.1 细胞与 SLE

Th17 细胞具有自身抗原特异性和高致病性, 可导致免疫机能异常和自身免疫反应介导的靶器官损伤, 与 SLE 致病机制密切相关。SLE 的病理环境有利于 Th17 细胞的分化, 扩增和功能发挥。Th17 细胞的发育需要 TGF- β 和 IL-6, 它们可以通过特异性转录因子 ROR γ t 以及 IL-17 的特征性产物来鉴定, 在发现 Th17 细胞之前, 人们认为 Th1 和 Th2 细胞是建立自身免疫反应和组织损伤的主要参与者。对于 SLE, 这种观点随着 SLE 患者和 SLE 小鼠模型中高水平的 IL-17 和 Th17 细胞的鉴定而改变[36]。IL-17 和 Th17 细胞越来越多地出现在 BXD2 小鼠中, 表现出狼疮样自身免疫表型, 并暗示其有助于生发中心的形成和随后的病原性抗体的产生[37]。在 SLE 的其他小鼠模型中, Ets 基因敲除小鼠和 New Zealand Black \times SWR F1 杂交小鼠, Th17 细胞水平升高和 IL-17 似乎促进了 SLE 的炎症肾脏[38]。Th17 淋巴细胞在活动性系统性红斑狼疮患者中增加, 包括狼疮性肾炎[39] [40], IL-17 在狼疮血清中也增加, 并且已经在狼疮肾炎患者的肾脏活淋巴组织检查中检测到浸润性 IL-17 分泌细胞[41]。在狼疮性肾炎的免疫抑制治疗诱导缓解后, Th17 淋巴细胞降低[42]。但在免疫抑制治疗后, Th17 淋巴细胞可能会在一部分狼疮性肾炎中增加。Th17 淋巴细胞的这种增加可能与功能失调的 Treg 淋巴细胞的抑制能力减弱有关。一项研究中[43], 33 名狼疮肾炎患者的不同 T 淋巴细胞亚群与 19 名健康对照者相比, 狼疮肾炎患者的 Th17.1 淋巴细胞循环数量增加。此类 Th17.1 淋巴细胞与血清补体水平呈负相关(低补体血症与 SLE 中的活动性疾病相关) [44]。抗 dsDNA 抗体呈阳性的 SLE 患者 Th17.1 细胞水平升高, 且与 C3 蛋白水平呈负相关, 从而提示 Th17.1 可能有助于抗 dsDNA 抗体呈阳性患者中更高的疾病活动性和更差的治疗结果。因此 Th17.1 在 SLE 中升高与疾病活动有关, 推测 Th17.1 细胞在 SLE 病程的发生发展中具有重要作用。但目前关于 Th17.1 与 SLE 相关发病具体机制尚不明确。

大量的研究发现 Th17 细胞量的变化与 SLE 病活动有关, Yang [45]等发现不论在活动期狼疮患者还是狼疮模型中, 均可发现 Th17 细胞数量及 IL-17A 的表达水平增高, 并发现在有血管炎的狼疮患者中, Th17 细胞比例和 IL-17A 的表达水平显著增高, 并在治疗后降低。Wen [46]等的研究也有相似的结果, 并发现新发狼疮患者外周血中 Th17 细胞比率与 SLE 的评分清中 C3 水平和抗 dsDNA 抗体的水平相关。细

胞因子 IL-23 在维持 Th17 细胞致病性中发挥重要作用, 有研究显示仅在 TGF- β 和 IL-6 的培养环境中, Th17 细胞的数量虽然增加, 其致病能力却明显下降, 并且此时的 Th17 细胞同时分泌抑炎因子 IL-10, IL-23 则可以诱导 Th17 细胞产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子, 导致实验性自身免疫性脑脊髓炎[47]。在狼疮患者血清中 IL-23 表达水平增高, 并发现在有皮损和膜炎的狼疮患者的血清中 IL-23 水平增高较明显, 但并发现 IL-23 与 SLE 活动有关。一项研究显示[48], 在 SLE 患者, 特别是伴有肾损害的患者血清中 IL-23mRNA 的水平明显高于健康对照, 而活动期的狼疮患者血清中 IL-23 的 mRNA 水平与稳定期患者相比没有明显的差异, 但 IL-17/IL-23 的比率明显高于稳定期患者。提示检测患者血清中 IL-17/IL-23 比例可能是监测患者病情是否活动的一个有用的指标。

目前发现 Th17.1 细胞作为一类新的、重要的 T 淋巴细胞参与疾病, 并且 Th17.1 细胞已被证实在多种疾病中发挥重要作用, 与自身免疫病, 尤其是与系统性红斑狼疮的发病关系越来越得到重视。虽然具体病因机制尚未阐述。机制研究不够深入, 今后仍需进一步研究以期对系统性红斑狼疮患者的诊断及治疗带来新的方向。Th17.1 细胞的研究也将会对 SLE 的治疗带来一个崭新的里程碑。

基金项目

黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2020H135)。

参考文献

- [1] Basta, F., Fasola, F., Triantafyllidis, K. and Schwarting, A. (2020) Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatology and Therapy*, **7**, 433-446. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>
- [2] Ameer, M.A., Chaudhry, H., Mushtaq, J., et al. (2022) An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*, **14**, e30330. <https://doi.org/10.7759/cureus.30330>
- [3] Mohamed, A., Chen, Y., Wu, H., et al. (2019) Therapeutic Advances in the Treatment of SLE. *International Immunopharmacology*, **72**, 218-223. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.010>
- [4] Mathian, A., Arnaud, L. and Ruiz-Irastorza, G. (2023) Is It Safe to Withdraw Low-Dose Glucocorticoids in SLE Patients in Remission? *Autoimmunity Reviews*, Article ID: 103446. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103446>
- [5] Park, J.S. and Perl, A. (2023) Endosome Traffic Modulates Pro-Inflammatory Signal Transduction in CD4⁺ T Cells—Implications for the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 10749. <https://doi.org/10.3390/ijms241310749>
- [6] Nakayamada, S. and Tanaka, Y. (2023) Immune Phenotype as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. *Bio-molecules*, **13**, Article No. 960. <https://doi.org/10.3390/biom13060960>
- [7] Tuzlak, S., Dejean, A.S., Iannacone, M., et al. (2021) Repositioning T_H Cell Polarization from Single Cytokines to Complex Help. *Nature Immunology*, **22**, 1210-1217. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01009-w>
- [8] Mohan, C., Zhang, T. and Putterman, C. (2023) Pathogenic Cellular and Molecular Mediators in Lupus Nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 491-508. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00722-z>
- [9] Shan, J., Jin, H. and Xu, Y. (2020) T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1027. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01027>
- [10] Petrić, M. and Radić, M. (2023) Is Th17-Targeted Therapy Effective in Systemic Lupus Erythematosus? *Current Issues in Molecular Biology*, **45**, 4331-4343. <https://doi.org/10.3390/cimb45050275>
- [11] Zhong, W., Feng, L., Tian, W., et al. (2023) SMURF1 Inhibits the Th17 and Th17.1 Polarization and Improves the Treg/Th17 Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus through the Ubiquitination of ROR γ t. *Molecular Immunology*, **157**, 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2023.03.024>
- [12] Jiang, Q., Yang, G., Xiao, F., et al. (2021) Role of Th22 Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 688066. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.688066>
- [13] Zhang, Y., Pan, Y., Zhang, P., et al. (2023) AhR Agonist Tapinarof Ameliorates Lupus Autoimmunity by Suppressing Tfh Cell Differentiation via Regulation of the JAK2-STAT3 Signaling Pathway. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e903. <https://doi.org/10.1002/iid3.903>
- [14] Xipell, M., Lledó, G.M., Egan, A.C., et al. (2023) From Systemic Lupus Erythematosus to Lupus Nephritis: The Evolving Road to Targeted Therapies. *Autoimmunity Reviews*, **22**, Article ID: 103404.

- <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103404>
- [15] Seddon, B. and Yates, A.J. (2018) The Natural History of Naive T Cells from Birth to Maturity. *Immunological Reviews*, **285**, 218-232. <https://doi.org/10.1111/imr.12694>
- [16] Park, H., Li, Z., Yang, X.O., *et al.* (2005) A Distinct Lineage of CD4 T Cells Regulates Tissue Inflammation by Producing Interleukin 17. *Nature Immunology*, **6**, 1133-1141. <https://doi.org/10.1038/ni1261>
- [17] Zhou, L., Lopes, J.E., Chong, M.M.W., *et al.* (2008) TGF- β -Induced Foxp3 Inhibits T_H17 Cell Differentiation by Antagonizing ROR γ t Function. *Nature*, **453**, 236-240. <https://doi.org/10.1038/nature06878>
- [18] Korn, T. and Hiltensperger, M. (2021) Role of IL-6 in the Commitment of T Cell Subsets. *Cytokine*, **146**, Article ID: 155654. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155654>
- [19] Brockmann, L., Giannou, A.D., Gagliani, N. and Huber, S. (2017) Regulation of TH17 Cells and Associated Cytokines in Wound Healing, Tissue Regeneration, and Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1033. <https://doi.org/10.3390/ijms18051033>
- [20] Tristão, F.S.M., Rocha, F.A., Carlos, D., *et al.* (2017) Th17-Inducing Cytokines IL-6 and IL-23 Are Crucial for Granuloma Formation during Experimental Paracoccidioidomycosis. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 949. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00949>
- [21] Shen, H. and Chen, Z.W. (2018) The Crucial Roles of Th17-Related Cytokines/Signal Pathways in *M. tuberculosis* Infection. *Cellular & Molecular Immunology*, **15**, 216-225. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.128>
- [22] Bordon, Y. (2014) T Cells: Spotting the Troublemakers. *Nature Reviews Immunology*, **14**, 64-65. <https://doi.org/10.1038/nri3610>
- [23] Ramesh, R., Kozhaya, L., McKeivitt, K., *et al.* (2014) Pro-Inflammatory Human Th17 Cells Selectively Express P-Glycoprotein and Are Refractory to Glucocorticoids. *Journal of Experimental Medicine*, **211**, 89-104. <https://doi.org/10.1084/jem.20130301>
- [24] Acosta-Rodriguez, E., Rivino, L., Geginat, J., *et al.* (2007) Surface Phenotype and Antigenic Specificity of Human Interleukin 17-Producing T Helper Memory Cells. *Nature Immunology*, **8**, 639-646. <https://doi.org/10.1038/ni1467>
- [25] Larosa, M., Zen, M., Gatto, M., *et al.* (2019) IL-12 and IL-23/Th17 Axis in Systemic Lupus Erythematosus. *Experimental Biology and Medicine*, **244**, 42-51. <https://doi.org/10.1177/1535370218824547>
- [26] Celada, L.J., Kropski, J.A., Herazo-Maya, J.D., *et al.* (2018) PD-1 Up-Regulation on CD4⁺ T Cells Promotes Pulmonary Fibrosis through STAT3-Mediated IL-17A and TGF- β 1 Production. *Science Translational Medicine*, **10**. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar8356>
- [27] Singh, K., Rathore, U., Rai, M.K., *et al.* (2022) Novel Th17 Lymphocyte Populations, Th17.1 and PD1+Th17, Are Increased in Takayasu Arteritis, and Both Th17 and Th17.1 Sub-Populations Associate with Active Disease. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 1521-1541. <https://doi.org/10.2147/JIR.S355881>
- [28] Benham, H., Norris, P., Goodall, J., *et al.* (2013) Th17 and Th22 Cells in Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Arthritis Research & Therapy*, **15**, Article No. R136. <https://doi.org/10.1186/ar4317>
- [29] Ruiz de Morales, J., Puig, L., Daudén, E., *et al.* (2020) Critical Role of Interleukin (IL)-17 in Inflammatory and Immune Disorders: An Updated Review of the Evidence Focusing in Controversies. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102429. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102429>
- [30] Taams, L.S. (2020) Interleukin-17 in Rheumatoid Arthritis: Trials and Tribulations. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20192048. <https://doi.org/10.1084/jem.20192048>
- [31] Edavalath, S., Rai, M.K., Gupta, V., *et al.* (2022) Tacrolimus Induces Remission in Refractory and Relapsing Lupus Nephritis by Decreasing P-Glycoprotein Expression and Function on Peripheral Blood Lymphocytes. *Rheumatology International*, **42**, 1347-1354. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-05057-1>
- [32] Arger, N.K., Machiraju, S., Allen, I.E., Woodruff, P.G. and Koth, L.L. (2020) T-Bet Expression in Peripheral Th17.0 Cells Is Associated with Pulmonary Function Changes in Sarcoidosis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01129>
- [33] Lepzien, R., Nie, M., Czarnewski, P., *et al.* (2022) Pulmonary and Blood Dendritic Cells from Sarcoidosis Patients More Potently Induce IFN γ -Producing Th1 Cells Compared with Monocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, **111**, 857-866. <https://doi.org/10.1002/JLB.5A0321-162R>
- [34] van Langelaar, J., van der Vuurst de Vries, R.M., Janssen, M., *et al.* (2018) T Helper 17.1 Cells Associate with Multiple Sclerosis Disease Activity: Perspectives for Early Intervention. *Brain*, **141**, 1334-1349. <https://doi.org/10.1093/brain/awy069>
- [35] Basdeo, S.A., Cluxton, D., Sulaimani, J., *et al.* (2017) Ex-Th17 (Nonclassical Th1) Cells Are Functionally Distinct from Classical Th1 and Th17 Cells and Are Not Constrained by Regulatory T Cells. *Journal of Immunology*, **198**, 2249-2259. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600737>

- [36] Rother, N. and van der Vlag, J. (2015) Disturbed T Cell Signaling and Altered Th17 and Regulatory T Cell Subsets in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article 610. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00610>
- [37] Hsu, H.-C., Yang, P., Wang, J., *et al.* (2008) Interleukin 17-Producing T Helper Cells and Interleukin 17 Orchestrate Autoreactive Germinal Center Development in Autoimmune BXD2 Mice. *Nature Immunology*, **9**, 166-175. <https://doi.org/10.1038/ni1552>
- [38] Wong, M., La Cava, A., Singh, R.P. and Hahn, B.H. (2010) Blockade of Programmed Death-1 in Young (New Zealand Black \times New Zealand White) F1 Mice Promotes the Activity of Suppressive CD8⁺ T Cells That Protect from Lupus-Like Disease. *Journal of Immunology*, **185**, 6563-6571. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903401>
- [39] Koga, T., Ichinose, K., Kawakami, A. and Tsokos, G.C. (2019) The Role of IL-17 in Systemic Lupus Erythematosus and Its Potential as a Therapeutic Target. *Expert Review of Clinical Immunology*, **15**, 629-637. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1593141>
- [40] Zhong, W., Jiang, Y., Ma, H., *et al.* (2017) Elevated Levels of CCR6⁺ T Helper 22 Cells Correlate with Skin and Renal Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 12962. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13344-w>
- [41] Zickert, A., Amoudruz, P., Sundström, Y., *et al.* (2015) IL-17 and IL-23 in Lupus Nephritis—Association to Histopathology and Response to Treatment. *BMC Immunology*, **16**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0070-7>
- [42] Shenoy, S., Chaurasia, S., Edavalath, S., *et al.* (2018) Effect of Induction Therapy on Circulating T-Helper 17 and T-Regulatory Cells in Active Proliferative Lupus Nephritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **21**, 1040-1048. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13272>
- [43] Jakiela, B., Kosalka, J., Plutecka, H., *et al.* (2018) Facilitated Expansion of Th17 Cells in Lupus Nephritis Patients. *Clinical and Experimental Immunology*, **194**, 283-294. <https://doi.org/10.1111/cei.13196>
- [44] Zhong, W., Jiang, Z., Wu, J., *et al.* (2018) CCR6⁺ Th Cell Distribution Differentiates Systemic Lupus Erythematosus Patients Based on Anti-dsDNA Antibody Status. *PeerJ*, **6**, e4294. <https://doi.org/10.7717/peerj.4294>
- [45] Yang, J., Chu, Y., Yang, X., *et al.* (2009) Th17 and Natural Treg Cell Population Dynamics in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **60**, 1472-1483. <https://doi.org/10.1002/art.24499>
- [46] Wen, Z., Xu, L., Xu, W. and Xiong, S. (2014) Detection of Dynamic Frequencies of Th17 Cells and Their Associations with Clinical Parameters in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Standard Therapy. *Clinical Rheumatology*, **33**, 1451-1458. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2656-5>
- [47] El-Behi, M., Ciric, B., Dai, H., *et al.* (2011) The Encephalitogenicity of T_H17 Cells Is Dependent on IL-1- and IL-23-Induced Production of the Cytokine GM-CSF. *Nature Immunology*, **12**, 568-575. <https://doi.org/10.1038/ni.2031>
- [48] Du, J., Li, Z., Shi, J. and Bi, L. (2014) Associations between Serum Interleukin-23 Levels and Clinical Characteristics in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of International Medical Research*, **42**, 1123-1130. <https://doi.org/10.1177/0300060513509130>