

Th17 en regulerende T-cellen: een nieuwe dubbelster aan het immuunfirmament

Th17 and regulatory T cells: a new double star at the immune firmament

Auteurs: M.L. Kapsenberg, E.A. Wierenga

Trefwoorden: allergie, interleukine-17, regulerende T-cellen, Th17-cellen

Keywords: allergy, interleukin-17, Th17 cells, regulatory T cells

Samenvatting

Chronische ontsteking bij atopische allergie wordt veroorzaakt door ongecontroleerde reactiviteit van allergeenspecifieke T-helper-(Th2-)cellen die de type-2-cytokinen interleukine (IL)-4, IL-5 en IL-13 produceren. De ontsteking kan verergeren door lokale productie van interferon- γ (IFN- γ) door Th1-cellen. Het concept van Th1- en Th2-cellen als aanstuurders van T-celimmunitieit is gecompliceerder geworden met de recente ontdekking van Th17-cellen en regulerende T- (Treg-)cellen, twee verwante celtypen met een tegengestelde functie. Zo blijkt het door Th17-cellen geproduceerde IL-17 een sleutelcytokine bij chronische ontstekingen, zoals bij psoriasis, de ziekte van Crohn, multipele sclerose en ankylotische spondylitis, en zijn Treg cellen juist essentieel voor het dempen van ontsteking als gevolg van de activiteiten van zowel Th17- als Th1- en Th2-cellen. Disfunctioneren van Treg-cellen leidt dan ook tot heviger ontsteking. In dit overzicht bespreken we de inzichten in de biologie van Th17-en Treg-cellen en hoe ze betrokken zijn bij de pathogenese van Th2-gedomineerde allergische ziekten.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:114-120)

Summary

Chronic inflammation in atopic allergy is related to uncontrolled activity of allergen-specific helper T (Th2) cells producing type 2 cytokines (IL-4, IL-5 and IL-13). Inflammation will exacerbate by local production of interferon- γ by Th1 cells. The concept of Th1 and Th2 cells in the driver's seat of T cell immunity gained a higher level of complexity by the recent discovery of Th17 and regulatory T (Treg) cells. These two cell types are related but have opposite functions. The cytokine IL-17 produced by Th17 cells appears key to a series of T cell mediated inflammatory conditions, including psoriasis, Crohn's disease, multiple sclerosis and ankylosing spondylitis. Treg cells are essential for keeping all types of Th1-,

Auteurs: dhr. prof. dr. M.L. Kapsenberg, hoogleraar en dhr. dr. E.A. Wierenga, universitair docent, afdeling Celbiologie en Histologie, AMC/Universiteit van Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. prof. dr. M.L. Kapsenberg, hoogleraar, afdeling Celbiologie en Histologie, AMC/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 15, 1105AZ Amsterdam; e-mail: m.l.kapsenberg@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Th2- and Th17-mediated inflammation in check. Dysfunction of Treg cells results in exacerbation of inflammation. This review will discuss the biology of Th17 and Treg cells and their contribution in the pathogenesis of Th2-dominated allergic diseases.

Inleiding

Antigeenspecifieke T-helpercellen zijn essentieel voor bescherming tegen infecties. Zo sturen ze B-cellen in lymfoïde weefsels aan tot immunoglobulineproductie en ondersteunen ze op de plek van infectie de activiteit van natuurlijke immuuncellen. Een belangrijke ontdekking was dat T-helpercellen, net als natuurlijke immuuncellen, zich specialiseren in het bestrijden van klassen van pathogenen. Th1-cellen produceren IFN- γ dat B-cellen aanzet tot IgG-productie en op de plaats van infectie macrofagen helpt om intracellulaire parasieten en bacteriën te doden die in staat zijn om in lysosomen van ongestimuleerde macrofagen te overleven. Th2-cellen daarentegen produceren cytokinen, die B-lymfocyten aanzetten tot IgE-productie (IL-4) of op de plek van infectie de activiteit opschalen van eosinofielen (IL-5) of lokale weefselcellen, zoals darmepitheel, fibroblasten en myofibroblasten (IL-13). Al deze processen dragen bij tot de bestrijding van infecties met multicellulaire parasieten (wormen).

De prijs die hiervoor betaald wordt, zijn ziekten die kunnen ontstaan door de ongewenste activiteit van deze antigeenspecifieke T-cellen. Diverse auto-immuunziekten, zoals de ziekte van Crohn, sarcoïdose en atherosclerose, zijn geassocieerd met ontketende Th1-cellen, terwijl allergie ontstaat door Th2-cellen die abusievelijk reageren op – veelal onschuldige – allergenen in de lucht of in voedsel. Om deze ziekten te voorkomen is het van belang te begrijpen hoe Th1- en Th2-cellen ontstaan.

Th1- en Th2-cellen zijn effectorcellen die in lymfoïde weefsels ontstaan uit naïeve T-cellen. Een belangrijk concept is dat deze selectieve differentiatie geregisseerd wordt door dendritische cellen (DC's). DC's vormen een netwerk in en rondom alle epithelia (huid en slijmvliezen) van het lichaam, waar ze lichaamsvreemd antigeen fagocyteren en verwerken tot peptiden, die in de context van MHC-moleculen aangeboden kunnen worden aan antigeenspecifieke T-cellen. Door herkenning van pathogenen tijdens lokale infectie raken DC's geactiveerd en migreren

naar de drainerende lymfoïde weefsels, waar ze op hun beurt pathogeenspecifieke naïeve T-cellen activeren. Een bijzonderheid is dat DC's door verschillende klassen van pathogenen (bacteriën, virussen, schimmels, parasieten) op verschillende wijzen worden geactiveerd, met als gevolg dat ze de naïeve T-cellen selectief aansturen tot effector T-cellen met een cytokineprofiel dat beschermend is tegen de betreffende pathogeenklasse.

DC's zijn in staat infecties te classificeren met behulp van natuurlijke immuunreceptoren, de 'pattern recognition receptors' (PRR's). Verschillende klassen van pathogenen blijken met verschillende PRR's te worden herkend. Intracellulaire pathogenen worden vooral herkend via 'toll-like receptors' (TLR's), een subgroep van PRR's. Als gevolg van TLR-activatie produceren DC's vooral IL-12, wat geactiveerde naïeve T-cellen laat uitgroeien tot beschermende, IFN- γ producerende Th1-effectorcellen. Deficiënties in de IL-12- of IFN- γ -receptor leiden daarom tot problemen met het klaren van infecties met zwak virulente (saprofytische) mycobacteriën.

Van de beschermende Th2-responsen tegen wormen is het mechanisme minder duidelijk. Een veel besproken concept is dat gesecreteerde serineproteasen van de worm of endonuclease uit de eieren van *S. mansoni* DC's programmeren tot Th2-sturing.¹ In hoeverre deze enzymen PRR's activeren dan wel daadwerkelijk proteolytisch actief zijn, is vooralsnog onbekend en onderwerp van onderzoek.

Th2-cellen en allergie

Allergenen zijn per definitie antigenen die herkend worden door IgE. B-cellen die IgE produceren, zijn daartoe aangezet door IL-4, geproduceerd door Th2-cellen die hetzelfde allergeen herkennen. Het is dus aannemelijk dat allergenen stoffen zijn die DC's dusdanig activeren dat ze naïeve T-cellen laten uitgroeien tot Th2-cellen. Grofweg kunnen drie concepten worden onderscheiden:²

1. Allergenen kunnen zelf DC's programmeren. Inderdaad vertonen enkele allergenen enzymatische

activiteiten, net als de door wormen geproduceerde Th2-sturende enzymen.

2. Aangezien allergenen vaak deel uitmaken van complexe entiteiten (pollen, huisstofmijt-excrement, enzovoort), is het aannemelijk dat deze entiteiten elementen (adjuvanten) bevatten die niet zelf allergen zijn, maar wel DC's programmeren tot allergenspecifieke Th2-sturing. Dergelijke adjuvanten kunnen enzymen zijn, maar ook lipiden (bijvoorbeeld prostanen in pollen) of toxinen (bijvoorbeeld endotoxine in huisstofmijt-excrement).
3. Ook speelt het lokale micromilieu een rol door cytokinen die door epitheelcellen worden geproduceerd na activatie via PRR's. Vooral de bovenste luchtwegen en de mond lijken een bron van cytokinen die DC's tot Th2-stuurders programmeren, waardoor vooral in deze weefsels relatief gemakkelijk Th2-responsen ontstaan.

Th17-cellen beschermen tegen extracellulaire pathogenen

Recentelijk werd een nieuw type T-helpercellen ontdekt, Th17-cellen, die voornamelijk de belangrijkste vormen van het cytokine IL-17 (IL-17A en IL-17F) aanmaken.³ Het Th1/Th2-paradigma werd daarmee uitgebreid tot Th1/Th2/Th17-paradigma. IL-17 activeert tal van weefselcellen tot de aanmaak van antimicrobiële peptiden voor de eerstelijnsverdediging tegen infectie, maar het activeert ook de aanmaak van factoren (met name IL-8) die neutrofiële granulocyten rekruteren. Hoewel Th17-cellen bij de muis bescherming bieden tegen diverse extracellulaire bacteriën en schimmels, lijken ze bij de mens vooral van belang voor bescherming tegen schimmels. Zo leidt IL-17F-deficiëntie of een disfunctionele IL-17-receptor bij de mens vooral tot chronische mucocutane candidiasis.⁴ Net als bij Th1- en Th2-cellen, wordt ook het ontstaan van Th17-cellen georkestreerd door DC's. Herkenning van *C. albicans* door DC's via de C-type lectinen dectin-1 en dectin-2 (een bepaald type PRR) leidt tot verhoogde productie van Th17-sturende cytokinen. Dit gebeurt echter in twee fasen. In de eerste fase produceren de DC's het cytokine IL-6, waarmee in aanwezigheid van 'tumor growth factor' (TGF)- β het Th17-profiel in de naïeve T-cellen wordt geïnitieerd. Vervolgens zorgen IL-1 en IL-23 in de tweede fase dat het Th17-profiel wordt versterkt.⁵ Hoewel IL-17A en IL-17F structureel verwant zijn,

binden ze aan verschillende receptoren op verschillende celtypen en hebben daardoor verschillende functies.⁶ Beide varianten binden met de IL-17RC-receptor op stromale weefselcellen wat leidt tot productie van beschermende antimicrobiële peptiden en IL-8. IL-17A bindt tevens met de IL-17RA-receptor op macrofagen en T-cellen. Dit leidt tot de productie van ontsteking bevorderende cytokinen en chemokinen wat de rol van IL-17A bij ontsteking en auto-immuniteit verklaart. Zo wordt IL-17A gevonden in de synoviale ontsteking bij reumatoïde artritis, waar het de synoviocyten (onder andere macrofagen) chronisch activeert. Ook is IL-17A verhoogd in de cerebrospinale vloeistof van MS-patiënten, geassocieerd met relatief veel myelinreactieve Th17-cellen. Opvallenderwijs passeren Th17-cellen bij MS-patiënten gemakkelijk de bloed-hersenbarrière. Ook worden IL-17-producerende cellen gevonden bij tal van andere chronische ontstekingsziekten, waaronder allergie (zie verder) en mediëren Th17-cellen ontsteking in muizenmodellen van auto-immuunziekten.

Het Th17-fenotype blijkt echter niet stabiel. Zo werd in een muizenmodel voor MS gevonden dat Th17-cellen tevens het Th1-geassocieerde cytokine IFN- γ kunnen maken en uiteindelijk zelfs uitsluitend IFN- γ .⁷ Ook bij diverse humane ontstekingscondities worden IL-17/IFN- γ -producerende T-cellen gevonden. Een opkomende hypothese is dat IL-17 in een vroege fase de ontsteking aanjaagt, terwijl de chronische fase gedomineerd wordt door het meer inflammatoire IFN- γ .

Regulerende T-cellen

Sakaguchi et al. herontdekten de eerder als artefactueel beschouwde suppressor-T-cellen en noemden ze regulerende T-(Treg-)cellen. Treg-cellen zijn essentieel voor het reguleren van het ontstekingspotentieel van Th1-, Th2- en Th17-effectorcellen.⁸ De variabele mechanismen van regulatie omvatten directe effecten via celcontact of oplosbare factoren en indirecte remming via DC's.⁹ Een belangrijk mechanisme is de productie van de anti-inflammatoire cytokinen IL-10 en van TGF- β . Treg-deficiëntie ligt ten grondslag aan het IPEX-(immunodisregulatie, polyendocrinopathie en enteropathie, x-gelinkt) syndroom, een conditie van veralgemeniseerde ontsteking, inclusief atopisch eczeem. Treg-cellen komen in kleine percentages voor en expanderen met effector-T-celresponsen mee.

Hogere frequenties worden gevonden in de darmmucosa, waar ze reacties op weinig virulente bacteriën onderdrukken, en bij chronische ontsteking om weefselschade te beperken. Diverse ziekten zijn in verband gebracht met disfunctionele Treg-cellen, zoals colitis, auto-immuunziekten en allergieën (zie verder). De conclusies zijn veelal echter niet eensluidend, mogelijk omdat in een tevergeefse poging tot regulatie de aantallen Treg-cellen gedurende het ontstekingsproces toch toenemen.

De zogeheten natuurlijk voorkomende Treg-cellen worden in de thymus aangemaakt. Ze kunnen echter ook vanuit naïeve T-cellen in de periferie ontstaan en heten dan induceerbare Treg-cellen.¹⁰ Dit laatste gebeurt simultaan met de uitgroei van effector-T-cellen, waarbij DC's de onderlinge verhouding bepalen. Het essentiële cytokine hierbij is TGF- β dat in veel epithelia in latente vorm aanwezig is. Het Treg-sturende effect van TGF- β wordt versterkt door retinoïnezuur, maar geremd door IL-6. De combinatie van TGF- β en IL-6 is dus ongeschikt voor de ontwikkeling van nieuwe Treg-cellen, maar bevordert juist de eerste stappen in de IL-1/IL-23-afhankelijke aanmaak van Th17-cellen (zie eerder). De ontwikkeling van Treg- en Th17-cellen is daardoor volgens het jin-jangprincipe met elkaar verbonden; de Treg/Th17-populatie vormt een dubbelster, waarbij de schittering van de individuele sterren wordt bepaald door de beschikbaarheid van TGF- β , retinoïnezuur en IL-6.¹¹

Induceerbare Treg-cellen kunnen via verschillende mechanismen ontstaan, bijvoorbeeld als gevolg van gebrekkige PRR-activatie op DC, in afwezigheid van infectie of ontsteking (*Figuur 1*). Daarnaast kunnen pathogenen DC's programmeren tot actieve Treg-'inducers', een evolutionaire verworvenheid die voorkomt dat effector-T-cellen de pathogenen te snel klaren, voordat voldoende geheugen-T- en -B-cellen zijn gevormd. Ook vanuit de intestinale mucosa ontstaan gemakkelijk induceerbare Treg-cellen, doordat mucosale DC's vitamine A kunnen omzetten in retinoïnezuur. De ziekte van Crohn, waarbij er een ongecontroleerde reactiviteit is van Th1- en Th17-cellen, wordt daarom ook wel in verband gebracht met gebrekkige ontwikkeling van Treg-cellen als gevolg van een disbalans tussen retinoïnezuur en IL-6.^{11,12} Studies bij muizenmodellen tonen aan dat de normale darmflora een bacteriële samenstelling heeft die bij voorkeur ofwel Th17-cellen, ofwel Treg-

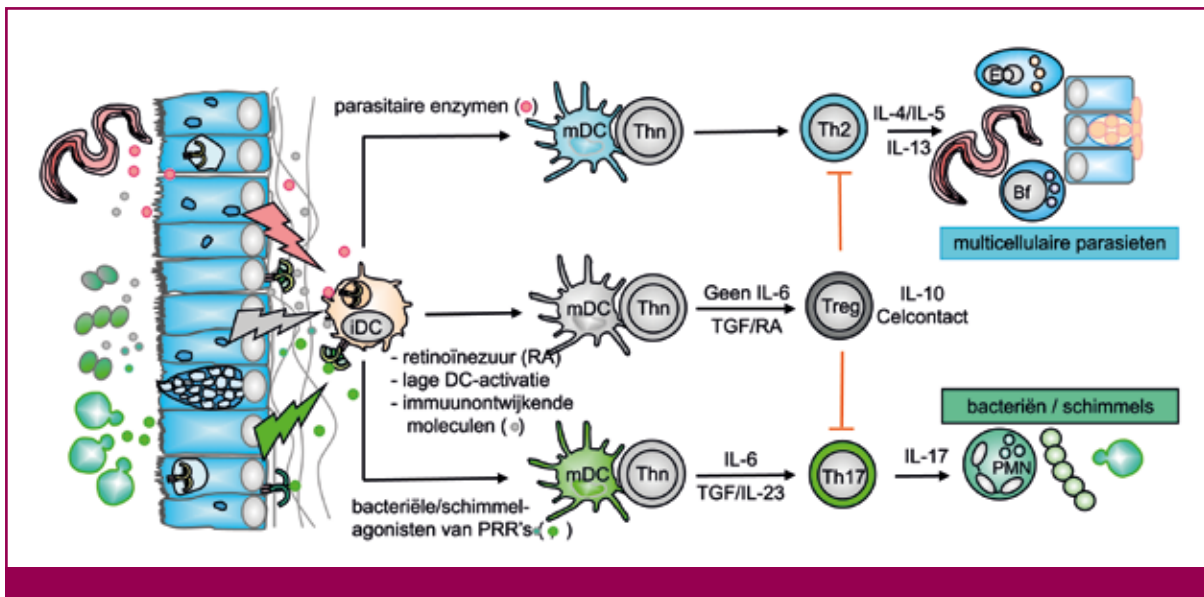
cellen induceert.¹³ De door darmbacteriën geïnduceerde Th17-cellen veroorzaken colitis en in een bepaald model zelfs auto-immuunartritis, terwijl (combinaties van) Treg-inducerende bacteriesoorten de muizen juist beschermen tegen colitis. In hoeverre deze bevindingen met ingeteelde muizenstammen extrapol eerbaar zijn naar de mens is onzeker, maar het is zeer aannemelijk dat ook bij de mens de darmflora invloed heeft op de Th17/Treg-balans en daarmee op T-cel-gemedieerde intestinale ontstekingen. Directe aanwijzingen voor een dergelijke rol van darmflorabacteriën op het ontstaan van chronische ziekten beperken zich vooralsnog tot de ziekte van Crohn.^{13,14}

Th17-cellen en allergie

Ernstiger vormen van allergisch astma zijn geassocieerd met toenemende aantallen Th17-cellen in perifeer bloed, verhoogde broncho-alveolaire IL-17-waarden en daarmee samenhangend verhoogde aantallen neutrofielen in het sputum.¹⁵ Opmerkelijk is dat er zowel tijdens exacerbaties van allergisch astma als bij ernstig astma T-cellen worden gevonden die zowel IL-4 als IL-17 produceren.¹⁶ Dit geeft aan dat ook het Th2-fenotype instabiel is en verklaart de simultane eosinofilie en neutrofilie bij deze patiënten.

De vraag in hoeverre IL-17 en neutrofilie een rol spelen in de pathofysiologie van allergisch astma is in diverse muizenmodellen voor luchtwegovergevoeligheid bestudeerd, maar heeft nog niet tot een eensluidend antwoord geleid.¹⁷ Studies met IL-17-producerende Th2-cellen lieten zien dat juist deze cellen, en in mindere mate strikte Th2- en Th17-cellen, verantwoordelijk zijn voor exacerbatie van luchtwegovergevoeligheid en dat de bijbehorende ontsteking wordt gekarakteriseerd door gemengde eosinofiele en neutrofiële infiltratie.¹⁸ Een andere studie met IL-17-receptordeficiënte muizen suggereert dat IL-17 noodzakelijk is om muizen te sensibiliseren, maar de allergische respons in gesensibiliseerde muizen juist afremt.¹⁹ Net als bij diverse auto-immuunziekten is het ook bij allergisch astma onduidelijk wat de drijvende kracht is achter IL-17-productie in T-cellen. Mogelijk spelen schimmels hier een rol.

Een interessante ontdekking is dat, in tegenstelling tot Th2-cellen, Th17-cellen steroïdongevoelig zijn. Th17-afhankelijke luchtwegovergevoeligheid is daarom niet te remmen met corticosteroiden.²⁰ Belang-



Figuur 1. De reactiviteit van Th2- en Th17-cellen wordt gereguleerd door Treg-cellen. Epitheelcellen en immuuncellen (DC's in het bijzonder) herkennen worminfectie aan karakteristieke parasitaire enzymen (rood). Evenzo worden karakteristieke structuren (groen) van bacteriën en schimmels herkend door 'pattern recognition receptors' (PRR's). Als gevolg hiervan worden de DC's, via signalen vanuit het epitheel (pijlen) en via directe interacties tijdens rijping van immature DC's (iDC's) tot mature DC's (mDC's) geprogrammeerd tot de inductie van, respectievelijk, beschermende Th2- en Th17-effectorcellen. Wanneer DC's niet sterk geactiveerd worden, induceren of amplificeren ze alleen Treg-cellen, ter voorkoming van niet relevante T-celresponsen op onschuldige stoffen (allergenen), commensale microben en autoantigenen. Sommige commensalen dragen moleculen (grijs) die preferentieel Treg induceren. Ook induceren DC's in respons op virulente pathogenen naast effector-T-cellen ook Treg-cellen, om desastreuze ontstekingen te voorkomen. Sommige pathogenen maken misbruik van dit mechanisme door moleculen tot expressie te brengen die de inductie van Treg-cellen opvoeren, waardoor ze langer overleven. De centrale hypothese over het ontstaan van allergische reacties is dat een antigeen allergeen kan worden

1. indien het antigeen een bepaalde adjuvante activiteit heeft (enzym, PRR-agonist),
2. in de nabijheid van epitheel (bovenste luchtwegen) dat gemakkelijk signalen produceert die leiden tot Th2-celdifferentiatie en
3. in de afwezigheid van prikkels die de aanmaak van Treg-cellen induceren, omdat die allergeenspecifieke effector-Th2- en -Th17-cellen remmen. Dergelijke prikkels zijn geassocieerd met omgevingsfactoren, bijvoorbeeld een Treg-inducerende darmflora, en met genetische predispositie.

rijke implicaties zijn dat ernstiger vormen van astma niet optimaal behandelbaar zijn met corticosteroiden en dat behandeling van allergisch astma kan leiden tot volledig IL-17-afhankelijke, neutrofiel gedomineerde ontsteking.

Treg-cellen en allergie

Hoewel er geen directe bewijzen zijn dat Treg-cellen een rol spelen bij atopische allergie bij de mens, zijn er wel aanwijzingen voor lagere frequenties dan wel verminderde functies van deze cellen in het bloed of in het orgaan waar de allergische reactie optreedt.²¹ Proefdiermodellen voor luchtwegovergevoeligheid laten zien dat antigenen die worden ingeademd in

eerste instantie Treg-afhankelijke tolerantie of zwakke Th2-responsen teweegbrengen²² en dat de balans tussen blijvende tolerantie en Th2-responsen bepaald wordt door een complexe interactie tussen genetische en omgevingsfactoren.²³⁻²⁵ Deze immuuntolerantie is sterk afhankelijk van het anti-inflammatoire cytokine IL-10, wat zowel door Treg-cellen als door effectorcellen kan worden geproduceerd. Huidige protocollen voor specifieke immunotherapie (SIT) van allergie, door toediening van toenemende doses allergeen, zijn dan ook gericht op het verhogen van de aantallen allergeenspecifieke IL-10-producerende T-cellen, volgens een overigens nog niet geheel begrepen mechanisme.²⁶ Met name bij monoallergieën boekt deze therapie enig succes.

De hygiënehypothese stelt dat het immuunsysteem door toenemende hygiëne op jonge leeftijd minder blootstaat aan alom aanwezige microben.²⁷ Zo blijkt dat expositie in de perinatale fase aan nog ongedefinieerde microbiële componenten die voorkomen in boerderijstallen bescherming geeft tegen ontwikkeling van astma.²⁸ Aangenomen wordt dat betere hygiëne de darmflora verandert²⁹ of leidt tot verlies van 'old friends' (saprofitische mycobacteriën en wormen),³⁰ waardoor in die vroege levensfase minder Treg-cellen worden aangemaakt. Immers, geringe blootstelling aan virulente darmbacteriën zal vanzelf de ontwikkeling van Treg-cellen en IL-10-productie op gang brengen als gevolg van obligate productie van retinoïnezuur in lokale DC's, terwijl de neonaten door het verlies van mycobacteriën en wormen de kenmerkende moleculen van deze organismen ontberen die DC's programmeren voor sterke inductie van IL-10-producerende T-cellen die de activiteit van effector-T-cellen afremmen.^{31,32}

Er is buitengewoon veel aandacht voor de mogelijkheden tot manipulatie van Treg-celontwikkeling voor de behandeling van chronische ontstekingsziekten. Diverse stoffen, waaronder vitamine D, worden positieve therapeutische effecten toebedacht. Wat betreft allergie wordt veel energie gestoken in de manipulatie van de darmmicrobiota in de perinatale fase. Proefdieronderzoek is veelbelovend, maar de lopende trials bieden nog geen houvast.³³ De ontwikkeling van deze behandeling is echter nog in de beginfase en er is nog veel uit te zoeken.³⁴ Zo ontbreken betrouwbare analysemethoden voor de samenstelling van de microbiota van de darm. Ook zijn de meeste klinische trials nog gebaseerd op de toediening van één of slechts enkele probiotica, terwijl proefdierexperimenten suggereren dat mucosale tolerantie is gebaseerd op het effect van een samenstel van bacteriën.

Conclusie

De Th17/Treg-dubbelster bestaat uit een belangrijk duo dat bij infectie, allergie en auto-immuniteit beslist tussen ziekte en tolerantie. De mechanismen die de Th17/Treg-balans bepalen, zijn nog niet geheel bekend, maar met name de microbiota van de darm lijken in dit opzicht een beslissende rol te hebben voor het al of niet ontwikkelen van de ziekte van Crohn. Het is denkbaar dat de darmflora in de perinatale fase ook bescherming geeft tegen de ontwikkeling van aller-

gische ziekten op latere leeftijd. Hoewel trials tot dusverre relatief weinig bieden, zijn de verwachtingen hooggespannen ten aanzien van nieuwere formuleringen van probiotica en prebiotica.

Referenties

1. Everts B, Perona-Wright G, Smits HH, et al. Omega-1, a glycoprotein secreted by *Schistosoma mansoni* eggs, drives Th2 responses. *J Exp Med* 2009;206:1673-80.
2. Traidl-Hoffmann C, Jakob T, Behrendt H. Determinants of allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:558-66.
3. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol* 2007;19:652-7.
4. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 2011;332:65-8.
5. McGeachy MJ, Cua DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity* 2008;28:445-53.
6. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, et al. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011;34:149-62.
7. Croxford AL, Kurschus FC, Waisman A. Cutting edge: an IL-17F-CreEYFP reporter mouse allows fate mapping of Th17 cells. *J Immunol* 2009;182:1237-41.
8. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155:1151-64.
9. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nature Rev Immunol* 2010;10:490-500.
10. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol* 2012;30:531-64.
11. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40:1830-5.
12. Bai A, Lu N, Guo Y, et al. All-trans retinoic acid down-regulates inflammatory responses by shifting the Treg/Th17 profile in human ulcerative and murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009;86:959-69.
13. Atarashi K, Honda K. Microbiota in autoimmunity and tolerance. *Curr Opin Immunol* 2011;23:761-8.
14. DuPont AW, DuPont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:523-31.
15. Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol* 2010;72:495-516.
16. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players

in asthma pathogenesis. *Allergy* 2011;66:989-98.

17. Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GK, et al. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol* 2010;184:1663-74.

18. 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;207:2479-91.

19. Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma. *J Exp Med* 2006;203:2715-25.

20. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, et al. Th17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2008;181:4089-97.

21. Robinson DS. Regulatory T cells and asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1314-23.

22. Holt PG, Batty JE, Turner K.J. Inhibition of specific IgE responses in mice by pre-exposure to inhaled antigen. *Immunology* 1981;42:409-17.

23. Lloyd CM, Hawrylowicz CM. Regulatory T cells in asthma. *Immunity* 2009;31:438-49.

24. Holt PG, Strickland DH, Wikstrom ME, et al. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol* 2008;8:142-52.

25. Renz H, Conrad M, Brand S, et al. Allergic diseases, gene-environment interactions. *Allergy* 2011;66:10-12.

26. Akdis CA, Audis M. Mechanisms of allergen-specific

immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:18-27.

27. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.

28. Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.

29. Björkstén B. Diverse microbial exposure. Consequences for vaccine development. *Vaccine* 2012;30:4336-40.

30. Rook GA, Adams V, Hunt J, et al. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol* 2004;25:237-55.

31. Redford PS, Murray PJ, O'Garra A. The role of IL-10 in immune regulation during *M. tuberculosis* infection. *Mucosal Immunol* 2011;4:261-70.

32. Djuardi Y, Wammes LJ, Supali T, et al. Immunological footprint: the development of a child's immune system in environments rich in microorganisms and parasites. *Parasitology* 2011;138:1508-18.

33. Björkstén B. Treating childhood allergy with gut microbes: facts or fiction? *Br J Dermatol* 2012;166:1-2.

34. Land B van't, Schijf MA, Martin R, et al. Influencing mucosal homeostasis and immune responsiveness: the impact of nutrition and pharmaceuticals. *Eur J Pharmacol* 2011;668:S101-7.

Ontvangen 12 maart 2012, geaccepteerd 26 april 2012.