

Redaktion

A. Radbruch, Berlin
H. Schulze-Koops, München

J. Leipe · A. Skapenko · H. Schulze-Koops

Rheumaeinheit, Medizinische Poliklinik, Klinikum der Universität München

Th17-Zellen – eine neue proinflammatorische T-Zell-Population und ihre Bedeutung für rheumatologische Autoimmunerkrankungen

Es gibt viele Hinweise darauf, dass T-Zellen, insbesondere CD4-T-Zellen, die auch als T-Helfer- (Th-) Zellen bezeichnet werden, in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen von zentraler Bedeutung sind. Dementsprechend zeigen CD4-T-Zellen bei rheumatologischen Autoimmunerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (RA), zahlreiche, auch funktionelle Veränderungen. So sezernieren beispielsweise bestimmte Populationen der CD4-T-Zellen als aktivierte Effektor-T-Zellen in erhöhtem Maße proinflammatorische Zytokine. Dadurch initiieren und unterhalten sie die entzündlichen Immunreaktionen. Zudem ist bei entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen die Unterdrückung der Aktivierung von (autoreaktiven) T-Zellen, welche unter physiologischen Bedingungen durch CD4-T-Zell-Populationen mit regulatorischer Kapazität, die so genannten regulatorischen T-Zellen, vermittelt wird, eingeschränkt. Diese Hinweise auf die Bedeutung von CD4-Effektor-T-Zellen für die Pathogenese von rheumatologischen Autoimmunerkrankungen stammen hauptsächlich aus den Analysen von CD4-T-Zell-Subpopulationen.

Vor mehr als 20 Jahren wurden CD4-T-Zellen aufgrund der von ihnen produzierten Zytokine und der dadurch ausgeübten spezifischen Effektorfunktionen in Th1- und Th2-Zellen unterteilt. Th1-Zellen produzieren das sie charakterisierende proinflammatorische Zytokin Interferon- ($\text{IFN-}\gamma$), aktivieren Makrophagen

und induzieren in der Folge eine zelluläre Immunreaktion gegen intrazelluläre Erreger. Th2-Zellen sezernieren vor allem Interleukin- ($\text{IL-}4$) und sind an der humoralen Immunreaktion gegen extrazelluläre Bakterien und Helminthen beteiligt, indem sie B-Zellen beim Immunglobulin-Klassenwechsel zu protektiven Antikörpern helfen.

Neben ihrer Funktion im Rahmen der physiologischen Immunantwort können aktivierte Th1- und Th2-Zellen jedoch auch pathogen wirken. So ist für Th2-Zellen eine zentrale Rolle in der Entstehung allergischer Erkrankungen nachgewiesen worden. Die Dominanz von Th1-Zellen gilt dagegen als entscheidender Faktor für die Pathogenese vieler Autoimmunerkrankungen wie der RA. Allerdings gibt es Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen, dass die Entstehung von Autoimmunerkrankungen nicht allein durch die Dominanz einer Th1-vermittelten pathogenen Immunantwort über eine eher protektive Th2-Antwort erklärt werden kann. Unter anderem zeigte sich, dass zwar der Transfer von Th1-Zellen in den entsprechenden Mausmodellen experimentelle Autoimmunerkrankungen auslöst. Wird das von Th1-Zellen produzierte $\text{IFN-}\gamma$ aber neutralisiert oder liegt eine genetische Defizienz für $\text{IFN-}\gamma$ vor, kommt es dennoch zu einer erhöhten Krankheitsaktivität mit Exazerbation der Arthritis [13].

Inzwischen stellt sich zunehmend heraus, dass bezüglich der einzelnen T-Zell-Subpopulationen und ihrer Entstehung

Übergänge existieren. Daher erscheint eine strikte, rein dogmatische Trennung, wie sie noch vor einigen Jahren angenommen wurde, unter Berücksichtigung der aktuellen Befunde als nicht mehr angemessen. Weil aber eine Unterscheidung anhand von funktionellen Gesichtspunkten auch künftig sinnvoll sein wird, wird im Folgenden weiterhin von den verschiedenen T-Zell-Populationen mit den jeweiligen Effektorfunktionen, also der vorwiegenden Sekretion charakteristischer Zytokine, die Rede sein.

Th17-Zellen bei rheumatologischen Gelenkerkrankungen

Die kürzliche Entdeckung von proinflammatorischen, das Zytokin IL-17 (und weder das Th1-Zytokin $\text{IFN-}\gamma$ noch das Th2-Zytokin IL-4) produzierenden Th17-Zellen als neue CD4-T-Zell-Population erweitert das Verständnis von Autoimmunprozessen, die durch die Th1/Th2-Dichotomie bisher nicht vollständig erklärt werden konnten. Mit Th17-Zellen können experimentelle Autoimmunerkrankungen in einigen Mausmodellen wesentlich potenter induziert werden als mit Th1-Zellen. Zudem kommt es bei Überexpression von IL-17 in den Gelenken Kollagen-immunisierter Mäuse zu einer Exazerbation der Arthritis. Umgekehrt wird die Gelenkentzündung bei Ausfall von IL-17-vermittelten Signalen, sei es durch neutralisierende Antikörper oder genetische Defizienz, gehemmt [13].

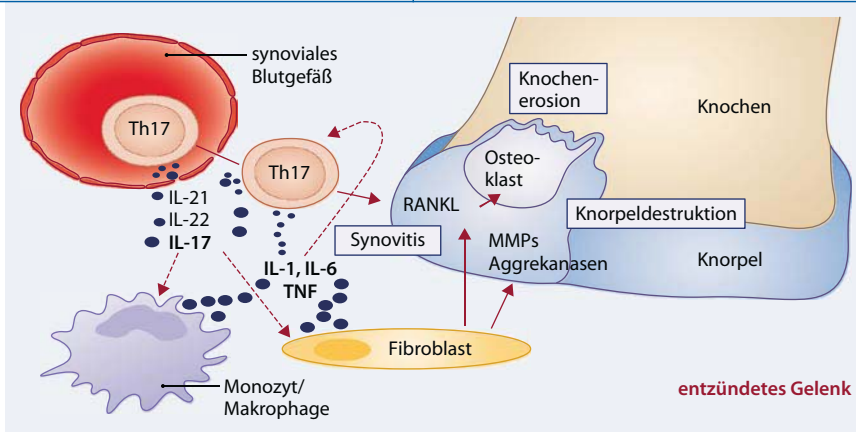


Abb. 1 ▲ Darstellung des Gelenkkompartiments mit schematischer Übersicht der Rolle von Th17-Zellen/IL-17 bei der Arthritis mit Gelenkdestruktion

Auch für entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankungen des Menschen gibt es aus zahlreichen *In-vitro*-Studien Hinweise für die Rolle von Th17-Zellen.

Das von Th17-Zellen produzierte IL-17 vermittelt seine inflammatorischen und gewebeschädigenden Effekte über den IL-17-Rezeptor. Dieser wird auf zahlreichen Zellen, die für Gelenkentzündungen von Bedeutung sind, exprimiert, darunter Lymphozyten, myeloide Zellen, Fibroblasten, Chondrozyten und synoviale Endothelzellen. IL-17 induziert in Monozyten/Makrophagen und Fibroblasten u. a. die Produktion der Zytokine IL-1 β , Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF- α) und IL-6, welche ihrerseits sehr potente Entzündungsmediatoren sind (■ **Abb. 1**). Diese Zytokine wiederum fördern die Entstehung von Th17-Zellen und initiieren somit eine positive Rückkopplung, die zur weiteren Verstärkung der Entzündung beitragen kann. Darüber hinaus produzieren Th17-Zellen selbst inflammatorische Zytokine wie IL-6, IL-21, IL-22 und TNF- α . Potenziell gelenkschädigende Effekte von IL-17 betreffen sowohl den Knochen- als auch den Knorpelmetabolismus. Es begünstigt den Knochenabbau durch Stimulation der Osteoklastogenese bei gleichzeitiger Induktion des „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL; ■ **Abb. 1**; [10]). Überdies führt IL-17 zur Knorpeldegeneration durch Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Aggrekanasen, die vermehrt Typ-II-Kollagen und Proteoglykan abbauen (■ **Abb. 1**; [2, 4]).

Th17-Zellen und rheumatoide Arthritis

Bei der RA gibt es eine Reihe von Befunden, die nahe legen, dass Th17-Zellen und das von ihnen produzierte IL-17 von großer pathophysiologischer Bedeutung sind. So wurde in Kulturen von Synovialzellen betroffener Gelenke die spontane Produktion von IL-17 beobachtet. Zudem wurden erhöhte Konzentrationen von IL-17 in Synovialflüssigkeit und Serum von RA-Patienten gemessen [3]. Allerdings konnten in einer weiteren Analyse erhöhte Spiegel von IL-17 nur in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit früher RA, nicht aber bei bereits etablierter Erkrankung nachgewiesen werden [14].

Studien zeigen, dass Th17-Zellen insbesondere bei der frühen RA von Bedeutung sind

Während in einer molekularbiologischen Arbeit kein Unterschied bezüglich der IL-17-Genexpression im Synovialgewebe von RA-Patienten und Osteoarthritis-(OA-) Patienten – als Kontrolle für eine nichtentzündliche Gelenkerkrankung – nachgewiesen werden konnte, zeigte eine prospektive Studie, speziell bei RA-Patienten mit kurzer Krankheitsdauer, erhöhte Mengen an synovialer IL-17- und TNF- α -mRNA. Dies war überdies prädikativ für einen schwereren Verlauf der Gelenkdestruktion [8]. Auch in mononukleären Zellen aus der peripheren Zirkulation von RA-Patienten konnte eine erhöhte IL-17-Genexpression nachgewiesen werden [9]. Dagegen waren bei überwiegend

mit DMARDs („disease modifying anti-rheumatic drugs“) und Kortikosteroiden vorbehandelten Patienten mit einer mittleren Erkrankungsdauer von 13 Jahren Th17-Zellen nicht häufiger als bei Gesunden [19].

In einer eigenen Studie an Patienten mit sehr früher RA, die zudem niemals mit DMARDs oder Glukokortikoiden behandelt worden waren, ergab sich dagegen ein anderes Bild. Es fanden sich – bei unverändertem Verhältnis von Th1- und Th2-Zellen – vermehrt Th17-Zellen. Bei gesteigerter Differenzierung der aktivierten CD4-T-Zellen in Richtung Th17 konnte eine vermehrte IL-17-Produktion nachgewiesen werden [12]. Die Daten lassen die Schlussfolgerung zu, dass Th17-Zellen insbesondere bei der frühen RA von Bedeutung sind.

Th17-Zellen und juvenile idiopathische Arthritis

Bei der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) wurden, im Vergleich zu OA- und sogar RA-Patienten, signifikant höhere IL-17-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit gefunden [1]. Während sich das Vorkommen von IL-17-positiven Zellen im peripheren Blut zwischen Gesunden und JIA-Patienten nicht unterschied, wurden sie vermehrt in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit persistierender Oligoarthritis, einem schweren Subtyp der JIA, gefunden. Innerhalb der Gelenke zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen IL-17-positiven und regulatorischen CD4-T-Zellen. Insgesamt scheinen Th17-Zellen und deren Zytokin IL-17 bei der JIA eine prominente Rolle zu spielen.

Th17-Zellen und Spondyloarthritis

Aktuelle Studien weisen auf eine Rolle der Th17-Zellen auch in der Pathogenese von Spondyloarthritis (SpA) hin. In einer Analyse von 28 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS) konnten im Vergleich zu Gesunden erhöhte Serumspiegel von IL-17 nachgewiesen werden [17]. Sie korrelierten mit einer größeren Zahl geschwollener und schmerzhafter Gelenke in einer Subgruppe von JIA-Patienten mit Enthesiti-

den, einer Form der SpA im Kindesalter. Bei Patienten mit reaktiver Arthritis/undifferenzierter SpA, also entzündlichen Gelenkerkrankungen, die in 20% der Fälle in eine chronische Arthritis übergehen können, wurden erhöhte Konzentrationen von IL-17 und IFN- γ in der Synovialflüssigkeit detektiert [15]. In einer anderen Studie an Patienten mit seronegativen Spondyloarthritiden wurden in der peripheren Zirkulation von AS- und Psoriasispatienten im Vergleich zu RA-Patienten und gesunden Kontrollen sowohl ein höherer Anteil an Th17- als auch an Th1-Zellen gemessen [7]. Dies lässt insgesamt die Vermutung zu, dass Th17- und Th1-Zellen auch bei diesen Erkrankungen von pathogenetischer Bedeutung sind.

Th17-Zellen und andere rheumatologische Erkrankungen

Auch bei Patienten mit systemischer Sklerose, insbesondere wenn sie erst kurze Zeit erkrankt sind, ist das im Serum gemessene IL-17 erhöht. In *In-vitro*-Studien konnte nachgewiesen werden, dass IL-17 die Proliferation von Fibroblasten anregt. Eine erhöhte Expression von IL-17-mRNA war überdies in Haut und Lunge von Betroffenen messbar [11].

Auch bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) wurden erhöhte Spiegel von IL-17 und vermehrt IL-17-produzierende Zellen detektiert. Allerdings korrelierte nicht nur die IL-17-Konzentration, sondern auch die des Th1-induzierenden Zytokins IL-12 mit der Krankheitsaktivität. Die *Ex-vivo*-Produktion von IL-17 war bei SLE-Patienten gesteigert [18].

CD4-T-Zellen von M.-Wegener-Patienten wiesen nach *In-vitro*-Aktivierung einen höheren Ananteil an Th17-Zellen, aber auch an Th2-Zellen auf, während sich der Anteil der Th1-Zellen nicht von dem bei gesunden Kontrollen unterschied. Wurden die T-Zellen mit dem Autoantigen Proteinase 3 stimuliert, resultierte dies bei ANCA-positiven Patienten in einem gesteigerten Auftreten von Th17-Zellen.

Zu einer ähnlichen Situation kam es bei Patienten mit Lyme-Arthritis. Die Zahl der IL-17-produzierenden synovialen T-Zellen nahm nach *In-vitro*-Stimulation

mit einem *Borrelia-burgdorferi*-Antigen zu [5]. Auch im Vergleich zur peripheren Zirkulation von Gesunden fanden sich vermehrt IL-17-produzierende T-Zellen im Gelenk dieser Patienten [6].

Schließlich konnten auch bei Patienten mit Sjögren-Syndrom, einer Autoimmunerkrankung, die primär durch Zerstörung von Drüsenepithel charakterisiert ist, IL-17-produzierende Zellen in betroffenen Speicheldrüsen sowie leicht erhöhte IL-17-Spiegel in Serum und Speichel nachgewiesen werden.

Th17-Zellen als therapeutisches Ziel

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine auf die Blockade von IL-17-Signalwegen zielende Therapie von potenziell hohem Nutzen in der Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen sein kann. Eigene Daten, insbesondere zu Patienten mit sehr früher RA, belegen den erhöhten Anteil sowie die erhöhte Aktivität von Th17-Zellen und lassen die Vermutung zu, dass für eine erfolgreiche IL-17-antagonisierende Therapie der Zeitpunkt, an dem IL-17 neutralisiert wird, von Bedeutung ist.

Vorläufige Daten einer Phase-II-Studie an Patienten mit entzündlicher Plaquesoriasis zeigen die Wirksamkeit der IL-17-neutralisierenden Therapie (vorgestellt auf dem amerikanischen Rheumatologenkongress 2008). In weiteren Phase-II-Studien, deren Ergebnisse noch ausstehen, wird der Nutzen dieses Therapieansatzes unter Einsatz verschiedener IL-17-blockierender Antikörper bei RA-Patienten evaluiert. Es bleibt abzuwarten, ob die positiven, bisher unpublizierten Ergebnisse aus Studien zur Behandlung der Psoriasis auch bei der RA beobachtet werden.

Möglicherweise bietet darüber hinaus die Kombination von IL-17-blockierenden Therapien – die Sicherheit dieser Therapien vorausgesetzt – mit TNF- α - oder IL-1-Blockade neue effiziente Therapieansätze. Diese Hoffnung gründet sich auf Ergebnisse aus dem Mausmodell der Kollagen-induzierten Arthritis. Hier führt IL-17 synergistisch mit IL-1 β und TNF- α zu verstärkter Entzündung, Knorpel- und Knochenabbau. Dementsprechend konnte die Arthritis bei diesen Mäusen mit ei-

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2009 · 68:405–408
DOI 10.1007/s00393-009-0473-z
© Springer Medizin Verlag 2009

J. Leipe · A. Skapenko · H. Schulze-Koops Th17-Zellen – eine neue proinflammatorische T-Zell-Population und ihre Bedeutung für rheumatologische Autoimmunerkrankungen

Zusammenfassung

In der Entstehung und Aufrechterhaltung von autoimmunen rheumatologischen Erkrankungen spielen CD4-T-Zellen eine wesentliche Rolle. Die kürzliche Entdeckung von Interleukin- (IL-)17-produzierenden Th17-Zellen als potente proinflammatorische T-Zell-Population erweitert das Verständnis pathophysiologischer Vorgänge, die zuvor nicht durch die Th1/Th2-Dichotomie erklärt werden konnten. Die in diesem Artikel diskutierten aktuellen Daten aus humanen Studien deuten auf eine wichtige pathogenetische Funktion von Th17-Zellen und dem von ihnen produzierten IL-17 bei zahlreichen rheumatologischen Erkrankungen hin, sodass auf Th17-Zellen/IL-17-zielende Therapien von potenziell hohem Nutzen in der Behandlung dieser Erkrankungen sein könnten.

Schlüsselwörter

T-Zellen · Th17 · IL-17 · Arthritis · Rheumatologische Erkrankungen

Th17 cells – a new proinflammatory T cell population and its role in rheumatic autoimmune diseases

Abstract

CD4 T cells play a major role in the development and persistence of autoimmune rheumatic diseases. The recent identification of IL-17-producing Th17 cells as a potent proinflammatory subset extends the understanding of pathophysiological processes not explained by the Th1/Th2 dichotomy. The recent data from human studies discussed in this article indicate an important pathogenic function for Th17 cells and Th17-derived IL-17 suggesting that therapies targeting Th17 cells/IL-17 may be of potential use in the treatment of those diseases.

Keywords

T cells · Th17 · IL-17 · Arthritis · Rheumatic disease

ner kombinierten Blockade von IL-17 und TNF- α effizient unterdrückt werden. Allerdings induziert IL-17 in diesem Modell auch unter IL-1- und TNF- α -neutralisierenden Bedingungen, also unabhängig von TNF- α und IL-1 β , Entzündung, Knorpel- und Knochenabbau. Das lässt darauf hoffen, dass sich IL-17-antagonisierende Therapien auch bei Patienten, die nicht auf eine TNF- α -Blockade ansprechen, als wirksam erweisen könnten.

Eine noch effektivere Option als die reine Blockade des Zytokins IL-17 könnte möglicherweise die spezifische Reduktion des Anteils der Th17-Zellen durch Blockade ihrer Entstehung darstellen, da hierdurch nicht nur die Produktion von IL-17, sondern vermutlich auch weitere zur Inflammation beitragende Th17-Zell-Produkte (wie IL-6, IL-21, IL-22, TNF- α) sowie ggf. kontaktabhängige Mechanismen inhibiert würden. Dieser Ansatz wird derzeit in klinischen Studien mit Hilfe eines IL-23-blockierenden Antikörpers getestet. Bisher liegen hierzu noch keine publizierten Daten vor.

Obleich vielversprechend, könnte der Einsatz dieser Therapieoptionen unter Umständen limitiert werden, falls sich Sicherheitsbedenken aufgrund der Rolle von Th17-Zellen in der Immunabwehr bei Infektionen ergeben. Ähnlich wie für TNF- α sind für IL-17 Funktionen in der Infektabwehr beschrieben. Für Th17-Zellen und insbesondere für die IL-23/IL-17-Achse wurden in der Maus eine protektive Funktion gegenüber einigen extrazellulären gramnegativen Bakterien und Pilzen postuliert. Allerdings gibt es tierexperimentelle Hinweise darauf, dass die Neutralisation von IL-17, im Gegensatz zu TNF- α , die Abwehr von Mykobakterien nicht wesentlich schwächt. Schlüssige Daten zur Rolle bei der Reaktivierung einer latenten Tuberkulose stehen aber noch aus [16].

Insgesamt ist die Bedeutung von Th17-Zellen und IL-17 in der Immunabwehr von Infektionen beim Menschen noch weitgehend unklar. Zukünftige Studien werden weitere Informationen dazu erbringen müssen.

Fazit für die Praxis

Th17-Zellen scheinen eine wichtige Rolle bei durch Arthritiden gekennzeichneten rheumatologischen Erkrankungen und anderen entzündlichen Autoimmunerkrankungen zu spielen. Die Modulation von IL-17-produzierenden CD4-T-Zellen bietet bei diesen Erkrankungen einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz. Es ist jedoch wichtig, in der Zukunft mehr Erkenntnisse über die Funktion von Th17-Zellen sowohl in der Pathogenese von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als auch über deren physiologische Bedeutung im Rahmen des immunologischen Geschehens bei Infektionen zu gewinnen.

Korrespondenzadresse

Dr. J. Leipe
Rheumaeinheit, Medizinische Poliklinik,
Klinikum der Universität München
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München
jan.leipe@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A (2008) Interleukin 17 levels are increased in juvenile idiopathic arthritis synovial fluid and induce synovial fibroblasts to produce proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases. *J Rheumatol* 35:515–519
2. Cai L, Yin J, Starovasnik M et al (2001) Pathways by which interleukin 17 induces articular cartilage breakdown in vitro and in vivo. *Cytokine* 16:10–21
3. Chabaud M, Durand J, Buchs N et al (1999) Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 42:963–970
4. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L et al (2001) IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 3:168–177
5. Codolo G, Amedei A, Steere A et al (2008) *Borrelia burgdorferi* NapA-driven Th17 cell inflammation in Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 58:3609–3617
6. Infante-Duarte C, Horton H, Byrne M et al (2000) Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol* 165:6107–6115
7. Jandus C, Bioley G, Rivals J et al (2008) Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum* 58:2307–2317
8. Kirkham B, Lassere M, Edmonds J et al (2006) Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum* 54:1122–1131
9. Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H et al (2008) Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 18:15–22
10. Kotaka S, Udagawa N, Takahashi N et al (1999) IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 103:1345–1352
11. Kurasawa K, Hirose K, Sano H et al (2000) Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 43:2455–2463
12. Leipe S, Skapenko A, Schulze-Koops H (2008) Increased Th17 cell frequency and effector functions in patients with early rheumatoid and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 58 (Suppl):1253–1254
13. Lubberts E (2008) IL-17/Th17 targeting: On the road to prevent chronic destructive arthritis? *Cytokine* 41:84–91
14. Raza K, Falciani F, Curnow S et al (2005) Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 7:R784–795
15. Singh R, Aggarwal A, Misra R (2007) Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthritis. *J Rheumatol* 34:2285–2290
16. Tesmer L, Lundy S, Sarkar S et al (2008) Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 223:87–113
17. Wendling D, Cedoz J, Racadot E et al (2007) Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 74:304–305
18. Wong C, Lit L, Tam L et al (2008) Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: Implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol* 127:385–393
19. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K et al (2008) Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:1299–1304