

پتانسیل درمانی اینترلوکین ۱۷ در لوپوس اریتماتوز سیستمیک

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۰۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۱۷

خلاصه

مقدمه: لوپوس اریتماتوز سیستمیک یک بیماری خودایمن شناخته شده است که تا به این لحظه تمام ابعاد پاتوژنز آن به طور کامل مشخص نگردیده است. اما بر اساس یافته‌های موجود این گونه به نظر می‌رسد که تحریک بیش از حد سیستم ایمنی سبب ایجاد پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های خودی و شروع پاسخ‌های التهابی می‌گردد. نتیجه‌ی نهایی برهم‌خوردن تعادل سیتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی می‌باشد که منجر به وقوع پروسه‌های التهابی گسترده در بدن بیماران مبتلا به لوپوس می‌شود. در این میان، یکی از مهمترین سیتوکین‌های التهابی، اینترلوکین ۱۷ می‌باشد که علاوه بر ایفای نقش در پاسخ در برابر پاتوژن‌های خارج سلولی به نظر می‌رسد که در پاتوژنز بیماری‌های خودایمن نیز درگیر است. نتایج حاصل از متآنالیز انجام شده، موید بالاتر بودن سطح این سیتوکین در بیماران مبتلا به لوپوس نسبت به افراد سالم است. درحالی‌که استفاده از آنتی‌بادی‌های بلاک‌کننده‌ی اینترلوکین ۱۷ در درمان بیماری لوپوس نتایج متناقضی را در پی داشته است. به طور مثال مطالعاتی نیز نتایج موفقیت‌آمیز را در مدل موشی و حتی یک بیمار خانم مبتلا به پسوریازیس و لگاریس و نفریت لوپوسی مقاوم به درمان گزارش کرده‌اند. درحالی‌که در مقاله‌ی دیگری این گونه ذکر شده است که این سیتوکین دخالتی در بیماری لوپوس ندارد و مهار آن سبب بهبود سطح اتوآنتی‌بادی‌ها یا گلوکوکورتیکوئیدها در موش‌ها نمیگردد. به نظر می‌رسد که بر اساس داده‌های موجود استفاده از بلاک‌کننده‌های اینترلوکین ۱۷ در درمان لوپوس همچنان مستلزم بررسی و پژوهش می‌باشد.

کلمات کلیدی: لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آنتی‌ژن‌های خودی، اتوآنتی‌بادی، سیتوکین

التهابی، اینترلوکین ۱۷.

بی‌نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

داود بهادریان^۱

سید علیرضا اسماعیلی^{۲*}

^۱ مرکز تحقیقات ایمنی شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۲ گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

Email: esmaeililar@mums.ac.ir

مقدمه

بیش از حد ذرات آپوپتوتیک^۵، تحریک کننده‌ی پاسخ‌های التهابی مزمنی هستند که می‌توانند منجر به شکستن تحمل به خود^۶ و هدف قرار گرفتن آنتی‌ژن‌های خودی^۷ شود (۱۲، ۱۳). از سوی دیگر گزارش‌های حاصل از پژوهش‌های دانشمندان حاکی از حضور سلول‌های خود واکنشگر^۸ به خصوص سلول‌های خودواکنشگر B و T در بدن بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک می‌باشد (۱۴). به نظر می‌رسد که بر همکنش این سلول‌ها منجر به تولید اتوآنتی‌بادی^۹ ضد آنتی‌ژن‌های خودی می‌گردد که در ادامه، اتصال این اتوآنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های خودی منجر به تشکیل کمپلکس‌های ایمنی و فعال شدن کمپلمان و سایر پاسخ‌های ایمنی می‌گردد که نتیجه‌ی پایانی این پاسخ‌ها برهم خوردن تعادل سیتوکین‌ها یعنی افزایش سیتوکین‌های التهابی^{۱۰} و کاهش سیتوکین‌های ضدالتهابی^{۱۱} و بروز التهاب گسترده و مزمن در بدن بیماران مبتلا به لوپوس می‌باشد (۱۵، ۱۶). با وجود پژوهش‌ها و تلاش‌های بسیار دانشمندان حوزه علوم پزشکی، روش‌های درمانی حاضر سبب مشکلات ناخواسته‌ای چون عفونت‌های گسترده برای بیماران مبتلا به لوپوس می‌گردد (۱۷). به همین سبب پژوهش در زمینه یافتن رویکردهای درمانی جدید امری ضروری است. سیتوکین اینترلوکین ۱۷ علاوه بر ایفای نقش محافظتی در دفاع میزبان در روند پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های خودایمن نیز درگیر است (۱۸، ۱۹). سعی ما بر این است که در این مقاله به بررسی اینترلوکین ۱۷ در بیماری لوپوس بپردازیم.

لوپوس اریتماتوز سیستمیک یا لوپوس منتشر که به اختصار (SLE) نیز نمایش داده می‌شود، یک بیماری سیستمیک خودایمن و مزمن است که می‌تواند بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های بدن را تحت تاثیر قرار دهد (۱). بررسی میزان بروز و شیوع این بیماری در سطح جهان، نشانگر وابستگی این پارامترها به جغرافیا است. به طوری که کمترین شیوع لوپوس در استرالیا و کمترین بروز آن در آفریقا گزارش شده است. در حالی که بیشترین شیوع و میزان بروز آن در آمریکای شمالی گزارش شده است (۲، ۳). سن، جنسیت و نژاد نیز از جمله فاکتورهای موثر بر این بیماری هستند (۳). مقایسه میزان بروز آن در تمام رده‌های سنی و جمعیتی نشان‌دهنده‌ی نرخ بروز بالای این بیماری در زنان نسبت به مردان است که میزان این نسبت در زنان رده سنی ۱۵ تا ۴۴ سال (سن زادآوری) بالاترین است (۲، ۴). از سوی دیگر تاثیر عوامل محیطی و ژنتیکی را نیز در بروز بیماری لوپوس نمی‌توان انکار کرد. استرس، عفونت‌ها، اشعه UVB، دخانیات، فلزات سنگین، آفت‌کش‌ها، آلودگی هوا و گردوغبار از جمله مهم‌ترین فاکتورهای محیطی موثر در بروز این بیماری هستند (۵، ۶). امروزه مطالعات بسیاری در زمینه شناسایی عوامل ژنتیکی موثر در ابتلا به لوپوس صورت پذیرفته است (۷). به طور مثال پلی مورفیسم ژن‌های HLA-DR2^۳ و HLA-DR3^۴ و لکتین متصل‌شونده به مانوز و البته گیرنده‌ی سلول T در ابتلا به SLE گزارش شده است (۸، ۹). متأسفانه تا لحظه انتشار این مقاله، علت و پاتوژنز دقیق بیماری لوپوس هنوز به طور کامل شناخته نشده است (۱۰). با این حال افزایش آپوپتوز و نقص در پاک‌سازی اجسام آپوپتوتیک به عنوان یکی از عوامل شروع پاسخ‌های خودایمنی در ابتدای پاتوژنز لوپوس مطرح شده است (۱۱، ۱۲). در حقیقت این گونه به نظر می‌رسد که تجمع

5 Apoptotic bodies

6 Self-tolerance

7 Autoantigen

8 Autoreactive cells

9 Autoantibody

10 Pro-inflammatory cytokines

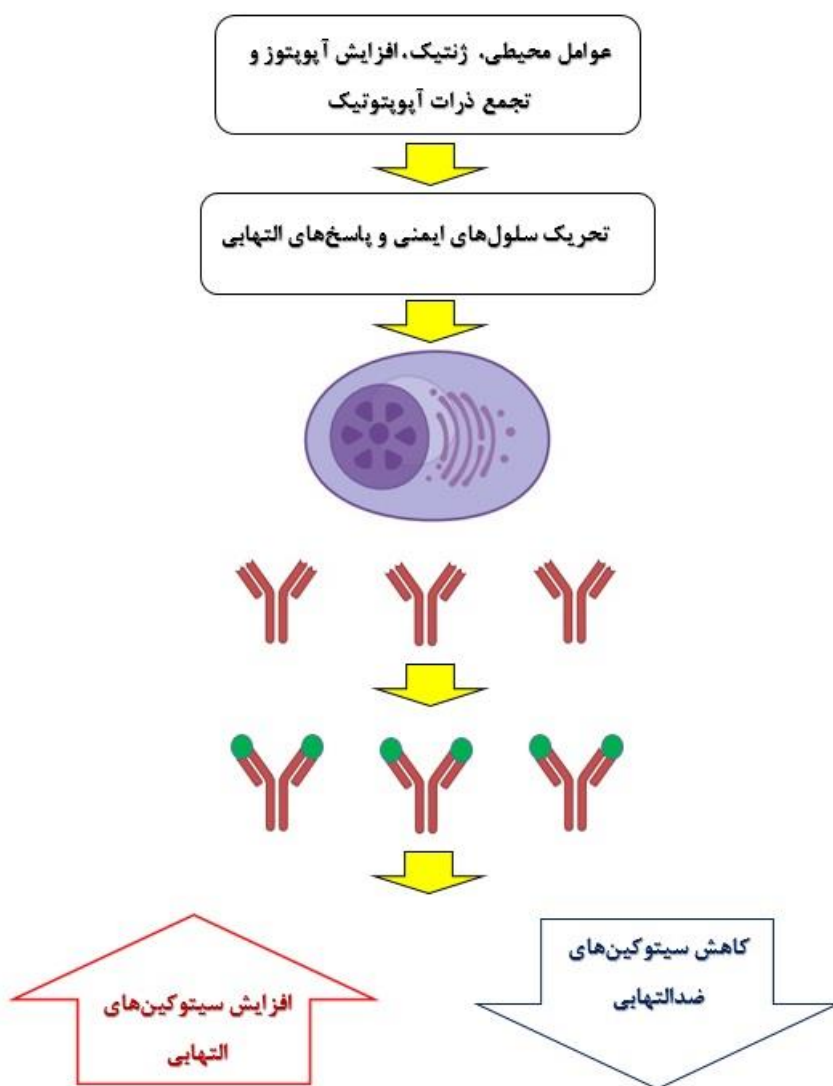
11 Anti-inflammatory cytokines

1 SLE: Systemic Lupus Erythematosus

2 UV: Ultraviolet radiation

3 HLA-DR2: Human Leukocyte Antigen-DR2

4 HLA-DR3: Human Leukocyte Antigen-DR3



شکل ۱. پاتوژنز بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک: تحریک بیش از اندازه سلول‌های سیستم ایمنی به واسطه‌ی عوامل مختلف منجر به ایجاد پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های خودی و تولید اتوآنتی‌بادی می‌گردد. اتصال این اتوآنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های خودی سبب ایجاد کمپلکس‌های ایمنی می‌گردد. این کمپلکس‌های ایمنی پاسخ‌های ایمنی را واسطه‌گری می‌کنند که سبب ایجاد التهاب و برهم‌خوردن تعادل سیتوکین‌های التهابی و ضدالتهابی می‌گردد.

خانواده‌ی اینترلوکین ۱۷:

خانواده‌ی اینترلوکین ۱۷ (IL-17 family)، خانواده‌ای متشکل از شش ایزوفرم با وزن مولکولی ۲۰-۳۰ کیلوالتون است (۲۰). اعضای این خانواده به‌صورت هومودیمرا یا هتروودیمرا عمل می‌کنند (۲۱، ۲۲). از نظر ساختاری، پروتئین‌های خانواده اینترلوکین ۱۷ دارای یک انتهای C حفظ شده با چهار باقیمانده

سیستین هستند که پل‌های دی‌سولفیدی درون‌مولکولی را تشکیل می‌دهند (۲۳، ۲۴). سیتوکین IL-17A که عموماً به‌صورت IL-17 نوشته می‌شود، نخستین عضو شناسایی شده از خانواده اینترلوکین ۱۷ می‌باشد که در ابتدا CTLA-8۳ نام‌گذاری گردید (۲۵). سایر اعضای این خانواده شامل IL-17B-F می‌باشند که به میزان ۲۰ تا ۵۵ درصد همسانی توالی را با

IL-17RC، توانایی تشکیل هترودایمر با IL-17RB را نیز دارد که لیگاند آن IL-17E می‌باشد (۳۰). سیتوکین IL-17B نیز در ارتباط با زیرواحد IL-17RB می‌باشد (۳۰). میان تمام زیر واحدهای خانواده IL-17R کمترین بررسی و مطالعه بر روی، زیر واحد IL-17RE صورت گرفته است (۳۰). لیگاند گزارش شده برای این زیر واحد نیز IL-17C است که در ارتباط با هترودایمر IL-17RA/IL-17RE می‌باشد (۳۰). متاسفانه در میان زیر واحدهای ذکر شده اثرات عملکردی و سیگنالینگ زیر واحد IL-17RD هنوز روشن نمی‌باشد (۳۰). البته در میان شش عضو خانواده‌ی اینترلوکین ۱۷ نیز IL-17D هنوز ناشناخته باقی مانده است (۳۰).

جدول ۱. کمپلکس‌های گیرنده‌های خانواده اینترلوکین ۱۷ و لیگاندهایشان:

منابع	لیگاند	کمپلکس گیرنده
(۳۰)	IL-17A, IL-17F, IL-17A/F	IL-17RA/IL-17RC
(۳۰)	IL-17E	IL-17RA/IL-17RB
(۳۰)	IL-17C	IL-17RA/IL-17RE
(۳۰)	IL-17B	IL-17RB
(۳۰)	?	IL-17RD

اینترلوکین ۱۷ در بیماری لوپوس:

باتوجه به نقش تعیین‌کننده‌ی IL-17A در خودایمنی تلاش‌های زیادی برای استفاده‌ی درمانی از این سیتوکین در بیماری‌های گوناگون صورت پذیرفته است که از جمله آنها می‌توان به مولتیپل اسکلروزیس ۸ و پسوریازیس ۹ اشاره کرد (۳۱, ۳۲). گزارش‌های متعددی اشاره به نقش اینترلوکین ۱۷ در بیماری پسوریازیس کرده‌اند. پسوریازیس نوعی بیماری خودایمن است، که فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی سبب ایجاد ضایعاتی در پوست می‌گردد. در ضایعات ناشی از پسوریازیس، IL-17 در تجمع نوتروفیل‌ها و تشکیل آبه‌های اپیدرمی نقش دارد. نقش IL-17 همراه با سایر سیتوکین‌های Th-17 در تولید

IL-17A نشان می‌دهند (۲۳). سیتوکین IL-17E که اینترلوکین ۲۵ (IL-25) نیز نامیده می‌شود، کمترین همسانی توالی را با سایر اعضا دارد (۲۳). درحالی‌که سیتوکین‌های IL-17A و IL-17F بیشترین درصد شباهت را دارند و البته به دلیل ویژگی‌های عملکردی‌شان شناخته‌شده‌تر از سایر اعضای این خانواده هستند (۲۶). سیتوکین‌های IL-17A و IL-17F علاوه بر اینکه از طریق فراخوانی نوتروفیل‌ها و واسطه‌گری تولید پپتیدهای ضد میکروبی و کموکاین‌ها در پاسخ‌های دفاعی در برابر پاتوژن‌های باکتریایی و قارچی شرکت می‌کنند، یکی از اصلی‌ترین و مهم‌ترین واسطه‌های ایجاد التهاب در بیماری‌های خودایمنی نیز هستند (۲۷). سیگنالینگ عمده‌ی این دو سیتوکین از طریق مسیر فاکتور هسته‌ای تقویت‌کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های B فعال‌شده (NF-κB) می‌باشد (۲۸). برخی از سلول‌های ایمنی ذاتی شامل: سلول‌های لنفوبیدی ذاتی گروه ۳ (ILC-3)، سلول‌های T گاما-دلتا ۳، لنفوسیت‌های T نامتغیر وابسته به مخاط (MAIT) و سلول‌های NKT۵ و سلول‌های ایمنی تطبیقی شامل: سلول‌های Th-17 و برخی از سلول‌های CD8⁺T به نام Tc17 از جمله مهم‌ترین منابع تولید IL-17A و IL-17F هستند (۲۸).

خانواده گیرنده‌ی اینترلوکین ۱۷:

خانواده گیرنده‌ی اینترلوکین ۱۷ (IL-17RV) دارای پنج زیر واحد شناخته‌شده به نام‌های IL-17RA، IL-17RB، IL-17RC، IL-17RD و IL-17RE می‌باشد که الیگومرهای را جهت اتصال به سیتوکین‌ها در غشا تشکیل می‌دهند (۲۹, ۳۰). سیتوکین‌های IL-17A و IL-17F و البته هترودایمر IL-17A/F به گیرنده‌ی هترودایمری IL-17RA/IL-17RC متصل می‌گردند (۳۰). زیر واحد IL-17RA علاوه بر ایجاد هترودایمر با IL-

1 NF-κB: Nuclear F Kappa-light-chain-enhancer of activated B cell

2 ILC-3: Type 3 Innate Lymphoid Cells

3 Gamma Delta T cells

4 MAIT: Mucosal-associated invariant T cell

5 NKT cell: Natural Killer T cell

6 Th-17 cell: T helper 17 cells

7 IL-17R: Interleukin-17 Receptor

اینترلوکین ۱۷ در یک مدل موشی از لوپوس این گونه گزارش شده است که مطابق با تحقیقات گزارش شده‌ی پیشین این موش‌ها نیز دارای سطح بالاتری از IL-17 هستند و مهار این سیتوکین سبب بهبود نفرت از طریق کاهش تولید ایمونوگلوبولین‌ها می‌شود که به احتمال زیاد این بهبود از طریق کاهش تمایز سلول‌های B و تشکیل مراکز زایگر و افزایش سلول‌های تنظیمی باشد (۴۸). در مطالعه‌ی دیگری سطح اینترلوکین ۱۷ و ۶ (IL-17 & IL-6) مایع سینوویال بیماران لوپوسی مبتلا به عارضه‌ی آرتریت را بالاتر گزارش کرده است و در عین حال بلاک کردن IL-17A را برای درمان این دسته از بیماران لوپوس پیشنهاد کرده است (۴۹). یک مقاله گزارش موردی نتایج حاصل از درمان خانمی مبتلا به پسوریازیس ولگاریس و نفرت لوپوسی مقاوم به درمان را به وسیله درمان از طریق نوعی آنتی‌بادی ضد IL-17A (secukinumab) را مثبت گزارش کرده است. این‌طور گزارش شده است که بیمار علاوه بر تکثیر سلول‌های Th-17 فعال شده در خون دارای ارتشاح بالای لنفوسیت‌های ترشح‌کننده‌ی اینترلوکین ۱۷ به درون کلیه نیز بوده است؛ اما شروع درمان سبب بهبود علائم گردیده است. بیماران مبتلا به لوپوس علاوه بر آنچه تاکنون ذکر شد، عموماً دارای نقص در سلول‌های T تنظیمی نیز هستند که در مقاله‌ای این گونه گزارش شده است که درمان به وسیله‌ی دوزهای پایین اینترلوکین ۲ می‌تواند سبب بهبود و موازنه میان سلول‌های T تنظیمی و Th-17 گردد (۵۰). با وجود شواهد مثبت ذکر شده از نقش IL-17 در لوپوس، اما در مقاله‌ی دیگری این گونه ذکر شده است که Th-17/IL-17A نقش کلیدی در ایمونوپاتوژنز لوپوس ایفا نمی‌کند. آنها گزارش کرده‌اند که استفاده از مهارکننده‌ها و از بین بردن ژن IL-17 سبب بهبود سطح اتوآنتی‌بادی‌ها یا گلوکوکورتیکوئید در موش‌ها نشده است (۵۱).

بحث و نتیجه‌گیری

با وجود شواهدی مبنی بر پتانسیل درمانی مهار اینترلوکین ۱۷ و سلول‌های Th-17 در بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک، اما به نظر می‌رسد که برای رسیدن به قطعیت در این زمینه نیاز به

کموکاین‌های دخیل در پاتوژنز پسوریازیس به اثبات رسیده است. همچنین محققین درباره‌ی پتانسیل درمانی این سیتوکین گزارش کرده‌اند که که آنتی‌بادی‌هایی که IL17A را هدف قرار می‌دهند اثربخشی بالینی چشمگیری را در بیماران مبتلا به پسوریازیس نشان داده‌اند (۳۳).

بررسی سطح IL-17 در مدل‌های حیوانی لوپوس مبین افزایش سطح اینترلوکین ۱۷ و سلول‌های ترشح‌کننده‌ی آن در دو نوع مدل حیوانی مختلف است (۳۴، ۳۵). البته بررسی نتایج مطالعاتی که به مقایسه سطح اینترلوکین ۱۷ در انسان پرداخته است، نیز حاکی از افزایش اینترلوکین ۱۷ در بیماران مبتلا به لوپوس در مقایسه با افراد سالم است (۳۶-۳۹). همچنین در مقاله‌ی دیگری گزارش شده است که تولید اینترلوکین ۱۷ در بیمارانی که گلوکوکورتیکوئید دریافت می‌کنند به طرز معنی‌داری بالاتر از بیماران تازه تشخیص داده شده است و همچنین سطح این سیتوکین در بیماران تازه تشخیص داده شده نیز بالاتر از افراد سالم ذکر شده است (۴۰). حتی افزایش مقادیر این سیتوکین در ارگان‌های درگیر در بیماری لوپوس نظیر کلیه نیز گزارش شده است (۴۱، ۴۲). نتایج حاصل از متاآنالیز ۲ مقایسه‌ی سطوح اینترلوکین ۱۷ در گردش بین بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک فعال و غیرفعال نیز موید این است که بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک فعال در مقایسه‌ی با بیماران مبتلا به فرم غیرفعال دارای سطح بالاتری از اینترلوکین ۱۷ در گردش خونشان هستند (۴۳). در حالی که گزارش‌ها درباره‌ی ارتباط سطح اینترلوکین ۱۷ در گردش و فعالیت بیماری متناقض بوده است (۴۴-۴۷). با این حال به واسطه‌ی متاآنالیز ارتباط بین آنها این‌طور گزارش شده است که میان سطح IL-17 در گردش با فعالیت بیماری رابطه‌ی مثبت ضعیفی برقرار است اما به نظر می‌رسد که این مسئله همچنان نیازمند بررسی‌های دقیق‌تری باشد (۴۳). مشاهده‌ی نتایج موفقیت‌آمیز استفاده از بلاک‌کننده‌های IL-17 در سایر بیماری‌ها، پژوهشگران را به بررسی اثرات آن در درمان بیماری لوپوس واداشته است. در مطالعه‌ی اثر مهار

باشد و نه تمامی بیماران که این مهم نیز، نیازمند دسته‌بندی بیماران بر اساس ویژگی‌ها و بیومارکرهای خاص بیماری باشد.

تشکر و قدردانی

سپاس فراوان از جناب آقای دکتر سید علیرضا اسماعیلی استاد بزرگوار به‌خاطر همکاری و توصیه‌های ارزنده ایشان در نگارش و چاپ این مقاله.

پژوهش‌ها و آزمایش‌های بالینی بسیار گسترده‌تر و بیشتری است. امید است تا در آینده درمان‌های اختصاصی‌تری برای بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک ایجاد گردد. باتوجه‌به پیچیدگی پاتوژنز و مسیرهای بیماری‌زایی لوپوس شاید درمان به‌وسیله اینترلوکین ۱۷ تنها برای برخی بیماران لوپوسی مناسب

References

- Bahadorian D, Mollazadeh S, Mirazi H, Faraj TA, Kheder RK, Esmaeili SA. Regulatory NK cells in autoimmune disease. *Iran J Basic Med Sci.* 2023;26(6):609-16.
- Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus.* 2022;14(10):e30330.
- Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1945-61.
- McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Jr., Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum.* 1995;38(9):1260-70.
- Gulati G, Brunner HI. Environmental triggers in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):710-7.
- Refai RH, Hussein MF, Abdou MH, Abou-Raya AN. Environmental risk factors of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Sci Rep.* 2023;13(1):10219.
- Ceccarelli F, Perricone C, Borgiani P, Ciccacci C, Rufini S, Cipriano E, et al. Genetic Factors in Systemic Lupus Erythematosus: Contribution to Disease Phenotype. *J Immunol Res.* 2015;2015:745647.
- Oliveira ALB, Monteiro VVS, Navegantes-Lima KC, Reis JF, Gomes RS, Rodrigues DVS, et al. Resveratrol Role in Autoimmune Disease-A Mini-Review. *Nutrients.* 2017;9(12).
- Schur PH. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995;4(6):425-37.
- Kamen DL. Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(3):401-12, vii.
- Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol.* 2016;7:35.
- Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):202.
- Muñoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(5):280-9.
- Esmaeili SA, Mahmoudi M, Rezaieyazdi Z, Sahebari M, Tabasi N, Sahebkar A, et al. Generation of tolerogenic dendritic cells using *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus delbrueckii* as tolerogenic probiotics. *J Cell Biochem.* 2018;119(9):7865-72.
- Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A Review of Complement Activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(3):16.
- Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:432595.
- Jung JY, Yoon D, Choi Y, Kim HA, Suh CH. Associated clinical factors for serious infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Sci Rep.* 2019;9(1):9704.
- Robert M, Miossec P. IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Precision Medicine: From Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:364.
- Khan D, Ansar Ahmed S. Regulation of IL-17 in autoimmune diseases by transcriptional factors and microRNAs. *Front Genet.* 2015;6:236.
- Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(6):413-23.
- Chang SH, Dong C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. *Cytokine.* 2009;46(1):7-11.
- Qian Y, Kang Z, Liu C, Li X. IL-17 signaling in host defense and inflammatory diseases. *Cell Mol Immunol.* 2010;7(5):328-33.
- Ge Y, Huang M, Yao YM. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis. *Front Immunol.* 2020;11:1558.

24. Kostareva OS, Gabdulkhakov AG, Kolyadenko IA, Garber MB, Tishchenko SV. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(Suppl 1):S193-s205.
25. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*. 1993;150(12):5445-56.
26. Liang SC, Long AJ, Bennett F, Whitters MJ, Karim R, Collins M, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol*. 2007;179(11):7791-9.
27. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine*. 2013;64(2):477-85.
28. Navarro-Compán V, Puig L, Vidal S, Ramírez J, Llamas-Velasco M, Fernández-Carballido C, et al. The paradigm of IL-23-independent production of IL-17F and IL-17A and their role in chronic inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1191782.
29. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol*. 2002;71(1):1-8.
30. Singh Gautam A, Kumar Singh R. Therapeutic potential of targeting IL-17 and its receptor signaling in neuroinflammation. *Drug Discov Today*. 2023;28(4):103517.
31. Adami S, Cavani A, Rossi F, Girolomoni G. The role of interleukin-17A in psoriatic disease. *BioDrugs*. 2014;28(6):487-97.
32. Ashtari F, Madanian R, Shaygannejad V, Zarkesh SH, Ghadimi K. Serum levels of IL-6 and IL-17 in multiple sclerosis, neuromyelitis optica patients and healthy subjects. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2019;11(6):267-73.
33. von Stebut E, Boehncke WH, Ghoreschi K, Gori T, Kaya Z, Thaci D, et al. IL-17A in Psoriasis and Beyond: Cardiovascular and Metabolic Implications. *Front Immunol*. 2019;10:3096.
34. Zhang Z, Kytтарыs VC, Tsokos GC. The role of IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis. *J Immunol*. 2009;183(5):3160-9.
35. Rafael-Vidal C, Pérez N, Altabás I, Garcia S, Pego-Reigosa JM. Blocking IL-17: A Promising Strategy in the Treatment of Systemic Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19).
36. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Wong PT, Lam CW. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol*. 2008;127(3):385-93.
37. Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(8):589-93.
38. Abdel Galil SM, Ezzeldin N, El-Boshy ME. The role of serum IL-17 and IL-6 as biomarkers of disease activity and predictors of remission in patients with lupus nephritis. *Cytokine*. 2015;76(2):280-7.
39. Chen XQ, Yu YC, Deng HH, Sun JZ, Dai Z, Wu YW, et al. Plasma IL-17A is increased in new-onset SLE patients and associated with disease activity. *J Clin Immunol*. 2010;30(2):221-5.
40. Mohammadi S, Ebadpour MR, Sedighi S, Memarian A. The Association of Treatment with Glucocorticoids and IL-17 Production in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Zanco J Med Sci*. 2019;20(66):1-10.
41. Crispín JC, Oukka M, Bayliss G, Cohen RA, Van Beek CA, Stillman IE, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J Immunol*. 2008;181(12):8761-6.
42. Koga T, Ichinose K, Tsokos GC. T cells and IL-17 in lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2017;185:95-9.
43. Yin R, Xu R, Ding L, Sui W, Niu M, Wang M, et al. Circulating IL-17 Level Is Positively Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9952463.
44. Vincent FB, Northcott M, Hoi A, Mackay F, Morand EF. Clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):R97.
45. Nordin F, Shaharir SS, Abdul Wahab A, Mustafar R, Abdul Gafor AH, Mohamed Said MS, et al. Serum and urine interleukin-17A levels as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1419-26.
46. Zhao XF, Pan HF, Yuan H, Zhang WH, Li XP, Wang GH, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep*. 2010;37(1):81-5.
47. Mok MY, Wu HJ, Lo Y, Lau CS. The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2046-52.
48. Lee SY, Lee SH, Seo HB, Ryu JG, Jung K, Choi JW, et al. Inhibition of IL-17 ameliorates systemic lupus erythematosus in Roquin(san/san) mice through regulating the balance of TFH cells, GC B cells, Treg and Breg. *Sci Rep*. 2019;9(1):5227.

49. Sippl N, Faustini F, Rönnelid J, Turcinov S, Chemin K, Gunnarsson I, et al. Arthritis in systemic lupus erythematosus is characterized by local IL-17A and IL-6 expression in synovial fluid. *Clin Exp Immunol*. 2021;205(1):44-52.
50. Satoh Y, Nakano K, Yoshinari H, Nakayamada S, Iwata S, Kubo S, et al. A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab. *Lupus*. 2018;27(7):1202-6.
51. Schmidt T, Paust HJ, Krebs CF, Turner JE, Kaffke A, Bennstein SB, et al. Function of the Th17/interleukin-17A immune response in murine lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):475-87.

*Review Article***the therapeutic potential of interleukin-17 in systemic lupus erythematosus**

Received: 26/12/2023 - Accepted: 07/11/2024

Davood Bahadorian ¹
Seyed-Alireza Esmaeili ^{2*}¹ *Immunology Research Center,
Mashhad University of Medical
Sciences, Mashhad, Iran*² *Department of Immunology,
Faculty of Medicine, Mashhad
University of Medical Sciences,
Mashhad, Iran*

Email: esmaeiliar@mums.ac.ir

Abstract**Introduction**

Systemic lupus erythematosus is a common autoimmune disease whose pathogenesis is not fully understood. However, the available evidence suggests that overstimulation of the immune system leads to a reaction against self-antigens and the initiation of inflammatory responses. The end result is an imbalance between inflammatory and anti-inflammatory cytokines, leading to widespread inflammation in the body of lupus patients. One of the most important pro-inflammatory cytokines is interleukin-17, which not only plays a role in the response to extracellular pathogens, but also appears to be involved in the pathogenesis of autoimmune diseases. Levels of this cytokine are higher in lupus patients than in healthy people, as confirmed by the meta-analysis results. While using interleukin-17 blocking antibodies to treat lupus has produced conflicting results. For example, studies have reported successful results in a mouse model and even in a patient with refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris. However, another article stated that this cytokine is not involved in lupus disease and that its inhibition does not improve autoantibody levels or glomerulonephritis in mice. Based on the available data, it appears that the use of interleukin-17 blockers in the treatment of lupus requires further investigation and research.

Key words

Systemic lupus erythematosus, autoantigen, autoantibody, inflammatory cytokine, interleukin-17.

Acknowledgement: There is no conflict of interest