

مقاله مروری

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 خودایمنی 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 خودایمنی نیز درگیر است. نتایج حاصل از متاآنالیز 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 نفريت 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 گلوکوکورتیکوئید 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.

پی نوشت: 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 ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، مشهد، ایران

Email: esmaeililar@mums.ac.ir

مقدمه

لوپوس اریتماتوز سیستمیک یا لوپوس منتشر که به اختصار (SLE^۱) نیز نمایش داده می شود، یک بیماری سیستمیک خودایمن و مزمن است که می تواند بسیاری از بافت ها و اندام های 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 رده های سنی و جمعیتی نشان دهنده 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 نمی توان انکار کرد. استرس، عفونت ها، اشعه UV^۲، دخانیات، فلزات سنگین، آفت کش ها، آلودگی هوا و گردوغبار از جمله مهم ترین 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 ژن های HLA-DR^۳ و HLA-DR^۳ و لکترین متصل شونده به مانوز و البته گیرنده 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 پاک سازی اجسام آپوپتوتیک به عنوان یکی از عوامل شروع پاسخ های خودایمنی در ابتدای پاتوژنز لوپوس مطرح شده است (۱۱، ۱۲). در حقیقت این گونه به نظر می رسد که تجمع

بیش از حد ذرات آپوپتوتیک^۵، تحریک کننده ی پاسخ های التهابی مزمنی هستند که می توانند منجر به شکستن تحمل به خود^۶ و هدف قرار گرفتن آنتی ژن های خودی^۷ شود (۱۲، ۱۳). از سوی دیگر گزارش های حاصل از پژوهش های دانشمندان حاکی از حضور سلول های خود واکنشگر^۸ به خصوص سلول های خود واکنشگر B و T در بدن بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک می باشد (۱۴). به نظر می رسد که بر همکنش این سلول ها منجر به تولید اتوآنتی بادی^۹ ضد آنتی ژن های خودی می گردد که در ادامه، اتصال این اتوآنتی بادی ها به آنتی ژن های خودی منجر به تشکیل کمپلکس های ایمنی و فعال شدن کمپلمان و سایر پاسخ های ایمنی می گردد که نتیجه ی پایانی این پاسخ ها برهم خوردن تعادل سیتوکین ها یعنی افزایش سیتوکین های التهابی^{۱۰} و کاهش سیتوکین های ضد التهابی^{۱۱} و بروز التهاب گسترده و مزمن در بدن بیماران مبتلا به لوپوس می باشد (۱۵، ۱۶). با وجود پژوهش ها و تلاش های بسیار دانشمندان حوزه علوم پزشکی، روش های درمانی حاضر سبب مشکلات ناخواسته ای چون عفونت های گسترده برای بیماران مبتلا به لوپوس می گردد (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 بیماری های خودایمن نیز درگیر است (۱۸، ۱۹). سعی ما بر این است که در این مقاله به بررسی اینترلوکین ۱۷ در بیماری لوپوس بپردازیم.

5 Apoptotic bodies

6 Self-tolerance

7 Autoantigen

8 Autoreactive cells

9 Autoantibody

10 Pro-inflammatory cytokines

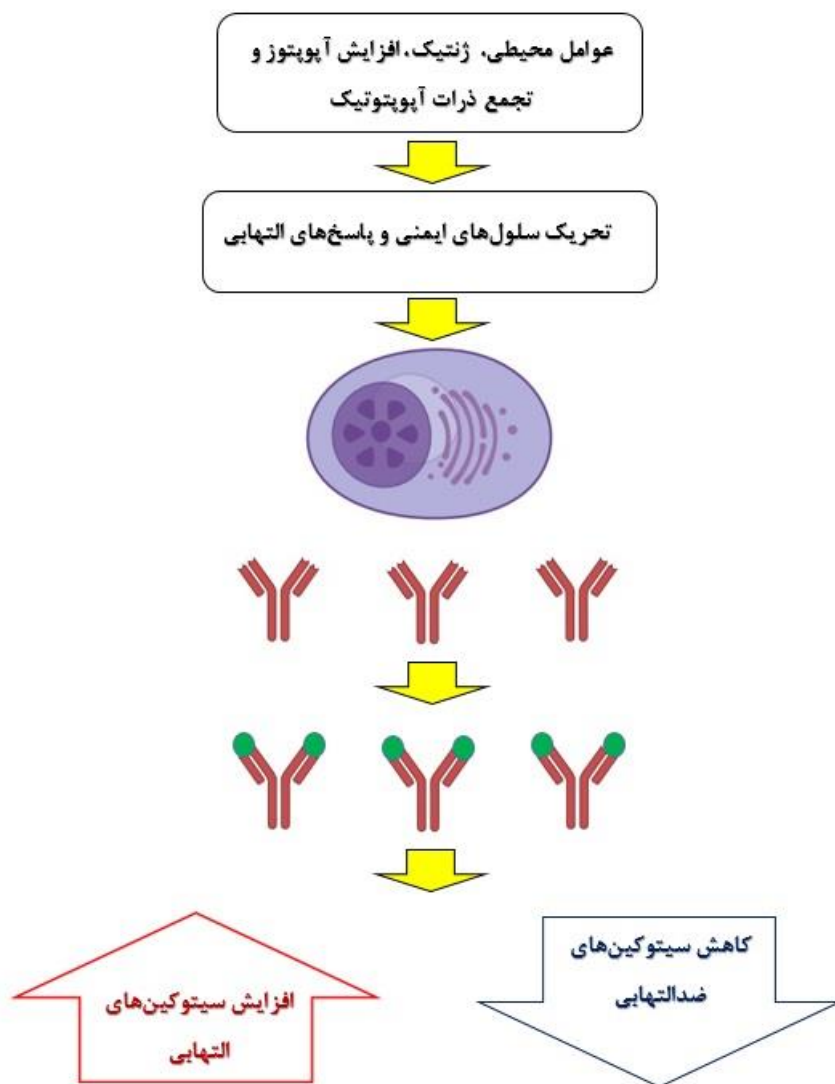
11 Anti-inflammatory cytokines

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 برهم خوردن 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 کیلودالتون است (۲۰). اعضای این خانواده به صورت هومودیمرا یا هترودیمرا عمل می‌کنند (۲۱، ۲۲). از نظر ساختاری، پروتئین‌های خانواده اینترلوکین ۱۷ دارای یک انتهای C حفظ شده با چهار باقیمانده

سیستئین هستند که پل‌های دی سولفیدی درون مولکولی را تشکیل می‌دهند (۲۳، ۲۴). سیتوکین IL-17A که عموماً به صورت 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 می باشد (۳۰). سیتوکین IL-17B نیز در ارتباط با زیر واحد IL-17RB می باشد (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 می باشد (۳۰). متأسفانه در میان زیر واحدهای ذکر شده اثرات عملکردی و سیگنالینگ زیر واحد IL-17RD هنوز روشن نمی باشد (۳۰). البته در میان شش عضو خانواده سیتوکین ۱۷ نیز IL-17D هنوز ناشناخته باقی مانده است (۳۰).

جدول ۱. کمپلکسهای گیرندههای خانواده اینترلوکین ۱۷ و لیگاندهایشان:

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

اینترلوکین ۱۷ در بیماری لوپوس:

باتوجه به نقش تعیین کننده IL-17A در خودایمنی تلاشهای زیادی برای استفاده درمانی از این سیتوکین در بیماریهای گوناگون صورت پذیرفته است که از جمله آنها می توان به مولتیپل اسکلروزیس ۸ و پسوریازیس ۹ اشاره کرد (۳۱, ۳۲). گزارشهای متعددی اشاره به نقش اینترلوکین ۱۷ در بیماری پسوریازیس کرده اند. پسوریازیس نوعی بیماری خودایمن است، که فعالیت بیش از حد سیستم ایمنی سبب ایجاد ضایعاتی در پوست می گردد. در ضایعات ناشی از پسوریازیس، IL-17 در تجمع نوتروفیل ها و تشکیل آبه های اپیدرمی نقش دارد. نقش IL-17 همراه با سایر سیتوکین های Th-17 در تولید

IL-17A نشان می دهند (۲۳). سیتوکین IL-17E که اینترلوکین ۲۵ (IL-25) نیز نامیده می شود، کمترین همسانی توالی را با سایر اعضا دارد (۲۳). در حالی که سیتوکین های IL-17A و IL-17F بیشترین درصد شباهت را دارند و البته به دلیل ویژگی های عملکردی شان شناخته شده تر از سایر اعضای این خانواده هستند (۲۶). سیتوکین های IL-17A و IL-17F علاوه بر اینکه از طریق فراخوانی نوتروفیل ها و واسطه گری تولید پپتیدهای ضد میکروبی و کموکاین ها در پاسخ های دفاعی در برابر پاتوژن های باکتریایی و قارچی شرکت می کنند، یکی از اصلی ترین و مهم ترین واسطه های ایجاد التهاب در بیماری های خودایمنی نیز هستند (۲۷). سیگنالینگ عمده ای این دو سیتوکین از طریق مسیر فاکتور هسته ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت های B فعال شده (NF-κB) می باشد (۲۸). برخی از سلول های ایمنی ذاتی شامل: سلول های لنفوبیدی ذاتی گروه ۳ (ILC-3)، سلول های T گاما-دلتا ۳، لنفوسیت های T نامتغیر وابسته به مخاط (MAIT) ۴ و سلول های NKT ۵ و سلول های ایمنی تطبیقی شامل: سلول های Th-17 و برخی از سلول های CD8⁺T به نام Tc17 از جمله مهمترین منابع تولید IL-17A و IL-17F هستند (۲۸).

خانواده گیرنده ایترلوکین ۱۷:

خانواده گیرنده ایترلوکین ۱۷ (IL-17RV) دارای پنج زیر واحد شناخته شده به نام های IL-17RA، IL-17RB، IL-17RC، IL-17RD و IL-17RE می باشد که الگومرهای را جهت اتصال به سیتوکین ها در غشا تشکیل می دهند (۲۹, ۳۰). سیتوکین های IL-17A و IL-17F و البته هترودایمر IL-17A/F به گیرنده ایترلوکین IL-17RA/IL-17RC متصل می گردند (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

8 Multiple Sclerosis (MS)

9 Psoriasis

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). درحالی‌که گزارش‌ها درباره‌ی ارتباط سطح اینترلوکین ۱۷ در گردش و فعالیت بیماری متناقض بوده است (۴۴-۴۷). بااین‌حال به‌واسطه‌ی 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

اینترلوکین ۱۷ در یک مدل موشی از لوپوس این‌گونه گزارش شده است که مطابق با تحقیقات گزارش‌شده‌ی پیشین این موش‌ها نیز دارای سطح بالاتری از IL-17 هستند و مهار این سیتوکین سبب بهبود نفريت از طریق کاهش تولید ایمونوگلوبولین‌ها می‌شود که به‌احتمال 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 درعین‌حال 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 نفريت لوپوسی مقاوم به درمان را به‌وسیله 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 این‌گونه گزارش شده است که درمان به‌وسیله‌ی دوزهای پایین اینترلوکین ۲ می‌تواند سبب بهبود و موازنه میان سلول‌های T تنظیمی و Th-17 گردد (۵۰). باوجود شواهد مثبت ذکرشده از نقش IL-17 در لوپوس، اما در مقاله‌ی دیگری این‌گونه ذکرشده است که Th-17/IL-17A نقش کلیدی در ایمونوپاتوژنز لوپوس ایفا نمی‌کند. آنها گزارش کرده‌اند که استفاده از مهارکننده‌ها و ازبین‌بردن ژن IL-17 سبب بهبود سطح اتوآنتی‌بادی‌ها یا گلوکونفريت 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

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

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.

References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Jr., Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwoh CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum.* 1995;38(9):1260-70.
5. Gulati G, Brunner HI. Environmental triggers in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):710-7.
6. 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.
7. 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.
8. 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).
9. Schur PH. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995;4(6):425-37.
10. Kamen DL. Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(3):401-12, vii.
11. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Front Immunol.* 2016;7:35.
12. Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):202.
13. 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.
14. Esmaeili SA, Mahmoudi M, Rezaieyazdi Z, Sahebbari 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.
15. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ. A Review of Complement Activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(3):16.
16. Ohl K, Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:432595.
17. 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.
18. 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.
19. Khan D, Ansar Ahmed S. Regulation of IL-17 in autoimmune diseases by transcriptional factors and microRNAs. *Front Genet.* 2015;6:236.
20. 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.
21. Chang SH, Dong C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. *Cytokine.* 2009;46(1):7-11.
22. 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.
23. 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, Kyttaris 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 Bahadorian¹
Seyed-Alireza Esmaili^{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