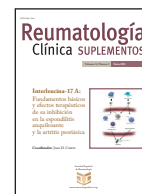




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



BLOQUE 3

Rol de la interleucina-17 en otras enfermedades y comorbilidades

Rubén Queiro-Silva

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

RESUMEN

Palabras clave:

Psoriasis
Enfermedad inflamatoria intestinal
Uveítis
Interleucina 17A
Infecciones

La interleucina 17A (IL-17A) es una citocina producida por linfocitos T colaboradores (Th17) y otras células del sistema inmune, con efectos pleiotrópicos sobre múltiples estirpes celulares. Mientras que su deficiencia produce una reducción en el control de ciertas infecciones extracelulares y fúngicas, su sobreproducción puede constituir la base patogénica de varias enfermedades mediadas por el sistema inmune. Aunque la eficacia del bloqueo terapéutico de esta citocina es un hecho probado en varias enfermedades, también es importante conocer el rol de esta citocina en otras circunstancias clínicas. En este artículo de revisión se describe el papel que desempeña la IL-17A en la patogenia de algunas de las enfermedades con las que está relacionada, como la psoriasis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la uveítis, así como el riesgo de infecciones asociado al bloqueo o al déficit genético de esta.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Role of interleukin-17 in other diseases and comorbidities

ABSTRACT

Keywords:

Psoriasis
Inflammatory bowel disease
Uveitis
Interleukin-17A
Infections

Interleukin-17A (IL-17A) is a cytokine produced by T helper lymphocytes (Th17) and other cells of the immune system, with pleiotropic effects on a number of cell lines. Whereas its deficiency reduces the control of certain extracellular and fungal infections, its overproduction can constitute the pathogenic basis of a number of immune-mediated diseases. Although the efficacy of the therapeutic blockade of this cytokine has been confirmed in several diseases, it is also important to be aware of its involvement in other clinical circumstances. In this review article, we describe the role of IL-17A in the pathogenesis of some of the diseases with which it is linked, such as psoriasis, inflammatory bowel disease and uveitis, as well as the risk of infections associated with its blockade or its genetic deficiency.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La interleucina 17A (IL-17A) es una citocina producida por un subtipo de linfocitos T colaboradores (Th17) y otras células del sistema inmune, con efectos pleiotrópicos en múltiples estirpes celulares¹. Además de jugar un papel importante en la defensa frente a patógenos extracelulares y hongos, también participa en el desarrollo y cronicidad de trastornos inflamatorios. Mientras que su deficiencia produce una reducción en el control de infecciones extracelulares y

fúngicas, su sobreproducción puede constituir la base patogénica de varias enfermedades crónicas inflamatorias, como la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, la psoriasis, la uveítis y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹.

La IL-17A puede actuar de forma conjunta con otras citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-1 β , IL-22, interferón gamma (IFN- γ) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), conduciendo a la producción de mediadores inflamatorios como la IL-6 e IL-8¹⁻⁴. Este fenómeno de sinergia entre la IL-17A y el TNF α , con su correspondiente bloqueo, constituye la base de la mayoría de las terapias biológicas actuales⁵. De hecho,

Correo electrónico: rubenque7@yahoo.es.

la combinación de inhibidores de IL-17A y TNF α ha mostrado una mayor eficacia sobre el control de la inflamación que las monoterapias con cualquiera de estos en el tratamiento de la artritis en modelos murinos⁶.

En este artículo de revisión se describe el papel que desempeña la IL-17A en la patogenia de algunas de las enfermedades con las que está relacionada, como la psoriasis, la EII y la uveítis, así como el riesgo de infecciones asociado al bloqueo o al déficit genético de esta citocina.

Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inmunológica de la piel que se manifiesta en forma de placas sobreelevadas eritematosas bien diferenciadas⁷. Estas placas son el resultado de una inflamación crónica y una acumulación de células del sistema inmune en los distintos estratos de la piel. Así, los principales rasgos histológicos de una piel psoriásica son la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos, angiogénesis dérmica e infiltración de células dendríticas, linfocitos Th17, linfocitos T citotóxicos (Tc17), neutrófilos, monocitos y macrófagos⁸. Se han detectado varios loci y genes vinculados a un mayor riesgo de psoriasis⁷. El mayor determinante genético para esta patología está en el locus cromosómico *PSORS1*. Dentro de este locus, el gen que se asocia principalmente a la psoriasis vulgaris es el *HLA-C*, concretamente su variante alélica *HLA-Cw*0602*⁹. Otros polimorfismos que incrementan el riesgo de la patología son el del receptor de la IL-23 (*IL-23R*), *IL-12B*, *ZNF131*, *CDKAL1*, *PTPN22*, *LCE3B/3C* y el clúster de los genes que codifican para la IL-4 e IL-13⁷. Se trata de genes vinculados a la función barrera de la piel y al control de las respuestas de la inmunidad innata y adquirida.

El desencadenante inicial de la psoriasis parece ser una combinación de factores genéticos y ambientales que alteran el comportamiento de los queratinocitos. Se ha podido demostrar que estos producen el péptido antimicrobiano LL37 (catelicidina), el cual puede

llegar a formar complejos con el ADN del huésped. Este complejo es reconocido por células dendríticas plasmocitoides que producen IFN- α ^{7,10}. Este proceso explicaría cómo el ADN del huésped se convierte en un estímulo proinflamatorio que rompe la tolerancia inmunológica en la piel psoriásica, donde el proceso se mantiene y cronifica en presencia de un exceso de IL-17¹¹.

El IFN- α producido por las células dendríticas plasmocitoides, junto con otras citocinas del sistema inmune innato (IL-1 β , IL-6 y TNF α), activa las células dendríticas mieloides. Estas células se dirigen a los ganglios linfáticos donde inducen la diferenciación de linfocitos T vírgenes en linfocitos Th1 (mediante IL-12) y linfocitos Th17 (mediante IL-23). Estos linfocitos T efectores se dirigen de nuevo a la piel donde secretan TNF α e IFN- γ por las Th1, e IL-17A, IL-17F e IL-22 por las Th17. Estas citocinas actúan sobre los queratinocitos e inducen la expresión de quimiocinas (IL-8, CXCL9-11, CXCL20 y CCL20), péptidos antimicrobianos (LL37, β -defensina-2, S100A7 [psoriasina], S100A8/9 [calprotectina]) y citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF α), cerrando en suma un proceso de retroalimentación positivo⁷. La figura 1 ilustra un esquema de este proceso patogénico. Se ha comprobado que tanto la IL-17A como la IL-22 desregulan la producción de péptidos antimicrobianos en la piel, lo que podría causar un mayor número de infecciones en la piel psoriásica, aportando de esta manera una fuente extra de estímulos antigénicos al alterar la microbiota cutánea¹².

Teniendo en cuenta todas las moléculas que participan en la patogenia de la psoriasis, los principales tratamientos desarrollados hasta ahora se han dirigido a bloquear o inhibir algunas de estas citocinas. Así, dentro de las terapias biológicas con indicación en psoriasis destacan las siguientes: infliximab y adalimumab son anticuerpos monoclonales que se unen o bloquean el TNF α ; etanercept es una proteína de fusión que se une y bloquea el TNF α , y ustekinumab es un anticuerpo monoclonal que se une y bloquea la IL-12 y la IL-23⁷. Por último, están los anticuerpos monoclonales que se unen y bloquean específicamente la IL-17A, como secukinumab e ixekizu-

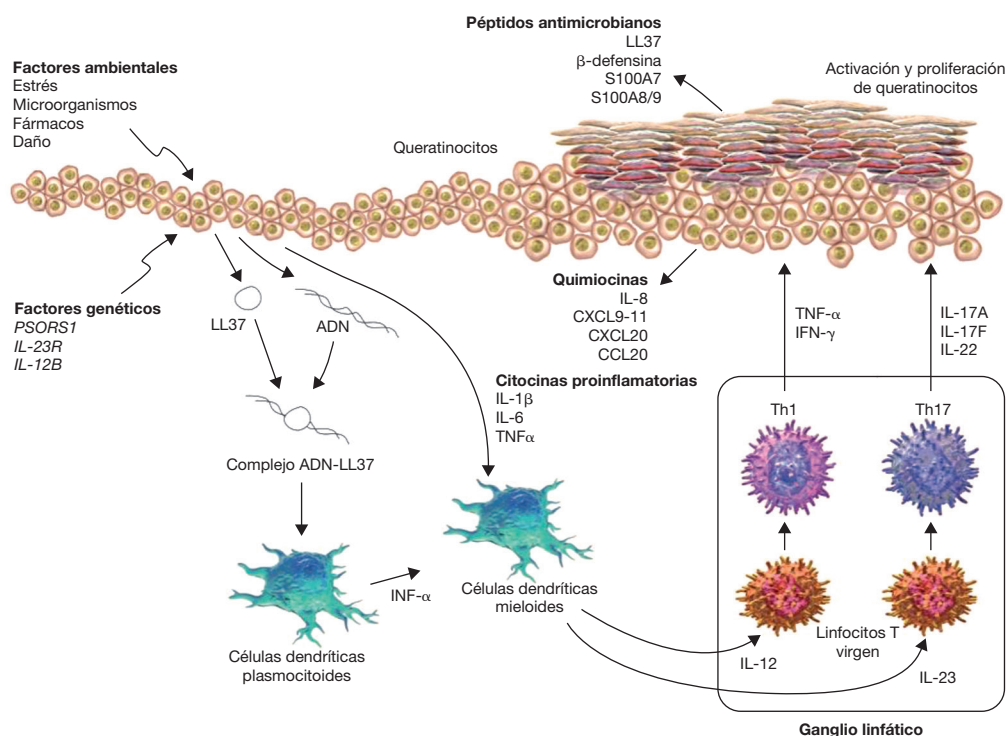


Figura 1. Células y mediadores que participan en la psoriasis. IFN: interferón; IL: interleucina; Th1 y 17: linfocitos T colaboradores de tipos 1 y 17; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa.

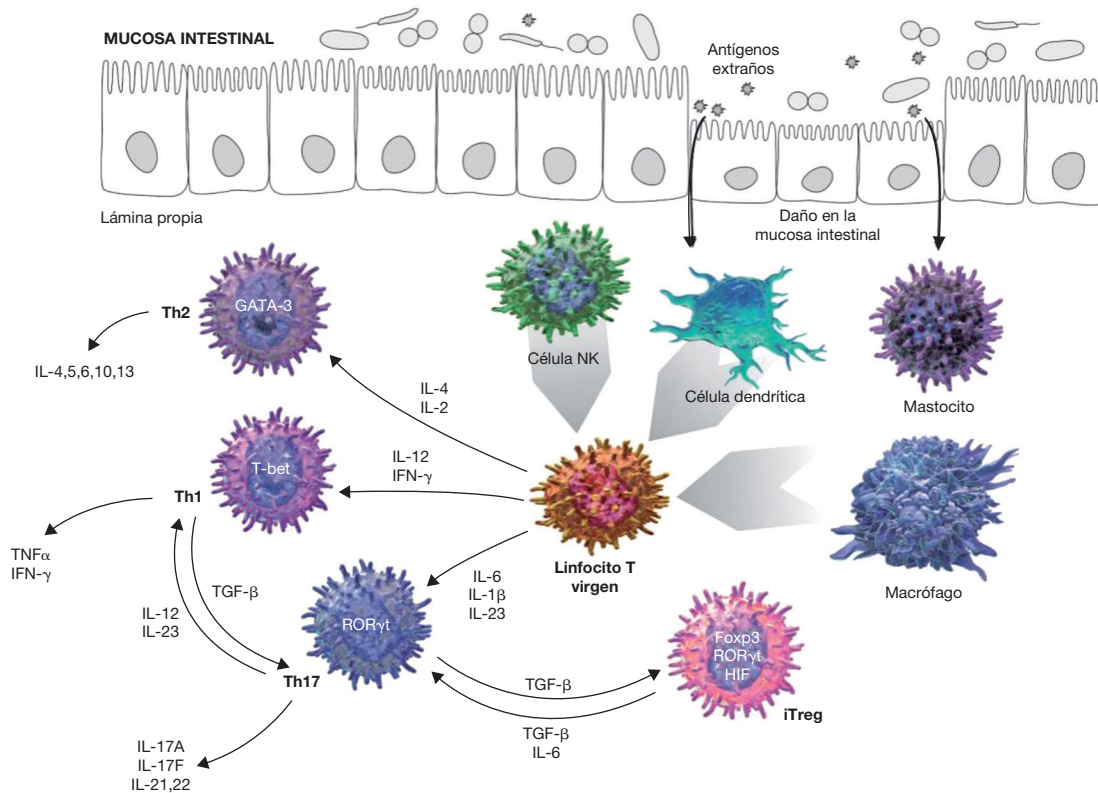


Figura 2. Células y mediadores que participan en la enfermedad inflamatoria intestinal. IFN: interferón; IL: interleucina; iTreg: linfocitos T reguladores inducidos; NK: *natural killer*; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa; TGF- β : factor de crecimiento tumoral beta; Th1 y 2: linfocitos T colaboradores de tipos 1 y 2.

La mucosa intestinal está poblada por un gran número de microorganismos. En individuos sanos existe un equilibrio entre la microbiota, el epitelio intestinal y las células del sistema inmune. Cuando ese equilibrio se rompe, antígenos extraños atraviesan la mucosa intestinal y son captados por varias células del sistema inmune, incluyendo las llamadas células presentadoras de antígeno. Estas células presentan el antígeno extraño a los linfocitos T vírgenes, y según las citocinas secretadas estos evolucionarán a un tipo u otro de células. Los linfocitos Th1 surgen por acción de la IL-12 e IFN- γ y son capaces de secretar TNF α e IFN- γ ; los linfocitos Th2 surgen por acción de la IL-2 e IL-4 y secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, y los linfocitos Th17 surgen por acción de las citocinas IL-6, IL-1 β e IL-23 y secretan IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Todas estas citocinas secretadas generarán una respuesta inflamatoria, si bien la señalización dominante en enfermedad inflamatoria intestinal es la Th1/Th17. A su vez, los linfocitos Th17 pueden evolucionar a Th1 en función de si hay TGF- β (se mantienen como Th17) o IL-12 e IL-23 (cambian a Th1). Por otro lado, los linfocitos Th17 en presencia de TGF- β , pero en ausencia de IL-6, evolucionan a iTreg.

mab¹³⁻¹⁵. Brodalumab es un anticuerpo que se une a la subunidad IL-17RA del receptor de la IL-17A y otras citocinas de la familia IL-17, impidiendo su función^{16,17}. Todos ellos han mostrado su eficacia, tolerabilidad y seguridad en el tratamiento de la psoriasis.

Enfermedad inflamatoria intestinal

La EII es un conjunto de afecciones inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, que incluye principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Se caracteriza por una inflamación de la mucosa intestinal que conduce a la destrucción de la lámina propia, con complicaciones como perforaciones y fistulas. Se ha puesto de manifiesto que la inflamación intestinal en la CU se debe a una alteración de los mecanismos funcionales de barrera epitelial. Sin embargo, la patogénesis de la EC está más vinculada a respuestas inmunes aberrantes, sobre todo de la inmunidad innata¹⁸. A diferencia de la CU, la EC puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, aunque el segmento más afectado es el íleon terminal. Con menos frecuencia también puede estar afectado el tracto digestivo superior como el esófago, el estómago y el duodeno¹⁹⁻²¹.

Aunque aún no se conoce con claridad la patogenia de esta patología, se cree que en ella puede jugar un papel importante la activación crónica y anómala de una cascada de señales inmunológicas e inflamatorias frente a componentes desconocidos de la microflora luminal en individuos genéticamente susceptibles²² (fig. 2). De hecho, se ha propuesto que una alteración en la composición de la flora

microbiana puede ser la responsable del cambio de una respuesta tolerogénica, habitual en individuos sanos, a una respuesta inmunológica potencialmente patogénica, presente en pacientes con EII²³.

Tradicionalmente se creía que la EII estaba mediada principalmente por linfocitos Th1 y Th2. Mientras que la EC se asociaba a un predominio de IL-12 e IFN- γ en la mucosa intestinal, citocinas relacionadas con los linfocitos Th1, la CU se ha asociado a un incremento en la expresión de IL-5 e IL-13, más relacionadas con respuestas Th2^{24,25}. Actualmente se sabe que los linfocitos Th17 juegan un papel importante en ambas condiciones²². Se ha comprobado que el intestino de los pacientes afectados por la EII contiene una elevada infiltración de linfocitos Th17 que producen grandes cantidades de IL-17A e IL-17F, así como de otras citocinas como la IL-21, IL-22, IL-23 e IL-26, las cuales generan y amplifican el proceso inflamatorio promocionando la respuesta de las células Th1 y Th17^{22,26-29}. Aun así, existen estudios en los que el incremento en la IL-17, en respuesta a IL-23, solo se produce en la CU, mientras que en la EC se produce un incremento de IFN- γ ³⁰.

La contribución de la IL-17A en esta patología aún no está del todo clara. Mientras que la producción de IL-17A se ha asociado a la inflamación del intestino en unos estudios, en otros se le ha asignado un papel protector^{31,32}. Por un lado está claro el efecto patogénico promovido por las células Th17 en la inflamación intestinal, cuyo número se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad^{33,34}. Sin embargo, diversos estudios en modelos de colitis han mostrado que la inhibición de la IL-17A conduce a una exacerbación de la inflama-

ción intestinal³⁵. Se ha sugerido que el papel protector de la IL-17A se debe a que facilita las uniones estrechas, induciendo la expresión de claudinas en el epitelio intestinal, y estimula la producción de mucina, incrementando de esta forma la barrera mucosa³⁶. Este efecto protector de la IL-17A no se ha visto en la IL-17F, cuya deficiencia no conduce a un incremento de síntomas inflamatorios intestinales, aunque sí se ha identificado con la IL-17C^{37,38}. El efecto diferencial de las citocinas producidas por los linfocitos Th17 en la patogenia de la EII es muy posible que se deba a su relativa abundancia, fenómeno que podría explicarse por la plasticidad de estas células.

La plasticidad funcional de los linfocitos Th17 hacia linfocitos Th1 y linfocitos T reguladores inducidos (iTreg) es una característica importante de estas células. Esta plasticidad sería la responsable de las distintas funciones biológicas atribuidas a los linfocitos Th17 en la inflamación intestinal. Por un lado, algunas células Th17 son capaces de secretar a la vez IL-17 e IFN- γ , actuando como si se trataran de células Th1³⁹. Se sabe que los linfocitos Th17 requieren del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) para expresar de forma prolongada IL-17A e IL-17F. Sin embargo, en ausencia del TGF- β , tanto la IL-23 como la IL-12 pueden suprimir la producción de IL-17 e incrementar la de IFN- γ ⁴⁰. Se ha sugerido que la capacidad de los linfocitos Th17 de evolucionar hacia Th1 puede ser un mecanismo para prevenir inmunopatologías graves^{22,40,41}. Por ello, los compuestos que interfirieran tanto con la actividad de Th1 como de Th17 podrían ser útiles para controlar más adecuadamente la inflamación de la mucosa en la EII.

Por otro lado, se ha visto que el desarrollo de las células Th17 e iTreg está relacionado a modo de un equilibrio en el que también participa el TGF- β . Mientras el TGF- β promueve el desarrollo de linfocitos iTreg en tejidos periféricos, en presencia de la IL-6 se favorece el desarrollo de Th17⁴². Mientras que los linfocitos Th17 se encargan de defender al huésped de microorganismos que invaden a través del epitelio, los linfocitos iTreg controlan el exceso de respuesta de los linfocitos T que podría dañar los tejidos del huésped^{42,43}. Se ha comprobado que la inflamación local en pacientes con EII conduce a una mayor conversión de linfocitos iTreg en Th17⁴⁴.

Dado el papel que desempeñan los linfocitos Th17 y la IL-17 en la EII, se han propuesto varias estrategias de tratamiento. Unas van encaminadas a bloquear la diferenciación y amplificación de las células Th17, como por ejemplo, mediante el bloqueo de citocinas implicadas en el proceso, como la IL-21 o la IL-23, o incluso bloqueando el receptor de la IL-21^{45,46}. Otra estrategia implica la inhibición de factores de transcripción específicos de los linfocitos Th17, como ROR γ t y STAT3^{22,47}, o incluso la reducción de respuestas tanto de las células Th1 como de Th17, incrementando las de iTreg⁴⁸. Finalmente, una tercera estrategia consiste en la inhibición de las citocinas expresadas por los linfocitos Th17, como la IL-17A y la IL-17F. Esta última estrategia ha mostrado ciertas controversias, puesto que secukinumab, un anticuerpo dirigido frente a IL-17A, no ha conseguido obtener un beneficio clínico en comparación con el placebo en el tratamiento de pacientes con EC⁴⁹. Por ello, los estudios actuales van dirigidos a la inhibición conjunta de la IL-17A y la IL-17F⁵⁰. Vidofludimus es un fármaco que ha demostrado reducir la expresión de la IL-17A y la IL-17F, así como del IFN- γ , demostrando su eficacia, seguridad y tolerabilidad en el tratamiento de pacientes con EII⁵¹. Por otra parte, la inhibición de la subunidad IL-17RA con brodalumab se ha asociado a un empeoramiento significativo de la EC en pacientes tratados, en comparación con los que reciben el placebo. IL-17RA es una subunidad compartida por los receptores de la IL-17A, IL-17F, IL-17C e IL-17E (o IL-25). A la IL-17E se le ha atribuido un rol distinto al de la IL-17A e IL-17F en la EII y en otras enfermedades inmunomediadas. Esta citocina promueve el reclutamiento de eosinófilos y la respuesta de las células Th2 y Th9. Por otro lado, la IL-17E suprime la respuesta de las células Th1 y Th17. La IL-17E, la cual se expresa en células epiteliales y macrófagos de pacientes con EII, mejoró los signos de esta patología reduciendo la producción del IFN- γ en varios modelos

animales con CU^{52,53}. Este rol modulador de Th1 y Th17 por parte de la IL-17E podría explicar los efectos observados con brodalumab en sus ensayos.

Uveítis

La uveítis autoinmune es un proceso inflamatorio intraocular causado por una pérdida de tolerancia frente a los antígenos oculares. Es considerada una de las principales causas de ceguera en el mundo⁵⁴. En función de su localización, puede ser anterior, intermedia, posterior y difusa (panuveítis). La uveítis anterior es la más frecuente y la que tiene mejor pronóstico. Con frecuencia está asociada a espondiloartropatías⁵⁴. Por el contrario, el resto de uveítis son generalmente idiopáticas y, a menudo, requieren terapia inmunosupresora⁵⁵.

La IL-17A juega un papel en esta patología. De hecho, sus valores son elevados en pacientes con uveítis⁵⁶. Un estudio evaluó la influencia del locus *IL-17A* en la susceptibilidad a uveítis no anteriores, concretamente en una población de pacientes con panuveítis. Para ello analizó 5 polimorfismos de ese gen⁵⁷. Los resultados del estudio evidenciaron de forma clara el papel del gen de la IL-17A como un factor de riesgo para la panuveítis. De hecho, algunos de los polimorfismos analizados están relacionados con otras patologías inflamatorias como la EII o la artritis reumatoide, lo que resalta una vez más la importancia de esta citocina en la patogenia de las enfermedades inmunomediadas.

Aunque la etiología de la uveítis no se conoce del todo, varios modelos experimentales de uveítis autoinmune han sugerido que tanto la proteína de unión a interfectorreceptores retinoides como el antígeno retiniano soluble podrían actuar como autoantígenos que iniciasen la respuesta inflamatoria, al menos en ratones⁵⁸. Aun así, aunque se conoce el papel proinflamatorio y patogénico de los linfocitos Th17, aún se desconoce el mecanismo por el que se genera la uveítis autoinmune. Es más, las citocinas inflamatorias producidas por estas células (IL-17 e IL-22) podrían tanto promover como inhibir el desarrollo de esta enfermedad⁵⁸.

Un estudio en ratones ha mostrado que el empleo de agentes bloqueadores de la IL-17A disminuye la gravedad de la uveítis autoinmune en estos animales⁵⁹. Aun así, la eficacia de esta estrategia en humanos no está del todo clara. Mientras que un estudio llevado a cabo con secukinumab en el tratamiento de uveítis no infecciosa consiguió mostrar la eficacia y seguridad de este inhibidor de IL-17A, otro estudio no consiguió demostrarlas^{60,61}. Tal como indicaron los autores del trabajo, una posible explicación a estos datos contradictorios es que este tratamiento solo es efectivo en determinados tipos de uveítis.

Importancia de la IL-17 en la defensa frente a infecciones

A pesar de que la IL-17 puede producir efectos inflamatorios indeseados cuando está en exceso, también puede proteger al huésped frente a bacterias extracelulares e infecciones fúngicas en mucosas y epitelios. Para controlar la infección, la IL-17 induce la expresión y producción de citocinas hematopoyéticas y proinflamatorias por parte de células estromales, así como distintos péptidos con acciones antibacterianas en mucosas y epitelios⁶². Gracias a citocinas hematopoyéticas, como el G-CSF, se incrementa el número de neutrófilos, y gracias a citocinas proinflamatorias, como la IL-8, se facilita su migración⁶². La IL-17 también induce la formación de quimioatrayentes para linfocitos, células dendríticas y monocitos. De hecho, CCL20 es una importante quimiocina que atrae a linfocitos Th17 hacia sitios de inflamación y de respuestas tolerogénicas⁶³.

Experimentos realizados en ratones han puesto de manifiesto la importancia que tiene la IL-17 en la eliminación de bacterias como *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, así como de hongos como *Candida albicans*⁶⁴⁻⁶⁶. La sobreexpresión de esta citocina facilita la eliminación de estos microorganismos, y su deficiencia incrementa la susceptibilidad a estas infecciones. De hecho, se ha comprobado

que la administración exógena de IL-17A a ratones deficientes en IL-23 e IL-17A facilitó la eliminación de hongos⁶⁷. Por el contrario, la administración de anticuerpos frente a IL-17A e IL-17F incrementó la susceptibilidad a candidiasis⁶⁸. Sin embargo, si solo eran tratados con 1 de los 2 anticuerpos, la susceptibilidad era menor.

En humanos, también se ha comprobado el efecto de la deficiencia en linfocitos Th17 e IL-17. Esto se ha visto en pacientes con el síndrome de hiperinmunoglobulinemia E, causado por una mutación en el gen *STAT3*, el cual produce un déficit en el número de linfocitos Th17, una reducción en la expresión de la IL-17 y una activación de linfocitos Th2. Estos pacientes sufren de infecciones graves por *S. aureus* y *C. albicans*⁶⁹. Otras situaciones asociadas a una baja producción de IL-17 que conducen a una mayor susceptibilidad a candidiasis mucocutánea en humanos son las deficiencias genéticas en IL-17F, IL-17RA, IL-17RC, IL-12Rβ1, ACT1 y RORC⁶⁹⁻⁷¹. Además, también se han detectado autoanticuerpos frente a IL-17A, IL-17F e IL-22 en pacientes con el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 y con deficiencia en el regulador autoinmune (AIRE), lo que hace que estos pacientes tengan una alta susceptibilidad a candidiasis mucocutánea^{72,73}. La deficiencia de IL-17RA o de ACT1, además de producir infecciones por *C. albicans*, también ha sido el origen de infecciones en la piel por *S. aureus*^{70,74}. Al contrario que todas las mutaciones deletéreas comentadas, existe una mutación que produce una ganancia de función de STAT1. Como consecuencia de ella, se incrementa la transcripción de IFN-α/β, IFN-γ e IL-27, los cuales son inhibidores de la función de los linfocitos Th17, disminuyéndose la producción de IL-17. Esta mutación incremental de STAT1 se ha asociado no solo con la aparición de candidiasis mucocutáneas sino también con una amplia variedad de infecciones por hongos, bacterias e incluso virus⁷⁵.

En contraste con el papel protector que ejerce la IL-17A frente a bacterias y hongos, la sobreproducción de IL-17A está implicada en la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias, como las descritas en apartados anteriores. Para el tratamiento de estas patologías, es lógico el empleo de fármacos que reduzcan su actividad o su producción. Secukinumab e ixekizumab son anticuerpos dirigidos frente a la IL-17A, y brodalumab es un anticuerpo dirigido frente a IL-17RA. Aunque estos fármacos han demostrado su eficacia y tolera-

bilidad en el tratamiento de diversas patologías inflamatorias, no están exentos de las consecuencias que produce disminuir los valores o la función de la IL-17A, concretamente en cuanto a infecciones por *C. albicans* (tabla 1). No obstante, con lo que se sabe hasta ahora, la relación entre el riesgo y el beneficio es favorable a los inhibidores de la IL-17A. Así, todos los casos de candidiasis detectados en los ensayos con estos agentes han sido leves o moderados, sin carácter sistémico, y fáciles de tratar con el tratamiento antifúngico de referencia¹³⁻¹⁷.

Conclusiones

La IL-17A ha demostrado tener 2 papeles importantes: uno patogénico y otro protector. Por un lado, la sobreexpresión de esta citocina juega un papel importante en el desarrollo de patologías inflamatorias, como la psoriasis, la EII y la uveítis. Sin embargo, en el caso de la EII, su contribución patogénica no es del todo clara y parece depender de la plasticidad funcional de las células Th17 en el contexto de la homeostasis de la mucosa intestinal. Así, se ha sugerido un papel dual de IL-17A en la EII, con roles que pueden ser favorecedores de la actividad de la enfermedad como de protección de la mucosa intestinal.

Por otro lado, la IL-17A interviene en la defensa del organismo frente a patógenos extracelulares y hongos. La inhibición de esta citocina por los tratamientos empleados para hacer frente a las patologías inflamatorias, así como su ausencia debida a deficiencias genéticas, se han asociado a un incremento en la susceptibilidad a infecciones por bacterias, hongos y virus.

Todo ello plantea la necesidad de mantener un equilibrio entre la actividad protectora frente a patógenos y la actividad tolerogénica para evitar inmunopatologías graves o daño a otros tejidos. La plasticidad funcional de los linfocitos Th17 abre una vía alternativa para el tratamiento de estas patologías, pues supone aprovechar terapéuticamente este aspecto de la biología de estas células.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 1

Porcentaje de pacientes afectados de psoriasis sometidos a tratamiento con anti-IL-17 que desarrollan infecciones

	Infección e infestación (a las 12 semanas)	Infección del tracto respiratorio superior (a las 12 semanas)	Infección por <i>Candida albicans</i> (a las 52 semanas)	Estudios
IXE cada 2 semanas	26	4	1,6	UNCONVER 2 y 3 ¹³
IXE cada 4 semanas	26	3	0,5	
ET	22	5	0,7	
SEC 300 mg	26,7-29,4	2,1-3,7	4,7	ERASURE y FIXTURE ¹⁴
SEC 150 mg	26,9-30,9	3,1-4,1	2,3	
ET	24,5	2,2	1,2	
SEC 300 mg	29,3 ^b		6,4	CLEAR ¹⁵
UST	25,3 ^b		1,6	
BRD 210 mg		5,3-5,4	5,2-5,7 ^a	AMAGINE 2 y 3 ¹⁶
BRD 140 mg		3,0-4,9		
UST		5,1-6,7	1,6-4,1	
BRD 210 mg		8,1	3,5 ^a	AMAGINE 1 ¹⁷
BRD 140 mg		8,2		

BRD: brodalumab; ET: etanercept; IXE: ixekizumab; SEC: secukinumab; UST: ustekinumab.

^aTodos los pacientes tratados con brodalumab.

^bResultados a las 16 semanas.

Bibliografía

1. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med.* 2016;22:230-41.
2. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010;129:311-21.
3. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synovial cells and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol.* 1998;161:409-14.
4. Zrioual S, Ecochard R, Tournadre A, Lenief V, Cazalis MA, Miossec P. Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synovial cells. *J Immunol.* 2009;182:3112-20.
5. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:763-76.
6. Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S, Galm M, Baum W, Kitson C, et al. Combined inhibition of tumor necrosis factor alpha and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:51-62.
7. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
8. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44:183-93.
9. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *J Invest Dermatol.* 1997;109:183-6.
10. Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol.* 1991;125:463-5.
11. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature.* 2007;449:564-9.
12. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005:273-9.
13. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, Van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-51.
14. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp KA, et al. Secukinumab in plaque psoriasis: results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38.
15. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanacloua F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:400-9.
16. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:1318-28.
17. Papp KA, Reich K, Paul C, Blauvelt A, Baran W, Bolduc C, et al. A prospective phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175:203-86.
18. Geremia A, Biancheri P, Allan P, Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13:3-10.
19. Bjornsson S, Johannsson JH. Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:31-8.
20. Decker GA, Loftus EV Jr, Pasha TM, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Crohn's disease of the esophagus: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:113-9.
21. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. An audit of gastroduodenal Crohn disease: clinicopathologic features and management. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:1019-24.
22. Galvez J. Role of Th17 cells in the pathogenesis of human IBD. *ISRN Inflamm.* 2014;2014:928461.
23. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, Van Eden W, et al. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:275-84.
24. Castellanos-Rubio A, Santin I, Irastorza I, Castañón L, Carlos Vitoria J, Ramón Bilbao J. TH17 (and TH1) signatures of intestinal biopsies of CD patients in response to gliadin. *Autoimmunity.* 2009;42:69-73.
25. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology.* 2005;129:550-64.
26. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003;52:65-70.
27. Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, Glas J, Stallhofer J, Tillack C, et al. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.H161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:437-45.
28. Bogaert S, Laukens D, Peeters H, Melis L, Olivier K, Boon N, et al. Differential mucosal expression of Th17-related genes between the inflamed colon and ileum of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Immunol.* 2010;11:61.
29. Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, et al. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest.* 2008;118:2269-80.
30. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008;57:1682-9.
31. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest.* 2006;116:1310-6.
32. Awasthi A, Kuchroo VK. IL-17A directly inhibits TH1 cells and thereby suppresses development of intestinal inflammation. *Nat Immunol.* 2009;10:568-70.
33. Jiang W, Su J, Zhang X, Cheng X, Zhou J, Shi R, et al. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Res.* 2014;63:943-50.
34. Sahin A, Calhan T, Cengiz M, Kahraman R, Aydin K, Ozdil K, et al. Serum interleukin 17 levels in patients with Crohn's disease: real life data. *Dis Markers.* 2014;2014:690853.
35. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol.* 2004;110:55-62.
36. Kinugasa T, Sakaguchi T, Gu X, Reinecker HC. Claudins regulate the intestinal barrier in response to immune mediators. *Gastroenterology.* 2000;118:1001-11.
37. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med.* 2008;205:1063-75.
38. Pappu R, Rutz S, Ouyang W. Regulation of epithelial immunity by IL-17 family cytokines. *Trends Immunol.* 2012;33:343-9.
39. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 2007;204:1849-61.
40. Lee YK, Turner H, Maynard CL, Oliver JR, Chen D, Elson CO, et al. Late developmental plasticity in the T helper 17 lineage. *Immunity.* 2009;30:92-107.
41. Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, Hornsby E, Li Y, Cua DJ, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol.* 2011;12:255-63.
42. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006;441:235-8.
43. Xu L, Kitani A, Fuss I, Strober W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4+CD25-Foxp3- T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta. *J Immunol.* 2007;178:6725-9.
44. Ueno A, Jijon H, Chan R, Ford K, Hirota K, Kaplan GG, et al. Increased prevalence of circulating novel IL-17 secreting Foxp3 expressing CD4+ T cells and defective suppressive function of circulating Foxp3+ regulatory cells support plasticity between Th17 and regulatory T cells in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2522-34.
45. Fina D, Sarra M, Fantini MC, Rizzo A, Caruso R, Caprioli F, et al. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology.* 2008;134:1038-48.
46. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519-28.
47. Klotz L, Burgdorf S, Dani I, Saijo K, Flossdorf J, Hucke S, et al. The nuclear receptor PPAR gamma selectively inhibits Th17 differentiation in a T cell-intrinsic fashion and suppresses CNS autoimmunity. *J Exp Med.* 2009;206:2079-89.
48. Chen QQ, Yan L, Wang CZ, Wang WH, Shi H, Su BB, et al. Mesenchymal stem cells alleviate TNBS-induced colitis by modulating inflammatory and autoimmune responses. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4702-17.
49. McLean LP, Cross RK, Shea-Donohue T. Combined blockade of IL-17A and IL-17F may prevent the development of experimental colitis. *Immunotherapy.* 2013;5:923-5.
50. Wedebeye Schmidt EG, Larsen HL, Kristensen NN, Poulsen SS, Lyng Pedersen AM, Claesson MH, et al. TH17 cell induction and effects of IL-17A and IL-17F blockade in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1567-76.
51. Herrlinger KR, Diculescu M, Fellermann K, Hartmann H, Howaldt S, Nikolov R, et al. Efficacy, safety and tolerability of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease: the ENTRANCE study. *J Crohns Colitis.* 2013;7:636-43.
52. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011;34:149-62.
53. Sharma J, Balakrishnan L, Datta KK, Sahasrabudde NA, Khan AA, Sahu A, et al. A knowledgebase resource for interleukin-17 family mediated signaling. *J Cell Commun Signal.* 2015;9:291-6.
54. Selmi C. Diagnosis and classification of autoimmune uveitis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:591-4.
55. Larson T, Nussenblatt RB, Sen HN. Emerging drugs for uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2011;16:309-22.
56. Jawad S, Liu B, Agron E, Nussenblatt RB, Sen HN. Elevated serum levels of interleukin-17A in uveitis patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2013;21:434-9.
57. Mucientes A, Márquez A, Cordero-Coma M, Martín-Villa JM, Gorroño-Echebarría MB, Blanco R, et al. Specific association of IL17A genetic variants with panuveitis. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:566-70.
58. Sun D, Liang D, Kaplan HJ, Shao H. The role of Th17-associated cytokines in the pathogenesis of experimental autoimmune uveitis (EAU). *Cytokine.* 2015;74:76-80.
59. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, Mahdi RM, Clarke GL, Nussenblatt RB, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med.* 2007;13:711-8.
60. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2:52ra72.
61. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120:777-87.

62. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med.* 1996;183:2593-603.
63. Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *J Immunol.* 2001;167:6015-20.
64. Ye P, Garvey PB, Zhang P, Nelson S, Bagby G, Summer WR, et al. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2001;25:335-40.
65. Cho JS, Pietras EM, Garcia NC, Ramos RI, Farzam DM, Monroe HR, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *J Clin Invest.* 2010;120:1762-73.
66. Conti HR, Shen F, Nayyar N, Stocum E, Sun JN, Lindemann MJ, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med.* 2009;206:299-311.
67. Kagami S, Rizzo HL, Kurtz SE, Miller LS, Blauvelt A. IL-23 and IL-17A, but not IL-12 and IL-22, are required for optimal skin host defense against *Candida albicans*. *J Immunol.* 2010;185:5453-62.
68. Gladiator A, Wangler N, Trautwein-Weidner K, LeibundGut-Landmann S. Cutting edge: IL-17-secreting innate lymphoid cells are essential for host defense against fungal infection. *J Immunol.* 2013;190:521-5.
69. De Beaucoudrey L, Puel A, Filipe-Santos O, Cobat A, Ghandil P, Chrabieh M, et al. Mutations in STAT3 and IL12RB1 impair the development of human IL-17-producing T cells. *J Exp Med.* 2008;205:1543-50.
70. Puel A, Cypowij S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science.* 2011;332:65-8.
71. Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbuch D, Lagos M, et al. Immunodeficiencies. Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science.* 2015;349:606-13.
72. Puel A, Doffinger R, Natividad A, Chrabieh M, Barcenas-Morales G, Picard C, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med.* 2010;207:291-7.
73. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med.* 2010;207:299-308.
74. Boisson B, Wang C, Pedergrana V, Wu L, Cypowij S, Rybojad M, et al. An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity.* 2013;39:676-86.
75. Ling Y, Puel A. IL-17 and infections. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105 Suppl 1:34-40.